【参考２】

食品に含まれるグリシドール及びその脂肪酸エステルに関する知見

２０１５年３月

食品安全委員会

Ⅰ．評価対象物質の概要

１．評価の経緯等

2009 年、厚生労働省は、高濃度にジアシルグリセロール（DAG）を含む食用油（以下「DAG 油」という。）に 3-クロロプロパン 1,2 ジオール（3-MCPD）脂肪酸エステルが含まれる可能性があるとの知見を得て、DAG 油の製造に責任を有する企業（以下「DAG 油製造業者」という。）に調査を指示した。DAG 油製造業者から、3-MCPD 脂肪酸エステルとされた物質はグリシドール脂肪酸エステルであった可能性が高いとの分析結果報告を得て、2009 年 7 月 21 日、厚生労働省は、本報告について、「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、厚生労働省は、グリシドール脂肪酸エステル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、DAG 油製造業者から、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）。さらに、2010 年 8 月 26 日の第 345 回食品安全委員会において、厚生労働省は、DAG 油製造業者による体内動態試験の結果を報告した（参照 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、厚生労働省による信頼性の確認を受けたものであるとされている。

一方、海外においては、2009 年 3 月、BfR が、2009 年 1 月に独国内で食用精製植物油からグリシドール脂肪酸エステル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が消化管内で全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ばく

露と発がんリスクに係る用量との MOE が、目安とされる 10,000 を下回ることがあるとした。BfR は、食用油中のグリシドール脂肪酸エステルのリスク管理においては、ALARA の原則に従って含有量の低減に努めるべきであると指摘している。（参照 21）

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 ppm[4]）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 ppm[5]）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ものであるとしている。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）へと方法を変更したが、グリシドール脂肪酸エステル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が低減される可能性が示唆されたとした（参照 4）。2011 年 8 月、DAG 油製造業者は、ラボスケールの検討であるが、従来の脱臭工程に改良を加えることにより、DAG 油中のグリシドール脂肪酸エステル含有量を一般食用油と同等レベルにまで低減することが可能となった旨報告している（参照 37）。DAG 油製造業者は、この改良された処理について、一般食用油中のグリシドール脂肪酸エステルも低減させる可能性があると報告している（参照 38）。

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を含んでいたことが明らかにされている。その他の食用油としては、「こめ油」（米ぬか油）、「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）全てから、グリシドール脂肪酸エステルが検出されている。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 ppm[6]）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 39）。「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を全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

[4] 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。
[5] DAG 油製造業者により、LC/MS-SIM により定量されている。
[6] 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。

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すると、0.046、0.048 及び 0.053 ppm となる。

一方、農林水産省は、平成 24～25 年度に「食品の安全性に関する有害化学物質のサーベイランス・モニタリング中期計画（平成 23～27 年度）」及び「食品の安全性に関する有害化学物質のサーベイランス・モニタリング年次計画」に基づいて、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食品中の含有実態を調査した。

具体的には、平成 24 年度には、国内の含有実態を把握するため食用植物油脂を対象に予備調査を実施した。グリシドール脂肪酸エステルは、直接分析法と間接分析法の両方で濃度を測定した。

平成 25 年度には、3-MCPD 脂肪酸エステル及びグリシドール脂肪酸エステルについて、食用植物油脂に加え油脂含有率の高い食品（バター、マーガリン、ショートニング、ラード又は魚油 [7]を主成分とする食品及び調製粉乳等（乳児用調製乳、フォローアップミルク及び特殊用途育児用粉乳））を対象に含有実態を調査した（製品が重複しないよう購入。食用植物油脂について一部ロットの異なる同一製品を含む）。間接分析法によるグリシドール脂肪酸エステル濃度の測定結果は、表 11-1 及び 11-2 のとおり。（参照 40）

[7] 精製魚油を主成分とするソフトカプセルタイプの食品（いわゆる健康食品）で、精製魚油以外の油脂や食品を混合していないもの。

表 11-1. 食用植物油脂中のグリシドール脂肪酸エステル（グリシドール相当）濃度の概要 [8]

(mg/kg)

食用植物油脂の種類 [9]	試料点数	定量限界未満の点数	最小値	最大値	平均値			中央値
					LB[10]	MB[11]	UB[12]	
食用植物油脂	119	57	<0.3	6.8	0.9	0.9	1.0	0.3
アブラヤシ油	5	0	0.8	2.0	1.2	1.2	1.2	1.2
あまに油	1	1	<0.3	<0.3	0	0	0.1	-
オリーブ油	10	8	<0.3	1.6	0.2	0.2	0.3	-
エキストラバージンオリーブ油	5	5	<0.3	<0.3	0	0	0.1	-
ピュアオリーブ油	5	3	<0.3	1.6	0.4	0.4	0.4	-
ココヤシ油	3	3	<0.3	<0.3	0	0.1	0.2	-
ごま油	30	28	<0.3	1.1	0.1	0.2	0.3	-
未精製油	20	19	<0.3	0.9	0	0.2	0.3	-
精製油	10	9	<0.3	1.1	0.1	0.2	0.3	-
こめ油	24	0	1.0	6.8	2.9	2.9	2.9	2.3
サフラワー油(紅花油)	4	3	<0.3	0.3	0.1	0.2	0.2	-
大豆油	3	3	<0.3	<0.3	0	0.1	0.2	-
とうもろこし油	12	1	<0.3	1.6	1.0	1.0	1.0	1.1
なたね油	8	6	<0.3	0.6	0.1	0.2	0.2	-
未精製油	4	4	<0.3	<0.3	0	0	0.1	-
精製油	4	2	<0.3	0.6	0.2	0.3	0.3	-
ひまわり油	7	4	<0.3	0.3	0.1	0.2	0.2	-
未精製油	4	4	<0.3	<0.3	0	0.1	0.1	-
精製油	3	0	<0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ぶどう種子油	4	0	0.5	2.1	1.2	1.2	1.2	1.2
その他	8	0	0.3	3.9	1.1	1.1	1.1	0.7

[8] 検出限界=0.08mg/kg、定量限界＝0.3mg/kg

[9] こめ油、アブラヤシ油、ココヤシ油は、それぞれ食料需給表の米ぬか油、パーム油、やし油に相当。

[10] LB：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

[11] MB：検出限界未満の濃度を検出限界の 1/2 として算出し、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

[12] UB：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

表 11-2. 油脂の含有率が高い他の食品等に含まれるグリシドール脂肪酸エステル（遊離したグリシドール）濃度の概要 [13]

（mg/kg 食品中の濃度）

	試料点数	最小値	最大値	平均値			中央値
				LB	MB	UB	
バター	5	<0.05	<0.05	0	0.01	0.02	-
マーガリン	15	0.12	0.91	0.50	0.50	0.50	0.44
ショートニング	3	0.7	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0
ラード	3	<0.06	0.07	0.04	0.05	0.06	0.06
魚油を主成分とする食品	4	0.12	0.34	0.23	0.23	0.23	0.22
調製粉乳等	21	<0.02	0.11	0.04	0.04	0.04	0.04
乳児用調製粉乳	8	<0.02	0.07	0.04	0.04	0.05	0.05
フォローアップミルク	6	0.02	0.07	0.04	0.04	0.04	0.03
特殊用途育児用粉乳	7	0.02	0.11	0.04	0.04	0.04	0.03

（参考） 油脂の含有率が高い他の食品等から抽出した油脂に含まれるグリシドール脂肪酸エステル（遊離したグリシドール）濃度の概要 [14]

（mg/kg 油脂当たりの濃度）

	試料点数	定量限界未満の点数	最小値	最大値	平均値			中央値
					LB	MB	UB	
バター	5	5	<0.06	<0.06	0	0.02	0.03	-
マーガリン	15	0	0.14	1.1	0.60	0.60	0.60	0.52
ショートニング	3	0	0.7	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0
ラード	3	1	<0.06	0.07	0.04	0.05	0.06	0.06
魚油を主成分とする食品	4	0	0.12	0.34	0.23	0.23	0.23	0.22
調製粉乳等	21	1	<0.06	0.53	0.19	0.19	0.19	0.18
乳児用調製粉乳	8	1	<0.06	0.27	0.16	0.16	0.16	0.18
フォローアップミルク	6	0	0.08	0.40	0.20	0.20	0.20	0.18
特殊用途育児用粉乳	7	0	0.11	0.53	0.21	0.21	0.21	0.18

米国食品医薬品庁は、2013 年に、家庭用及び業務用の食用油並びに油脂 116 種の試料中のグリシドール脂肪酸エステル量について液体クロマトグラフィータンデム型質量分析計（LC-MS/MS）を使用して測定した結果を発表している。それによると、グリシドール脂肪酸エステルの濃度は、精製食用油では、LOQ（定量下限）以下から 10.5 ppm までの範囲であった。最も高濃度であったのは、精製パーム油及びパームオレインであった（表 12）（参照 41）。

[13] 油脂中の濃度に各試料の油脂含有率を乗じて、食品中の濃度を算出。

[14] 検出限界=0.03mg/kg、定量限界＝0.06mg/kg

表 12. グリシドール脂肪酸エステルの存在量

食用油及び油脂	*n*	範囲、平均値							
		グリシドールラウリン酸エステル	グリシドールミリスチン酸エステル	グリシドールパルミチン酸エステル	グリシドールリノレン酸エステル	グリシドールリノール酸エステル	グリシドールオレイン酸エステル	グリシドールステアリン酸エステル	脂肪酸と結合したグリシドールの総量
アーモンド油（未精製）	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
アーモンド油	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.137	<LOQ	0.030
バター（未精製）	4	<LOQ–0.096, 0.045	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ–0.028, 0.013
なたね油	7	<LOQ	<LOQ	<LOQ–0.057, 0.016	<LOQ–0.18, 0.082	0.18–0.55, 0.33	0.56–1.48, 0.83	<LOQ	0.18–0.48, 0.28
ヤシ油（未精製）	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ヤシ油	7	<LOQ–1.40, 0.67	<LOQ–0.988, 0.53	<LOQ–1.35, 0.57	<LOQ	<LOQ–0.99, 0.31	0.11–2.46, 0.93	0.051–0.68, 0.27	0.034–1.71, 0.80
コーン油	9	<LOQ	<LOQ	<LOQ–0.64, 0.30	<LOQ–0.12, 0.030	0.33–4.05, 1.78	019–2.15, 0.96	<LOQ–0.11, 0.024	0.15–1.57, 0.68
綿実油	2	<LOQ	<LOQ	0.24–0.31, 0.27	0.064–0.091, 0.077	0.89–0.99, 0.94	0.88–0.94, 0.91	0.049–0.061, 0.055	0.47–0.53, 0.50
エクストラバージンオリーブ油（未精製）	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
亜麻仁油	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ぶどう種油	3	<LOQ	<LOQ	0.074–0.68, 0.28	<LOQ–0.082, 0.027	0.37–10.4, 3.72	0.17–2.1, 0.97	<LOQ–0.52, 0.17	0.14–3.02, 1.14
ヘンプ油（未精製）	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
マカダミアナッツ油（未精製）	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
混合食用油	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ–4.28, 0.98	<LOQ–0.11, 0.073	0.31–2.39, 0.89	0.20–9.47, 2.41	<LOQ–0.61, 0.15	0.19–3.78, 1.01
オリーブ油	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ–0.41, 0.18	<LOQ	<LOQ–0.70, 0.30	0.22–2.94, 1.49	<LOQ–0.94, 0.20	0.048–1.10, 0.48
パーム油（未精製）	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

食用油及び油脂	*n*	範囲、平均値							
		グリシドールラウリン酸エステル	グリシドールミリスチン酸エステル	グリシドールパルミチン酸エステル	グリシドールリノレン酸エステル	グリシドールリノール酸エステル	グリシドールオレイン酸エステル	グリシドールステアリン酸エステル	脂肪酸と結合したグリシドールの総量
パーム油	14	<LOQ–0.054, 0.004	<LOQ–0.25, 0.062	0.084–13.3, 4.09	<LOQ–0.25, 0.066	0.21–8.95, 2.42	0.78–22.5, 8.42	<LOQ–1.65, 0.57	0.33–10.52, 3.50
パーム核油	2	0.14–0.46, 0.30	0.14–0.29, 0.22	0.22–0.46, 0.34	<LOQ	0.13–0.13, 0.13	0.88–1.24, 1.06	0.12–0.17, 0.15	0.38–0.65, 0.52
パームオレイン	5	<LOQ–0.15, 0.029	<LOQ–0.13, 0.10	1.41–9.92, 6.96	<LOQ–0.25, 0.15	1.36–5.28, 3.80	5.30–25.2, 14.82	0.39–1.69, 1.06	1.88–9.53, 6.03
パームステアリン	1	<LOQ	0.073	2.78	0.10	2.67	10.2	0.26	3.58
ピーナッツ油（未精製）	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ピーナツ油	3	<LOQ	<LOQ	0.13–0.17, 0.15	<LOQ	0.50–0.76, 0.59	1.35–1.60, 1.45	<LOQ–0.055, 0.018	0.44–0.57, 0.49
カボチャ種油	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
紅花油	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ–0.12, 0.023	<LOQ	0.16–0.60, 0.33	0.070–1.52, 0.78	<LOQ	0.065–0.44, 0.25
ごま油（未精製）	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ–0.11, 0.036	<LOQ	<LOQ–0.53, 0.18	<LOQ–0.35, 0.13	<LOQ	<LOQ–0.22, 0.077
ショートニング	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ–0.77, 0.38	<LOQ–0.21, 0.07	0.19–1.98, 0.89	0.11–0.54, 0.32	<LOQ–1.13, 0.44	0.12–1.03, 0.46
大豆油	6	<LOQ	<LOQ	<LOQ–0.13, 0.072	<LOQ–0.95, 0.21	0.064–1.25, 0.65	<LOQ–0.37, 0.19	<LOQ–0.080, 0.023	0.014–0.50, 0.25
ひまわり油（未精製）	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ひまわり油	4	<LOQ	<LOQ	<LOQ–0.12, 0.057	<LOQ	<LOQ–1.36, 0.53	0.053–3.45, 1.17	<LOQ–0.065, 0.031	0.012–0.90, 0.39
植物性食用油脂	6	<LOQ	<LOQ	0.088–0.33, 0.22	<LOQ	<LOQ–0.32, 0.19	0.054–0.72, 0.32	<LOQ–0.058, 0.027	0.033–0.31, 0.17
クルミ油	1	<LOQ	<LOQ	0.17	0.35	1.74	0.43	<LOQ	0.59

注：[a]濃度は全て mg/kg (ppm) で示す。
LOQ は定量下限。

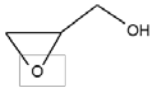
３．評価対象等

DAG 油及びその他の食用油並びにそれらを含有する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については、食品中の含有実態の詳細について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、食品安全委員会としては、「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、食品に含まれるグリシドール及びその脂肪酸エステル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、食品に含まれるグリシドール[15]及びその脂肪酸エステルを評価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。

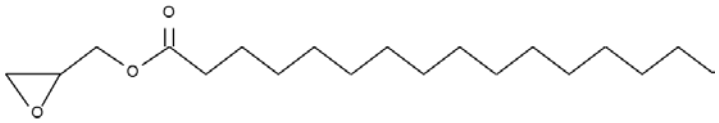
（１）グリシドール

英名：Oxiranemethanol、Glycidol
CAS 登録番号：556-52-5
分子式：$C_3H_6O_2$
分子量：74.08
構造式：



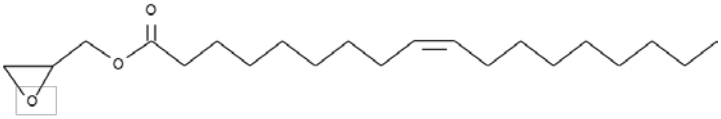
（２）グリシドールパルミチン酸エステル

英名：Glycidyl palmitate
CAS 登録番号：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 登録番号：5431-33-4
分子式：$C_{21}H_{38}O_3$
分子量：338.52
構造式：



[15] 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。

（４）グリシドールリノール酸エステル

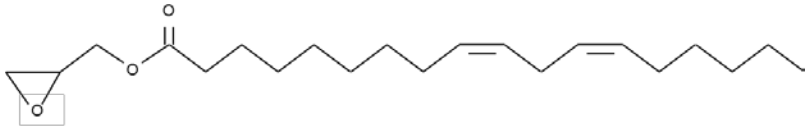
英名：Glycidyl linoleate

CAS 登録番号：24305-63-3

分子式：$C_{21}H_{36}O_3$

分子量：336.51

構造式：



（５）グリシドールリノレン酸エステル

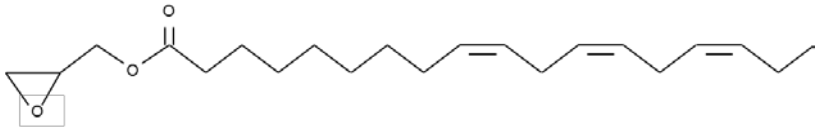
英名：Glycidyl linolenate

CAS 登録番号：51554-07-5

分子式：$C_{21}H_{34}O_3$

分子量：334.49

構造式：



Ⅱ．安全性に係る知見の概要

１．体内動態

グリシドール又はその脂肪酸エステル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 vitro* 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）吸収

厚生労働省による信頼性の確認を受けた DAG 油製造業者委託試験報告（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（純度 100%）（75 mg/kg 体重[16]）を単回強制経口投与（胃内挿管）し、投与の 5、15 若しくは 30 分後又は 1、2、4、8 若しくは 24 時間後にエーテル麻酔下で開腹し、腹部大動脈から全血を採取して、その血漿中のグリシドールリノール酸エステル及びグリシドールを測定する試験が実施されている。その結果、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/mL[17]）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/mL[18]）未満になった

[16] 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量として、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ばく露量（373 ppm（2009 年 7 月 DAG 油製造業者報告）のグリシドール脂肪酸エステルが含まれた DAG 油を 1 日に 10 g 摂取した場合（10 g×373 ppm÷50kg = 74.6 μg/kg 体重/日））の約 4,600 倍に相当するとされている。

[17] 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。

[18] 溶媒・固相抽出～GC/MS-SIM により採取・定量されている。

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 13）。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 42）

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 18）

表 13. 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 42）

	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、厚生労働省による信頼性の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 14 のとおりであったとされている。すなわち、ラットにグリシドールリノール酸エステル 9.33 mg/kg 体重を投与したときの投与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は 0.430 µg/mL であったのに対し、カニクイザルに、より高用量（22.4 mg/kg 体重）のグリシドールリノール酸エステルを投与しても、投与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は定量下限値（0.050 µg/mL[19]）未満と、ラットのそれを下回ったとされている。また、ラットにグリシドール 2.05 mg/kg 体重を投与したときの投与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は 0.530 µg/mL であったのに対し、カニクイザルに、より高用量（4.92 mg/kg 体重）のグリシドールを投与しても、投与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は 0.160 µg/mL と、それを下回ったとされている。この結果から、DAG 油製造業者は、カニクイザルにおける血中移行性は、ラットにおけるそれとは異なるとしている。（参照 20、43）

[19] ATD～GC/MS-SIM により採取・定量されている。

表 14. 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 43）

動物種	倍率[20]	リノール酸エステル投与群			グリシドール投与群		
		用量 (mg/Kg 体重)	測定時点		用量 (mg/Kg 体重)	測定時点	
			投与 15 分後	投与 30 分後		投与 15 分後	投与 30 分後
ラット	×1	0.0746	<0.050	<0.050	−	−	−
	×5	0.373	<0.050	<0.050	−	−	−
	×25	1.87	0.050	0.090	0.410	0.110	0.050
	×125	9.33	0.340	0.430	2.05	0.490	0.530
サル	×100	7.46	<0.050	<0.050	1.64	<0.050	<0.050
	×300	22.4	<0.050	<0.050	4.92	0.140	0.160

さらに、DAG 油製造業者（2010d）による別の独自研究として、(i) 7 週齢の SD ラット（各群各時点雄 3 匹）にグリシドールリノール酸エステル（96.3%）（2.24、7.46、22.4 mg/kg 体重）若しくはグリシドール（100.0%）（0.492、1.64、4.92 mg/kg 体重）を、又は(ii) 3～5 歳のカニクイザル（各群雄 3 匹）にグリシドールリノール酸エステル（2.24、7.46、22.4、341 mg/kg 体重）若しくはグリシドール（0.492、1.64、4.92、75 mg/kg 体重）を、それぞれ単回強制経口投与（胃内挿管）し、(i) ラットについては投与 5、15 及び 30 分後並びに 1、2、4、8 及び 24 時間後、(ii)サルについては投与前、投与 5、15 及び 30 分後並びに 1、2、4、8、24、48、72 及び 96 時間後の血漿中のグリシドールを測定する試験が実施され、その結果は表 15 及び表 16 のとおりであったとされている。すなわち、推定される一日使用量の 100 倍のグリシドールリノール酸エステル又はグリシドールを投与したとき、ラットでは血漿中のグリシドールが検出されたが、カニクイザルでは定量下限値（0.2 μg/mL[21]）未満であったとされている。また、推定される一日使用量の 4,600 倍のグリシドールリノール酸エステル又はグリシドールを投与したとき、ラット及びカニクイザルともに血漿中のグリシドールが検出されたが、いずれにおいても C_{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 44、45、46）

[20] 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ばく露量（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 摂取した場合のばく露量（10 g×373 ppm÷50kg = 74.6 μg/kg 体重/日））又はそれと等モル量のグリシドール量に対する用量の倍率。

[21] 溶媒・固相抽出～GC/MS-SIM により採取・定量されている。

表 15. 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 45）

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 [20]			倍率 [20]		
	×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 16. 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 46）

測定時点	リノール酸エステル投与群				グリシドール投与群			
	用量（mg/kg 体重）				用量（mg/kg 体重）			
	2.24	7.46	22.4	341	0.492	1.64	4.92	75
	倍率 [20]				倍率 [20]			
	×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 [22]）に、[1,3-^{14}C]グリシドール（37.5、75 mg/kg 体重）を、単回強制経口投与（胃内挿管）又は単回静脈内投与（尾部静脈）し、各群のうち 4 匹を投与 24 時間後、残る 4 匹を投与 72 時間後にと殺し、各臓器での残存量を測定する試験が行われている。その結果、投与 72 時間後及びその時点までの各臓器中からの放射能回収率は表 17 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 47）

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

表 17. [1,3-^{14}C]グリシドール単回経口・静脈内投与 72 時間後及びその時点までの試料中からの放射能回収率（対投与量%）（参照 47）

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 CO_2試料は投与後 48 時間のもの [22]。

評価対象のグリシドール又はその脂肪酸エステルに係るものではないので参考データであるが、Kondo ら（2003）の報告によれば、ラット腸管を反転し、1-MO（*sn*-1-モノオレオイルグリセロール）又はオレイン酸・グリセロールのミセル溶液（[1-^{14}C]リノール酸添加）中で 40 分間インキュベートした後、当該腸管の粘膜細胞中の DAG としての放射能合計に対する 1,3-DAG としての放射能の比は、1-MO 非存在下では 2.8%であったのに対し、1-MO 存在下では 39.6%であったとされている。Kondo らは、この結果は、1-位にオレイン酸がエステル結合したグリセロールが加水分解されることなく腸管粘膜細胞に取り込まれることを示唆するものであるとしている。（参照 48）

（２）分布

前述の Nomeir ら（1995）の試験において、投与 24 時間後及び 72 時間後の各種組織・器官中の放射能（[1,3-^{14}C]グリシドール換算 [23]）濃度は表 18 のとおりであったとされている。いずれの組織・器官においても、用量に応じて放射能濃度が増加していたとされている。放射能濃度は、血球、甲状腺、肝臓等で高く、脂肪組織、骨格筋等で低かったとされている。他方、放射能の量としては、骨格筋、皮膚、血球及び肝臓に多く分布し、それぞれからの放射能回収率（対投与量%）は 1～4%であったとされている。全組織・器官からの放射能回収率（対投与量%）は、投与 24 時間後で 9～12%、投与 72 時間後で 7～8%であったとされている（参照 47）。経口投与（37.5 mg/kg 体重）の場合、脂肪組織において、投与 72 時間後の放射能濃度が、投与 24 時間後のそれよりも高いという現象がみられている。静脈内投与の場合には、そうした現象が、脂肪組織（75 mg/kg 体重投与時）のほか、心臓、脾臓及び甲状腺（いずれも 37.5 mg/kg 体重投与時）で認められている。なお、本試験ではグリシドール（75 mg/kg 体重）単回経口投与 24 時間後の血漿中グリシドール換算濃度は平均 90.6 nmol/g-wet（6.7 µg/g-wet）とされているのに対し、前述の DAG 油製造業者委託試験報告（2010a）では 0.2 µg/mL とされている。この差は、Nomeir らの試験においては、代謝物を含めた全放射活性を用いてグリシドール濃度に換算していること [23]によるものと考えられた。

[23] 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-^{14}C]グリシドール相当量に換算している。したがって、当該値は、[1,3-^{14}C]グリシドール及びその代謝物の合計を表しているものと考えられる。

表 18. [1,3-^{14}C]グリシドール単回経口・静脈内投与 24、72 時間後の各種組織・器官中放射能（グリシドール換算 (23)）濃度（nmol/g-wet）（参照 47）

組織器官		経口投与		静脈内投与	
	測定時点	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
精嚢	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 49）

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 50）。このことから、ラットの肝臓におけるグリシドールの代謝は、エポキシドの加水分解よりも、主にグルタチオン抱合によってなされている可能性がある。

Jones & O'Brien（1980）によれば、雄 Wistar ラットに[^{36}Cl]生理食塩水（2 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 イオン及び[^{36}Cl]β-クロロ乳酸メチルエステルであったとされている。（参照 51）

前述の Nomeir ら（1995）の試験において、[1,3-^{14}C]グリシドールを経口投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）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（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、定量的には意義のあるものではないとしている。（参照 47）

Appel ら（2013）は、*in vivo* におけるグリシドール脂肪酸エステルからのグリシドールへの相対的生体利用効率を知るために、コーン油を溶液として等モル量のグリシドール脂肪酸エステルとグリシドールを、雄 Wistar ラットに経口摂取させる実験を行った。結果としては、両群において、血中のヘモグロビン付加体（diHOPrVal）は同等の定常レベルに達し、尿中排泄に関しても同等程度のジヒドロキシプロピルメルカプツール酸（ラットにおけるグリシドールの主たる尿中代謝産物）が尿中に検出された。また、雄 Wistar ラットに脂肪酸部位を[^{3}H] 、あるいはグリシドール部位を[^{14}C]で標識したグリシドールパルミチン酸エステルを経口投与した動物体内運命試験では、グリシドールパルミチン酸エステルが加水分解されグリシドールとして体内に存在することを示唆していた。以上より、得られた実験のデータから、現時点では、リスク評価を目的とする場合、グリシドール脂肪酸エステルが消化管において完全に加水分解すると推測され、ヒトのグリシドール脂肪酸エステルのばく露量は、等モル量のグリシドールのばく露とみなして評価を行うべきとしている。（参照 52）

評価対象の脂肪酸エステルに係るものではないので参考データであるが、Boogaard ら（1999）の報告によれば、各種濃度のグリシドール=2-エチル-2,5-ジメチルヘキサノアート（C10 脂肪酸エステル）を、*in vitro* で、ヒト、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、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。Boogaard らは、当該反応においては、*Km* の異な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生成反応速度を大きく上回ったとされている。（参照 53）

（４）排泄

前述の Nomeir ら（1995）の試験において、[1,3-^{14}C]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 17 及び表 19 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 47）

表 19. [1,3-^{14}C]グリシドール単回経口・静脈内投与後 24 時間試料中放射能回収率（対投与量%）（参照 47）

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

（５）付加体形成（参考）

エピクロロヒドリンからの職業ばく露のないヒト（非喫煙者）6 例から平常時に採取した血液の中のヘモグロビンの N-末端バリンを脱離すると、その一部（ヘモグロビン 1 g 当たり 2.1±1.1 pmol）が diHOPrVal であったとする報告がある（参照 54）。この付加体の形成は、グリシドールへのばく露による可能性も考えられるところ、Landin ら（2000）の報告によれば、標準飼料又はそれを油で揚げたものを、1 か月齢の SD ラット（各群雄 3 匹）に 72 日間与える試験、及び 1 か月齢の SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に 30 日間与える試験では、油で揚げた飼料を与えた群で N 末端が diHOPrVal となったヘモグロビンが有意に増加したとし、当該付加体を生成する可能性がある物質の一つとして、食餌由来のグリシドールを挙げている。Landin らは、この付加体について、体内における存在量はごく僅かであること等から、背景的な発がんの主たる要因とはなっていないとしている。（参照 55）

Honda ら（2011）の報告によれば、DAG 油を摂取したヒト 7 例（摂取群）及びそれを摂取していないヒト 6 例（非摂取群）の血中ヘモグロビンの N 末端の diHOPrVal について、Landin らの方法を一部改良し、GC-MS/MS を用いた測定が実施されている。その結果、diHOPrVal の平均血中濃度は摂取群で 3.5±1.9 pmol/g-グロブリン、非摂取群で 7.1±3.1 pmol/g-グロブリンであったとされている。以上より Honda らは、DAG 油を摂取してもグリシドールへのばく露量は増加しないと結論している。（参照 56）

また、Honda ら（2012）は、上記の結果を検証するために追加の 2 つの検証実験を行った。一つ目は、サンプルサイズを増やし（DAG 油を摂取したヒト 14 例（摂取群）及びそれを摂取していないヒト 42 例（非摂取群））、変数を調整するためにマッチド・ケース・コントロール研究（症例対照研究）を行っ

た。その結果、diHOPrVal の平均血中濃度は摂取群で 6.9 pmol/g-グロビン（95%信頼区間： 6.1-8.5）、非摂取群で 7.3 pmol/g-グロビン（95%信頼区間：4.9-9.0）であり、有意な差はなかったと報告している。また二つ目の実験では、摂取群 12 例の DAG 油の摂取中断の前後の diHOPrVal の濃度を比較したが、有意な差はなかった（摂取前 7.1±1.1 pmol/g-グロビン、摂取後 7.5±1.4 pmol/g-グロビン）と報告している。結論として、評価集団は限定的であるものの、DAG 油を日常的に摂取しているヒトにおいて、グリシドールのばく露の増加はないことが示唆されるとしている。（参照 57）

さらに、Honda ら（2014）は、グリシドールヘモグロビンアダクトがグリシドールばく露の指標になるか検証するために、diHOPrVal の形成と脱離の動態を *in vitro* とラット *in vivo* で実験した。その結果、グリシドールヘモグロビンアダクトとグリシドール投与量との間に定量的な相関があることを示した。（参照 58）

食品安全委員会は、ヒトにおける付加体形成に関する知見については、有意差はなく、摂取群の付加体量が非摂取群に比べて低い傾向があったことや、ヘモグロビン付加体と DNA 付加体の相関についての知見が得られていないことから、これらの知見を本評価に用いることは困難であると考え、参考とした。

体内動態のまとめ

リノール酸エステル以外の評価対象脂肪酸エステルに係る体内動態に関する試験成績を入手することはできなかったが、グリシドールと脂肪酸とのエステル結合の代謝（加水分解）において、脂肪酸がリノール酸である場合と、他の長鎖脂肪酸（パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸又はリノレン酸）である場合との間に大きな違いがあることを示唆する証拠は得られていない。ラットに経口投与されたグリシドール脂肪酸エステルは、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、等モル量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のグリシドールとしての血中移行性は、ラットよりも低いとする報告もあることから、グリシドール及びその脂肪酸エステルの血中移行性に種差が存在し、ラットが比較的高い動物種である可能性を否定することはできない。しかしながら、ヒトにおけるグリシドール及びその脂肪酸エステルの体内動態が、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、食品安全委員会としては、本評価において通例に従いラットに係る知見を基本に検討を行うことは現時点において妥当なものと判断した。

２．毒性

（１）遺伝毒性

①　DNA 損傷を指標とする試験

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 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 59）

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 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 60）

b．ほ乳類培養細胞を用いた UDS 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 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 61）

c．ほ乳類培養細胞を用いた SCE 試験

NTP（1990）の報告によれば、グリシドール（純度不詳）についての CHO を用いた SCE 試験（最高用量 0.15 mg/mL）では、代謝活性化系の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 62）

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 63）

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 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 64）

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 65）、Mamber ら（1984）（参照 66）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 66）、SOS 修復誘発性に係る試験の結果が von der Hude ら（1990）（参照 67）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．微生物を用いた復帰突然変異試験

（a）グリシドール

厚生労働省による信頼性の確認を受けた 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* WP2*uvr*A）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 WP2*uvr*A 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 68）

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 69）

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 62）

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 70）、Wade ら（1978）（参照 71）、Wade ら（1979）（参照 72）、De Flora ら（1979）（参照 73）、Thompson ら（1981）（参照 61）、Voogd ら（1981）（参照 74）、Mamber ら（1984）（参照 66）、Hussain（1984）（参照 75）、Claxton ら（1991）（参照 76）、JETOC（2005）（参照 77）及び Kim ら（2006）（参照 59）による報告がある。

（ｂ）グリシドール脂肪酸エステル

厚生労働省による信頼性の確認を受けた 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* WP2*uvr*A）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 TA100 及び TA1535 並びに代謝活性化系存在下の WP2*uvr*A 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 78）

ｂ．ショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異試験

NTP（1990）の報告によれば、グリシドール（純度不詳）は、ショウ

ジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）を用いた伴性劣性致死試験（注射法）（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ている。（参照 62）

Foureman ら（1994）の報告によれば、グリシドール（純度不詳）は、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 ppm）及び相互転座試験（給餌法）（用量 0、1,230 ppm）において、陽性の結果であったとされている。（参照 79）

c．ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験

NTP（1990）の報告によれば、グリシドール（純度不詳）についての L5178Y*tk* を用いた突然変異試験（最高用量 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結果であったとされている。（参照 62）

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 L5178Y*tk* を用いた突然変異試験（最高用量 0.25 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陽性の結果であったとされている。（参照 61）

Smith ら（1990）の報告によれば、グリシドール（純度 99%以上）についての V79 を用いた遺伝子突然変異試験（最高用量 0.002 mM）が実施されており、代謝活性化系非存在下で 6-TG 耐性を有する突然変異の頻度の増加がみられたとされている。（参照 80）

d．遺伝子突然変異を指標とするその他の試験

そのほか、グリシドール（純度不詳）についての微生物を用いた前進突然変異試験の結果が、Migliore ら（1982）（参照 81）により報告されている。

③ 染色体異常を指標とする試験

a．ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験

（a）グリシドール

厚生労働省による信頼性の確認を受けた DAG 油製造業者委託試験報告（2010b）によれば、グリシドール（純度 100%）についての CHL/IU を用いた染色体異常試験（短時間処理法及び連続処理法（24 時間及び 48 時間））（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 82）

NTP（1990）の報告によれば、グリシドール（純度不詳）についての CHO を用いた染色体異常試験（最高用量 0.1 mg/mL）が実施されており、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る。（参照 62）

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常試験の結果が、Norppa ら（1981）（参照 63）、JETOC（1996）（参照 83）により報告されている。

（ｂ）グリシドール脂肪酸エステル

厚生労働省による信頼性の確認を受けた DAG 油製造業者委託試験報告（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））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は認められなかったとされている。（参照 84）

ｂ．げっ歯類を用いた *in vivo* 染色体異常試験

Thompson & Hiles（1981）の報告によれば、ラットにグリシドール（純度不詳）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、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 85）

Thompson & Gibson（1984）の報告によれば、SD ラット（各群雌雄各 3 匹）にグリシドール（純度不詳）を経口投与（最高用量雄 730 mg/kg 体重、雌 600 mg/kg 体重）又は腹腔内投与（最高用量雄 340 mg/kg 体重、雌 200 mg/kg 体重）する *in vivo* 骨髄染色体異常試験が実施されており、経口投与では雌、腹腔内投与では雌雄で染色体異常誘発の増加が認められたとされている。（参照 86）

ｃ．ほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験

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 CHO-K1 を用いた *in vitro* 小核試験（最高用量 0.030 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陽性の結果であったとされている。（参照 59）

ｄ．げっ歯類を用いた小核試験

（ａ）グリシドール

厚生労働省による信頼性の確認を受けた DAG 油製造業者委託試験報告（2010c）によれば、8 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）にグリシドール（純度 100%）（最高用量 200 mg/kg 体重/日）を 2 日間強制経口投与（胃内挿管）する *in vivo* 骨髄小核試験が実施されており、結果は陰性であるとされている。（参照 87）

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* 骨髄小核試験が実施されており、150 mg/kg 体重/日投与群で MNPCE の弱い増加（対照群の約 3 倍）が認められたとされている。（参照 62）

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あるが、NTP（2007）の報告によれば、p16Ink4a/p19arfハプロ不全マウスにグリシドール（純度 95%超）（0、25、50、100 又は 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/日以上の投与群で 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 88）

（b）グリシドール脂肪酸エステル

厚生労働省による信頼性の確認を受けた 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* 骨髄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 89）

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 90）

以上の試験結果の概要は表 20 及び表 21 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全ての菌株で復帰突然変異を誘発した[24]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[25]。さらに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た染色体異常試験で、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[26]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。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

[24] TA100 及び TA1535（代謝活性化系非存在下・存在下）並びに WP2*uvr*A（代謝活性化系存在下）

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

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

ドールには弱いながら小核誘発性が認められたとされている。なお、グリシドール脂肪酸エステルについて若干の染色体架橋形成があったと報告されているが、腹腔内投与された動物の移植腫瘍周辺組織の染色体という特殊な条件下での結果であり、ヒトの健康に及ぼす影響について解釈することはできない。

以上を総合的に勘案すると、グリシドールについては、*in vitro* 試験で DNA 損傷、遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発する証拠があり、また、*in vivo* 試験においてもその染色体異常誘発性を完全には否定できていないものと考えられる。グリシドール脂肪酸エステルについては、*in vitro* 試験で遺伝子突然変異誘発性を示すが、その程度はグリシドールについてのそれを越えるものではない。また、*in vivo* での染色体異常誘発性の懸念は低いと考えられる。

表 20. 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
微生物を用いた DNA 修復試験	WP2, WP2*uvr*A CM611 WP67 WP100 W3110 p3478	MIC 2 mg/well MIC 2 mg/well MIC 0.43 mg/well MIC 0.86 mg/well MIC 0.054 mg/well MIC 0.86 mg/well MIC 0.43 mg/well	非存在下	陽性	McCarroll ら（1981） 参照 65
	WP2, WP100	10 mg/mL（spot）	非存在下	陽性	Mamber ら（1984） 参照 66
微生物を用いたインダクテスト	GY5027, GY4015	10 mg/mL（spot） 0.5 mg/plate	不詳 非存在下	陰性 陰性	Mamber ら（1984） 参照 66
微生物を用いた 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 67
コメットアッセイ	L5178Y	1.000～4.000 mg/mL 1.000～4.000 mg/mL	非存在下 存在下	増加 増加	Kim ら（2006） 参照 59
	CHO-K1	0.005～0.030 mg/mL	非存在下	増加	El Ramy ら（2007） 参照 60
ほ乳類培養細胞を用いた UDS 試験	WI38	0.000～0.006 mg/mL 0.000～0.003 mg/mL	非存在下 存在下	陰性 陽性	Thompson ら（1981） 参照 61
ほ乳類培養細胞を用いた SCE 試験	CHO	0.001～0.015 mg/mL 0.011～0.150 mg/mL	非存在下 存在下	陽性 陽性	NTP（1990） 参照 62
	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 63
	V79	0.046～0.37 mg/mL	非存在下	陽性	von der Hude ら（1991） 参照 64

試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
微生物を用いた復帰突然変異試験	TA98	0.313～5.000 mg/plate	非存在下	陽性	DAG 油製造業者委託試験報告（2009a）参照 68
		0.313～5.000 mg/plate	存在下	陽性	
	TA100	0.005～0.313 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.010～0.313 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1535	0.000～0.313 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.000～0.078 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1537	0.313～5.000 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.313～5.000 mg/plate	存在下	陰性	
	WP2*uvr*A	0.001～0.313 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.010～0.313 mg/plate	存在下	陽性	
	TA97	10 mg/plate 以下	非存在下	陽性	Canter ら（1986）参照 69
		10 mg/plate 以下	存在下（H 肝）[1]	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下（R 肝）	陽性	
	TA98	10 mg/plate 以下	非存在下	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下（H 肝）	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下（R 肝）	＊[2]	
	TA100	10 mg/plate 以下	非存在下	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下（H 肝）	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下（R 肝）	陽性	
	TA1535	10 mg/plate 以下	非存在下	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下（H 肝）	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下（R 肝）	陽性	
	TA1537	10 mg/plate 以下	非存在下	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下（H 肝）	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下（R 肝）	陽性	
	TA97	0.001～10 mg/plate	非存在下	陽性	NTP（1990）参照 62
		0.001～10 mg/plate	存在下（H 肝）	陽性	
		0.001～10 mg/plate	存在下（R 肝）	陽性	
	TA98	0.001～10 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001～10 mg/plate	存在下（H 肝）	陽性	
		0.001～10 mg/plate	存在下（R 肝）	陽性	
	TA100	0.001～10 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001～10 mg/plate	存在下（H 肝）	陽性	
		0.001～10 mg/plate	存在下（R 肝）	陽性	
	TA1535	0.001～10 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001～10 mg/plate	存在下（H 肝）	陽性	
		0.001～10 mg/plate	存在下（R 肝）	陽性	
	TA1537	0.100～10 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.100～10 mg/plate	存在下（H 肝）	陽性	
		0.100～10 mg/plate	存在下（R 肝）	＊[3]	
	TA100	不詳	非存在下	陽性	McCann ら（1975）参照 70
	TA1535	不詳	非存在下	陽性	
	TA100	0.2 mg/plate	非存在下	陽性	Wade ら（1978）参照 71
	TA1535	0.2 mg/plate	非存在下	陽性	
	TA98	0.02～10 mg/plate	非存在下	陰性	Wade ら（1979）参照 72
	TA100	0.02～10 mg/plate	非存在下	陽性	
	TA100	0.125～2.0 mg/plate	非存在下	陽性	De Flora ら（1979）参照 73
		0.125～2.0 mg/plate	存在下	陽性	
	TA100	0.021～5 mg/plate	非存在下	陽性	Thompson ら（1981）参照 61
		0.021～5 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1535	0.021～5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.021～5 mg/plate	存在下	陽性	
	Klebsiella pneumoniae	0.2～1 mM	非存在下	増加	Voogd ら（1981）参照 74
	TA100	10 mg/mL（spot）	不詳	陽性	Mamber ら（1984）参照 66
		0.5 mg/plate	非存在下	陽性	
	TA1535	10 mg/mL（spot）	不詳	陽性	
		0.5 mg/plate	非存在下	陽性	

試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
	Sd-4	10～100 mM	非存在下	増加	Hussain（1984） 参照 75
	TA100	0.025～0.500 mg/plate	非存在下	陽性	Claxton ら（1991） 参照 76
	TA98	0.001～5 mg/plate 0.156～5 mg/plate 0.001～5 mg/plate 0.156～5 mg/plate	非存在下 非存在下 存在下 存在下	陽性 陽性 陽性 陽性	JETOC（2005） 参照 77
	TA100	0.001～5 mg/plate 0.002～0.078 mg/plate 0.001～5 mg/plate 0.010～0.313 mg/plate	非存在下 非存在下 存在下 存在下	陽性 陽性 陽性 陽性	
	TA1535	0.001～5 mg/plate 0.000～0.005 mg/plate 0.001～5 mg/plate 0.000～0.005 mg/plate	非存在下 非存在下 存在下 存在下	陽性 陽性 陽性 陽性	
	TA1537	0.001～5 mg/plate 0.156～5 mg/plate 0.001～5 mg/plate 0.156～5 mg/plate	非存在下 非存在下 存在下 存在下	陽性 陽性 陰性 陰性	
	WP2*uvr*A	0.001～5 mg/plate 0.010～0.313 mg/plate 0.001～5 mg/plate 0.010～0.313 mg/plate	非存在下 非存在下 存在下 存在下	陽性 陽性 陽性 陽性	
	TA98	0.010～1.000 mg/plate 0.010～1.000 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	Kim ら（2006） 参照 59
	TA1535	0.010～1.000 mg/plate 0.010～1.000 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	
微生物を用いた前進突然変異試験	*Schizo-saccharomyces pombe*	0.01～10 mM	非存在下 存在下	増加 増加	Migliore ら（1982） 参照 81
ショウジョウバエを用いた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 62
	伴性劣性致死	1,230 ppm（給餌法）		陽性	Foureman ら（1994） 参照 79
	相互転座	1,230 ppm（注射法）		陽性	NTP（1990） 参照 62
	相互転座	1,230 ppm（給餌法）		陽性	Foureman ら（1994） 参照 79
ほ乳類培養細胞を用いた突然変異試験	L5178Y*tk*	0.313～30 nL/mL	非存在下	陽性	NTP（1990） 参照 62
	L5178Y*tk*	0.008～0.030 mg/mL 0.094～0.25 mg/mL	非存在下 存在下	陽性 陽性	Thompson ら（1981） 参照 61
	V79	0.002 mM	非存在下	増加	Smith ら（1990） 参照 80

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た染色体異常試験	CHL/IU	0.100～0.300 mg/mL 0.150～0.250 mg/mL 0.025～0.150 mg/mL 0.040～0.060 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	陽性 陽性 陽性 陽性	DAG 油製造業者委託試験報告（2010b） 参照 82
	CHO	0.013～0.100 mg/mL 0.199～0.401 mg/mL	非存在下 存在下	陽性 陽性	NTP（1990） 参照 62
	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 63
	CHL/IU	0.075～0.300 mg/mL 0.075～0.300 mg/mL 0.020～0.120 mg/mL 0.020～0.120 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	陽性 陽性 陽性 陽性	JETOC（1996） 参照 83
ほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験	CHO-K1	0.008～0.030 mg/mL 0.008～0.030 mg/mL	非存在下 存在下	陽性 陽性	Kim ら（2006） 参照 59
げっ歯類を用いた *in vivo* 染色体異常試験	ラット骨髄	0、226 mg/kg 体重/日、5 日間	経口投与	増加せず	Thompson & Hiles（1981） 参照 85
		0、145 mg/kg 体重/日、5 日間	腹腔内投与	増加せず	
	雄 SD ラット骨髄	0、650、700、730 mg/kg 体重	経口投与	増加せず	Thompson & Gibson（1984） 参照 86
	雌 SD ラット骨髄	0、460、540、600 mg/kg 体重	経口投与	増加	
	雄 SD ラット骨髄	0、290、320、340 mg/kg 体重	腹腔内投与	増加	
	雌 SD ラット骨髄	0、150、180、200 mg/kg 体重	腹腔内投与	増加	
げっ歯類を用いた小核試験	ICR マウス骨髄	0、50、100、200 mg/kg 体重/日、2 日間	経口投与	陰性 [4]	DAG 油製造業者委託試験報告(2010c) 参照 18、87
	$B6C3F_1$ 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 [5]	NTP（1990） 参照 62
	$p16^{Ink4a}$/$p19^{arf}$ 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 [6]	NTP（2007） 参照 88

註：

1). 「H 肝」とはハムスター肝臓由来の、「R 肝」とはラット肝臓由来の代謝活性化系存在下を意味する。

2). Canter ら（1986）の報告によれば、当該データは二つの試験機関において得られたものであり、ラット肝由来代謝活性化系存在下の TA98 については、一方の機関では陽性とされ、もう一方の機関では判定不能（equivocal）とされたとある。

3). NTP（1990）の報告によれば、当該データは二つの試験機関において試験を 2 回ずつ繰り返し得られたものであるが、ラット肝由来の代謝活性化系存在下の TA1537 については、一方の試験機関のみで実施され、1 回目が判定不能、2 回目は陽性とされたとある。

4). DAG 油製造業者委託試験報告（2010c）によれば、げっ歯類を用いた小核試験で、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。

5). 150 mg/kg 体重/日投与群で MNPCE の弱い増加（対照群の約 3 倍）が認められたとされている。

6). 投与 26 週以降の 100 mg/kg 体重/日以上の投与群で 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。

表 21. グリシドール脂肪酸エステル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 90
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 90
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
微生物を用いた復帰突然変異試験	TA98	0.039～1.250 mg/plate	非存在下	陰性	DAG 油製造業者委託試験報告（2009b）参照 78
		0.010～0.313 mg/plate	存在下	陰性	
	TA100	0.039～1.250 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.010～1.250 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1535	0.005～1.250 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.005～0.313 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1537	0.039～1.250 mg/plate	非存在下	陰性	
		0.010～0.313 mg/plate	存在下	陰性	
	WP2*uvr*A	0.156～5.000 mg/plate	非存在下	陰性	
		0.156～5.000 mg/plate	存在下	陽性	
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	CHL/IU	0.850～3.400 mg/mL	非存在下短時間	陰性	DAG 油製造業者委託試験報告（2009c）参照 84
		0.850～3.400 mg/mL	存在下　短時間	陰性	
		0.850～3.400 mg/mL	非存在下 24h	陰性	
		0.106～0.850 mg/mL	非存在下 48h	陰性	
げっ歯類を用いた小核試験	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 89

（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 LD_{50}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 86）

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 LD_{50}値は 420 mg/kg 体重であったとされている。（参照 85）

Weil ら（1963）の報告によれば、ラットにグリシドールオレイン酸エステル溶液（溶媒及び濃度は不詳）を単回経口投与したときの LD_{50}値は 3.35～3.69 g/kg 体重であったとされている。（参照 91）

（3）反復投与毒性

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

① ラットを用いた 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%[27]）（0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重/日）を 16 日間[28]にわたって強制経口投与（胃内挿管）する試験が行われている。その結果、600 mg/kg 体重/日投与群の全動物が投与期間中に死亡したとされている。体重については、投与最終日の 150 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 90%、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 79%であり、雌でも同様であったとされている。病理組織学的検査においては、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で、4/5 匹に精巣上体間質の浮腫及び変性、残る 1/5 匹に精巣の萎縮及び精巣上体の肉芽腫性炎症が認められたとされている。各群で認められた所見は表 22 のとおりである。（参照 62）

表 22. ラットを用いた 16 日間反復経口投与毒性試験で認められた所見

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

② ラットを用いた 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%[27]）（0、25、50、100、200、400 mg/kg 体重/日）を 13 週間（5 日/週）強制経口投与（胃内挿管）する試験が行われている。その結果、200 mg/kg 体重/日投与群の雄 3/10 匹及び雌 1/10 匹が試験終了前までに死亡し、400 mg/kg 体重/日投与群の全動物が投与第 2 週までに死亡したとされている。体重については、試験終了時点において、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 91%、雌で 94%、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 96%、雌で 93%、200 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 85%、雌で 89%であったとされている。精子の運動性（0～4 点の定性評価）については、対照群の 3.4 に対し、25 mg/kg 体重/日投与群で 3.0、100 mg/kg 体重/日投与群で 2.0、200 mg/kg 体重/日投与群で 0.2 と低値がみられたとされている。精巣上体尾部の精子数については、対照群と比べて、25 mg/kg 体重/日投与群で 64%、100 mg/kg 体重/日投与群で 30%、200 mg/kg 体重/日投与群で 4%と有意な減少が認められたとされている。病理組織学的検査においては、200 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄に精巣の変性/萎縮、200 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雄に小脳顆粒細胞層の壊死、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に腎尿細管上皮細胞の変性/壊死、400 mg/kg 体重/日投与群の雌に胸腺リンパ球壊死が認められたとされている。NTP は、200 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄でみられた死亡及び体重増加抑制並びに雌でみられた小脳顆粒細胞層の壊死等を基に、発がん性試験（後述）の用量を設定したとしている（参照 62）。食品安全委員会としては、200 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 400 mg/kg 体重/日投与

[27] 不純物のうち含有量 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%）及びメタノール（0.1%）であったとされている。

[28] 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。

群の雌雄に認められた延髄脱髄、200 mg/kg 体重/日投与群の雄に認められた小脳顆粒細胞層壊死並びに 400 mg/kg 体重/日投与群の雄に認められた胸腺リンパ球壊死についても被験物質の投与に関連した変化であると判断した。各群で認められた所見は表 23 のとおりである。

表 23. ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験で認められた所見

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

③ ラットを用いた経口発がん性試験（腫瘍性病変以外の所見）

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%[27]）（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。病理組織学的検査においては、雌雄で前胃の過角化症及び上皮異形成、脾臓の線維化等の非腫瘍性病変が被験物質の投与に関連して認められたとされている。各群で認められた所見は表 24 のとおりである。（参照 62）

表 24. ラットを用いた経口発がん性試験で認められた所見（腫瘍性病変を除く。）

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

④ マウスを用いた 16 日間反復経口投与毒性試験

NTP（1990）の報告によれば、8 週齢の $B6C3F_1$マウス（各群雌雄各 5 匹）にグリシドール（純度 94%[27]）（0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重/日）を 16 日間[28]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 mg/kg 体重/日投与群の雌で対照群の 93%、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で対照群の 92%であったとされている。病理組織学的検査においては、300 mg/kg 体重/日投与群の雌の全動物に視床及び延髄の脱髄が認められたとされている。各群で認められた所見は表 25 のとおりである。（参照 62）

表 25. マウスを用いた 16 日間反復経口投与毒性試験で認められた所見

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

⑤ マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

NTP（1990）の報告によれば、8 週齢の $B6C3F_1$マウス（各群雌雄各 10 匹）にグリシドール（純度 94%[27]）（0、19、38、75、150、300 mg/kg 体重/日）を 13 週間（5 日/週）強制経口投与（胃内挿管）する試験が行われている。その結果、150 mg/kg 体重/日投与群の雄 4/10 匹及び雌 3/10 匹が試験終了前までに死亡し、300 mg/kg 体重/日投与群の全動物が投与第 2 週までに死亡したとされている。体重については、試験終了時点において、19 mg/kg 体重/日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 mg/kg 体重/日投与群で 3.2、75 mg/kg 体重/日投与群で 2.8、150 mg/kg 体重/日投与群で 1.6 と低値がみられたとされている。精巣上体尾部の精子数については、対照群と比べて、75 mg/kg 体重/日投与群で対照群の 57%、150 mg/kg 体重/日投与群で 50%と有意な減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視床及び延髄の脱髄、300 mg/kg 体重/日投与群の雄において腎尿細管上皮細胞の肥大/変性が認められたとされている。NTP は、150 mg/kg 体重/日以上の投与群でみられた死亡並びに視床及び延髄の脱髄を基に、発がん性試験（後述）の用量を設定したとしている。各群で認められた所見は表 26 のとおりである。（参照 62）

表 26. マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験で認められた所見

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

⑥ マウスを用いた経口発がん性試験（腫瘍性病変以外の所見）

NTP（1990）の報告によれば、9 週齢の $B6C3F_1$マウス（各群雌雄各 50 匹）にグリシドール（純度 94%[20]）（0、25、50 mg/kg 体重/日）を 103 週間（5 日/週）強制経口投与（胃内挿管）する試験が行われている。その結果、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与第 101 週以降において、死亡動物数の有意な増加が認められたとされている。投与最終日までに生存した動物数は投与群 200 匹のうち 96 匹であったとされている。一般状態については、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。体重については、25 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与第 28 週以降、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与第 56 週以降において低値が認められたとされている。病理組織学的検査においては、雄で包皮腺及び腎臓の嚢胞といった非腫瘍性病変が被験物質の投与に関連して認められたとされている。各群で認められた所見は表 27 のとおりである。（参照 62）

表 27. マウスを用いた経口発がん性試験で認められた所見（腫瘍性病変を除く。）

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

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

（４）発がん性

グリシドール脂肪酸エステル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．ラットを用いた経口発がん性試験（再掲）

上述の NTP（1990）によるラットを用いた発がん性試験に関する報告によれば、精巣鞘膜・腹膜、乳腺、脳、口腔粘膜、前胃、小腸・大腸、皮膚、ジンバル腺、陰核腺及び甲状腺の腫瘍並びに単核球性白血病の発生率（表 28）の増加が認められたとされている。（参照 62）

表 28. NTP（1990）によるラット発がん性試験での腫瘍発生率（参照 62）

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

註：
1). ラットを用いた発がん性試験においては、投与期間中早期に死亡する動物が多かったことから、NTP は、各種腫瘍の発生率について、それぞれの腫瘍が初めて確認された時点での生存動物数をそれぞれの分母とし、"effective rate"として算出している（上段）。下段の括弧書の数値は投与開始時の動物数を分母とした"overall rate"である。
2). **太字**：各組織・器官雌雄各 3 群のいずれかで腫瘍が初めて確認された時点での生存動物数を分母として算出した発生率について行った Cochran-Armitage の傾向検定で有意（$p<0.05$）とされたもの。
3). ＊：各投与群について行った Fischer の正確検定で有意（$p<0.05$）とされたもの。

b．ラットを用いた吸入発がん性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データであるが、日本バイオアッセイ研究センター（2002）の報告によれば、F344 ラット（各群雌雄各 50 匹）にグリシドール（純度不詳）（0、3、10、30 ppm）を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させる試験が行われている。その結果、雄で鼻腔腫瘍のほか腹膜中皮腫、雌で鼻腔腫瘍のほか子宮内膜間質性肉腫の発生率の増加が認められたとされている。（参照 92）

c．マウスを用いた経口発がん性試験（再掲）

上述の NTP（1990）によるマウスを用いた発がん性試験に関する報告によれば、ハーダー腺、乳腺、前胃、子宮、皮下、皮膚、肝臓及び肺の腫瘍の発生率（表 29）の増加が認められたとされている。（参照 62）

表 29. NTP（1990）によるマウス発がん性試験での腫瘍発生率（参照 62）

組織器官	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	腺腫又は腺癌	**8/46**	**12/41**	**22/44***	**4/46**	**11/43***	**17/43***
乳腺	腺腫、線維腺腫又は腺癌				**2/50**	**6/50**	**15/50***
前胃	扁平上皮細胞乳頭腫又は扁平上皮細胞癌	**1/50**	**2/50**	**10/50***			
子宮	癌又は腺癌				0/50	3/50	3/50
皮下	肉腫又は線維肉腫				**0/50**	**3/50**	**9/50***
皮膚	乳頭腫又は癌	**0/50**	**0/50**	**4/50**	0/50	0/50	2/50
肝臓	腺腫又は癌	**24/50**	**31/50**	**35/50***			
肺	肺胞・細気管支腺腫又は肺胞・細気管支癌	13/50	11/50	21/50			

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

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 $B6C3F_1$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-クロロアリル）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 93）

d．マウスを用いた吸入発がん性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データであるが、日本バイオアッセイ研究センター（2002）の報告によれば、BDF1 マウス（各群雌雄各 50 匹）にグリシドール（純度不詳）（0、4、13、40 ppm）を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させる試験が行われている。その結果、雄で鼻腔腫瘍のほか皮下組織及び末梢神経の組織球性肉腫、雌で鼻腔腫瘍のほか子宮の組織球性肉腫及び乳腺癌の発生率の増加が認められたとされている。（参照 92）

e．遺伝子改変マウスを用いた経口発がん性試験（参考）

試験の詳細が明らかにされていないので参考データであるが、

Tennant ら（1999）の報告における引用によれば、グリシドールについての p53+/-（ヘテロ接合型）マウスを用いた発がん性試験（未公表）において陰性の結果であったとされている。（参照 94）

ｆ．遺伝子改変マウスを用いた経口発がん性試験（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あるが、NTP（2007）の報告によれば、$p16^{Ink4a}/p19^{arf}$ ハプロ不全マウス（各群雌雄各 15 匹）に、グリシドール（純度 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/日投与群の雄の肝臓で組織球性肉腫（後述）の浸潤及び髄外造血が認められたとされている。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/日投与群の雌に肺胞/細気管支の腺腫、100 mg/kg 体重/日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、特に雄の肺胞/細気管支の腺腫及び雌の前胃扁平上皮乳頭腫の発生率増加については、被験物質の投与に関連したものであるとしている。（参照 88）

ｇ．遺伝子改変マウスを用いた皮膚発がん性試験（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当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 個であったとされている。（参照 95）

ｈ．ハムスターを用いた経口発がん性試験

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）について、投与群にはグリシドール（純度 96%）約 100 mg/kg 体重/日を週 2 日 60 週間、対照群にはコーン油を 90 週間、経口投与（胃内挿管）し、動物が死亡・切迫殺されるまで飼育する試験が行われている。その結果、動物は 100 週までに死亡し、生存率及び非腫瘍性病変の頻度については、雌雄それぞれの対照群と投与群との間に明らかな差はみられなかったとされている。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有意な発生頻度ではないが多様な腫瘍が誘発された。一方、発生率の有意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 匹に認められており、Lijinsky & Kovatch は、ハムスターにおいては、ラットやマウスと比べると感受性は低いが、グリシドールに、弱いながら発がん性があると推察している。（参照 96）

食品安全委員会としても、ハムスターにおいてグリシドールに弱い発がん性があるものと判断した。

② グリシドール脂肪酸エステル

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た皮下投与発がん性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データであるが、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 97）

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た皮下投与発がん性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データであるが、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[29]、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）及び乳腺癌（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）、乳腺癌（3 匹）、子宮癌/肉腫（2 匹）及び皮膚癌（1 匹）が認められたとされている。なお、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、乳腺癌（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

[29] 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。

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）及び乳腺癌（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、投与群雌 12 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）、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 98）

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た皮下投与発がん性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データであるが、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 匹ずつ投与箇所に肉腫がみられたが、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 匹ずつ投与箇所に肉腫がみられたが、対照群（投与 6 か月後生存率 23/32[30]）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 3、1、3 匹であったとされている。

van Duuren らは、投与皮下における肉腫以外に、肺、乳腺など投与部位から離れた臓器に発生した腫瘍については、被験物質の発がん性を更に強調するものではないとしている。（参照 99）

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た皮下投与発がん性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データであるが、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

[30] 肺に腫瘍が認められた数匹を試験途中でと殺したとされている。

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 98）

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

（５）生殖発生毒性

グリシドール脂肪酸エステル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　ラットを用いた生殖毒性試験

Jackson ら（1970）の報告によれば、雄 Wistar ラット（各群 5 匹）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（各群匹数不詳）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 100）

②　ラットを用いた羊膜内投与発生毒性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データであるが、Slott & Hales（1985）の報告によれば、妊娠 13 日の SD ラット（対照群 18 匹、各投与群 5～7 匹）を開腹して着床部位の羊膜内に、0.9%塩化ナトリウム水溶液に溶解したグリシドール（純度不詳）（0、0.01、0.1、1 mg/胚）を単回注射し、

妊娠 20 日に胎児を検査する試験が行われている。その結果、吸収胚/胎児死亡率は、0.01 及び 1 mg/胚投与群で上昇したとされている。1 mg/胚投与群で生存胎児の 44%に奇形が認められたとされている。Slott & Hales は、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ことについて、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 101）

③ マウスを用いた発生毒性試験

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 匹が死亡又は瀕死状態となったため投与途中でと殺され、生存した母動物 25 匹のうち 2 匹に投与期間中運動失調がみられたとされている。また、発育不全胎児が、150 mg/kg 体重/日以下の投与群及び対照群では 1 匹ずつみられ、200 mg/kg 体重/日投与群では 15 匹の同腹児に認められたとされている。200 mg/kg 体重/日投与群で発育不全胎児のうち 6 匹に口蓋裂が認められたが、Marks らは、発育不全胎児にみられた知見であり、被験物質の投与によるものではないと考察している。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 102）

④ マウスを用いた吸入ばく露発生毒性試験（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（妊娠マウスは各群 23～31 匹）について、交配の 1、6、9 又は 25 時間後[31]にグリシドール（純度不詳）（0、250 mg/kg 体重）を単回吸入ばく露し、妊娠 17 日にと殺する試験が行われている。その結果、胎児生存率は、対照群（96.9%）に対し、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。この胚生存率の低下は、吸収胚及び妊娠後期の死亡の増加によるものとされている。生存胎児での異常（奇形及び変異）の発生率については、対照群（1.2%）に対し、交配 1 時間後投与群（12.1%）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 103、104）

⑤ マウスを用いた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）を単回腹腔内注射し、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と殺する繁殖インター

[31] 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。

バルを繰り返す[32]試験が行われている。その結果、雌 1 匹当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 105）

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

（６）免疫毒性

Guo ら（2000）の報告によれば、8～10 週齢の雌 B6C3F1 マウス（各群匹数不詳）にグリシドール（0、25、125、250 mg/kg 体重/日）を 14 日間強制経口投与（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。各群動物の一部について、投与 11 日目に T 細胞依存型抗原であるヒツジ赤血球を静注し、これに感作させ、15 日目に脾臓を摘出している。その細胞を用いたプラーク法によると、125 mg/kg 体重/日以上の投与群の脾臓において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/日以上の投与群で、ヤギ抗マウス IgM F(ab')2 フラグメント及び IL-4 に対する脾臓 B 細胞増殖応答の弱い減少がみられたが、LPS（B 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。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 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 匹から摘出した脾の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/日以上の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 匹から摘出した脾の細胞の CTL 活性を、P815 をターゲットとして測定したところ、いずれのエフェクター：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 匹から摘出した脾の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/日以上の投与群の B 細胞構成比、250 mg/kg 体重/日投与群の脾細胞総数、B 細胞数、CD4+T 細胞数及び 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。腹腔内から採取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）の存在下及び非存在下で B16F10 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

[32] 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。

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 1×10^5個の B16F10 を静脈内に投与し、その 12 日後にと殺した動物群の肺にみられた（転移）結節数は、125 mg/kg 体重/日以上の投与群で増加が認められ、250 mg/kg 体重/日投与群にみられた結節数の増加率は、別途陽性対照としてシクロホスファミド（50 mg/kg 体重/日）を投与し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 メラノーマ転移モデルに対する感受性の増加は恐らく NK 細胞及び B 細胞の活性の低下に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、更なる検討を要するとしている。（参照 106）

上記の報告で検討された範囲において、グリシドールは B6C3F1 マウスに対して免疫抑制作用を示したと考えられた。

（７）食品健康影響評価技術研究の結果（参考）

平成 22～24 年度にかけて、グリシドール脂肪酸エステルの反復投与毒性試験、遺伝毒性試験が実施された。その概要は、以下のとおりである。

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

グリシドール脂肪酸エステルの 0.03% Tween 80 添加飲料水投与において、グリシドールオレイン酸エステル及びグリシドールリノール酸エステルは、明らかな遺伝毒性を示さず、13 週間反復投与毒性試験において等モル濃度のグリシドールと比較して明らかな毒性は示さなかった。本試験から得られたグリシドール脂肪酸エステルのラットの血液中への移行量は、前述の Appel らの類似の研究に比べて著しく低かった。これは、Appel らの研究においては溶媒としてコーン油が使われていたのに対して、本研究では親水性の溶媒を用いていたこと等が結果の差異の原因と推察された。（参照 107）

３．一日摂取量の推計等

（１）油脂類からの摂取

2012 年の国民健康・栄養調査報告で報告されている「油脂類」の性別、年齢階層別の摂取量範囲（平均値±標準偏差）は、表 30 のとおりである（参照 108）。この「油脂類」[33]には、「植物性の油脂」、「バター」、「マーガリン」、「動物性油脂」[34]及び「その他の油脂」[35]が含まれている。表 30 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。

[33] マヨネーズ、ドレッシングは、「調味料・香辛料類」に分類されており、「油脂類」には含まれていない。
[34] 「動物性油脂」は、牛脂（ヘッド）及びラード（豚脂）からなる。
[35] 「その他の油脂」は、パーム油、パーム核油、やし油及びショートニングからなる。

表 30. 2012 年国民健康・栄養調査「油脂類」の摂取量

（g/人/日）

品目	性	総数	年齢階層								
			1-6	7-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 以上
油脂類	計	10.4 ±9.5	6.6 ±5.6	10.8 ±8.5	14.8 ±10.8	12.8 ±11.2	12.2 ±10.5	11.7 ±9.5	11.7 ±9.9	9.6 ±8.9	7.5 ±8.0
	男	11.5 ±10.2	6.9 ±5.8	11.2 ±9.0	16.6 ±11.0	14.4 ±12.3	13.8 ±11.8	13.3 ±10.5	12.6 ±10.0	10.6 ±9.6	8.0 ±8.3
	女	9.5 ±8.7	6.2 ±5.3	10.4 ±7.9	12.6 ±10.0	11.4 ±9.9	10.8 ±9.1	10.3 ±8.3	11.0 ±9.8	8.8 ±8.2	7.0 ±7.7
バター	計	1.0 ±3.0	1.0 ±2.4	1.1 ±2.7	1.2 ±3.1	1.3 ±3.6	1.3 ±3.4	1.2 ±3.3	1.1 ±3.2	0.8 ±2.8	0.7 ±2.3
	男	1.0 ±3.0	1.1 ±2.6	1.1 ±2.7	1.4 ±3.2	1.1 ±3.3	1.1 ±3.1	1.3 ±3.7	0.9 ±2.6	0.9 ±3.1	0.7 ±2.3
	女	1.0 ±3.0	1.0 ±2.3	1.2 ±2.8	1.0 ±2.9	1.5 ±3.7	1.5 ±3.7	1.1 ±2.9	1.3 ±3.6	0.7 ±2.4	0.7 ±2.3
マーガリン	計	1.2 ±3.4	0.6 ±2.0	1.4 ±3.3	1.4 ±4.1	1.1 ±3.7	1.4 ±3.9	1.4 ±3.5	1.5 ±3.7	1.3 ±3.5	0.9 ±2.7
	男	1.2 ±3.5	0.6 ±1.7	1.3 ±3.0	1.7 ±4.6	1.1 ±4.0	1.3 ±4.2	1.2 ±3.5	1.2 ±3.5	1.4 ±3.7	0.9 ±2.9
	女	1.3 ±3.3	0.7 ±2.2	1.5 ±3.5	1.2 ±3.4	1.2 ±3.4	1.4 ±3.6	1.5 ±3.4	1.8 ±3.9	1.3 ±3.3	0.9 ±2.6
植物性油脂	計	8.0 ±8.2	4.8 ±4.5	8.1 ±7.0	11.9 ±9.5	10.2 ±9.6	9.4 ±9.3	9.0 ±8.2	8.9 ±8.4	7.4 ±7.8	5.8 ±6.9
	男	9.2 ±8.9	5.1 ±4.8	8.6 ±7.7	13.3 ±9.8	12.1 ±10.9	11.2 ±10.5	10.6 ±9.1	10.3 ±8.8	8.2 ±8.3	6.4 ±7.2
	女	7.0 ±7.3	4.5 ±4.2	7.5 ±6.2	10.2 ±8.9	8.6 ±8.0	7.8 ±7.6	7.6 ±7.1	7.8 ±7.9	6.6 ±7.2	5.4 ±6.7
動物性油脂	計	0.1 ±0.9	0.1 ±0.6	0.2 ±1.0	0.2 ±0.9	0.1 ±1.0	0.1 ±0.9	0.1 ±0.9	0.2 ±1.1	0.1 ±0.6	0.1 ±0.7
	男	0.1 ±1.0	0.0 ±0.4	0.2 ±1.0	0.2 ±0.9	0.2 ±1.4	0.1 ±1.0	0.2 ±1.2	0.2 ±1.1	0.1 ±0.7	0.1 ±0.8
	女	0.1 ±0.9	0.1 ±0.7	0.2 ±0.9	0.2 ±0.8	0.1 ±0.6	0.1 ±0.8	0.1 ±0.6	0.1 ±1.1	0.1 ±0.6	0.1 ±0.7
その他の油脂	計	0.0 ±0.3	0.0 ±0.3	0.1 ±0.5	0.0 ±0.2	0.0 ±0.2	0.0 ±0.3	0.0 ±0.2	0.0 ±0.3	0.0 ±0.3	0.0 ±0.1
	男	0.0 ±0.2	0.0 ±0.4	0.1 ±0.5	0.0 ±0.2	0.0 ±0.2	0.0 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.2	0.0 ±0.0
	女	0.0 ±0.3	0.0 ±0.2	0.0 ±0.4	0.0 ±0.2	0.0 ±0.2	0.0 ±0.4	0.0 ±0.3	0.0 ±0.4	0.0 ±0.4	0.0 ±0.1

注：平均値±標準偏差

（２）植物油の使用実態について

厚生労働省から提出された、全国主要都市に在住する一般消費者に対する調査結果によれば、揚げ油については、半数以上の家庭で別の料理で使い切ることなく廃棄されているとされている。また、揚げ油については、使用量と同程度廃棄する割合が高いとされている。（参照 109）

（３）油脂類の供給量

食品安全委員会としては、一日摂取量の推計に農林水産省が毎年公表している食料需給表を活用することを検討した。

食料需給表は、一年間の我が国の食料の需給状況をまとめたもので、各食料の類別・品目別に国内生産量、輸入量・輸出量、国内消費仕向量などが集計されている。

食品安全委員会としては、食料需給表の数値には工業用に利用された量が含まれているため、家庭用の植物油脂の試算に直接用いることは不適切と判断した。

一方、国民健康・栄養調査では国民一人一日当たりの植物性油脂の一日摂取量が集計されているが品目別の内訳がなく、その内訳を推定するために、食料需給表及び貿易統計から推計した植物性油脂の品目ごとの国内消費仕向量の数値を用いて按分することが有用と考えられた。

具体的には、植物性油脂の品目ごとの国内消費仕向量[36]（表 31-1）は、食料需給表において、大豆油、菜種油、やし油及びその他とされていることから、「その他」の内訳については、内訳がわかっている食料需給表の品目別の国内生産量（表 31-2）及び貿易統計の品目別の輸入量（表 31-3）の合計の品目別の割合を基に按分して、米ぬか油、綿実油、サフラワー油、とうもろこし油、ヒマワリ油、ごま油、パーム核油、パーム油、からし油、落花生油、カポック油、オリーブ油及びその他植物油の量を推計した。（表 31-4）（参照 110、111）次いで、（４）に示す通り、この推計値を基に、一日摂取量の内訳を推計した。

表 31-1. 食料需給表　国内消費仕向量「植物油脂」の内訳（単位：1,000 トン）

品目 / 年	植物油脂計	大豆油	菜種油	やし油	その他
2012	2,508	410	1,070	47	981

表 31-2. 食料需給表　国内生産量「植物油脂」の内訳（単位：1,000 トン）

品目 / 年	植物油脂計	大豆油	菜種油	やし油	その他	米ぬか油	綿実油	サフラワー油	とうもろこし油	ひまわり油	ごま油	パーム核油
2012	1,640	377	1,064	0	199	64	4	0	86	0	45	0

表 31-3. 貿易統計　輸入量「植物油脂」の内訳（単位：1,000 トン）

品目 / 年	植物油脂計	大豆油	菜種油	やし油	その他	米ぬか油	綿実油	サフラワー油	とうもろこし油	ひまわり油	ごま油	パーム核油	パーム油	からし油	落花生油	カポック油	オリーブ油	その他植物油
2012	886	24	25	44	793	16	2	12	0	20	2	89	577	0	0	0	49	26

表 31-4. 品目別国内消費仕向量「植物油脂」（単位：1,000 トン）

品目 / 年	米ぬか油	綿実油	サフラワー油	とうもろこし油	ひまわり油	ごま油	パーム核油	パーム油	からし油	落花生油	カポック油	オリーブ油	その他植物油
2012	79	6	12	85	20	46	88	571	0	0	0	48	26

（４）一日摂取量の推計（試算）[37]

①性別・年齢階層別の平均値からの試算

本試算においては、国民健康・栄養調査報告 2012 年調査における「油脂類」の性別・年齢階層別の平均摂取量（「バター」：1.0 g/人/日、「マーガリン」：1.2 g/人/日、「動物性油脂」：0.1 g/人/日、「植物性油脂」及び「その他の油脂」の合計：8.0 g/人/日）を参照することとした。「植物性油脂」及び「その他の油脂」の合計については、これを（３）で推計した植物性油脂の品目別の国内消費仕向量の推

[36] 国内消費仕向量は、国内生産量＋輸入量－輸出量－在庫の増加量（＋又は在庫の減少量）。今般の推計に当たり、植物油脂の輸出量及び在庫の増減量は、少ないため捨象した。

[37] ショートニングについては、国民健康・栄養調査において油脂としての直接摂取量は 0 g であること、そのほとんどが菓子類やパン類など加工食品の原材料として消費されていると考えられるが、加工食品中のグリシドール脂肪酸エステルの濃度を正しく測定できる分析法が確立されておらず、摂取量を推定することは困難であることから、推定は行わなかった。また、魚油を主成分とする食品については、極めて限られた層によるサプリメントとしての摂取であり、一般的な摂取量を推定することは困難であるため、推定は行わなかった。

計値（表 31-1 及び 31-4）の割合で按分して植物性油脂の品目別の一人一日当たり摂取量を推計した。（表 31-5）

次に、バター、マーガリン、大豆油、菜種油、やし油、米ぬか油、サフラワー油、とうもろこし油、ひまわり油、ごま油、パーム油及びオリーブ油のグリシドール脂肪酸エステルの濃度は農林水産省が平成 24～25 年度に実施した「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」の間接分析法による種類ごとの平均値、その他植物油のグリシドール脂肪酸エステルの濃度は食用植物油脂の平均値、動物性油脂のグリシドール脂肪酸エステルの濃度はラードの平均値を用いた。綿実油、パーム核油及び落花生油のグリシドール脂肪酸エステルの濃度は米国食品医薬品庁の各種平均値を用いた。その上で、油脂類の品目別の一人一日当たり摂取量とグリシドール脂肪酸エステルの含有量を掛け合わせると、油脂類からの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一日摂取量は 0.0049 mg/人/日と推定される。これを国民の平均体重として食品健康影響評価で使われている値（55.1 kg）で除すると、9.0×10^{-5} mg/kg 体重/日となる。

②性別・年齢階層別の最大平均値からの試算

本試算においては、国民健康・栄養調査報告 2012 年調査における「油脂類」の性別・年齢階層別の最大平均値である 15-19 歳男性の平均摂取量（「バター」：1.4 g/人/日、「マーガリン」：1.7 g/人/日、「動物性油脂」：0.2 g/人/日、「植物性油脂」及び「その他の油脂」の合計：13.3 g/人/日）を参照することとした。これを①と同様に「植物性油脂」及び「その他の油脂」の合計については、品目別の国内仕向量の推計値で按分して植物性油脂の品目別の一人一日当たり摂取量を推計した。（表 31-6）その上で、①と同様、油脂類の品目別の一人一日当たり摂取量とグリシドール脂肪酸エステルの含有量を掛け合わせると、油脂類からの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一日摂取量は 0.0081 mg/人/日と推定される。これを国民の平均体重として食品健康影響評価で使われている値（55.1 kg）で除すると、1.5×10^{-4} mg/kg 体重/日となる。

表 31-5. 品目別「植物油脂」の一人当たり摂取量の推計（国民の平均値に基づくもの）（単位：g/人/日）

品目 / 年	植物油脂計	大豆油	菜種油	やし油	その他	米ぬか油	綿実油	ｻﾌﾗﾜｰ油	とうもろこし油	ひまわり油	ごま油	パーム核油	ﾊﾟｰﾑ油	からし油	落花生油	ｶﾎﾟｯｸ油	オリーブ油	その他植物油
2012	8.0	1.31	3.41	0.15	3.13	0.25	0.02	0.04	0.27	0.06	0.15	0.28	1.82	0	0	0	0.15	0.08

表 31-6. 品目別「植物油脂」の一人当たり摂取量の推計（15-19 歳男性に相当する摂取水準に対するもの）（単位：g/人/日）

品目 / 年	植物油脂計	大豆油	菜種油	やし油	その他	米ぬか油	綿実油	ｻﾌﾗﾜｰ油	とうもろこし油	ひまわり油	ごま油	パーム核油	ﾊﾟｰﾑ油	からし油	落花生油	ｶﾎﾟｯｸ油	オリーブ油	その他植物油
2012	13.3	2.17	5.67	0.25	5.20	0.42	0.03	0.06	0.45	0.10	0.25	0.47	3.03	0	0	0	0.26	0.14

（５）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を踏まえ、上記（１）～（３）とは別に、乳児の調製粉乳からの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摂取量を推定した。

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 112）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[38]とした。また、乳児用調製粉乳に含まれるグリシドール脂肪酸エステルの濃度については、農林水産省が平成２４～２５年度に実施した「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」の間接分析法による平均値及び最大値を用いた。調査によると、乳児用調製粉乳に含まれるグリシドール脂肪酸エステルの濃度は、平均値 0.04 mg/kg、最大値 0.07 mg/kg であり、抽出した油脂中の濃度は、平均 0.16 mg/kg、最大 0.27 mg/kg であった。

乳児の調製粉乳からの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一日摂取量は、平均で、生後 5 か月までで約 7.5×10^{-4} mg/kg 体重/日、生後 6～11 か月で約 3.6×10^{-4} mg/kg 体重/日と推定した。また、最大で、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 1.3×10^{-3} mg/kg 体重/日、生後 6～11 か月で約 6.1×10^{-4} mg/kg 体重/日と推定した。[39]

４．TDI と発がんユニットリスク（試算結果）

グリシドールの発がん性については、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要　２．毒性（４）発がん性」に示す通り、ラット及びマウスにおける経口発がん性試験において、種々の組織・器官に腫瘍発生が認められたため、発がん性を有すると判断された。なお、腫瘍発生のメカニズムについては、雄において反復投与毒性と発がん性が共に精巣を標的部位として見られたほか、精巣上体でも炎症性変化が観察されたことなどから、反復投与により標的臓器に誘発される毒性に基づく非遺伝的な機序が関与する可能性があるものと示唆された。しかしながら、一方で、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要　２．毒性（１）遺伝毒性」に示すように、*in vitro* 試験で DNA 損傷、遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発する証拠があり、また、*in vivo* 試験においても染色体異常誘発性を完全には否定できていないことから、グリシドールは遺伝毒性を有するものと考えられた。このため、腫瘍発生のメカニズムにおける遺伝毒性的な機序の関与も否定できないものと示唆された。以上より、食品安全委員会としては、TDI と発がんユニットリスクを併記することとした。

（１）TDI の算出について

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

試験の結果を、EPA の Benchmark Dose Software ver.2.1.2 の Gamma, Logistic, LogLogistic, LogProbit, Multistage, Probit, Weibull, Quantal-Linear の各モデルにフィッティングさせ、用量に対する反応（腫瘍発生率）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に係る BMD_{10}(剰余腫瘍発生リスク 10%に相当する用量)及び $BMDL_{10}$(BMD_{10}の 95%信頼区間下限値)を算出した。

---

[38] 比重を 1 と仮定する。

[39] 乳児の体重は、厚生労働省「日本人の食事摂取基準」に基づき、0～5 ヶ月については男児 6.4kg と女児 5.9kg を平均した 6.15kg を、6～11 ヶ月については男児 8.8kg と女児 8.2kg を平均した 8.5kg を、それぞれ用いた。フォローアップミルク及び特殊用途育児用粉乳については、摂取量が不明であること、限られた層での摂取であることから、推定は行わなかった。

適合したモデルのうち最も低い BMDL 値を算出したモデルは LogLogistic Model (Restrict)であり（グラフ）、BMD_{10}は 2.3 mg/kg 体重/日、$BMDL_{10}$は 1.6 mg/kg 体重/日と見積もられた。

この $BMDL_{10}$を TDI 算出の出発点（POD）として、不確実係数 1,000（種差：10、個体差:10、毒性重篤性（発がん性）：10）を適用して、TDI は 1.6×10^{-3} mg/kg 体重/日と設定できる。

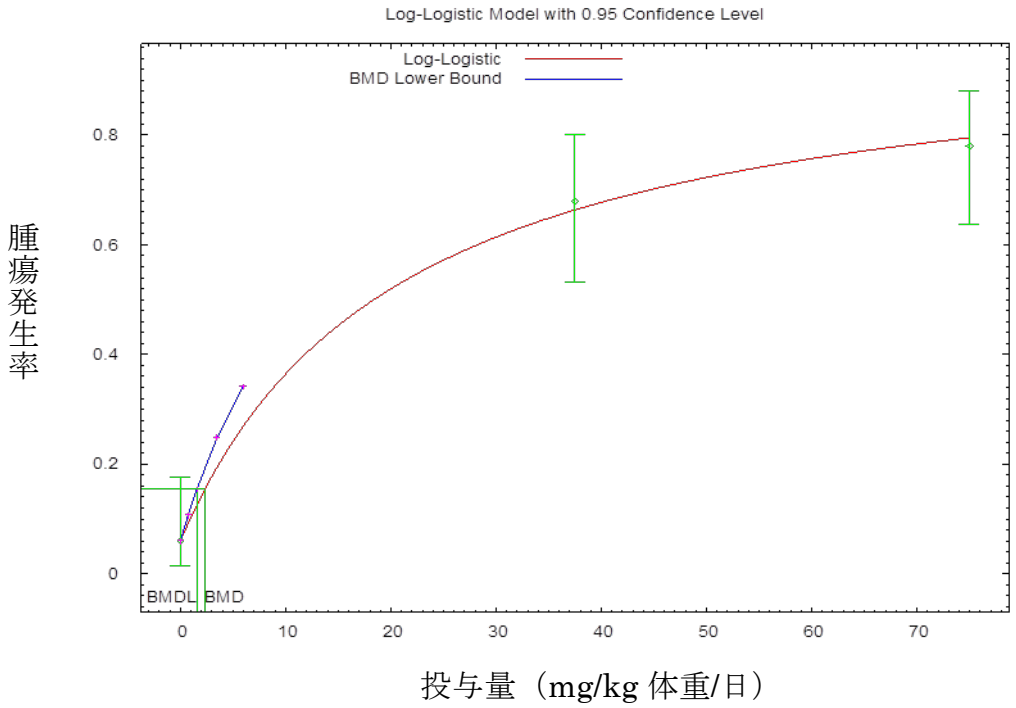
（２）発がんユニットリスクの算出について

NTP(1990)のラットの発がん性試験により、グリシドールの経口ばく露による過剰発がんリスクを、ベンチマークドースを用いた直線外挿法により推定した。（表 32）

雄ラットの精巣鞘膜・腹膜の中皮腫について、剰余腫瘍発生リスク 10^{-2},10^{-3},10^{-4},10^{-5},10^{-6}に相当するばく露量は、上記の計算結果で得られた$BMDL_{10}$から直線外挿を行うことにより表 32 のように算出される。

また、EFSA の推奨する発がんリスク評価法を勘案して算出した参照値（ラット中皮腫の発生に係る $BMDL_{10}$に基づく MOE が 10,000 となるばく露量）は 1.6×10^{-4} mg/kg 体重/日と見積もられる。

一方、グリシドールに体重 1kg 当たり 1mg の用量で生涯にわたり経口ばく露したときに、このばく露に関連してがんが生じるユニットリスク（経口傾斜係数：Oral Slope Factor）は、0.0625 (mg/kg 体重/日)$^{-1}$となった。



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

表 32. NTP 発がん性試験結果（雄ラット、精巣鞘膜・腹膜中皮腫）（1990）に基づき算出された各剰余腫瘍発生リスクに相当するばく露量

剰余腫瘍発生リスク	ばく露量（mg/kg 体重/日）
10^{-1}	1.6
10^{-2}	1.6×10^{-1}
10^{-3}	1.6×10^{-2}
10^{-4}	1.6×10^{-3}
10^{-5}	1.6×10^{-4}
10^{-6}	1.6×10^{-5}

Ⅲ．国際機関等における評価

１．IARC

1976 年、IARC は、グリシドールオレイン酸エステルについて評価を行っている。その中で、Swern ら（1970）のマウスを用いた皮下投与発がん性試験で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、さらに、ヒト疫学調査データは得られていないことを指摘している（参照 113）。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）のマウスを用いた皮下投与発がん性試験でみられた限局性の肉腫については有意な発生率の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 114）。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（not classifiable as to carcinogenicity to humans）に分類している（参照 115）。

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）によるマウスの皮下投与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（probably carcinogenic to humans）に分類している。（参照 116）

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 物質としての届出が行われている。当該届出では、当該 GRAS 物質の不純物として懸念されたグリシドールについて検討が行われている。それによれば、NTP（1990）によるグリシドールについての発がん性試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

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 BMD_{10}（剰余腫瘍発生リスク 10%に相当する用量）及び $BMDL_{10}$（BMD_{10}の 95%信頼区間下限値）が表 33 のとおり算出されている。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精巣鞘膜・腹膜中皮腫の発生に係る BMD_{10}は 4.6 mg/kg 体重/日、$BMDL_{10}$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 $BMDL_{10}$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。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。（参照 117、118）

表 33. 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 118）

ラット		雄：精巣鞘膜・腹膜中皮腫		雌：乳腺腫瘍	
	剰余腫瘍発生リスク	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		雄：肝臓腫瘍		雌：ハーダー腺腫瘍	
	剰余腫瘍発生リスク	BMD	BMDL	BMD	BMDL
	10^{-1}	9.4	5.4	11.9	8.2
	10^{-6}	8.9×10^{-5}	7.0×10^{-5}	1.1×10^{-4}	1.1×10^{-4}

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、消化管内で全て加水分解され、グリシドールを摂取したときと同じ生物学的利用能で吸収・利用されるとの仮定の下に評価を実施している。BfR は、NTP のグリシドールについてのラットを用いた発がん性試験で最も感度のよかった腫瘍（精巣鞘膜・腹膜中皮腫）（註：表 28（71 頁））についての用量と発生率との関係から、$BMDL_{10}$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[40]して、成人の当該物質へのばく露と上記 $BMDL_{10}$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ばく露と上記 $BMDL_{10}$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、更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 21）

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

Ⅳ．グリシドール脂肪酸エステルに関する知見のまとめ

高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性に関する食品健康影響評価の一環として、当該食品に含まれるグリシドール及びその脂肪酸エステルについて、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を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

１．体内動態

リノール酸エステル以外の評価対象脂肪酸エステルに係る体内動態に関する試験成績を入手することはできなかったが、グリシドールと脂肪酸とのエステル結合の代謝（加水分解）において、脂肪酸がリノール酸である場合と、他の長鎖脂肪酸（パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸又はリノレン酸）である場合との間に大きな違いがあることを示唆する証拠は得られていない。ラットに経口投与されたグリシドール脂肪酸エステルは、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、等モル量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のグリシドールとしての血中移行性は、ラットよりも低いとする報告もあることから、グリシドール及びその脂肪酸エステルの血中移行性に種差が存在し、ラットが比較的高い動物種である可能性を否定することはできない。しかしながら、ヒトにおけるグリシドール及びその脂肪酸エステルの体内動態が、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、食品安全委員会としては、本評価において、通例に従いラットに係る知見を基本に検討を行うことは現時点において妥当なものと判断した。

２．毒性

グリシドールについては、遺伝毒性に関する試験成績から、DNA 損傷及び遺伝子突然変異を誘発する証拠がある。また、発がん性に関する試験成績からは、ラット又はマウスを用いた試験ではいずれにおいても投与に関連した腫瘍の発生が認められており、ハムスターを用いた試験でも弱い発がん性が認められている。したがって、グリシドールが遺伝毒性発がん物質である可能性を否定することはできないものと考える。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については、グリシドールにみられた以上の遺伝毒性は認められず、入手することができた皮下投与での発がん性に関する試験成績からは、グリシドールの発がん性に関する試験成績にみられたような腫瘍の発生及び程度を超えるような知見は得られていない。

以上より、食品安全委員会としては、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については、最悪のケースを想定して、体内で全てグリシドールに変換され、グリシドールを摂取したときと同じ生物学的利用能で吸収・利用されるものとして、その最も懸念されるハザード（遺伝毒性発がん）を基に検討を行うことが妥当であると考える。

３．TDI と発がんユニットリスク

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

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

また、$BMDL_{10}$から算出された剰余腫瘍発生リスク 10^{-4}、10^{-5}及び 10^{-6}に相当するばく露量は、それぞれ 1.6×10^{-3}、1.6×10^{-4}、1.6×10^{-5} mg/kg 体重/日であった。

４．ばく露評価

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

しかし、評価要請の対象である、高濃度に DAG を含む食品は、2009 年 9 月に製造販売が中止され、既に流通しておらず、食品健康影響評価の対象が存在していない。このため、現状では国民がばく露する可能性はなく、更なるデータの入手は不可能である。また、摂取した期間、量、年齢等が人により異なるとともに、各人の背景（生活条件等の交絡要因）が様々であるため、過去に摂取した個人の生涯発がんリスクを判断することは困難である。したがって、高濃度に DAG を含む食品についてばく露評価を行うことができず、食品健康影響評価を完結することはできなかった。

このため、食品安全委員会は、現在流通している食用油に由来するグリシドール脂肪酸エステルのばく露評価を行うこととした。また、その際、当該グリシドール脂肪酸エステルが等モル量のグリシドールに変換されるという仮定の下、評価を行った。

具体的には、国民健康・栄養調査の結果から国民が直接摂取する油脂類 [41]について、国民の平均値に基づくものと性別・年齢階層別の油脂類についての摂取量が最大平均値となる階層である 15-19 歳男性に相当する摂取水準に対するものの２つの試算をした。その結果、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一日摂取量は、9.0×10^{-5}～1.5×10^{-4} mg/kg 体重/日であると試算された。ばく露マージン（MOE）は、約 10,900～17,800 であると試算された。

なお、この試算には食品産業において製造される加工食品に使用された油脂類が含まれていない。また、加工食品に使用された油脂類の使用量や製造工程における減耗に関する知見がないこと、加工食品におけるグリシドール脂肪酸エステルの分析法も確立していないことから、前述の試算と同水準の情報を得ることは困難である。そこで食品産業において製造される加工食品からの摂取について、加工食品に主に利用される油脂類（マーガリン及びショートニング）に着目し、一定の仮定を置いた上でばく露量を大胆かつ保守的に推定した。マーガリンは業務用製造量の全てが、また、ショートニングは全製造量の半分が加工食品の製造

[41] 「直接摂取する油脂類」とは、国民健康・栄養調査における大分類「油脂類」の摂取量であり、食品産業において製造される加工食品に使用された油脂類は含まれていない。

に利用され、製造工程での減耗はなく、製造・流通・消費における廃棄等は２割とする。ショートニングの全製造量の半分は、加工食品の揚げ油として利用され５割が廃棄されるという仮定の下で、加工食品からのばく露量を推計し、前述の国民に摂取される油脂類に加えると、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一日摂取量は、1.8×10^{-4}～2.3×10^{-4}mg/kg 体重/日、ばく露マージン（MOE）は約 6,900～9,100 であると試算された。

（参考：油脂類を多く摂取している集団に対する試算）

油脂類を多く摂取している集団（95 パーセンタイル）に関するデータはなかったが、参考として、現在入手可能なデータを用いて、不確実ではあるが一定の仮定を置いて概算を行った。

2012 年の国民健康・栄養調査報告においては、摂取量の平均値及び標準偏差が公表されており、油脂類の摂取量が正規分布に従って分布すると仮定した。そして、摂取量の 95 パーセンタイル値を平均値＋2×標準偏差として算出し、上記と同様の方法で植物性油脂の品目別の一人一日当たり摂取量を推計した。

その上で、この油脂類の品目別の一人一日当たり摂取量とグリシドール脂肪酸エステルの含有量を掛け合わせると、油脂類からの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一日摂取量は 0.018 mg/人/日と推定される。これを国民の平均体重として食品健康影響評価で使われている値（55.1 kg）で除すると、3.2×10^{-4} mg/kg 体重/日となる。ばく露マージン（MOE）は約 5,000 であると試算された。

また、加工食品に使用された油脂類については、業務用製造量から算出していること、平均値や標準偏差のデータはないことから、前述の「４．ばく露評価」で算出した食品産業において製造される加工食品に使用された油脂類の推計値と同じ値を用いて、加工食品からのばく露量を含めた摂取量を試算した。加工食品からの摂取を追加すると、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一日摂取量は 4.1×10^{-4} mg/kg 体重/日、ばく露マージン（MOE）は約 3,900 であると試算された。

他方、調製粉乳については、全量を調製粉乳によってほ乳したと仮定すると、一日摂取量は生後 5 か月までで 7.5×10^{-4}～1.3×10^{-3}、生後 6～11 か月で 3.6×10^{-4}～6.1×10^{-4} mg/kg 体重/日となるが、乳幼児期の限られた一時期における摂取であることから、生涯にわたり摂取することを想定した健康影響評価を行うことは不適切であり、今後、科学的知見の蓄積や諸外国における評価の進展を踏まえ、評価をする必要がある。

一方、調製粉乳は、母乳に含まれる栄養素がバランスよく含まれており、特に母乳を与えることができない場合、乳幼児が育つ上で不可欠な代替品のない食品であり、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ある。

なお、諸外国においても、ヒトにおけるグリシドール脂肪酸エステル摂取による健康被害の報告は確認されておらず、現在得られている知見からは、直接健康影響を示唆するものではないと判断した。

５．まとめ

グリシドール脂肪酸エステルを不純物として含むDAG油については、実験動物を用いた試験系において、問題となる毒性影響は確認されなかった。念のため実施した発がんプロモーション作用についての試験系においても、その作用は認められなかった。したがって、経口投与によるDAG油の発がんプロモーション作用は否定され、ヒトが通常食品としてDAG油を摂取する場合の発がんプロモーション作用によるリスクは無視できると判断した。（参考1参照）

他方、グリシドール脂肪酸エステルから生成されるグリシドールは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。このため、本件についても審議を進めてきたが、我が国で現在流通している食用油に含まれるグリシドール脂肪酸エステル濃度は低く、その全てが等モル量のグリシドールに変換されるという仮定の下、過大に見積もって試算しても、剰余腫瘍発生リスク（10^{-4}、10^{-5}及び 10^{-6}に相当するばく露量は、それぞれ 1.6×10^{-3}、1.6×10^{-4}、1.6×10^{-5} mg/kg 体重/日）は極めて低く、ばく露マージン（MOE）は10,000を僅かに下回る値と試算され、一定のばく露マージンが確保されていた。また、諸外国においても、ヒトにおけるグリシドール脂肪酸エステル摂取による健康被害の報告は確認されていない。

これらの結果は、現在使用されている食用油の摂取について、直接健康影響を示唆するものではないが、グリシドールは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ため、ALARA(As Low As Reasonably Achievable)の原則に則り、引き続き合理的に達成可能な範囲で、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。

今後、グリシドール脂肪酸エステルについて、体内動態や毒性（グリシドール脂肪酸エステルがどの程度加水分解され、吸収、分布、代謝、蓄積、排泄され、毒性を発現するか）に関する知見、ヒトにおけるばく露に関する情報（加工食品におけるグリシドール脂肪酸エステルの分析方法の確立や含有実態、食用油脂の消費量や食事由来の摂取量（トータルダイエットスタディ）等）や疫学研究等の科学的知見の収集が望まれる。

＜別紙１：略称＞

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

＜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

12 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

13 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

14 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

15 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

16 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

17 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

18 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

19 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

20 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長, 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）（平成 22 年 8 月 24 日食安基発 0824 第 2 号）. 食品安全委員会, 食品安全委員会第 345 回会合（平成 22 年 8 月 26 日）配布資料, 2010.

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

[21] Bundesinstitut für Risikobewertung, Erste Einschätzung zur Bewertung der in raffinierten pflanzlichen Fetten nachgewiesenen Gehalte von Glycidol-Fettsäureestern, Stellungnahme Nr.007/2009 des BfR vom 10. März 2009.

[22] 第 3 回新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループにおける質疑について, 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（第 4 回会合）（平成 18 年 1 月 31 日）配布資料，2006
参考：http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20060131sh2

[23] ジアシルグリセロールの研究情報　ジアシルグリセロール（DAG）とは
参考：http://www.kao.co.jp/rd/eiyo/about-dag/dag_a04.html

[24] 多田紀夫、栄養－評価と治療－（2004）21（3）：241-245 より転載
耐糖能改善食品（２）メタボリックシンドロームにおけるジアシルグリセロール油摂取の意義

[25] 五島雄一郎、毎日ライフ（2003）3 月号：116-245 より転載
体に脂肪がつきにくい食用油「ジアシルグリセロール」とは？

[26] Yasukawa T and Katsuragi Y, AOCS PRESS “Diacylglycerol Oil”, 2nd Edition（2008）：1-16

[27] Watanabe T, Yamaguchi H, Yamada N and Lee I., AOCS PRESS “Diacylglycerol Oil”, 2nd Edition（2008）：275-284

[28] 国立がんセンター　飯郷正明：平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」

[29] 国立がんセンター　若林敬二：平成 15 年度健康食品等に係わる試験検査の実施について「ジアシルグリセロール（DAG）の大腸がん促進作用試験」

[30] （株）DIMS 医科学研究所 : DAG の中期多臓器発がん性試験（事業者委託試験）
Ichihara T, Yoshino H, Doi Y, Nabae K, Imai N, Hagiwara A, Tamano S, Morita O, Tamaki Y and Suzuki H：No enhancing effects of diacylglycerol oil on tumor developmet in a medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay using male F334 rats. Food and Chemical Toxicology 2008；46：157-167

[31] 梅村隆志、前田真智子、金子紋子、西川秋佳：ジアシルグリセロール（DAG）の舌発がんプロモーション作用試験　最終報告書　平成 17-18 年度　食品等試験検査費（国立医薬品食品衛生研究所　安全性生物試験研究センター）
Umemura T, Maeda M, Kijima A, Ishii Y, Tasaki M, Okamura T, Inoue T, Hirose M and Nishikawa A：Lack of promotion activity of diacylglycerol oil on 4-nitroquinoline 1-oxide induced carcinogenesis in the oral cavity of SD rats.

Food and Chemical Toxicology 2008；46：3206-3212

32 （株）DIMS 医科学研究所：Diacylglycerol のヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラットを用いた上部消化管の二段階発がん性試験

33 名古屋市立大学大学院医学研究科分子毒性学分野　津田洋幸：Diacylglycerol のヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラットを用いた上部消化管の発がん増強・促進試験

34 名古屋市立大学　津田洋幸：平成 19 年度食品安全委員会食品健康影響評価研究（研究課題番号：0501）「環境化学物質の発がん性・遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値の検討」研究成果報告書
参考：http://www.ifsis.fsc.go.jp/fsilv1/do/FSI117300

35 Takasuka N, Takahashi M, Hori Y, Kitahashi T, Iigo M, Imai T, Yoshimi N, Sugimura T and Wakabayashi K：Promotion of mouse two-stage skin carcinogenesisi by diacylglycerol-rich edible oil. Cancer Letters 2009；275：150-157

36 Shinichi Megro, Noriko Osaki, Koji Onizawa, Noriyuki Yajima, Tadashi Hase, Noboru Matsui, Ichiro Tokimitsu：Comparison of dierary triacylglycerol oil and diacylglycerol oil in protein kinase C actuvation. Food and Chemical Toxicology, 45. 2007；1165-1172

37 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長，食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）（平成 23 年 9 月 5 日食安基発 0905 第 1 号），2011.

38 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長，食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）（平成 23 年 12 月 23 日食安基発 1213 第 1 号），2011.

39 厚生労働省，食用油等のグリシドール脂肪酸エステルの含有実態調査結果について（平成 22 年 6 月），2010.

40 農林水産省，平成 24～25 年度 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，　平成 26 年 12 月 17 日

41 Shaun MacMahon, Timothy H, Begley and Gregory W, DIachenko：Occurrence of 3-MCPD and glycidyl esters in edibe oils in the United States. Food Additives & Contaminants：Part A, 2013；Vol.30, No.12：2081-2092

42 三菱化学メディエンス株式会社，最終報告書 グリシドールリノール酸エステルの体内吸収挙動に関する検討－ラットを用いた単回経口投与トキシコキネティクス試験－（試験番号：B100283）（花王株式会社委託試験），2010a.【厚 A：2-2】

[43] 花王株式会社，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およびサルを用いた単回経口投与時の血漿中濃度測定に関する予備検討～ラットとサルの違い～，2010a.【厚 A：2-3】

[44] 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】

[45] 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】

[46] 三菱化学メディエンス株式会社，最終報告書 グリシドールリノール酸エステルおよびグリシドールの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】

[47] 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】

[48] 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」】

[49] 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】

[50] 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】

[51] 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】

[52] Klaus E. Appel, Klaus Abraham, Edith Berger-Preiss, Tanja Hansen, Elisabeth Appel, Sven Schuchardt, Carla Vogt, Nadiya Bakhiya, Otto Creutzenberg and Alfonso Lampen: Relative oral bioavailability of glycidol from glycidyl fatty acid esters in rats. Arch Toxicol 2013; DOI10.1007/s00204-013-1061-1

[53] Boogaard PJ, van Elburg PA, de Kloe KP, Watson WP and van Sittert NJ: Metabolic inactivation of 2-oxiranylmethyl 2-ethyl-2,5-dimethylhexanoate (C_{10} GE) in skin, lung and liver of human, rat and mouse. Xenobiotica 1999; 29(10): 987-1006【厚 B：GE-9】

[54] 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】

55 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】

56 Honda H, Onishi M, Fujii K, Ikeda N, Yamaguchi T, Fujimori T et al.: Measurement of glycidol hemoglobin adducts in humans who ingest edible oil containing small amounts of glycidol fatty acid esters. Food Chem Toxicol 2011; 49(10): 2536-40

57 Honda H, Fujii K, Yamaguchi T, Ikeda N, Nishiyama N, Kasamatsu T: Glycidol exposure evaluation of humans who have ingested diacylglycerol oil containing glycidol fatty acid esters using hemoglobin adducts. Food Chem Toxicol 2012; 50: 4163-68

58 Honda H, Margareta Tornqvist, Nishiyama N, Kasamatsu T: Caracterization of glycidol-hemoglobin adducts as biomarkers of exposure and in vivo dose. Toxicology and Applied Pharmacology 2014; 275: 213-20

59 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】

60 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 ß-chlorolactic acid, using the single cell gel/comet assay. Food Chem Toxicol 2007; 45: 41-8【厚 B：G-10】

61 Thompson ED, Coppinger WJ, Piper CE, McCarroll N, Oberly TJ and Robinson D: Mutagenicity of alkyl glycidyl ethers in three short-term assays. Mutat Res 1981; 90: 213-31【Ⅱ-12】

62 National Toxicology Program (ed.), NTP Technical Report Series No.374, Toxicology and carcinogenesis studies of glycidol (CAS No. 556-52-5) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (gavage studies), NTP TR374, NIH publication No.90-2829, NIH Publication, March 1990.【厚 B：G-1】

63 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】

64 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】

65 McCarroll NE, Piper CE and Keech BH: An E coli microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. Environmental Mutagenesis 1981; 3: 429-44【Ⅱ-22】

66 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】

67 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】

68 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】

69 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】

70 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】

71 Wade DR, Airy SC and Sinsheimer JE: Mutagenicity of aliphatic epoxides. Mutat Res 1978; 58: 217-23【Ⅱ-10】

72 Wade MJ, Moyer JW and Hine CH: Mutagenic action of a series of epoxides. Mutat Res 1979; 66: 367-71【Ⅱ-11】

73 De Flora S: Metabolic activation and deactivation of mutagens and carcinogens. Ital J Biochem 1979; 28: 81-103【厚 C：文献 4】

74 Voogd CE, van der Stel JJ and Jacobs JJJAA: The mutagenic action of aliphatic epoxides. Mutat Res 1981; 89: 269-82【Ⅱ-13】

75 Hussain S: Dose-response relationships for mutations induced in *E. coli* by some model compounds. Hereditas 1984; 101: 57-68【Ⅱ-15】

76 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】

77 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】

78 株式会社ビー・エム・エル，最終報告書 グリシドールリノール酸エステルの細菌を用いる復帰突然変異試験(試験番号 13973)(花王株式会社委託試験), 2009b.【厚 A：1-2】

79 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】

80 Smith RA, Cohen SM and Lawson TA: Acrolein mutagenicity in the V79 assay. Carcinogenesis 1990; 11(3): 497-8【Ⅱ-18】

81 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】

82 三菱化学メディエンス株式会社，最終報告書 グリシドール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】

83 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】

84 三菱化学メディエンス株式会社，最終報告書 グリシドールリノール酸エステルのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（試験番号：B091001）（花王株式会社委託試験），2009c.【厚 A：1-3】

85 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】

86 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】

87 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】

88 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】

89 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】

90 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】

91 Weil CS, Condra N, Haun C and Striegel JA: Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxsides. Am Ind Hyg Assoc J 1963; 24: 305-25【厚 B：GE-3】

92 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

93 Irwin RD, Eustis SL, Stefanski S and Haseman JK: Carcinogenicity of glycidol in F344 rats and B6C3F$_1$ mice. J Appl Toxicol 1996; 16(3): 201-9【厚 B：G-4】

94 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】

95 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】

96 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】

97 Walpole AL: Carcinogenic action of alkylating agents. Ann N Y Acad Sci 1958; 68(3) :750-61【厚 B：GE-2】

98 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】

99 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】

100 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】

101 Slott VL and Hales BF: Teratogenicity and embryolethality of acrolein and

structurally related compounds in rats. Teratology 1985; 32: 65-72【Ⅱ-5】

102 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】

103 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】

104 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】

105 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】

106 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】

107 国立医薬品食品衛生研究所　小川久美子: 平 22 年度食品安全委員会食品健康影響評価研究（課題番号 1006）「グリシドール脂肪酸エステルおよび３－MCDP 脂肪酸エステルの安全性評価に関する研究」
参考：http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920121006

108 厚生労働省，平成 24 年国民健康・栄養調査報告，平成 25 年 12 月；pp.70-93.
参考：http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h24-hokoku.html

109 農林水産省，平成 17 年度食料品消費者モニター第 1 回定期調査結果
参考：http://www.maff.go.jp/j/heya/h_moniter/pdf/h1701.pdf

110 財務省，貿易統計
参考：http://www.customs.go.jp/toukei/info/tsdl.htm

111 農林水産省，平成 24 年度食料需給表
参考：http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001117396

112 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】

113 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】

[114] 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】

[115] 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】

[116] 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】

[117] 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

[118] 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