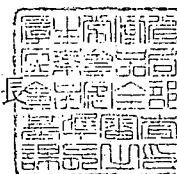


食安基発0824第2号
平成22年 8月24日

内閣府食品安全委員会事務局評価課長 殿

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）

高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に係る標記については、平成21年8月25日付け府食第812号及び平成21年9月4日付け府食第858号にて依頼され、平成21年9月17日付け食安基発0917第1号、平成21年12月1日付け食安基発1201第1号及び平成22年6月1日付け食安基発0601第1号にて、DAG油の製造に責任を有している企業からの報告について報告したところです。

今般、当該企業からグリシドール脂肪酸エステルを経口摂取した場合の体内動態試験の結果について別添のとおり報告がありましたので報告いたします。

なお、当該企業からの報告のうち、ラットを用いた血中移行性に関する試験の結果については、信頼性及び中立性の確保を図るため、国立医薬品食品衛生研究所の研究者を中心とした専門家による確認を実施し、妥当であるとの報告を受けている旨申し添えます。

グリシドール脂肪酸エステルを経口摂取した場合の血中移行性に関する試験(概要)

GLP 基準に適合した試験受託機関にて、グリシドールリノール酸エステル(GEL)あるいはグリシドール(G)をラットに経口投与し、血中への移行性を検討した。

また、花王(株)による自主検討として、霊長類のカニクイザルを用いた血中移行性に関する試験も実施し、ラットと比較することにより種間差に関する知見を得た。以下にそれぞれを報告する。

1. ラットを用いた血中移行性の検討

ラット(Crl:CD(SD)系, 雄 7 週齢)に GEL あるいは G を経口投与し、投与後 5 分から 24 時間までの血漿中の GEL および G の濃度を測定した。GEL と G 濃度の測定には、それぞれ LC/MS 法と GC/MS 法を用いた。G の投与量は NTP によるラット発がん性試験の最高用量である 75mg/kg 体重、GEL はそれと等モルの 341 mg/kg 体重とした。GEL の投与用量は、エコナクッキングオイルを摂取したヒトの一日推定曝露量の約 4600 倍*に相当する。

表 1. 投与群の構成(ラット)

被験物質	投与量 (mg/kg)	ヒト曝露量* 比較(倍率)	投与液濃度 (mg/mL)	採血時点	動物数
GEL	341	×4571	68.2	投与後 5,15,30 分, 1, 2, 4, 8, 24 時間	3 匹/群 計 24 匹
G	75	(×4571)	15	投与後 5,15,30 分, 1, 2, 4, 8, 24 時間	3 匹/群 計 24 匹

GEL あるいは G を投与したラットの血漿中の GEL は、いずれの測定時点においても定量下限値(0.005 μ g/mL)未満であった。

一方、GEL あるいは G を投与したラットの血漿中の G 濃度は、いずれも投与後 30 分までに最高濃度に到達し、24 時間には定量下限値(0.2 μ g/mL)未満まで低下した。GEL あるいは G 投与群の最高 G 濃度は、それぞれ 26.0 μ g/mL と 33.6 μ g/mL であった。

表 2. ラットを用いた単回経口投与での血漿中グリシドール濃度測定結果概要

被験物質	GEL	G
投与量 (mg/kg)	341	75
血漿中 G 濃度 (μ g/mL)	投与後 5 分	19.8
	投与後 15 分	33.6
	投与後 30 分	24.7
	投与後 1 時間	9.00
	投与後 2 時間	2.42
	投与後 4 時間	0.786
	投与後 8 時間	0.465
	投与後 24 時間	BLOQ
最高血漿中 G 濃度(μ g/mL)	26.0	33.6

BLOQ: 定量下限(0.2 μ g/mL)未満

2. ラットとカニクイザルを用いた血中移行性および種間差の検討(花王㈱による自主研究)

上記試験よりも低い用量での血中移行性、および試験に用いる動物の種間差の検討を目的として、ラット(Crl:CD(SD)系, 雄5週齢)とカニクイザル(*Macaca fascicularis*, 雄2~5歳, 投与時体重 3.5~5.5kg)を用いて、GEL あるいは G 投与後 15、30 分の血漿中 G 濃度を ATD-GC-MS 法*を用いて検討した。

表 3 投与群の構成(ラットおよびサル)

種	被験物質	投与量 (mg/kg)	ヒト曝露量** 比較(倍率)	投与液濃度 (mg/mL)	採血時点	動物数***
ラット	GEL	0.0746	×1	0.0149	投与後 15,30 分	6 匹 (1時点3匹)
		0.373	×5	0.0746	投与後 15,30 分	6 匹 (1時点3匹)
		1.87	×25	0.373	投与後 15,30 分	6 匹 (1時点3匹)
		9.33	×125	1.87	投与後 15,30 分	6 匹 (1時点3匹)
	G	0.0164	(×1)	0.00328	投与後 15,30 分	6 匹 (1時点3匹)
		0.0820	(×5)	0.0164	投与後 15,30 分	6 匹 (1時点3匹)
		0.410	(×25)	0.0820	投与後 15,30 分	6 匹 (1時点3匹)
		2.05	(×125)	0.410	投与後 15,30 分	6 匹 (1時点3匹)
サル	GEL	7.46	×100	1.49	投与後 15,30 分	2 匹
		22.4	×300	4.48	投与後 15,30 分	2 匹
	G	1.64	(×100)	0.328	投与後 15,30 分	2 匹
		4.92	(×300)	0.984	投与後 15,30 分	2 匹

ラットに 9.325mg/kg 体重(ヒト推定曝露量**の 125 倍)の GEL あるいは等モルの G を投与したところ、GEL 投与群の血漿中 G 濃度は投与後 15 分で $0.34 \mu\text{g/mL}$ 、30 分で $0.43 \mu\text{g/mL}$ 、G 投与群では投与後 15 分で $0.49 \mu\text{g/mL}$ 、30 分で $0.53 \mu\text{g/mL}$ であった。

一方、カニクイザルに 7.46mg/kg 体重および 22.4mg/kg 体重 (ヒト推定曝露量**の 100 倍および 300 倍)の GEL あるいは等モルの G を投与したところ、G 投与群では、低用量投与において血漿中の G は定量下限 ($0.05 \mu\text{g/mL}$) 以下であったが、高用量投与では投与後 15 分で $0.14 \mu\text{g/mL}$ 、30 分で $0.16 \mu\text{g/mL}$ の G が検出された。これに対して GEL 投与群ではいずれの投与量とも血漿中の G は定量下限 ($0.05 \mu\text{g/mL}$) 以下であった。

油脂などの脂肪酸エステル¹⁾の消化・分解にはリパーゼが重要な役割を果たすことから、グリンドール脂肪酸エステルの体内動態の種間差解釈に役立つと考えられる舌リパーゼに関する情報を収集しました。

ラット、マウス等のげっ歯類は、舌漿液腺から口腔内に舌リパーゼを分泌することが知られています。ウサギ、ブタ、ヒヒ、ヒトなどの動物種ではその酵素活性はほとんど認められず、げっ歯類では高いことが報告されています。さらに、舌リパーゼは、ラットの胃内環境に相当する pH2.5～6.0 の範囲では活性が維持されることが報告されています。

別紙 1 に示したラットとカニクイザルを用いた血中移行性に関する試験において、GEL を投与したラットに急速な血漿中 G 濃度の上昇が認められ、サルには認められなかったことについては、脂質消化に参与する舌リパーゼの寄与が影響した可能性があるかと推察しました。すなわち、ラットでは舌リパーゼが胃で活性を持ち、そのため、GEL は胃内への投与後速やかに脂肪酸が遊離して G に変換し、直ちに吸収されて、その結果、G を直接胃内に投与した場合と同じような投与初期の血漿中 G 濃度の急速な上昇が認められたものと考えられました。一方、サルにおいては、胃内での舌リパーゼの活性が低く、GEL から G に変換されにくかった結果として、血漿中に G は認められなかったものと考察しました。

- 1) Hamosh M. and Scow RO. Lingual lipase and its role in the digestion of dietary lipid. *J Clin Invest* 52: 88-95, 1973
- 2) DeNigris SJ, Hamosh M, Kasbekar DK, Lee TC, and Hamosh P. Lingual and gastric lipases: species differences in the origin of prepancreatic digestive lipases and in the localization of gastric lipase. *Biochim Biophys Acta* 959: 38-45, 1988
- 3) Hamosh M. Fat digestion in the stomach: Stability of lingual lipase in the Gastric environment. *Pediatric research*. vol 18. No3, 1984
- 4) Holmes RS, Cox LA, and VandeBerg JL. Comparative studies of mammalian acid lipases: Evidence for a new gene family in mouse and rat (*Lipo*). *Comp. Biochem. Physiol., D*, vol 5(3) 217-226, 2010

以上

食品については、通常行われている調理方法に準じて調理を行った。

このように各調査機関において設定したモデル献立に従って調製した試料を、食品群ごとに均一に破碎混合し、調査対象農薬等の定量分析を行った。なお、各農薬等の定量分析に当たっては、公定の試験方法を参考に、各調査機関において試験法を選定した。

② 平均一日摂取量の推定

分析の結果、いずれかの調査機関のいずれかの食品群で農薬等が検出された場合は、検出された調査機関のその食品群については、分析結果を当該食品群中の濃度とし、検出されなかった他の食品群については、各調査機関のそれぞれの検出限界の 20% を当該食品群中の濃度と仮定して、当該食品群の重量と濃度から、食品群ごとのその農薬等の摂取量を推定した。I～XIVの各食品群における摂取量の総和を調査機関ごとの一日摂取量とし、それらの平均値を平均一日摂取量とした。こうして得られた平均一日摂取量について、これまでに我が国、JMPRⁱⁱⁱ 又は JECFA^{iv} において設定された許容一日摂取量 (ADI^v) に対する占有率 (対ADI比) を求めた。

また、分析の結果、すべての調査機関でいずれの食品群からも検出されなかった農薬等については、各年度とも、少なくとも 4 機関において分析が行われ、かつ、これまでに我が国、JMPR 又は JECFA において ADI が設定されているものに関して、各調査機関のそれぞれの検出限界の 20% の量が含まれているものと仮定して、上述と同様に、平均一日摂取量を推定し、その対ADI比を求めた。

3. 調査結果

(1) 検出農薬等

各年度において、検出された農薬等は以下のとおりであった。

検出された農薬等の分析結果を別表 5-1～5-4 に示す。

平成 17 年度： アゾキシストロビン、イミダクロプリド、シメコナゾール、
ピペロニルブトキシド、フルアジホップ

平成 18 年度： アセフェート、イマザリル、エトフェンプロックス、
フェンチオン、プロシミドン、メタミドホス

平成 19 年度： アセタミプリド、アゾキシストロビン、イマザリル、
イミダクロプリド、オキサミル、クレソキシムメチル、
クロメプロップ、クロルプロファム、チアクロプリド、
チアベンダゾール、チアメトキサム、
チオジカルブ及びメソミル、トルフェンピラド、ノバルロン、

ⁱⁱⁱ Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residue : FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議

^{iv} FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

^v Acceptable Daily Intake : 毎日一生涯に渡って摂取したとしても健康に影響を生じないとされる量

(3) 平成 17 年度～20 年度の各調査において 4 機関以上で分析が行われ、いずれの食品群からも検出されなかった農薬等のうち、これまでに我が国、JMPR 又は JECFA において ADI が設定されているものに関して、分析を行った調査機関における検出限界の 20% の量がすべての食品群に含まれていると仮定してそれぞれの平均一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を推定したところ、アルドリン及びディルドリン以外については ADI を十分に下回っており、健康に影響を生じるおそれはないものと考えられる。

アルドリン及びディルドリンについては、対 ADI 比が 80% をわずかに超える年があったが、これは実際には検出されていないにもかかわらず各調査機関のそれぞれの検出限界の 20% の量がすべての食品群に含まれているとの仮定に基づいたものであって、①これらの農薬は「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約」(POPs 条約) によって国際的に使用が禁止されている農薬であり、各食品群中に実際に残留している可能性は低いと考えられ、また、② ADI が比較的小さい値 ($5\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) でありながら、一部の調査機関において分析機器等の関係から検出限界値が大きかったことにより計算上の摂取量が多くなり、結果的に対 ADI 比の値が大きくなったものであり、実際の日常の食事を介して健康影響を生じるおそれはないものと考えられる。

(4) 今後とも引き続き、地方公共団体の検査機関と連携し、より数多くの農薬等について調査を行うことが可能となるよう、また、より微量分析が可能となるよう、試験法の検討、開発を進めること等により、調査内容の充実を図ることとしている。

引用文献

- 1) 佐藤大作：食品衛生研究、44(4)、29(1994)
- 2) 厚生省生活衛生局食品化学課：食品中の残留農薬、p. 7、日本食品衛生協会(1996)
- 3) 厚生省生活衛生局食品化学課：食品中の残留農薬、p. 7、日本食品衛生協会(1997)
- 4) 厚生省生活衛生局食品化学課：食品中の残留農薬、p. 7、日本食品衛生協会(1998)
- 5) 厚生省生活衛生局食品化学課：食品中の残留農薬、p. 7、日本食品衛生協会(2000)
- 6) 厚生労働省医薬局食品保健部基準課：食品中の残留農薬、p. 7、日本食品衛生協会(2001)
- 7) 食品中の残留農薬 CD-ROM、日本食品衛生協会(2002)
- 8) 食品中の残留農薬 CD-ROM、日本食品衛生協会(2004)
- 9) 食品中の残留農薬 厚生労働省ホームページ

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu2/060418-1.html>

別表2 調査対象農薬等

農薬等名	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度
1,1-ジクロロ-2,2-ビス(4-エチルフェニル)エタン		○	○	○
1-ナフタレン酢酸		○	○	○
2-(1-ナフチル)アセタミド		○	○	○
2-アセチルアミノ-5-ニトロチアゾール		○	○	○
2,4-D	○	○		
4-クロロフェノキシ酢酸		○	○	○
5-ヒドロキシチアベンダゾール		○		
5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン	○	○	○	○
BHC			○	○
DDT			○	○
EPN	○	○	○	○
MCPA		○	○	○
MCPB		○	○	○
TCMTB			○	○
XMC		○	○	○
γ-BHC			○	○
アイオキシニル		○	○	○
アクリナトリン		○	○	○
アクロミド		○	○	○
アザコナゾール	○	○	○	○
アザフェニジン			○	○
アザペロン		○	○	○
アザメチホス	○	○	○	○
アシフルオルフェン			○	○
アシベンゾラル-S-メチル		○	○	○
アジムスルフロン			○	○
アジンホスメチル			○	○
アセタミプリド		○	○	○
アセトクロール	○	○		
アセフェート		○	○	○
アゾキシストロビン	○		○	○
アトラジン		○	○	○
アニロホス	○	○	○	○
アバメクテン	○		○	○
アメトリン			○	○
アラクロール	○		○	○
アラニカルブ	○			
アラマイト		○	○	○
アルジカルブ		○	○	○
アルドキシカルブ		○	○	○
アルドリン及びディルドリン		○	○	○
アルベンダゾール			○	○
アレスリン	○			
アンブロリウム		○	○	○
イオドスルフロンメチル		○	○	○
イサゾホス	○	○	○	○
イソウロン	○			
イソキサジフェンエチル	○		○	○
イソキサチオン		○	○	○
イソキサフルトール	○		○	○
イソフェンホス		○		
イソプロカルブ	○	○		
イソプロチオラン		○		
イブロジオン		○	○	○
イブバリカルブ	○		○	○
イブロベンホス		○	○	○
イマザキン		○	○	○

農薬等名	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度
イマザメタベンズメチルエステル	○		○	○
イマザリル		○	○	○
イマズスルフロン		○		
イミダクロプリド	○		○	○
イミベンコナゾール			○	○
インダノファン		○		
インドキサカルブ	○		○	○
ウニコナゾールP			○	○
エスプロカルブ	○	○		
エタメツルフロンメチル			○	○
エタルフルラリン		○		
エチオン			○	○
エディフェンホス	○	○		
エトキサゾール			○	○
エトキシキン	○			
エトキシスルフロン		○	○	○
エトバベート	○	○	○	○
エトフェンプロックス		○	○	○
エトフメセート	○		○	○
エトプロホス		○		
エトリジアゾール	○			
エトリムホス	○	○	○	○
エブリノメクテン		○	○	○
エボキシコナゾール		○	○	○
エマメクテン安息香酸塩		○		
エリスロマイシン		○	○	○
エンドスルファン		○	○	○
エンドスルファンスルファート		○		○
エンドリン			○	○
エンロフロキサシン		○	○	○
オキサジアゾン	○	○	○	○
オキサジキシル	○	○	○	○
オキサジクロメホン	○		○	○
オキサミル		○	○	○
オキシカルボキシ	○	○	○	○
オキシクロルデン				○
オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン	○		○	○
オキシデメトンメチル	○			
オキシフルオルフェン	○		○	○
オキシベンダゾール	○		○	○
オキソリニック酸		○	○	○
オフロキサシン		○	○	○
オメトエート		○	○	○
オラキンドックス	○	○	○	○
オリザリン	○	○	○	○
オルメトプリム	○	○	○	○
オレアンドマイシン		○	○	○
カズサホス	○	○		
カフェンストロール	○	○		
カルバリル	○	○		
カルフェントラゾンエチル		○	○	○
カルプロバミド	○		○	○
カルボキシ	○		○	○
カルボフラン	○		○	○
キサロホップエチル			○	○
キシラジン		○	○	○
キナルホス	○	○	○	○
キノキシフェン	○		○	○

(別表2 つづき)

農薬等名	平成 17 年度	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度
ソキサミド	○		○	○
ターバシル		○	○	○
ダイアジノン		○	○	○
ダイアレート		○	○	○
ダイムロン		○		
タイロシン		○	○	○
ダノフロキサシン		○	○	○
チアクロプリド	○	○	○	○
チアベンダゾール		○	○	○
チアムリン		○	○	○
チアメトキサム	○		○	○
チアンフェニコール	○	○	○	○
チオジカルブ及びメソミル		○	○	○
チオベンカルブ	○	○		○
チオメトン	○	○		
チジアズロン		○	○	○
チフェンスルフロンメチル		○	○	○
チフルザミド	○	○		
チルミコシン		○	○	○
デキサメタゾン		○	○	○
テクナゼン		○		
テトラクロルピホス		○	○	○
テトラコナゾール			○	○
テトラジホン	○	○	○	○
テニルクロール	○	○		
テブコナゾール			○	○
テブテウロン		○	○	○
テブフェンジド			○	○
テブフェンピラド	○	○	○	○
テフルトリン		○	○	○
テフルベンズロン		○	○	○
デメトン-S-メチル		○		
デメトン-S-メチルスルホン		○		
デメホス	○			
デルタメトリン及びトラロメトリン		○	○	○
テルブトリン	○	○	○	○
テルブホス		○	○	○
トラルコキシジム	○	○		
トリアジメノール		○	○	○
トリアジメホン		○	○	○
トリアスルフロン		○		
トリアソホス	○	○	○	○
トリアレート	○	○		
トリクロピル		○		
トリクロルホン		○	○	○
トリシクラゾール	○	○		
トリジファン	○			
トリテコナゾール	○		○	○
トリデモルフ	○	○	○	○
トリブホス	○	○		
トリフルスルフロンメチル		○		
トリフルムロン		○	○	○
トリフルラリン		○		
トリフロキシストロビン	○		○	○
トリフロキシスルフロン		○	○	○
トリベヌロンメチル		○	○	○
トリメトプリム	○	○	○	○
トルクロホスメチル	○	○	○	○
トルフェナム酸		○	○	○

農薬等名	平成 17 年度	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度
トルフェンピラド		○	○	○
ナイカルバジン	○	○	○	○
ナフシリン		○	○	○
ナブラタム		○	○	○
ナプロアニリド	○	○	○	○
ナプロバミド	○	○	○	○
ナリジクス酸		○	○	○
ニトロキシニル		○	○	○
ニトロタールイソプロピル	○	○	○	○
ノナクロル				○
ノバルロン	○		○	○
ノボピオシン	○			
ノルフルラゾン	○	○		
バクロブトラゾール		○	○	○
バミドチオン		○	○	○
バラチオン		○	○	○
バラチオンメチル		○	○	○
ハルフェンブロックス		○	○	○
ハロキシホップ		○		
ハロスルフロンメチル			○	○
ハロフジノン		○	○	○
ビオアレトリン	○			
ビオレスメトリン	○			
ピコリナフェン	○		○	○
ピテルタノール		○	○	○
ヒドロキシコルチゾン		○		○
ピフェノックス	○	○		
ピフェントリン			○	○
ピペロニルブトキシド	○	○	○	○
ピペロホス		○	○	○
ピラクロストロビン		○		
ピラクロホス	○	○	○	○
ピラゾキシフェン	○			
ピラゾスルフロンエチル		○	○	○
ピラゾホス	○	○		
ピラゾリネート	○	○	○	○
ピラフルフェンエチル			○	○
ピランテル		○	○	○
ピリダフェンチオン	○	○	○	○
ピリダベン		○		
ピリダリル	○			
ピリフェノックス	○	○	○	○
ピリフタリド	○		○	○
ピリプチカルブ		○		
ピリプロキシフェン			○	○
ピリミカーブ		○		
ピリミノバックメチル	○	○		
ピリミホスメチル		○	○	○
ピリメタニル	○		○	○
ピリメタミン		○	○	○
ピレトリン		○	○	○
ピロキノ		○		
ピンクロソリン	○	○		
ファミフル	○			
ファミキサドン	○			○
フィビロニル		○		
フェナミホス			○	○
フェナリモル		○	○	○
フェニトロチオン		○	○	○

(別表2 つづき)

農薬等名	平成 17 年度	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度
メソスルフロンメチル			○	○
メタベンズチアスロン		○	○	○
メタミドホス		○	○	○
メタラキシル及びメフェノキサム		○		
メチオカルブ			○	○
メチダチオン		○	○	○
メチルイソチオシアネート	○			
メチルブレドニゾロン		○	○	○
メトキシクロール	○	○	○	○
メトキシフェノジド	○		○	○
メトスラム		○	○	○
メトスルフロンメチル		○	○	○
メドブレン		○	○	○
メトミノストロピン		○	○	○
メトラクロール		○		
メバニピリム	○	○	○	○
メバミゾール		○		
メビンホス			○	○
メフェナセット	○	○		
メフェンビルジエチル	○		○	○
メプロニル	○	○	○	○
メベンダゾール		○	○	○
モネンシン		○	○	○
モノクロトホス		○		
モノリニューロン		○		
モランテル		○	○	○
ラクトフェン	○		○	○
ラサロシド		○	○	○
リニューロン		○	○	○
リファキシミン		○	○	○
リンコマイシン		○	○	○
ルフェヌロン			○	○
レスメトリン		○	○	○
レナシル	○	○	○	○
レバミゾール	○		○	○
ロベニジン		○	○	○
臭素				○
塩酸ホルメタネート	○			
酢酸トレンボロン	○	○	○	○
酢酸ヒドロコルチゾン			○	