

1

2

(案)

3

化学物質・汚染物質評価書

4

5

加熱時に生じるアクリルアミド

6

7

8

9

10

2014年5月

11

食品安全委員会

12

化学物質・汚染物質専門調査会

# 目次

1		
2		
3		
4	<食品安全委員会委員名簿> .....	3
5	<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿> .....	4
6	I. 背景 .....	6
7	II. 評価対象物質の概要 .....	6
8	1. 起源・用途 .....	6
9	2. 名称・分子式・分子量・構造式 .....	6
10	3. 物理化学的性状 .....	6
11	4. 分析方法 .....	7
12	(1) 食品 .....	7
13	(2) 大気 .....	11
14	(3) 水 .....	12
15	(4) アクリルアミド代謝物の測定 .....	12
16	(5) アクリルアミド及びグリシドアミド付加体の測定 .....	13
17	5. 食品中での生成 .....	13
18	(1) 食品からの発見の経緯 .....	13
19	(2) 生成経路 .....	13
20	(3) アクリルアミド生成の低減 .....	17
21	6. 現行規制等 .....	18
22	我が国における法令の規制値等 .....	18
23	III. ヒトにおける曝露 .....	19
24	IV. 安全性にかかる知見の概要 .....	19
25	1. 体内動態 .....	19
26	(1) 吸収 .....	19
27	(2) 分布 .....	19
28	(3) 代謝 .....	21
29	(4) 排泄 .....	28
30	(5) PBPK モデル .....	29
31	(6) 体内動態のまとめ .....	32
32	2. 実験動物等における影響 .....	33
33	(1) 急性毒性 .....	33
34	(2) 亜急性毒性試験 .....	33
35	(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	33
36	(4) 神経毒性試験 .....	33

1	(5) 免疫毒性試験	33
2	(6) 生殖・発生毒性試験	33
3	(7) 発達神経毒性試験	33
4	(8) 遺伝毒性試験	33
5	3. ヒトにおける影響	33
6	V. 国際機関等の評価	33
7	1. 国際がん研究機関 (IARC)	33
8	2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合 (JECFA)	34
9	3. 世界保健機関 (WHO)	35
10	4. 米国環境保護庁 (EPA)	36
11	(1) 慢性経口参照用量 (Chronic Oral RfD) (EPA/IRIS 2010)	37
12	(2) 発がん性 (EPA/IRIS 2010)	37
13	5. カナダ保健省 Health Canada	38
14	6. 欧州	39
15	(1) 欧州食品科学委員会 (SCF)	39
16	(2) 欧州食品安全機関 (EFSA)	39
17	(3) フランス食品衛生安全庁 (AFSSA)	40
18	(4) フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)	40
19	(5) 独連邦リスク評価研究所 (BfR)	41
20	(6) オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)	41
21	7. オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ)	42
22	8. 日本	43
23	VI. 食品健康影響評価	43
24	<別紙：略号等>	44
25	<参考>	47
26		

1 <審議の経緯>

2011年 3月 31日	食品安全委員会第 376 回会合（自ら評価の決定）
2011年 12月 22日	食品安全委員会第 413 回会合（専門調査会の決定）
2011年 12月 22日	第 3 回化学物質・汚染物質専門調査会
2013年 3月 15日	第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会
2013年 12月 5日	第 1 回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
2014年 2月 13日	第 2 回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
2014年 3月 11日	第 3 回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
<u>2014年 5月 29日</u>	<u>第 4 回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会</u>

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年 6月 30日まで)	(2012年 7月 1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*1）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井 克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田 容常

5

6

\*1 : 2011年 1月 13日から

7

1 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2012年11月26日まで)

佐藤 洋\*、◆ (座長◆)

長谷川隆一 (座長代理)

2

青木康展\*

白井智之\*

広瀬明彦\*

圓藤吟史\*\*

祖父江友孝\*

増村健一

圓藤陽子

田中亮太\*

村田勝敬\*

香山不二雄\*

寺本敬子

安井明美\*

熊谷嘉人

遠山千春\*

吉永 淳\*

渋谷 淳\*

中室克彦

鰐淵英機\*\*

\*: 幹事会

\*: 汚染物質部会

3

◆: 2012年6月30日まで

4

(2013年9月30日まで)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

5

青木康展\*\*

祖父江友孝\*

福島哲仁

圓藤陽子\*

田中亮太

増村健一\*

香山不二雄

寺本敬子\*

村田勝敬\*

熊谷嘉人\*

遠山千春

安井明美\*

渋谷 淳\*

中室克彦\*

吉永 淳

白井智之

広瀬明彦

鰐淵英機\*\*

\*: 幹事会

\*: 化学物質部会

6

(2013年10月1日から)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

7

青木康展\*\*

渋谷 淳\*\*

村田勝敬

浅見真理\*

祖父江友孝\*

村山典恵\*

圓藤陽子\*

香山不二雄

川西 徹\*\*

川村 孝\*\*

熊谷嘉人\*

\* : 幹事会

\* : 化学物質部会

高橋 智

田中亮太

野原恵子\*

福島哲仁

増村健一\*

吉田 充\*

吉永 淳

吉成浩一\*

鰐淵英機\*\*

1

2

3

4

5

6

7

## 1 I. 背景

2 食品安全委員会では、リスク管理機関から評価要請を受けて食品健康影響評価を行  
3 うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。

4 この自ら評価の候補案件については、国民の健康への影響が大きいと考えられるも  
5 の、危害要因等の把握の必要性が高いもの、評価ニーズが特に高いと判断されるもの  
6 の中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画等専門調査会が  
7 選定し、国民からの意見・情報の募集などを行った上で、食品安全委員会が決定して  
8 いる。

9 「加熱時に生じるアクリルアミド」については、2011年3月31日の第376回食  
10 品安全委員会において、自ら食品健康影響評価を行うことを決定し、情報収集を行っ  
11 た後、2011年12月22日第413回食品安全委員会において、化学物質・汚染物質専  
12 門調査会において審議することとされたものである。

13

## 14 II. 評価対象物質の概要

### 15 1. 起源・用途

16 アクリルアミドは、アスパラギンが還元糖と高温下で反応することなどにより、一  
17 般的な食品を加工・調理する過程で生成される水溶性の化合物である。また、タバコ  
18 の煙にも含まれる。(JECFA 2011a)。

19 アクリルアミドを重合させるとポリアクリルアミドが得られ、ポリアクリルアミド  
20 の工業用途としては、紙力増強剤、土壌凝固剤、接着剤、ダムやトンネル建設の充  
21 填剤、顔料、塗料、化粧品、石油回収剤等がある(内閣府食品安全委員会 2005、環  
22 境省 2011、農林水産省 2011c)。

23

### 24 2. 名称・分子式・分子量・構造式

25 一般名 : アクリルアミド (別名:アクリル酸アミド)

26 IUPAC : <和名>2-プロペンアミド

27 <英名>2-propenamamide

28 CAS 登録 No : 79-06-1

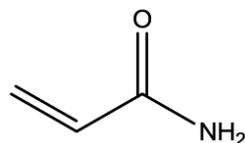
29 分子式 :  $C_3H_5NO$

30 分子量 : 71.08

31 構造式 :

32

33



### 34 3. 物理化学的性状

35 ・性状: 白色の結晶

- 1     ・融点\*\* : 84.5°C
- 2     ・沸点\* : 87°C (0.267 kPa) 、103°C (0.667 kPa) 、125°C (3.33 kPa)
- 3     ・蒸気圧 : 1 Pa (20°C)
- 4     ・相対蒸気密度 (空気=1) : 2.45
- 5     ・引火点 : 138°C (密閉式)
- 6     ・発火温度 : 424°C
- 7     ・比重\*\* : 1.122 (30°C)
- 8     ・密度 : 1.13 g/cm<sup>3</sup>
- 9     ・水への溶解度\*\* : 215.5 g/100 mL (30°C)
- 10    ・オクタール/水分配係数 (log Pow) : - 1.65 ~ - 0.67
- 11    ・生分解性\*\* : 良分解性 (好氣的条件で容易に生分解され、嫌氣的条件でも生分解  
12        されると推定される)
- 13    ・有機溶媒への溶解度\*\* (g/100mL、30°C) : メタノール 155、エタノール 86.2、  
14        アセトン 63.1、酢酸エチル 12.6、クロロホルム 2.66、ベンゼン 0.346
- 15    ・その他\*\*\* : 85°Cを超える加熱又は光や酸化剤の影響により激しく重合する  
16        (ICSC 2000、\*IPCS 1999、\*\*The Merck Index 2013、\*\*\*CERI 2002)

17

#### 18    4. 分析方法

19

##### 20    (1) 食品

21    熱処理された食品におけるアクリルアミドの定量には、同位体希釈法を用いた液体  
22    クロマトグラフータンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法及びガスクロマトグラフー質量  
23    分析 (GC-MS (/MS)) 法が最も広範に使用されている (Wenzl and Anklam. 2003、  
24    Zhang et al. 2005、2009、Wenzl et al. 2006、2007、2009、Karasek et al. 2008)。

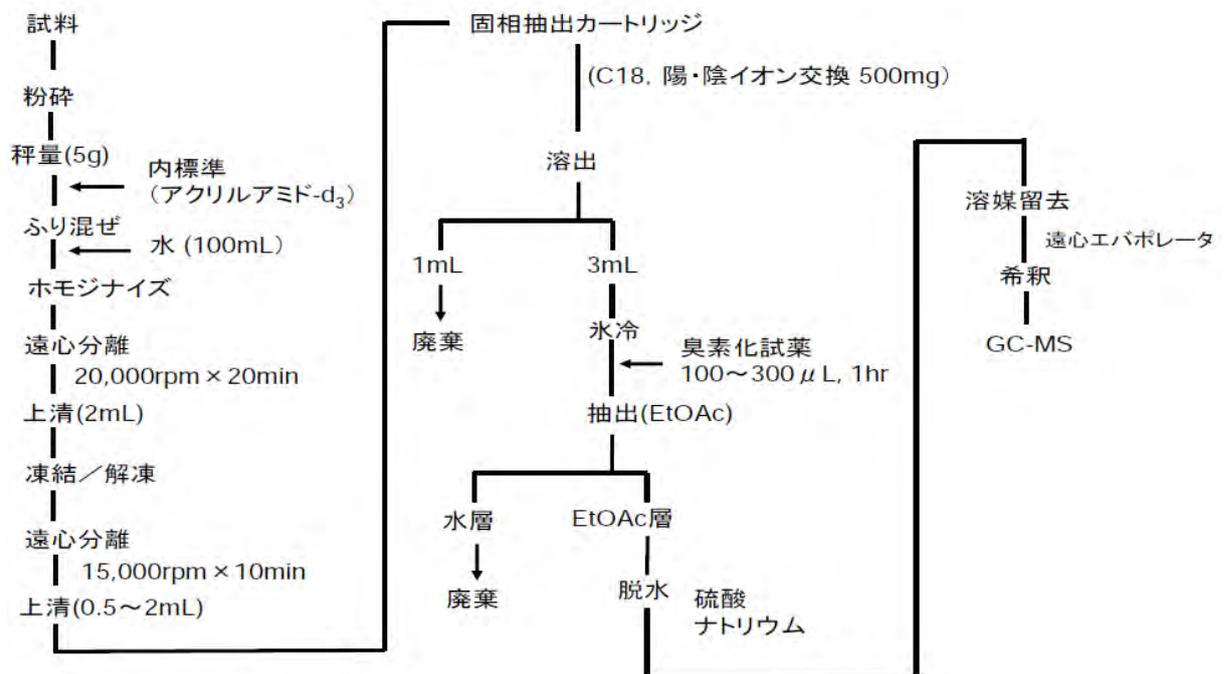
25    Mastovska and Lehotay (2006) は、食物試料のホモジネートを、ヘキサン、水、  
26    アセトニトリル並びに硫酸マグネシウム及び塩化ナトリウムの混合液で抽出する簡  
27    便な溶媒抽出法と精製処理法を開発した。水はアクリルアミドの抽出を促進し、ヘキ  
28    サンは試料を脱脂し、また、硫酸マグネシウム及び塩化ナトリウムの混合液は、水と  
29    アセトニトリル層の分離を促進して、大部分のアクリルアミドがアセトニトリル層に  
30    移行する。そこで、上層のヘキサンを廃棄し、アセトニトリル抽出液の一部を分散  
31    SPE (dispersive SPE) によって精製し、この最終抽出物を、LC-MS/MS 又は GC-MS  
32    により分析する (JECFA 2011b)。

33    LC をベースにした分析法はアクリルアミドを直接同定できるが、GC をベースに  
34    した分析法では、一般的に分析の前にアクリルアミドの誘導体化を必要とする。同位  
35    体希釈法は LC-MS/MS 法におけるイオン抑制 (ion suppression) を補正するため、  
36    又は GC-MS (/MS) 法における誘導体化効率の変動を補正するために一般的に必要

1 とされ、内部標準物質として同位体標識アクリルアミドが用いられる。(JECFA  
2 2011b)

3 市販食品の分析を目的とした方法では、以前は 50 g の試料が必要であったが(吉  
4 田ら 2002)、多検体の食品を分析する方法として、同位体希釈固相抽出-GC/MS  
5 法がある農林水産省(2008)。すなわち、試料にアクリルアミド同位体(アクリルア  
6 ミド-d3)を加えホモジナイズし、C18及び陽・陰イオン交換固相カートリッジを用  
7 い抽出し、溶媒を用いて溶出する。臭素化試薬を加え、酢酸エチルにより溶媒抽出を  
8 行い、遠心エバポレーターで溶媒を留去した後、GC/MSで測定する。。

9



10

11

図 2-1 多検体アクリルアミド分析法 (農林水産省 2008)

12

### 13 ①GC-MS (/MS) 法

14 GCをベースにした分析法では、一般に臭化水素酸と飽和臭素溶液を用いてアク  
15 リルアミドの誘導體化が行われる。Castle and Eriksson (2005)は、アクリルア  
16 ミドの誘導體化をした場合、及びしない場合のGC-MS法について、系統的にレビ  
17 ューしている。最近では、誘導體化は、酸性の溶媒中で臭素酸カリウムと臭化カリ  
18 ウムを使用することでより簡便で安全なものに改良されており(Zhang et al.  
19 2006)、また、反応は30分ほど低温で行うが、再現性はよい。

20 誘導體化しない場合でも、GC-MS (/MS)を用いて同様に信頼性のあるアクリル  
21 アミドの分析が可能になっているが、GC注入口における加熱によりアクリルアミ  
22 ドが形成されるのを避けるため、抽出物からアスパラギンと糖を除去することに厳  
23 重な注意が必要である(Dunovská et al. 2006)。

1       また、アクリルアミドは同じ分子量をもつ 3-ヒドロキシプロピオニトリルと同時  
2       に検出される可能性があり、3-ヒドロキシプロピオニトリルは、アクリルアミド分  
3       析値を実際よりも高くする要因とされている (Biedermann and Grob 2008) 。し  
4       かし、この問題はより極性の高いカラム (Carbowax 1000) を用いることにより、  
5       解決できる可能性があるとされている。また、高分子量カルボワックス (high  
6       molecular weight Carbowax) を用いて、分離条件を適切に調整することによって、  
7       アクリルアミドの後に 3-ヒドロキシプロピオニトリルを溶出させることが可能で  
8       あると報告されている。(JECFA 2011b)

## 9 10       ②LC-MS/MS 法

11       LC-MS/MS 法は、主に Rosén and Hellenäs (2002) によって発表された方法に  
12       基づいており、さらに、様々な改良法が報告されている (Zhang et al. 2005、Wenzl  
13       et al. 2007) 。

14       確立している方法の多くは、イオン化に ESI を用いているが、Marín ら (2006)  
15       は、ESI の代わりに、Ion Sabre 大気圧化学イオン化 (Ion Sabre atmospheric  
16       pressure chemical ionization) を推奨している。この方法により、アクリルアミド  
17       の検出限界 (LOD) を 0.03 µg/L に改善し、ESI と比較して基質の影響をより減弱  
18       化することに成功している。

19       クロマトグラフィーのステップを改良するために、MS/MS と連結したウルトラ  
20       パフォーマンス液体クロマトグラフィー (UPLC) が開発された (Zhang et al.  
21       2007) 。通常の LC-MS/MS と比較すると、UPLC-MS/MS 法は、測定時間がわず  
22       か 3 分と、アクリルアミドの定量の高速化を可能にしている。さらに、UPLC カラ  
23       ムに用いられている複合粒子 (hybrid particles) は、従来の HPLC 充填剤と比較  
24       すると、特異的な選択性を示し (Churchwell et al. 2005) 、また、1.7 µm サイズ  
25       の粒子を UPLC カラムに用いることで、高い圧力とより早い流量でのクロマトグ  
26       ラフィー分析を可能にし、測定効率 (run efficiency) 及び分解能 (resolution) に  
27       おいて優位性がある (JECFA 2011b) 。

## 28 29       ③スクリーニング法

30       迅速なスクリーニング、高速大量処理及び低コストを達成するために、酵素免疫  
31       測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) やバイオセンサーなど  
32       の生物学的手法が検討されてきた。

33       Quan Ying ら (2011) は、アクリルアミドンの構造類事態である *N*-アクリルオ  
34       キシスクシンイミド (*N*-acryloxysuccinimide) をハプテンとして結合したスカシ  
35       ガイヘモシアニン (keyhole limpet hemocyanin ; KLH) で、ウサギを免疫して得  
36       られたポリクローナル抗体を用いてアクリルアミドを検出する増強化学発光  
37       (enhanced chemiluminescent; ECL) -ELISA 法を検討した。最適化された

1 ECL-ELISA系では、 $IC_{50}$ 値は60.6 ng/mL、直線的な使用範囲は26.3~221.1 ng/mL  
2 であり、検出限界は18.6 ng/mLであった。スパイクされた食品サンプルからの回  
3 収率の範囲は74.4~98.1%であった。また、これらの結果は、HPLC法を使用して  
4 得られた結果と、良好な相関関係を示した(Quan Ying et al. 2011)。

5 高橋ら(2010, 2012)は、3-[(2-carbamoyl)ethyl]thio] benzoic acid (3-CTBA)をハ  
6 プテンとして結合したスカシガイヘモシアニンでウサギを免疫して得られた  
7 3-CTBAに対するポリクローナル抗体を用いて、試料中のアクリルアミドを3-MBA  
8 (3-mercaptopbenzoic acid)と反応させ、間接競合ELISA法で検出する方法を開発し  
9 た。この方法によるアクリルアミドの分析結果とLC-MS法やGC-MS法での分析結  
10 果との相関は $R^2=0.98\sim0.99$ と良好で、180~12000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の食品中アクリルアミド  
11 を測定できた。この方法に基づいたアクリルアミドの検出キットが、2011年より市  
12 販されている(森永生科学研究所 2011)。

13 また、一般的な食品、例えば、抹茶、コーヒー、トマトジュース及びスポーツ飲  
14 料に含まれるアクリルアミドのスクリーニング分析のために、バイオセンサー  
15 (MJCU017)が開発されている。Hasegawaら(2007)は、このような試験法の  
16 精度や感度については更に最適化の必要があり、これらを用いた分析結果は他の確  
17 立した方法によって、確認されるべきであるとしている。(JECFA 2011b)

#### 18 19 ④分析法の妥当性確認

20 ベーカリー製品(クリスピーブレッド(crispbreads)、ビスケット)及びジャガ  
21 イモ製品(ポテトチップス)中のアクリルアミド分析に関して、GC-MS及び  
22 LC-MS/MS分析手法(それぞれ1手法ずつ)について、欧州で研究室間共同試験  
23 による妥当性確認が実施された。測定対象におけるアクリルアミドの濃度範囲は、  
24 約20~9,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。LC-MS/MS法は、GC-MS法に比較してより優れた  
25 性能を示し、合目的性があるとみなされた(Wenzl et al. 2006)。Wenzlら(2009)  
26 は、さらに、このLC-MS/MS法の改良法の妥当性確認を、炒ったコーヒーのアク  
27 リルアミドの分析の研究室間共同試験で行った。この方法における性能パラメータ  
28 は、国際的に認められた基準を満たした。(JECFA 2011b)

#### 29 30 ⑤前処理等における留意点

31 食品からアクリルアミドを抽出するには、最も一般的には水が使用されるが、極  
32 性溶媒も用いられることがある(Karasek et al. 2008)。食品の不十分な浸漬、短  
33 時間又は低温では抽出が不完全となることがある(Petersson et al. 2006)。また、  
34 抽出操作中のアクリルアミドの生成やアクリルアミドの熱分解も、分析値に誤差を  
35 生じる原因となる(Hoenicke et al. 2004、Fohgelberg et al. 2005)。

36 最近、アクリルアミドは水と共沸できることが確認された(Rufián-Henares and  
37 Morales 2006、Chu and Metcalfe 2007)。また、高-pH抽出により食物基質に潜

1 在するアクリルアミドが放出されると報告された (Eriksson and Karlsson 2006)  
2 が、この高-pH の作用はおそらくメイラード反応中間体からのアクリルアミド生成  
3 によるものであったことが示されている (Goldmann et al. 2006、Perez et al.  
4 2008)。(JECFA 2011b)

## 6 ⑥その他の技術

7 Kim ら (2011) は、GC-窒素・リン検出器を用いたアクリルアミドの改良分析手  
8 法について報告している。本法においては、アクリルアミドを抽出するための最適  
9 溶媒として酢酸エチルが用いられている。アクリルアミド濃度の直線範囲は 0.5～  
10 100 ppm ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) で、相関係数は 0.999 であった。定量限界 (LOQ) 及び回収率  
11 は、それぞれ 0.5 ppm 及び 106±8% であった。

12 Chen ら (2011) は、アクリルアミドを定量するために、メルカプトプロピル酸  
13 で覆いをした水溶性のテルル化カドミウム量子ドット (quantum dots) 媒介レー  
14 ザー誘起蛍光検出器 (laser induced fluorescence (LIF) detection method) 付  
15 きキャピラリー電気泳動法について報告している。最適の測定条件である、30  
16 mmol/L SDS、0.1 mmol/L 量子ドット、40 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 8.0)、18 kV  
17 泳動電圧、473 nm 励起及び 568 nm 蛍光でのレーザー誘起蛍光検出を用いると、  
18 アクリルアミドの直線定量範囲は 1.0～100 mg/kg、検出限界 (S/N=2) は 0.1 mg/kg  
19 であった。また、ポテトチップスのサンプルからの回収率は、相対標準偏差 (RSD)  
20 <5.7% で、90～95% (n=3) であった。

21 アクリルアミドは、ヘモグロビン付加体を形成する性質をもっているが、Garabagiu  
22 S and Mihailescu G (2011) は、この性質を利用してアクリルアミドを測定するた  
23 めのヘモグロビン-金ナノ粒子-酸化インジウムスズ-ガラス (Hb-Au-nanoparticles-ITO  
24 glass) 電極を考案した。この装置では、アクリルアミドがヘモグロビン-修飾電極を  
25 不動態化することを利用して、アクリルアミドを検出する。本装置のアクリルアミド  
26 に対する感度は 0.1 $\mu\text{M}$  と良好で、食品中のアクリルアミドの検出に適しているとし  
27 ている。

## 29 (2) 大気

30 液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS) 法による分析法が知られている。大気  
31 試料を固相カートリッジに通気してアクリルアミドを捕集し、精製水及びメタノール  
32 で抽出して窒素気流下で濃縮し、精製水で定容した後、LC-MS/MS (ポジティブエレ  
33 クトロスプレーイオン化 (ESI-positive)、選択反応検出法 (SRM)) で分析すること  
34 で、検出下限 6.7 ng/m<sup>3</sup> 及び定量下限 17 ng/m<sup>3</sup> で大気試料中のアクリルアミドの定量  
35 分析が可能である。環境大気に 30 ng/m<sup>3</sup> のアクリルアミドを添加した添加回収試験  
36 の結果は 91% であり、回収率、変動係数ともに良好であった (環境省 2011)。

1 また、Zangrando ら (2012) は、三連四重極質量分析計を装備した超高速液体クロマ  
2 トグラフィー (UHPLC) を使用したアクリルアミドの分析 (ESI、定量イオン  $m/z$   
3 72.00/54.90) を実施している。野外大気の子状エアロゾル中のアクリルアミドの測  
4 定では、検出限界 ( $3\sigma$ ) は  $0.4 \text{ pg/m}^3$  (注入量  $173 \text{ pg}$ )、再現性は  $8\%$  (アクリルア  
5 ミド標準スパイクの清浄石英繊維フィルターに関する5回連続測定の相対標準偏差)、  
6 回収率は  $52 \pm 4\%$ であった。本法の精度 (相対誤差) は  $-2\%$ であった。

### 7 8 (3) 水

9 水の分析においては、誘導化-GC/MS 法と固相抽出-LC/MS 法が上水試験方法  
10 (2011) に記載されている。

11 誘導化-GC/MS 法では、臭化物イオンの存在下で臭素酸カリウムを用いてアクリ  
12 ルアミドを臭素化し、生じた 2,3-ジブロモプロピオンアミドを酢酸エチルで抽出し、  
13 濃縮後、トリエチルアミンで 2-ブロモプロペンアミドにして GC/MS で測定する。本  
14 法の定量下限値は、検水量  $100 \text{ mL}$  のときアクリルアミドとして  $0.2 \text{ } \mu\text{g/L}$  である。

15 固相抽出-LC/MS 法は、検水中のアクリルアミドを活性炭固相カラムで抽出し、  
16 メタノールで溶出した試験溶液を、LC/MS (ODS 系 LC カラムで分離し、負イオン測  
17 定モードのエレクトロスプレーイオン化法) で測定し、アクリルアミドの濃度を求め  
18 る方法である。環境水のアクリルアミドの回収率は、マトリックスにより大きく変動  
19 することがあるため、アクリルアミド- $d_3$  を内部標準物質として補正する。本法の定  
20 量下限値は、検水量  $500 \text{ mL}$  のときアクリルアミドとして  $0.004 \text{ } \mu\text{g/L}$  である。

21 Lucentini et al. (2009) も同様の方法について、LC/MS/MS を用いて検討を行って  
22 おり、 $0.02 \text{ } \mu\text{g/L}$  を検出限界、 $0.1 \text{ } \mu\text{g/L}$  を定量限界としている。

### 23 24 (4) アクリルアミド代謝物の測定

25 Latzin ら (2012) は、ヒト尿中に存在するアクリルアミドの一次酸化的代謝物で  
26 あるグリシドアミドの直接的加水分解産物の 2,3-ジヒドロキシプロピオンアミド  
27 (2,3-dihydroxy-propionamide, OH-PA) を、GC-MS で測定している。尿中の OH-PA  
28 を正確に定量するため、GC-MS 分析の前に、固相物質上でのストリッピング  
29 (stripping)、凍結乾燥、シリル化及び再抽出からなる多段階過程が検討された。本  
30 法の検出限界は  $1 \text{ } \mu\text{g/L}$  であり、一般的なヒトの尿サンプルの OH-PA を定量するに十  
31 分な感度を有していた。この方法で一般的なヒトの 30 種類の尿サンプルを測定した。  
32 すべてのサンプルにおいて、OH-PA 濃度は、喫煙者及び非喫煙者の間に差はなく、  
33  $6.8 \sim 109.4 \text{ } \mu\text{g/L}$  (中央値  $49.7 \text{ } \mu\text{g/L}$ ) であった。この OH-PA 濃度は、グリシドアミ  
34 ドを経由するアクリルアミド代謝から推定される濃度よりも、およそ 10 倍高値であ  
35 った。そのため、著者らは、現時点では OH-PA をアクリルアミド代謝の酸化的経路  
36 の特異的バイオマーカーとすることはできず、OH-PA の形成に関して、グリシドア  
37 ミドを経由するアクリルアミド以外の原因を検討する必要性があるとしている。

1 Motwani and Toernqvist (2011) は、アクリルアミドのエポキシ性代謝物のグリ  
2 シドアミドを測定するために、コバラミン (I) (cobalamin (I) : Cbl (I) ) トラ  
3 ップ法を用いた LC-MS/MS 法を報告している。グリシドアミドは反応性が高く分析  
4 が困難であるため、グリシドアミドの捕捉にビタミン B12 の還元型である Cbl (I)  
5 が用いられた。Cbl (I) は、標準的な求核試薬よりも 105 倍も早く、エポキシドのよ  
6 うな親電子的な分子種と反応する。Cbl (I) によってグリシドアミドが捕捉されると  
7 アルキルコバラミンが形成されるので、この化合物を ESI イオン化によるポジティブ  
8 イオンモードの LC-MS/MS によって分析することでエポキシドの定量ができる。本  
9 Cbl (I) 法は、ヒト及びラットからの肝臓 S9 分画でのグリシドアミド測定への適用  
10 が検証され、その感度はグリシドアミド測定で従来から用いられている分析法と比較  
11 すると 10~100 倍であり、より鋭敏であったと報告されている。

12

### 13 (5) アクリルアミド及びグリシドアミド付加体の測定

14 Feng and Lu (2011) は、四重極飛行時間型 (Q-TOF) MS と組み合わせたナノ液  
15 体クロマトグラフィーを使用して、血漿タンパク質に結合したアクリルアミド及びグ  
16 リシドアミド付加体を同定している。本法では、タンパク質の修飾を調べるために必  
17 要なヒト血漿はわずか 10  $\mu$ L であった。著者らは、本法を用いてアクリルアミド及び  
18 グリシドアミドの代謝経路の解明が期待されるとしている (Feng and Lu 2011) 。

19

## 20 5. 食品中での生成

### 21 (1) 食品からの発見の経緯

22 スウェーデン食品庁 (NFA) は、アクリルアミドによる環境汚染の問題を発端とし  
23 て、食品中のアクリルアミドに関する研究を 1998 年から開始したが、その結果、特  
24 定の食品に高濃度のアクリルアミドが含まれていることがわかった。スウェーデン政  
25 府は、ストックホルム大学と共同で行った研究の結果として、炭水化物を多く含む食  
26 材を高温で加熱した食品に mg/kg 相当のアクリルアミドが生成されることを報告し  
27 ている (NFA 2009、農林水産省 2011、食品安全委員会 2011) 。

28

### 29 (2) 生成経路

30 食品中のアクリルアミドは、食品の原材料に含まれているアミノ酸の一種であるア  
31 スパラギンが、揚げる、焼く、焙るなどの 120°C 以上の加熱により、果糖、ブドウ糖  
32 などの還元糖とアミノカルボニル反応 (メイラード反応) と呼ばれる化学反応を起こ  
33 す過程で生成することが知られ、これが主な生成経路であると考えられている。ゆで  
34 ることでもアクリルアミドは微量に生成されるが、120°C 又はそれ以上の高温で処理  
35 しないと、著しい量のアクリルアミドは生成されない。アクリルアミドの多くは、焼  
36 いたり揚げたりする調理の最終工程で水分が減少し、表面の温度が上がることで蓄積  
37 される。

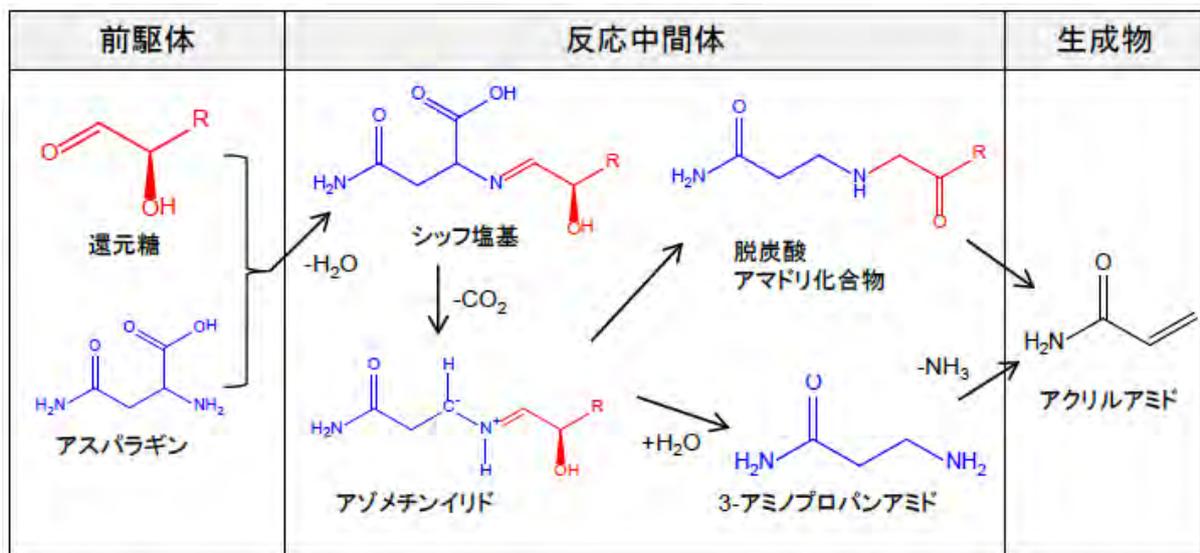
1 アクリルアミドの生成は、調理又は食品の熱処理を行う時間と温度に依存する。同  
 2 じ製品でもブランドにより、また同じブランドでもロットが異なればアクリルアミド  
 3 の生成に大きな違いが生じ、家庭の調理においても大きな違いがあるとされている。  
 4 食品の構成成分、特に遊離アスパラギン及び還元糖の含有量はアクリルアミドの生成  
 5 量に影響を及ぼす決定的な要因である。また、pH や水分量も大きく影響する。ベー  
 6 カリー製品で使用される膨張剤に炭酸水素アンモニウムを使用することで、有意にア  
 7 クリルアミド生成が増加するという報告もある。

8 食品原材料に含まれているアスパラギンや還元糖以外の食品成分が原因物質とな  
 9 っている可能性や、アミノカルボニル反応以外の反応経路からもアクリルアミドが生  
 10 成する可能性があることも指摘されている。例えば、食品に含まれる脂質が分解して  
 11 生成するアクロレインの酸化による経路や、アスパラギン酸から生成したアクリル酸  
 12 がアンモニアと反応して生成する経路、セリンやシステインといったアミノ酸から生  
 13 成した乳酸がアンモニアと反応して生成する経路、アスパラギンの酵素的脱炭酸反応  
 14 により生成した3-アミノプロピオンアミド (3-aminopropionamide, 3-APA) が脱ア  
 15 ミノ反応する経路などが推定されている。しかし、食品中でアクリルアミドができる  
 16 仕組みは完全に解明されておらず、食品中のアクリルアミドの低減を図るために、生  
 17 成経路の解明は重要な課題となっている。(JECFA 2006 b、農林水産省 2011)

18

19 ①アスパラギンと還元糖のメイラード反応による生成

20 加熱食品におけるアクリルアミド形成の主要経路であるメイラード反応では、ア  
 21 ミノ酸単体として存在するアスパラギンが加熱の際に還元糖又はその他のカルボ  
 22 ニル化合物と反応して、シッフ塩基を形成し、アクリルアミドを生成する (図 2-2)  
 23 (農林水産省 2013)。



24

25

26

図 2-2 食品中のアクリルアミドの主な生成経路 (農林水産省 2013)

## ②油の分解産物からの生成

脂肪酸組成とアクリルアミド生成に関連はみられていないが (Mestdagh et al. 2005)、脂質からの付加的な生成経路が存在する可能性も示唆されている (Gertz and Klostermann 2002、Becalski et al., 2003、Gertz and Kochhar 2003、Yasuhara et al. 2003、Rüdiger 2004、Ehling et al. 2005)。

初期の研究では、アクリルアミドはアンモニア存在下での加熱の際に、アクリル酸から生ずることが示されていたが (Yasuhara et al. 2003)、Mestdagh ら (2005) はこの結果を確認することができなかった。これは、加熱時間を 170°C で 30 分の代わりに 7 分で行ったためと考えられている。

Mestdagh ら (2005) によって複数の油の分解産物が調べられたが、アスパラギンとともにアクロレインを含んでいる加熱モデル系のみが、アクリルアミド生成に関して有意な増加を示した。この結果から、還元糖の代わりにアクロレインがアスパラギンとメイラード反応を起こすことによりアクリルアミドが生成される可能性が考えられたが、アクリルアミド生成全体におけるアクロレインの寄与は、還元糖の存在下では無視できると考えられたことから、食品においては、アクロレイン及びその他の油の分解産物の重要性は低いことが示唆されている。(JECFA 2011b)

## ③3-アミノプロピオンアミド (3-APA) からの生成

コーヒー、ココア及びポップコーンのような焙煎食品におけるアスパラギンと還元糖からのアクリルアミド生成では、相対的に高い量の 3-APA が一過性の中間体として検出されている (Zyzak et al. 2002、Granvogl et al. 2007)。

3-APA は、生のジャガイモにおいても、アスパラギンの酵素的脱炭酸反応により生ずる (Granvogl et al. 2004)。また、加熱処理の間に 3-APA がアクリルアミドに変換する効率は、アスパラギンからのアクリルアミドの生成効率の 12 倍を超えている (Granvogl and Schieberle 2006)。しかしながら、ポテトチップスでは 3-APA 含有量とアクリルアミド生成量の関連は認められなかったと報告されている (Amrein et al. 2007)。この結果から、JECFA (2011) は、3-APA のアクリルアミド前駆体としての潜在的な重要性が示唆されるが、さらなる研究が必要であるとしている。

最近の研究では、アクリルアミドの二つの前駆体 (*N*-(D-glucos-1-yl)-3'-aminopropionamide 又は *N*-(1-deoxy-D-fructos-1-yl)-3'-aminopropionamide) から、直接的又は 3-APA を経てアクリルアミドが生成されることが報告され、乾燥及び湿度下のいずれでも、*N*-(D-glucos-1-yl)-3'-aminopropionamide から、最も高いアクリルアミド収率が示されている (Perez Locas and Yaylayan, 2008)。JECFA (2011) は、この経路においては、基質や水分含量の影響が大きいことから、実際の食品での存在を裏付ける必要があるとしている。(JECFA 2011b)

#### ④小麦グルテンからの生成

桂皮酸アミドが生成する電子環状ドミノ反応 (electrocyclic domino reaction) を介したアラニン含有蛋白質の熱分解によるアクリルアミドの生成が示唆されている。この経路は、アスパラギンと還元糖からの生成と比較すると、より高い温度が必要である。糖及びアスパラギンが含まれないグルテンを練り粉試料 (dough samples) に添加した場合、アクリルアミド生成が 20%増加するが (Claus et al. 2006)、この結果は、クラッカーにグルテンを添加した際にアクリルアミド含量が減少した初期の研究結果と対照的である (Levine and Smith 2005)。小麦グルテンからのアクリルアミド生成経路に関しては、2006 年にこのような結果が得られて以来、追加の研究は報告されていない。JECFA (2011) は、この経路については、例えばパン製品におけるアスパラギナーゼの使用などによるアスパラギン除去により、どれほど効率的にアクリルアミドの低減が達成できるかの上限が規定できる可能性があるため、さらなる研究が必要であるとしている。(JECFA 2011b)

#### ⑤食品中のアクリルアミド中間体及び反応生成物

Perez Locas and Yaylayan (2008) は、モデル系における研究から、不完全反応によってある種の前駆体 (例えば、脱炭酸 Amadori 生成物 (decarboxylated Amadori product)) が食品中に蓄積し、これらが保存中にブドウ糖と反応し、その後、塩基性の環境下でホフマン型脱離反応 (base-catalysed Hofmann-type elimination) により最終的にアクリルアミドを生成する可能性があることを示した。ある種の食品では、高アルカリ性 (pH 12) 条件で抽出すると、低 pH 条件と比較してはるかに多くのアクリルアミドが検出されることがあり、その原因がこのアクリルアミド生成メカニズムである可能性がある (Eriksson and Karlsson 2006、Goldmann et al. 2006)。なお、このアルカリ抽出によって生じるアクリルアミドは、体内に吸収されるアクリルアミドには相当しないことが、動物実験において示されている (Vikstrom et al. 2008)。(JECFA 2011b)

Rydberg ら (2003) は、ジャガイモをタンパク質を多く含む食品とともに加熱すると、ジャガイモのみの場合に比べて検出されるアクリルアミドが減少することを報告している。そしてその原因を、加熱により生じたアクリルアミドがタンパク質中のアミノ酸側鎖の-SH 基や-NH<sub>2</sub> 基と反応して消失するためかもしれないとしている。純粋なアクリルアミドとアミノ化合物を混合した最近のモデル実験では、アクリルアミドは、35°C以上で保存中に低分子アミノ化合物と反応し、マイケル付加体を生ずることが示されている。これを 180°Cで 20 分間加熱すると、逆反応が起こってアクリルアミドが放出されるので、保存中に生じるアクリルアミドのマイケル付加体は隠れたアクリルアミド源となり得るとされている (Zamora et al. 2010)。(JECFA 2011b)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35

### (3) アクリルアミド生成の低減

#### ①低減対策

2009年に開催された第32回国際食品規格委員会 (the Codex Alimentarius Commission) 総会において、食品中のアクリルアミドの低減に関する実施規範が公表された。この実施規範の目的は、国及び地域の政府機関、製造者及びその他の関係機関に、ジャガイモ及び穀類の製品中のアクリルアミドの生成を防止、抑制するための手引きを提供することである。委員会は、その他の製品 (例えばコーヒー) に関してもアクリルアミド生成の低減に関する新しい技術及びデータが利用可能になったときに、実施規範を更新すべきであるとしている (Codex 2009)。

本採択においては、アクリルアミド生成原因物質であるアスパラギンをアスパラギナーゼによって特異的に分解することがアクリルアミド低減の方法の一つとして挙げられている (Codex 2009)。現時点では、アスパラギナーゼの利用がアクリルアミドを除去する最も見込みのある方法の一つとして認められており、アクリルアミド生成の鍵となる前駆体アスパラギンを選択的に除去すると、アクリルアミド生成をほとんど阻害できる可能性がある。しかし、実際の食品生産におけるアスパラギナーゼの本格的な応用性を評価するには、さらなる試験及びプロセス開発が必要とされる (JECFA 2011b)。

欧州飲食業界連盟 (Confederation of the Food and Drink Industries of the European Union : CIAA) は、アクリルアミド Toolbox を作成し、じゃがいも加工品、パン・ビスケット類、朝食用シリアル、コーヒー中のアクリルアミドについて、中小企業でも実行可能な様々な低減方法を包括的に収集、編纂し公表した。その後、2013年に改訂され、「Food Drink Europe Acrylamide Toolbox 2013」として公表されている (Food Drink Europe 2013)。

我が国においては、農林水産省が、2013年11月27日、消費者の健康保護のために食品関連事業者が自主的に行う食品中のアクリルアミド低減の取組を支援するため、アクリルアミドに関してこれまで収集した情報や調査研究で得られた知見を整理し、食品関連事業者向けに「食品中のアクリルアミドを低減するための指針」及びQ&Aをホームページに掲載している (農林水産省 2013)。また、*Aspergillus niger* ASP-72株を用いて生産されたアスパラギナーゼの食品添加物としての指定に向けて、2012年9月27日に厚生労働大臣から食品安全委員会に対して食品健康影響評価の要請がなされ、2014年1月27日に「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。」と答申された。

## ②低減対策の曝露に対する効果

ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁(BVL)は、2010年11月から有効となる第8訂アクリルアミド含量シグナル値<sup>1</sup>を公表した。2002年のシグナル値(ポテトチップス 1,000 µg/kg、調理済みフライドポテト 770 µg/kg、パン・焼き菓子類 800 µg/kg)から2010年にはポテトチップス 790 µg/kg、調理済みフライドポテト 530 µg/kg、パン・焼き菓子類 260 µg/kg と、年々段階的に低下している食品群もあるが、顕著な傾向が見られない食品群もあるとしている(BVL 2011、食品安全委員会 2010)。

日本の市販ポテトチップスについて、2006年8月から2010年6月の期間におけるアクリルアミド濃度のモニタリングの結果が報告されている。モニタリング開始当初は、ポテトチップス中のアクリルアミドレベルには季節変動が検出されたが、2009年以降アクリルアミドの濃度が高くなる2~6月の高まりが緩和され、季節変動は明確ではなくなり、その結果、年平均でアクリルアミドの濃度は約1,000 µg/kgとなっている。Tsukakoshiらは、これはポテトチップスメーカーの取った低減対策の効果が現れたためであろうとしている(Tsukakoshi et al. 2012)。

JECFAは、アクリルアミドレベルはばらつきが大きいことから、低減の結果について信頼性の高い評価を行うことは、非常に困難であるとしている。例えば、原料組成の年次変動(例えば農業条件による)により、食品中のアクリルアミドレベルに有意差が生ずる可能性があり、製造法の変更によってアクリルアミドの低減を達成したことが確認されるまでに、数年間かかる可能性を示唆している(JECFA 2011b)。

## 6. 現行規制等

### 我が国における法令の規制値等

- ・化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質
- ・消防法：貯蔵等の届出を要する物質
- ・毒劇物取締法：劇物
- ・労働基準法：疾病化学物質
- ・労働安全衛生法：特定化学物質等第二類物質、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、管理濃度 0.3 ppm
- ・海洋汚染防止法：有害液体物質 D 類 (含有量が 50 重量%以下のもの)
- ・船舶安全法：毒物類 (水溶液、固体)

---

<sup>1</sup> シグナル値：食品群別にアクリルアミド含有量の検査結果を集計し、その上位10%の下限の値をシグナル値とする。その値が1000 µg/kgを超える場合は、1000 µg/kgに設定する。シグナル値は、毎年(2008年以降は2~3年ごと)更新されるが、引き上げられることはない。シグナル値を超過している又は含有量が1000 µg/kgを超える製品については、製造者に対し低減策を指導する。

- 1     ・航空法：毒物（水溶液、固体）
- 2     ・水道法 要検討項目目標値（mg/L）： 0.0005
- 3     （NITE 2007、厚生労働省 2003a、2003b）

### 5    III. ヒトにおける曝露

## 7    IV. 安全性にかかるとる知見の概要

### 8    1. 体内動態

#### 9    （1）吸収

10

11     Fischer344ラット（F344ラット）（雌雄、各投与群3匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg  
12     体重）を単回強制経口投与した試験において、アクリルアミドの吸収の半減期（half  
13     life for AA absorption）は雄で0.63時間、雌で0.34時間であった（Doerge et al. 2005b）。

14     ヒトでは、試験前の6か月間は喫煙していなかった無精子症の成人男性ボランティア  
15     ア18名（26～68歳）に<sup>13</sup>C-アクリルアミド（0.5、1.0、3.0 mg/kg体重、各群6名）を  
16     単回経口投与したところ、24時間までに投与量の40～50%が吸収された（Fennell et  
17     al. 2005、2006）。また、健常なボランティア6名（男性3名、女性3名、平均年齢26.6  
18     ±5.6歳）に0.94 mgのアクリルアミドが含まれた食事を摂取させたところ、72時間ま  
19     でに投与量の約60%が吸収された（Fuhr et al. 2006）。

20

#### 21    （2）分布

##### 22    ①全身への分布

23     雄のSwiss-Websterマウス（SWマウス）及び妊娠13.5日及び17.5日のマウスに  
24     <sup>14</sup>C-アクリルアミド（116～120 mg/kg体重）を強制単回経口投与し、全身オートラ  
25     ジオグラフィーで分析した結果、消化管、肝臓、脾臓、精巣、脳、胆嚢内容物、口  
26     腔、食道及び気管支の上皮に分布することが認められた。雄の生殖器中の放射活性  
27     は、投与1時間後に精巣柔組織で、9時間後には精細管及び精巣上体の頭部でみられ  
28     たが、9日後には精巣上体の尾部及び陰茎亀頭上皮の陰窩のみにみられた。投与3  
29     及び24時間後の妊娠13.5日の雌マウスの胎児に放射活性がみられ、母動物と同様、  
30     脳に強くみられた。また、脊髄には母動物よりも強い活性がみられた。妊娠17.5日  
31     の胎児には大人と同様の分布がみられたが、特に肝臓及び消化器系に強い活性がみ  
32     られた（Marlowe et al. 1986）。

33     雄のF344ラットに<sup>14</sup>C-アクリルアミド（0.05、30 mg/kg体重/日）を13日間経口  
34     投与した試験では、組織中のアクリルアミド濃度は、アクリルアミド付加体又はグ  
35     リシドアミド付加体により高濃度になった赤血球を除き、組織間で同程度であった。

1 高投与量群での平均濃度 ( $^{14}\text{C}$ -アクリルアミド当量/g 組織) は、赤血球で383.7  $\mu\text{g/g}$ 、  
2 肝臓で87.74  $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で70.43  $\mu\text{g/g}$ 、精巣上体で70.60  $\mu\text{g/g}$ 、精巣で67.14  $\mu\text{g/g}$ 、  
3 坐骨神経で54.00  $\mu\text{g/g}$ 、脳で53.52  $\mu\text{g/g}$ 、皮膚で39.11  $\mu\text{g/g}$ 、血漿中で16.45  $\mu\text{g/g}$  で  
4 あった。一方、低投与量群での赤血球中の平均濃度は1.26  $\mu\text{g/g}$  (総回収量の約 61%)  
5 であり、他の組織での濃度は 0.07~0.13  $\mu\text{g/g}$  であった (Ramsey et al. 1984;  
6 ATSDR 2012より引用)。

7 F344ラット (雌雄、各投与群3匹) にアクリルアミド (0.1 mg/kg体重) を単回  
8 強制経口投与したところ、投与2時間後に血清中のアクリルアミド濃度は最大 (雄  
9 で0.45 $\mu\text{M}$ 及び雌で1.2  $\mu\text{M}$ ) となり、雌で2.7倍高かった (Doerge et al. 2005b)。

10 Sprague Dawleyラット (SDラット) (雄、10匹) に $^{14}\text{C}$ -アクリルアミド (50 mg/kg  
11 体重) を強制単回経口投与した試験では、放射活性が投与5分後に血中で認められ、  
12 38分後には最大血漿中濃度 (46.56  $\mu\text{g/mL}$ ) に到達した。投与28時間後の脳、甲状  
13 腺、精巣、副腎、膵臓、肝臓、腎臓、心臓及び脾臓での残留放射能濃度が投与量の  
14 0.05~0.10%、皮膚、骨髄、胃及び肺では、それぞれ0.18、0.19、0.15及び0.18%  
15 であったが、胃内容物では1.37%であった。投与144時間後では、各組織中の残留  
16 放射能濃度は、皮膚、骨髄及び肺を除き、胃及び胃内容物を含め一様に低く、投与  
17 量の0.01~0.05%であった。皮膚、骨髄及び肺での濃度は、それぞれ0.06、0.08及  
18 び0.19%と投与28時間後より低下したが比較的高かった。著者らは、これらの結果  
19 から、アクリルアミドは広範な組織に分布するが、蓄積はしないことが示されたと  
20 している (Kadry et al. 1999)。

21 ヒトでは母乳からもアクリルアミドが検出されており、自家製ポテトチップス  
22 (アクリルアミド含有量1,000  $\mu\text{g}$ ) を摂取した母親 (33歳) 及び商用ポテトチップ  
23 ス (アクリルアミド含有量800  $\mu\text{g}$ ) を摂取した母親 (24歳) において、4時間後に  
24 それぞれ18.8及び4.86 ng/mlのアクリルアミドが検出された (Sörgel et al. 2002)。  
25

## 26 ②胎盤通過

27 妊娠13.5日及び17.5日のSWマウスに $^{14}\text{C}$ -アクリルアミド (116~121 mg/kg体重)  
28 を強制単回経口投与した試験において、妊娠13.5日の胎児では、脳でのわずかな増  
29 加を除いて均一に放射活性分布がみられた。妊娠17.5日の胎児の組織中の放射活性  
30 分布は、皮膚に著しい蓄積がみられたことを例外として母動物の組織中の状況と類  
31 似していた。また、最終投与の24 時間後に胎児から放射活性が検出されており、  
32 アクリルアミド及びその代謝物が容易に胎盤を通過し、胎児に移行すると報告され  
33 ている (Marlowe et al. 1986、NITE 2007)。

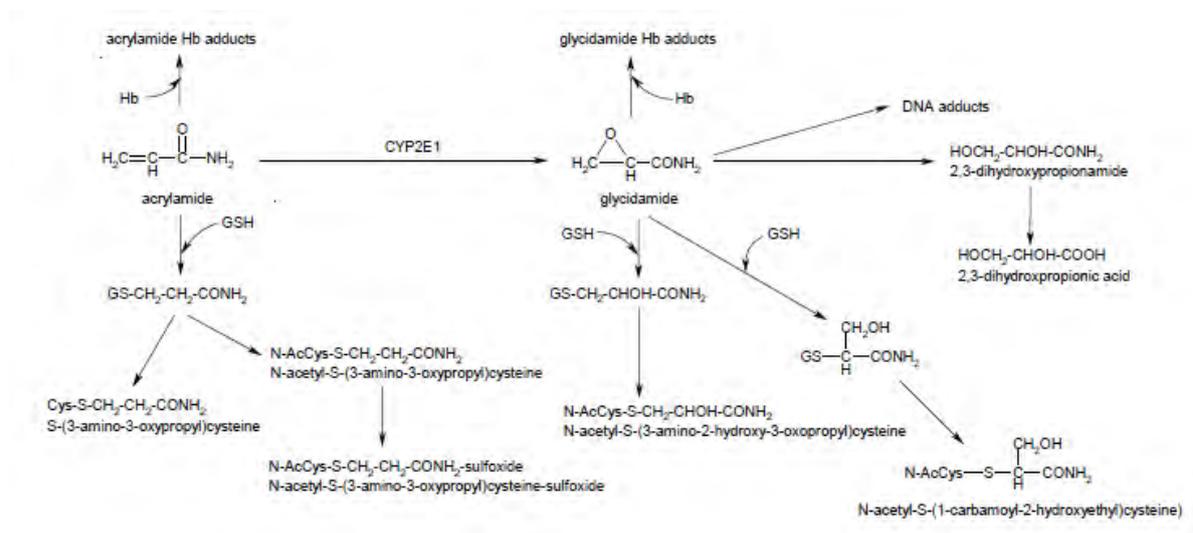
34 F344ラット (雌、各群 48~58 匹) にアクリルアミド (0、0.1、0.3、1.0、5.0 mg/kg  
35 体重/日) を妊娠 6 日目から分娩まで強制経口投与した試験において、アクリルア  
36 ミド及びグリシドアミドの血清中濃度は投与量に依存して上昇しており、妊娠 20  
37 日目の母動物と胎児の血清中濃度は同等であった (Ferguson et al. 2010)。

1 ヒトでの知見としては、11名の妊娠女性（23～36歳、中央値31歳、喫煙者1名、  
 2 非喫煙者10名）の血液とその親から生まれた新生児の臍帯血中のアクリルアミドの  
 3 ヘモグロビン付加体濃度を測定した結果、全ての母親と新生児でヘモグロビン付加  
 4 体が検出されている。喫煙している母親とその親から生まれた新生児の付加体濃度  
 5 はそれぞれ104及び43 pmol/g グロビンであり、非喫煙の母親とその親から生まれ  
 6 た新生児の付加体濃度の中央値（21及び10 pmol/g グロビン）と比較して高かった。  
 7 臍帯血中の濃度が母親の血液中濃度の約50%であり、喫煙しない母親とその新生児  
 8 のヘモグロビン付加体濃度には良い相関（ $r=0.859$ ）がみられたことから、アクリ  
 9 ルアミドが母親から新生児に移行することが示唆された（Schettgen et al. 2004）。

10 また、分娩後のヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験において、母体側の灌流液中アク  
 11 リルアミド濃度が1  $\mu\text{g/mL}$  となるようアクリルアミドを加えたところ、母体側の濃  
 12 度（483～897 ng/mL）に対する胎児側の濃度（27.3～187 ng/mL）が5.5～23.2%  
 13 であったことから、アクリルアミドが胎盤を通過することが示唆されている  
 14 （Sörgel et al. 2002）。

### 16 (3) 代謝

17 アクリルアミドの代謝経路を図4-1に示す。



19 図4-1 アクリルアミドの代謝経路図

20 GSH = 還元型グルタチオン、Hb = ヘモグロビン、N-AcCys = N-acetylcysteine  
 21 Sources: Calleman 1996、Fennell et al. 2006、IARC 1994、Sumner et al. 1992、  
 22 1999

23 (ATSDR 2012 より引用)

1 ヒト及びげっ歯類におけるアクリルアミドの代謝経路は、アクリルアミドがチトク  
2 ロームP450 (CYP) 2E1によって反応性の高い代謝物であるグリシドアミドへ代謝さ  
3 れる経路と、アクリルアミドが肝臓でグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST)  
4 により、グルタチオン抱合体が形成へと代謝され、更に *N*-アセチル-S- (3-アミノ-3-  
5 オキソプロピル) システイン (AAMA) 又は *S*- (3-アミノ-3-オキソプロピル) システ  
6 インに代謝される経路の二つが考えられている。グリシドアミドもグルタチオンと抱  
7 合体を形成し、*N*-アセチル-S- (3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル) システ  
8 イン (GAMA) 又は *N*-アセチル-S- (1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル) システ  
9 インに代謝される (Kopp and Dekant 2009)。また、グリシドアミドは、エポキシド加  
10 水分解酵素による加水分解を受け、2,3-ジヒドロキシプロピオナミド及び 2,3-ジヒド  
11 ロキシプロピオン酸を形成する (Calleman 1996, IARC 1994, Sumner et al. 1992、  
12 1999)。アクリルアミド及びグリシドアミドは、いずれもヘモグロビン又はDNAな  
13 どの高分子の求核部位とマイケル型の付加反応を起こすことが知られている  
14 (Bergmark et al. 1991、1993、Segerbäck et al. 1995、Solomon et al. 1985)。  
15 (ATSDR 2012、EPA 2010)

16 また、ヒトでは、げっ歯類ではみられない *N*-アセチル-S- (2-カルバモイルエチル)  
17 システインS-スルホキシドが検出されている (EPA 2010)。

18

### 19 ①グリシドアミドの生成

20 アクリルアミド (50 mg/kg体重) を腹腔内投与した雄の野生型マウス (各投与群  
21 3~5匹) 及びCYP2E1欠損マウス (各投与群3~5匹) では、投与後6時間のアクリ  
22 ルアミド及びグリシドアミドの平均血漿中濃度は、野生型マウスではそれぞれ0.84、  
23 33.0 µM、CYP2E1欠損マウスではそれぞれ115、1.7 µMであった。また、野生型  
24 マウスと比較して、CYP2E1欠損マウスでのアクリルアミドのヘモグロビン付加体  
25 濃度は約2倍であり、グリシドアミドのDNA付加体濃度は52~66倍低かった。著者  
26 らはこれらの結果から、アクリルアミドからグリシドアミドへのエポキシ化及び付  
27 加体形成にCYP2E1が重要な働きをしていることが示されたとしている  
28 (Ghanayem et al. 2005a)。

29 SDラット (雄、各投与群3匹) にアクリルアミド (0、0.5、1.0、5.0、10.0、50.0、  
30 100 mg/kg 体重) を腹腔内投与したところ、5 mg/kg 体重の低用量では、アクリ  
31 ルアミドの51%がグリシドアミドに代謝され、100 mg/kg 体重の高用量では、13%  
32 のみが代謝されたことがヘモグロビン付加体濃度から推定された。このことから、  
33 アクリルアミドのグリシドアミドへの代謝は、高用量投与で飽和し、低用量ではグ  
34 リシドアミド由来の尿中代謝物の割合が増加することが示唆された (Bergmark et  
35 al. 1991)。

36 ヒトでの知見としては、健常なボランティア16名 (男性8名、女性8名、平均年齢  
37 29.8±5.9歳) にアクリルアミド (1 mg) 含有ポテトチップスを摂取させた後に

1 CYP2E1阻害剤（500 mgのジスルフィラム、単回）又はCYP2E1誘導剤（48 g/日  
2 のエタノール、1週間）を投与した結果が報告されている。尿中のアクリルアミド  
3 未変化体、AAMA及びGAMAは、アクリルアミドのみの投与ではそれぞれ投与量の  
4 2.9%、65%及び1.7%を占めた。CYP2E1阻害剤投与期間に排泄されたアクリルア  
5 ミド未変化体及びAAMAはアクリルアミド単独投与時に比べて増加し、それぞれ  
6 1.34倍、1.15倍となったが、GAMAは0.44倍であった。CYP2E1誘導剤投与期間で  
7 は有意な変化はみられなかった。また、対象者のCYP2E1の遺伝子型、GSTの遺伝  
8 子型の違いによるアクリルアミドのトキシコキネティクスに違いはみられなかつ  
9 たら。著者らは、CYP2E1阻害剤によるアクリルアミドのトキシコキネティクスの変  
10 化は、CYP2E1がヒトの生体内においてアクリルアミドからグリシドアミドへのエ  
11 ポキシ化を媒介する主要な酵素ではあるが、唯一のものではないことを示唆してい  
12 るとしている（Doroshenko et al. 2009）。

13 ヒトの肝臓のCYP2E1発現について、年齢に関連した報告がなされている。胎児  
14 期（73例、8～37週）及び出生後（165例、1日～18歳）の肝臓ミクロソーム中の  
15 CYP2E1量を測定したところ、妊娠第1三半期（妊娠92日目まで）の胎児からは  
16 CYP2E1は検出されなかったが、第2三半期の胎児（妊娠93～186日目）の18/49例  
17 （中央値：0.35 pmol/mgミクロソーム蛋白質）及び第3三半期の胎児（妊娠187日  
18 目以降）の12/15例（中央値：6.7 pmol/mgミクロソーム蛋白質）から検出可能な  
19 CYP2E1が認められた。新生児のCYP2E1（中央値：8.8 pmol/mgミクロソーム蛋  
20 白質）は出生後31～90日の乳児のCYP2E1（中央値：23.8 pmol/mgミクロソーム  
21 蛋白質）より低く、出生後31～90日の乳児のCYP2E1は、出生後91日～18歳の  
22 CYP2E1（中央値：41.4 pmol/mgミクロソーム蛋白質）より低かった。著者らは、  
23 これらの結果から、出生後90日以前の乳児では年長児、小児又は成人と比較して、  
24 CYP2E1基質のクリアランスが低下していると推察している（Johnsrud et al.  
25 2003）。

## 26 27 ②グルタチオン抱合

28 F344ラット（雄、各投与群3匹）に<sup>14</sup>C-アクリルアミド（1.0、10、100 mg/kg体  
29 重）を単回経口投与した試験では、尿中の主要代謝物として*N*-アセチル-*S*（3-ア  
30 ミノ-3-オキシプロピル）システインが投与量の48%を占めており、親化合物は2%  
31 だったことから、著者らはアクリルアミドの代謝は主に肝臓中でのグルタチオン抱  
32 合によると考えられたとしている（Miller et al. 1982）。

33 無精子症で試験の前6か月間は喫煙していなかった成人男性24名（26～68歳）を  
34 対象として、<sup>13</sup>C-アクリルアミド（0.5、1.0、3.0 mg/kg体重）を水溶液として単回  
35 経口投与（各群6名）した試験では、尿中代謝物の約86%がグルタチオン抱合体に  
36 由来し、*N*-アセチル-*S*（3-アミノ-3-オキシプロピル）システイン及びその*S*-酸化  
37 物（*S*-oxide）として排出された。著者らは、ヒトでの主要な代謝経路が直接的な

1 グルタチオン抱合による*N*-アセチル-*S*-(3-アミノ-3-オキソプロピル) システイン  
2 及びその*S*-酸化物の形成を経由する経路であることが示されたとしている  
3 (Fennell et al. 2005)。

4 喫煙していない63歳の健康な男性1名に、約1 mgの重水素標識アクリルアミド  
5 ( $d_3$ -AA) (13  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重相当) の単回飲水投与を行い、投与前及び投与後46時間  
6 以内の尿試料中の、 $d_3$ -AAMA 及び  $d_3$ -GAMA を分析した。尿中濃度の最初の増  
7 加相 (phase) が、AAMAでは8~18時間に広いプラトーを示して18時間持続し、  
8 GAMAでは22時間持続した。AAMA及びGAMAの尿中排泄半減期は、いずれも18  
9 ~26時間で急激な減少が認められた第1相では約3.5時間、その後26~46 時間で緩  
10 やかな減少が認められた第2相では10時間以上と推定された。AAMAの尿中回収率  
11 が46時間後にはアクリルアミド投与量の52%を占めたことから、AAMAがヒトでの  
12 主要な代謝物であり、5%と低かったGAMAは、マイナーな代謝物と考えられた。  
13 また、GAMA/AAMAの尿中比率は0.1であり、Sumnerら (1992) でのラット (0.2)  
14 及びマウス (0.5) と比較して低かった (Boettcher et al. 2006a)。

15  
16 ヒト尿中のAAMAとGAMAの濃度を測定した試験では、喫煙者13名 (男性3名、  
17 女性10名、16~67歳、中央値35歳) と非喫煙者16名 (男性5名、女性11名、20~  
18 62歳、中央値35歳) において、AAMAの中央値がそれぞれ127、29  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、GAMA  
19 の中央値がそれぞれ19、5  $\mu\text{g}/\text{L}$ であった。GAMA/AAMA比は喫煙者で0.15、非喫  
20 煙者で0.22であった (Boettcher et al. 2005b)。

21 健常な非喫煙者3名 (男性2名、女性1名、27~32歳) に48時間絶食する試験を行  
22 ったところ、尿中のAAMA及びGAMAの合計が絶食を始めた時点での最大尿中濃度  
23 (平均値203  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) より大幅に減少し (平均値11  $\mu\text{g}/\text{L}$ )、Boettcherら (2005b)  
24 の非喫煙者の中央値 (34  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) 以下のレベルであった (Boettcher et al. 2006b)。

25 ドイツで無作為に抽出された5~6歳の子ども110名 (男子63名、女子47名) に、  
26 食習慣及び受動喫煙の状況を調査し、尿中のAAMA及びGAMAを測定した試験にお  
27 いて、AAMAの中央値及び95パーセンタイル値は、それぞれ36.0及び152.7  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、  
28 GAMAではそれぞれ13.4及び55.9  $\mu\text{g}/\text{L}$ であった。フライドポテト、ポテトチップ  
29 ス及び様々な揚げたポテト製品、他の揚げ物類及びビスケットについて、週に3回  
30 以上に摂取する子どもと月に1回未満しか摂取しない子どものAAMA及びGAMA  
31 の尿中濃度を比較したところ、フライドポテトの場合に有意差がみられ、週に3  
32 以上に摂取する子どもの値が高かった ( $P < 0.001$ )。受動喫煙の影響はみられな  
33 かった。また、クリーム、シャンプー、ボディローションなどのケア製品の使用にお  
34 いても尿中のAAMA及びGAMA濃度との関連がみられないことが示された。子ども  
35 のGAMA/AAMA比は0.42であり、Boettcherら (2005b) での成人で観察された値  
36 (非喫煙者の中央値 : 0.22) より2倍高く、子どもにおいてアクリルアミドの酸化  
37 的代謝が高いことが示唆されたとしている (Heudorf et al. 2009)。なお、Heudorf

1 ら（2009）の結果は、CYP2E1によるグリシドアミドへの代謝について前述の  
2 Johnsrudら（2003）の結果と異なるが、Neafseyら（2009）には、CYP2E1には4  
3 ～20倍の個体差があると記載されている。

### 4 5 ③付加体形成

#### 6 a. ヘモグロビン付加体

7 Wistarラット（雌、各投与群6匹）にアクリルアミド（25、100 mg/kg体重）  
8 を含む食物繊維及び脂肪を含有したクッキーを7日間混餌投与、Wistarラット（雌  
9 雄、各投与群6匹）にアクリルアミド（25、100 mg/kg体重）を水溶液として強  
10 制単回経口投与、また月齢の異なるWistarラット（雌、各投与群6匹）にアクリ  
11 ルアミド（100 mg/kg体重）を水溶液として強制単回経口投与し、ヘモグロビン  
12 付加体濃度を調べた。クッキーとして与えた場合、食品中の食物繊維と脂肪の含  
13 有量はヘモグロビン付加体濃度に影響しなかった。水溶液として投与すると、ヘ  
14 モグロビン付加体濃度は雄ラットと比較して雌ラットで有意に高値を示した（25  
15 mg/kg体重投与で3.53倍、100 mg/kg体重投与で2.55倍）。また、14か月齢のラ  
16 ットと比較して1.5か月齢のラットの付加体濃度が30.1%高かった。著者らは、こ  
17 れらの結果から水溶液中のアクリルアミドの生物学的利用能が性別及び年齢に  
18 依存することが示唆されたとしている（Sanchez et al. 2008）。

19 SDラット（雌、各群4匹）にアクリルアミド（3.72、7.89、14.56 mg/kg体重/  
20 日）を妊娠6日目から分娩後21日目まで飲水投与したところ、母動物及び児動物  
21 の血清、また母動物の乳汁中にアクリルアミドは検出されなかったが、7.89  
22 mg/kg体重/日以上投与群の母動物及び児動物の血中アクリルアミド濃度及びア  
23 クリルアミドのヘモグロビン付加体濃度は7.89 mg/kg体重/日以上投与群で用量  
24 依存的に上昇した。児動物のヘモグロビン付加体濃度は母動物の10分の1又はそ  
25 れ以下であった（Takahashi et al. 2009）。

26 25匹の雌のItalian Large Whiteブタにアクリルアミド（0.8、8 µg/kg体重/日）  
27 をポテトチップスとして含んだ食事又は同用量のアクリルアミド水溶液として  
28 96日間摂取させ、投与142日までヘモグロビン付加体濃度を調べたところ、食事  
29 としての摂取と水溶液としての摂取に有意差はなく（63～142日中の測定9回の  
30 平均値、0.8 µg/kg体重/日投与：食事14 pmol/g globin、水溶液18 pmol/g globin、  
31 8 µg/kg体重/日：食事126 pmol/g globin、水溶液113 pmol/g globin）、両投与方  
32 法で吸収に違いはみられなかった。また、ヘモグロビン付加体濃度とアクリルア  
33 ミド摂取量には直接的比例関係があった（Aureli F et al. 2007）。

34 ヒトでの知見としては、成人男性18名（26～68歳）に<sup>13</sup>C-アクリルアミド（0.5、  
35 1.0、3.0 mg/kg体重、各群6名）を単回経口投与したところ、アクリルアミド及  
36 びグリシドアミドのヘモグロビン付加体形成量は、各投与量を合わせた

37 （Combined）平均値でそれぞれ74.7及び28.9 nmol/g globin /mmolアクリルアミ

1 ド/kgであった。また、アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加  
2 体形成に直線的な用量反応性が観察されたことから、著者らは0.5~3 mg/kg体重  
3 の範囲ではアクリルアミドからグリシドアミドへの転換は飽和状態にならない  
4 ことが示唆されたとしている (Fennell et al. 2005)。

5 Vikstrom ら (2011) は、食物を経由するアクリルアミド曝露による発がんリ  
6 スクを評価するために、ヒトの食物からのアクリルアミド摂取とアクリルアミド  
7 代謝物のグリシドアミドの生体内レベル (血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) )  
8 の関係について検討している。アクリルアミドの豊富な食物を非喫煙者に 11 µg  
9 アクリルアミド/kg 体重/日となるよう 4 日間与えた高摂取群、又は 2.5 µg/kg 体  
10 重/日となるよう一か月間与えた中間摂取群から、曝露の前後で提供された血液サ  
11 ンプルについて、アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体レベ  
12 ルが測定された。そして、*in vitro* で測定された付加体形成の反応速度定数を用  
13 いて、アクリルアミドの生体内レベル (AUC-AA) 及びグリシドアミドの生体内  
14 レベル (AUC-GA) が計算された。その結果、高摂取群のアクリルアミド及びグ  
15 リシドアミド付加体レベルは、増強した摂取期間の後ではおよそ 2 倍に増加した。  
16 高及び中間摂取群の AUC は、アクリルアミドに関しては 212 及び 120 nM 時間  
17 /µg アクリルアミド/kg 体重、グリシドアミドに関しては 49 及び 21 nM 時間/µg  
18 アクリルアミド/kg 体重であった。

#### 19 20 b. DNA 付加体

21 (C3H×101) F1 及び (C3H×BL10) F1の雄マウス (4匹) に<sup>14</sup>C-アクリル  
22 アミド (46 mg/kg体重) を単回腹腔内投与したところ、精巣及び肝臓にDNA付  
23 加体が形成された。精巣では投与4~6時間後に、肝臓では投与1~2時間後に最大  
24 濃度に達したが、精巣に比べて肝臓のDNA付加体濃度は1桁高かった。著者らは、  
25 この結果からアクリルアミドは肝臓でグリシドアミドに代謝されるが、その代謝  
26 物の多くが肝臓のDNAに結合すると考えられ、精巣の生殖細胞のDNAと結合す  
27 る量は少ないことが示唆されたとしている (Sega et al. 1990)。

28 <sup>14</sup>C-アクリルアミドをBalb/cマウス (雄、3匹) に53 mg/kg体重及びSDラット  
29 (雄、3匹) に46 mg/kg体重単回腹腔内投与した試験において、グリシドアミド  
30 由来のグアニン付加体が形成された。マウス及びラットにおいて、この付加体の  
31 肝臓での濃度はそれぞれ26 pmol/mgDNA及び27 pmol/mgDNAであった  
32 (Segeberback et al. 1995)。

33 B6C3F1マウス (雌雄、各投与群3匹) にアクリルアミド (0.1 mg/kg体重) 及  
34 び等モル量のグリシドアミドを単回強制経口投与した試験において、アクリルア  
35 ミド及びグリシドアミドいずれの投与においても肝臓にDNA付加体が形成され  
36 たが、グリシドアミドの方がアクリルアミドより約40%多く付加体を形成するこ  
37 とが報告されている (Doerge et al. 2005a)。また、F344ラット (雌雄、各投与

1 群3匹)に同様の試験を行ったところ、マウスと同様にアクリルアミド及びグリ  
2 シドアミドによって肝臓にDNA付加体が形成され、雄においてはグリシドアミ  
3 ドの付加体の方が約2倍多く形成されたが、雌では差はみられなかった。肝臓で  
4 のDNA付加体形成はグリシドアミドのAUCと比例関係を示した。著者らは、ア  
5 クリルアミドを低用量にしたことで、グリシドアミドへの代謝率が増加したこと  
6 から、食品からのアクリルアミド曝露量が低くなるにつれて、アクリルアミドの  
7 グリシドアミドへの代謝がより効率的になることが示唆されたとしている  
8 (Doerge et al. 2005b)。

9 B6C3F1マウス(雌雄、各投与群3~4匹)及びF344ラット(雌雄、各投与群3  
10 ~4匹)に1 mg/kg体重/日のアクリルアミドを反復飲水投与した試験では、肝臓  
11 にグリシドアミド由来のグアニン付加体が形成され、その付加体濃度は雌雄マウ  
12 ス及び雌ラットでは14日目に定常状態に達し42日目まで持続したが、雄ラットで  
13 は14日目をピークとしてそれ以降減少した。アデニンのDNA付加体は、マウス  
14 で42日目に唯一検出されたのを除いて検出されなかった(Doerge et al. 2005c)。  
15

#### 16 ④種差

17 総代謝物に占めるグリシドアミド由来の尿中代謝物の比率が動物種によって異  
18 なり、アクリルアミドからグリシドアミドへの代謝率には種差があることが示唆さ  
19 れている。

20 F344ラット(雄、4匹)及びB6C3F1マウス(雄、4匹)に<sup>13</sup>C-アクリルアミド(50  
21 mg/kg体重)を強制単回経口投与した試験において、尿中排泄された主要代謝物の  
22 うち、アクリルアミド由来の直接的なグルタチオン抱合体はラットでは71%、マウ  
23 スでは41%であり、グリシドアミド由来のグルタチオン抱合体はラットで20%、マ  
24 ウスで33%であった。尿中代謝物から、グリシドアミド由来の代謝物(グリシドア  
25 ミド、グリシドアミド由来のグルタチオン抱合体及びグリシドアミドの加水分解  
26 物)を合わせると、マウスで59%、ラットで28%であり、グリシドアミドへの代謝  
27 率はマウスの方が高いと推定された(Sumner et al. 2003)。

28 ヒトにアクリルアミド(3 mg/kg体重)を経口投与した際の尿中代謝物を解析し、  
29 ヒトにおけるグリシドアミドを経由する代謝物は総代謝物の13.5%であり

30 (Fennell et al. 2005)、Sumnerら(2003)でのラット(28%)及びマウス(59%)  
31 と比較して少なかったと報告している。

32 また、ヘモグロビン付加体形成についても種差が報告されている。上述のFennell  
33 ら(2005)は、成人男性18名(26~68歳)に<sup>13</sup>C-アクリルアミド(3.0 mg/kg体重、  
34 各群6名)を単回経口投与した試験と、雄のF344ラットに<sup>13</sup>C-アクリルアミド(3.0  
35 mg/kg体重)を強制単回経口投与した試験とを比較して、ヒトにおけるアクリルア  
36 ミド及びグリシドアミド付加体形成量は、それぞれラットよりも2.7及び1.4倍高い

1 結果であったとしている。また、グリシドアミド及びアクリルアミドのヘモグロビン  
2 付加体比はラットの0.84に対してヒトでは0.44であったとしている。

3 ~~なお、JECFA (2011a、b) は、PBPKモデルを用いてアクリルアミドとグリシド~~  
4 ~~アミドの体内量を予測している。アクリルアミドのAUCは雄F344ラットでは2.4~~  
5 ~~から6.7  $\mu\text{mol/L}\times\text{h}$ であり、ヒトでは10.4から25.0  $\mu\text{mol/L}\times\text{h}$ とヒトの方が高く、ま~~  
6 ~~た、ヒトでは個体差が顕著であったが、グリシドアミドのAUCは、ラットでは1.1~~  
7 ~~から5.0  $\mu\text{mol/L}\times\text{h}$ 、ヒトでは1.0から6.7  $\mu\text{mol/L}\times\text{h}$ であり、ラットとヒトとの間で~~  
8 ~~大きな差はなかったことが示されている。~~

#### 9 10 (4) 排泄

11 雌雄のB6C3F1マウス（雌雄、各投与群3匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg体重）  
12 を強制経口投与又は混餌投与した試験において、アクリルアミドの血中半減期は、強  
13 制経口投与では雄1.6、雌1.3時間、混餌投与では雄1.2、雌3.0時間、グリシドアミド  
14 の血中半減期は、強制経口投与では雌雄ともに1.5時間、混餌投与では雄2.6、雌3.7  
15 時間であった。F344ラット（雌雄、各投与群3匹）に同様の試験を行ったところ、ア  
16 クリルアミドの血中半減期は、強制経口投与では雄2.2、雌1.6時間、混餌投与では雄  
17 3.1、雌3.9時間、グリシドアミドの血中半減期は、強制経口投与では雄2.6、雌2.5時  
18 間、混餌投与では雄3.0、雌3.9時間であった（Doerge et al. 2005a、2005b）。

19 B6C3F1マウス（雌雄、各投与群4匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg体重）を強制  
20 経口投与又は混餌投与し、24時間尿中の親化合物と代謝物の割合を測定した試験にお  
21 いて、総投与量に対するアクリルアミド及びその代謝物（グリシドアミド、AAMA及  
22 びGAMA）の排泄量の割合は、強制経口投与において、アクリルアミドが雄0.6～0.7%、  
23 雌0.1～1%、グリシドアミドが雄16～18%、雌12～28%、AAMAが雄5～9%、雌5～  
24 7%、GAMAが雄9～22%、雌6～12%、混餌投与でアクリルアミドが雌雄ともに0%、  
25 グリシドアミドが雄19～49%、雌13～21%、AAMAが雄20～31%、雌6～10%、GAMA  
26 が雄20～21%、雌3～8%であり、どちらの投与方法でもグリシドアミド由来代謝物の  
27 尿中含量が高かった。強制経口投与では、これら代謝物の尿中排泄量に性差は認めら  
28 れなかったが、混餌投与においては雄で高かった。また、F344ラット（雌雄、各投  
29 与群2匹）でも同様の試験を行ったところ、強制経口投与において、アクリルアミド  
30 で雄2%、雌1～2%、グリシドアミドで雄6%、雌4～7%、AAMAで雄31%、雌28～30%、  
31 GAMAで雄27～29%、雌20～22%、混餌投与でアクリルアミドが雄0.4～1.3%、雌0.4%、  
32 グリシドアミドが雄0.8～4.3%、雌5.7%、AAMAが雄4～9%、雌4%、GAMAが雄4～  
33 14%、雌8%であり、どちらの投与方法でもAAMAの尿中排泄量が多く、これら代謝  
34 物の尿中排泄量に雌雄の差はみられなかった（Doerge et al. 2007）。

35 F344ラット（雄、各投与群3匹）に<sup>14</sup>C-アクリルアミド（1.0、10、100 mg/kg 体  
36 重）を経口投与した試験において、投与24時間以内に投与量の53～67%、7 日以内に  
37 65～82%が排泄され、排泄された総放射活性の90%以上が尿中から検出された。糞便

1 排泄は、投与24時間及び7日において、それぞれ投与量の4.8及び6%であった。また、  
2 組織からの放射活性の消失は半減期が5時間以内及び8日以内の二相性を示したが、親  
3 化合物の消失は一相性で血中半減期は1.7時間であった。尿中に排泄された未変化体  
4 量は投与量の2%未満であった。また、静脈内投与(10 mg/kg体重)及び経口投与(1.0、  
5 10、100 mg/kg体重)において、放射活性からみられる尿中排泄量の7日間の経時変  
6 化及び尿中排泄量は同等であることが示された (Miller et al. 1982)。

7 **Sprague-Dawley**ラット(SDラット)(雄、5~7匹)に<sup>14</sup>C-アクリルアミド(50 mg/kg  
8 体重)を強制単回経口投与したところ、投与12時間で41%が尿中から排泄され、24  
9 時間でさらに10%排泄された。また、血漿での消失半減期は6時間であったが、血中  
10 では分布相の半減期が7.93時間、消失相の半減期が374時間であり、血中に長時間留  
11 まることが観察された (Kadry et al. 1999)。

12 胆管にカニューレを挿入したF344ラット(雄、3匹)に<sup>14</sup>C-アクリルアミド(10  
13 mg/kg体重)を単回静脈内投与した試験では、投与された放射活性の約15%が胆汁中  
14 に約6時間以内に排泄され、胆汁中の放射活性の1%が親化合物であった。このことか  
15 ら著者らは、アクリルアミドはラットで腸肝循環すると考えられたとしている  
16 (Miller et al. 1982)。

17 ヒトでの知見としては、男性18名(26~68歳)に<sup>13</sup>C-アクリルアミド(0.5、1.0、  
18 3.0 mg/kg体重、各群6名)を単回経口投与したところ、アクリルアミドの経口投与に  
19 おける尿中排泄半減期は3.1~3.5時間と推定された (Fennell et al. 2006)。

20 健常なボランティア6名(男性3名、女性3名、平均年齢26.6±5.6歳)に0.94 mg  
21 のアクリルアミドが含まれた食事を摂取させたところ、尿中にグリシドアミドは検出  
22 されなかったが、未変化体のアクリルアミド、AAMA及びGAMAはそれぞれ摂取量  
23 の4.4±1.5%、50.0±9.4%、5.9±1.2%を占めた。また、それぞれの尿中排泄半減期  
24 は2.4±0.4、17.4±3.9、25.1±6.4時間であった。排泄されたGAMA/AAMAの比率  
25 は0.12±0.02であった (Fuhr et al. 2006)。

26

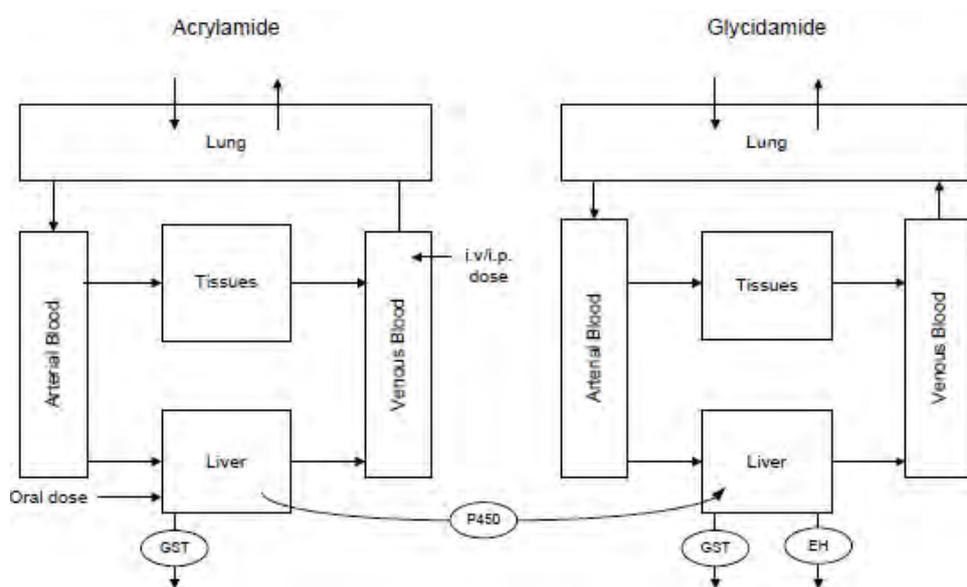
## 27 (5) PBPK モデル

28 ヒトにおけるアクリルアミド及びグリシドアミドの体内曝露を推定することを目  
29 的とした、アクリルアミドの吸収、代謝及び分布に関する複数の生理学的薬物動態モ  
30 デル(PBPKモデル) (Kirman et al. 2003、Walker et al. 2007、Young et al. 2007、  
31 Sweeney et al. 2010) が報告されており、これらのモデルによってアクリルアミドの  
32 神経毒性及び発がん性に関するリスク評価における体内曝露量の比較が可能となっ  
33 た (JECFA 2011b)。

34 Kirmanら(2003)のモデルは、ラットの静脈内、腹腔内又は経口投与におけるア  
35 クリルアミド及びグリシドアミドの体内動態を予測するために開発された。1980年代  
36 及び1990年代のF344ラットのデータが用いられ、アクリルアミド及びグリシドアミ  
37 ドの五つの区画(動脈血、静脈血、肝臓、肺及びその他のすべての組織)への分布が

1 モデル化されている (図4-2)。アクリルアミドの代謝は、肝臓で起こり、グリシド  
 2 アミドを生成するCYP2E1によるエポキシ化、及び最終的に*N*-アセチル-*S*-(3-アミノ  
 3 -3-オキソプロピル) システインを生成するGSTを介したグルタチオン抱合の2経路を  
 4 経由する (図4-1を参照)。アクリルアミドに関する組織分配係数は、既存のアルゴ  
 5 リズム又は特定の化学的特性に基づき推定された。グリシドアミドの組織分配係数は、  
 6 アクリルアミドの値に構造類似体 (アクリロニトリル及びそのエポキシド代謝物であ  
 7 るシアノエチレンオキシド) に由来する比例定数3.2をを乗じて推定された。(ATSDR  
 8 2012、JECFA 2011b)

9  
 10



11  
 12  
 13  
 14  
 15  
 16

図4-2 アクリルアミド及びグリシドアミドの生理学的PBPKモデル

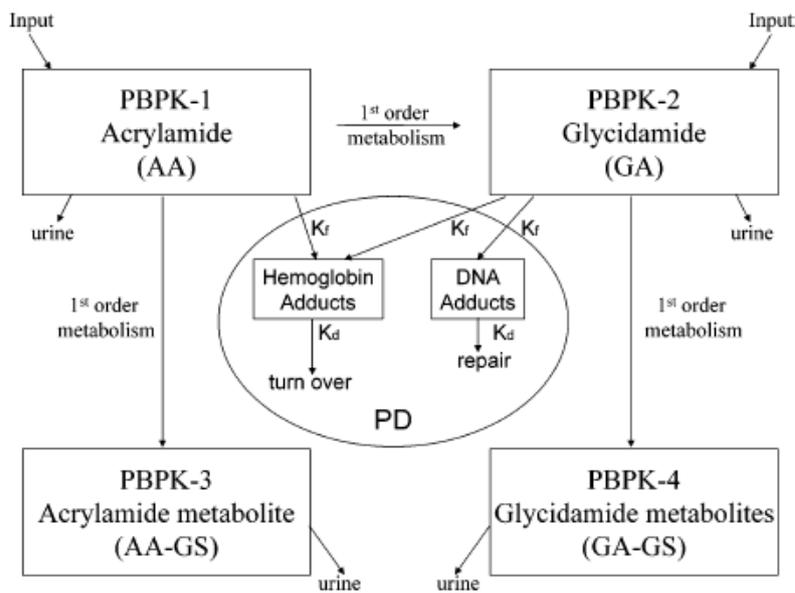
EH = エポキシド加水分解酵素、i.p. = 腹腔内投与、i.v. = 静脈注射  
 (Kirman et al. 2003、ATSDR 2012)

17 Walker ら (2007) は、Kirmanら (2003) のモデルパラメータのいくつかの不確  
 18 実性を、ラット及びヒトのヘモグロビン付加体のデータ (Fennell et al. 2003)、ヒ  
 19 トの付加体データを用いた成人への外挿 (Fennell et al. 2004、2005) に基づき改良  
 20 した。Walker ら (2007) のモデルはライフステージの特異性をパラメータとし、子  
 21 どもの生理機能及びアクリルアミドの代謝能 (CYP2E1、グルタチオン抱合、エポキ  
 22 シド加水分解酵素) に関して利用可能な情報を組み入れている。ラット及びヒトに適  
 23 合するモデルパラメータが再検定され、ヒトモデルは、アクリルアミドを経口投与さ  
 24 れたヒトのヘモグロビン付加体と尿中代謝物のデータと比較して検定された。このモ  
 25 デルは2010年のEPAのアクリルアミドのリスク評価で用いられている。また、

1 CYP2E1およびグルタチオン抱合の生後発達に伴う変動と個人間変動の影響につい  
 2 てもモデルが開発された。これらのモンテカルロシミュレーションから、子どもと大  
 3 人にアクリルアミド及びグリシドアミドの体内曝露量の違いがあることが示唆され、  
 4 その違いは若齢期においてはグリシドアミドよりアクリルアミドにより顕著である  
 5 と考えられたとしている。(ATSDR 2012、JECFA 2011b)

6 Youngら(2007)のモデルは、マウス、ラット及びヒトにおけるアクリルアミド及  
 7 びグリシドアミド、並びにそれぞれのグルタチオン抱合体の動態をモデル化するため、  
 8 PostNatalと呼ばれるPBPK/PD(pharmacodynamic)モデル化ソフトウェアプロ  
 9 グラムとしてFDAのNCTRによって開発された(図4-3)。4種のPBPKユニットが一つ  
 10 の外郭構造の下に置かれており、複数の入力と出力のオプションがある。それぞれの  
 11 ユニットの、28の臓器、組織、体液の区画からなり、独立したユニット又は代謝経路  
 12 を通じて維持されている。モデルを調整するために、ラットの血清レベル、血漿中の  
 13 アクリルアミド及びグリシドアミドレベル、DNA付加体及びヘモグロビン付加体レ  
 14 べル、尿中排泄プロファイルに関するデータを含めた多くの文献データが適合活用さ  
 15 れている。(ATSDR 2012、JECFA 2011b)

16



17

18

19 図4-3 アクリルアミド及びグリシドアミドのPBPK/PDモデル  
 20 (Young et L. 2007、JECFA 2011b)

21

$$22 \quad dX/dt = K_f \times Y_j (\text{organ}_j, \text{chem}_i) - K_d \times X$$

23  $X$ : 付加体濃度、 $Y$ :  $j$ 臓器中の化合物の濃度、 $K_f$ : 形成速度定数、

24  $K_d$ : 分解速度定数 ( $K_f$  及び  $K_d$  はいずれも一次定数)

25 (Young et al. 2007)

1  
2 Sweeney ら (2010) は、ヒト及びラットのアクリルアミド及びグリシドアミドに  
3 関するPBPKモデルを報告した。Kirman ら (2003) によるモデルパラメータを展開  
4 し、改良してヒトに拡大した。このモデル化には、Youngら (2007) と Walker ら  
5 (2007) によって適合された分配係数、血液と組織、ヘモグロビン付加体及び尿中代  
6 謝物に関する雄F344ラットのすべての一連のデータが使用されている。(JECFA  
7 2011b)

8 JECFA (2011b) は、アクリルアミドの評価に当たり、Sweeneyら (2010) のモ  
9 デル、Youngら (2007) のモデル、Walkerら (2007) のモデルによるラット及びヒ  
10 トのアクリルアミド及びグリシドアミドの体内曝露量に関する出力データを比較し  
11 ている。Youngらが予測したラットにおけるアクリルアミド及びグリシドアミドの  
12 AUCは2.4及び1.1  $\mu\text{mol/L}\times\text{時間}$ であり、Doergeら (2005b) の強制経口投与試験で  
13 測定されたAUC 2.4及び1.3  $\mu\text{mol/L}\times\text{時間}$ と同様であったが、Walkerらが予測した値  
14 は6.7及び5.0  $\mu\text{mol/L}\times\text{時間}$ で測定値より2~3倍高かった。また、Youngらが予測し  
15 たヒトにおけるアクリルアミド及びグリシドアミドのAUCは16.7及び1.6  $\mu\text{mol/L}\times$   
16 時間であり、Walkerらが予測した値は25.0及び6.7  $\mu\text{mol/L}\times\text{時間}$ であった。各モデル  
17 で得られる値には差があり、すべてのケースでWalkerらの予測は高く、Sweeneyら  
18 の予測は低くなり、Youngらの予測は中間であった。いずれのモデルにおいても用量  
19 の直線性が示されていることから、平均的なアクリルアミドの曝露量からヒトの内部  
20 曝露量を予測することが可能であるとしている。Doerge ら (2008) は、Youngらの  
21 PBPKモデルを用いてラットのグリシドアミド由来のDNA付加体形成濃度を推定し、  
22 ヒトの付加体濃度と比較することで、ヒトにおける食事からのアクリルアミド曝露の  
23 過剰発がんリスクを算出している。また、Tardiff ら (2010) は、Sweeneyら (2010)  
24 のモデルを用いてげっ歯類の慢性発がん試験から10%ベンチマークドーズ信頼下限  
25 値 (BMDL<sub>10</sub>) を計算し、食事からのアクリルアミド消費量と比較してAA及びGAそ  
26 れぞれの曝露マージン (margin of exposure, MOE) を算出している (JECFA 2011b)。  
27

## 28 (6) 体内動態のまとめ

29 アクリルアミドは、ヒトにおける投与試験において、24時間までに少なくとも投与  
30 量の40%~50%が吸収された。

31 アクリルアミドは、マウスでは、消化管、肝臓、脾臓、精巣、脳、胆嚢内容物、口  
32 腔、食道及び気管支の上皮に分布することが認められ、ラットにおいては、赤血球を  
33 除き組織間で同程度であり、広範な組織に分布するが蓄積はしないとしている。ヒト  
34 では母乳からもアクリルアミドが検出された。

35 また、マウスやヒトにおいて、アクリルアミド及びその代謝物が容易に胎盤を通過  
36 し、胎児に移行するとされている。

1 ヒト及びげっ歯類におけるアクリルアミドの代謝経路は、ほぼ共通しており、アク  
2 リルアミドがCYP2E1により反応性の高い代謝物であるグリシドアミドへ代謝され  
3 る経路と、~~グルタチオントランスフェラーゼ~~GSTによりグルタチオン抱合され、更に  
4 代謝される経路の2つが考えられており、尿中に排泄される。また、アクリルアミド  
5 及びグリシドアミドは、いずれもヘモグロビン又はDNAと付加体を形成する。

6  
7 なお、総代謝物に占めるグリシドアミド由来の尿中代謝物の比率が動物種によって  
8 異なり、アクリルアミドからグリシドアミドへの代謝率には種差があることが示唆さ  
9 れている。また、ヒトにおけるCYP2E1の発現量に個体差があるとされている。

## 11 2. 実験動物等における影響

12 (1) 急性毒性

14 (2) 亜急性毒性試験

16 (3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

18 (4) 神経毒性試験

20 (5) 免疫毒性試験

22 (6) 生殖・発生毒性試験

24 (7) 発達神経毒性試験

26 (8) 遺伝毒性試験

## 28 3. ヒトにおける影響

## 30 V. 国際機関等の評価

### 31 1. 国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC)

32 IARC は1994年の評価において、アクリルアミドのヒトへの発がん性を、ヒトへ  
33 の証拠は不十分であるが動物試験においては十分な証拠があることから、グループ  
34 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある: Probably carcinogenic to humans) に  
35 分類している。

1 IARC のワーキンググループは評価に当たり、(i)アクリルアミド及びその代謝物で  
2 あるグリシドアミドがマウス及びラットにおいて DNA と共有結合付加体を形成する  
3 こと、(ii)アクリルアミド及びグリシドアミドがヒト及びラットにおいてヘモグロビ  
4 ンと共有結合付加体を形成すること、(iii) *in vivo* で、アクリルアミドがマウス生殖細  
5 胞に遺伝子突然変異及び染色体異常を、ラット生殖細胞に染色体異常を引き起こすこ  
6 と、マウス生殖細胞でプロタミンと共有結合付加体を形成すること、(iv) *in vivo* でア  
7 クリルアミドがげっ歯類の体細胞で染色体異常を引き起こすこと、(v) *in vitro* でアク  
8 リルアミドが培養細胞に遺伝子突然変異及び染色体異常を引き起こすこと、(vi)アク  
9 リルアミドがマウス細胞系で細胞形質転換を引き起こすことを考慮したとしている  
10 (IARC 1994)。

#### 12 **4.2. FAO/WHO合同食品添加物専門家会合 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food** 13 **Additives (JECFA)**

14 JECFA は 2005 年の第 64 回会合において、アクリルアミドの毒性及び曝露評価を  
15 行っている。

16 曝露評価については、アクリルアミドの推定一日摂取量を、各国における推定値及  
17 び地球環境モニタリングシステム-食品汚染モニタリングプログラム (GEMS/Food)  
18 に基づき、平均的摂取者で 1 µg/kg 体重/日、高摂取者で 4 µg/kg 体重/日としている。

19 用量反応評価については、ラットの 90 日間飲水投与試験 (Burek et al. 1980) で  
20 みられた神経の形態学的変化 (電子顕微鏡で検出) の無作用量 (no observed effect  
21 level : NOEL) を 0.2 mg/kg 体重/日、生殖発生への影響及びその他の非腫瘍性の病  
22 変等を考慮した NOEL を 2 世代生殖・発生毒性試験 (Tyl et al. 2000a) 及びラット  
23 2 年間飲水投与試験 (Johnson et al. 1986) に基づき 2.0 mg/kg 体重/日としている。  
24 また、アクリルアミドのリスク評価における重要な影響を遺伝毒性発がん性とし、発  
25 がん性の BMDL<sub>10</sub> をラットの 2 年間飲水投与試験 (Johnson et al. 1986) における乳  
26 腺線維腺腫の形成に基づき 0.30 mg/kg 体重/日としている。

27 曝露評価及び用量反応評価の結果から MOE を算出したところ、神経の形態変化に  
28 おける MOE は、平均的摂取者で 200、高摂取者で 50 であった。また、生殖・発生  
29 毒性、その他の非腫瘍性病変における MOE は、平均的摂取者で 2,000、高摂取者で  
30 500 であった。JECFA は、これらの結果から、平均的な摂取量では有害影響はない  
31 と考えられるが、一部の高摂取者では神経に形態学的変化が生じる可能性を排除でき  
32 ないと結論している。

33 また、発がん性の MOE は平均的摂取者で 300、高摂取者で 75 となり、JECFA は、  
34 遺伝毒性発がん性を有する物質としては MOE が小さく、健康への懸念を与えるもの  
35 であるとしている。(JECFA 2006a, b)

36

1 また、JECFA は 2010 年の第 72 回会合において、第 64 回会合以降に入手可能と  
2 なったデータを踏まえて再評価を行っている。

3 曝露評価については、2003 年以降、食品中のアクリルアミドの低減が報告されて  
4 おり、一部の集団で曝露量が有意に低くなったと考えられたが、JECFA はすべての  
5 国の一般的な集団の食品からの曝露にはほとんど影響はみられないであろうとし、ア  
6 クリルアミドの推定一日摂取量（平均的摂取量 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、高摂取量 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体  
7 重/日）を第 64 回会合から変更していない。

8 用量反応評価については、非発がん毒性で最も感受性の高いエンドポイントをラッ  
9 トの神経の形態学的変化の NOAEL である 0.2 mg/kg 体重/日としている。発がん性  
10 については、雌ラットの 2 年間飲水投与試験（Beland et al. 2010）における乳腺線  
11 維腺腫に基づく BMDL<sub>10</sub> を 0.31 mg/kg 体重/日、雄マウスの 2 年間飲水投与試験  
12 （Beland et al. 2010）におけるハーダー腺の腺腫の BMDL<sub>10</sub> を 0.18 mg/kg 体重/日  
13 としている。

14 用量反応評価の結果及び摂取量評価の結果に基づき算出された MOE は、ラットに  
15 おける神経の形態変化においては、平均的摂取者及び高摂取者でそれぞれ 200 及び  
16 50 となった。また、発がん性については、ラットの乳腺線維腺腫における MOE は、  
17 平均的摂取者及び高摂取者でそれぞれ 310 及び 78、マウスのハーダー腺腫に基づく  
18 MOE は、それぞれ 180 及び 45 となった。JECFA は第 64 回会合と同様に、神経学  
19 的な影響については、平均的な摂取量では有害影響はないと考えられるが、摂取量の  
20 多い人では神経の形態学的変化が生じる可能性を排除できないとしている。また、発  
21 がん性については、遺伝毒性及び発がん性を有する化合物としては、これらの MOE  
22 は、健康に対する懸念を与えるものであるとしている。また、これらの MOE の値は、  
23 第 64 回会合での報告と同程度であり、ラット及びマウスの幅広い新たな発がん性試  
24 験、PBPK モデルによる検討、多数の疫学研究及び新たな食品からの曝露評価は以前  
25 の評価を支持するものである、としている。

26 JECFA は、ヒトにおいてアクリルアミドの食品からの推定摂取量とアクリルアミ  
27 ド曝露の指標（アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体）との相関  
28 が弱いこと、労働者を対象とした疫学研究ではアクリルアミド曝露と発がん率の増加  
29 を示す証拠が得られないことから、食品からのアクリルアミド曝露によるリスクをよ  
30 り正確に評価するためには、各個人の生体内のアクリルアミド及びグリシドアミドの  
31 ヘモグロビン付加体の濃度と、同時点の食品からの曝露量との関連についての長期に  
32 わたる研究を勧告している（JECFA 2011a, b）。

### 33 34 | **2-3. 世界保健機関（WHO）飲料水水質ガイドライン及び根拠文書**

35 WHO は、1996 年の飲料水水質ガイドライン第 2 版において、アクリルアミドは  
36 遺伝毒性発がん物質であり、閾値が設定できないことから、Johnson ら（1986）の  
37 雌ラットの 2 年間飲水投与試験における乳腺、甲状腺及び子宮の各腫瘍発生の結果に

1 線形マルチステージモデルを適用し、生涯過剰発がんリスク  $10^{-5}$  の上限に相当するガ  
2 イドライン値として飲料水中のアクリルアミド濃度を  $0.5 \mu\text{g/L}$  と設定している  
3 (WHO 1996)。

4 2011年の第4版及び根拠文書では、変異原性試験において、アクリルアミドは細  
5 菌を用いた試験では突然変異は陰性であるが、*in vitro* 及び *in vivo* の試験では哺乳動  
6 物細胞の遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発させ、長期発がん性試験において乳腺、  
7 甲状腺及び子宮の各腫瘍を誘発させること (Johnson et al. 1986)、IARC がアクリ  
8 ルアミドをグループ 2A にしていること (IARC 1994)、JECFA が神経毒性に関する  
9 懸念を示し、食品を通しての曝露を技術的に達成可能な限り低く (as low as  
10 reasonably achievable, ALARA) すべきであると結論付けたこと (JECFA 2011a、  
11 2011b) から、ガイドライン値  $0.5\mu\text{g/L}$  は「曝露を技術的に達成可能な限り低くすべ  
12 きである」というただし書きを加えて維持されている (WHO 2011)。

### 14 ~~3. 国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC)~~

15 IARC は 1994 年の評価において、~~アクリルアミドのヒトへの発がん性を、ヒトへ~~  
16 ~~の証拠は不十分であるが動物試験においては十分な証拠があることから、グループ~~  
17 ~~2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある : Probably carcinogenic to humans) に~~  
18 ~~分類している。~~

19 ~~IARC のワーキンググループは評価に当たり、(i)アクリルアミド及びその代謝物である~~  
20 ~~グリシドアミドがマウス及びラットにおいて DNA と共有結合付加体を形成すること~~  
21 ~~と、(ii)アクリルアミド及びグリシドアミドがヒト及びラットにおいてヘモグロビン~~  
22 ~~と共有結合付加体を形成すること、(iii) *in vivo* で、アクリルアミドがマウス生殖細胞~~  
23 ~~に遺伝子突然変異及び染色体異常を、ラット生殖細胞に染色体異常を引き起こすこと、~~  
24 ~~マウス生殖細胞でプロタミンと共有結合付加体を形成すること、(iv) *in vivo* でアクリ~~  
25 ~~ルアミドがげっ歯類の体細胞で染色体異常を引き起こすこと、(v) *in vitro* でアクリル~~  
26 ~~アミドが培養細胞に遺伝子突然変異及び染色体異常を引き起こすこと、(vi)アクリル~~  
27 ~~アミドがマウス細胞系で細胞形質転換を引き起こすことを考慮したとしている~~  
28 ~~(IARC 1994)。~~

## 30 4. 米国

### 31 ~~(1) 米国環境保護庁 United States Environmental Protection Agency (EPA)~~ 32 ~~統合リスク情報システム (Integrated Risk Information System : IRIS)~~

33 EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量 (RfD) とし  
34 て慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、  
35 発がん性分類についての情報を提供し、経口曝露によるリスクについての情報を提供  
36 している。

① (1) 慢性経口参照用量 (Chronic Oral RfD) (EPA/IRIS 2010)

EPA は、Johnson ら (1986)、Friedman ら (1995) による F344 ラットを用いた 2 年間の飲水投与試験で観察された退行性の神経変化を臨界影響とし (NOAEL : 0.5 mg/kg 体重/日、LOAEL : 2 mg/kg 体重/日)、RfD を求めるための出発点 (POD) をベンチマークドーズ (BMD) 法により求めている。Johnson ら (1986) の雄ラットのデータからログロジスティックモデルを用いて求められた BMD の値が最も低く、ベンチマークレスポンス (BMR) を 5% として、BMD<sub>5</sub> を 0.58 mg/kg 体重/日、BMDL<sub>5</sub> を 0.27 mg/kg 体重/日としている。BMDL<sub>5</sub> を POD とし、この用量に対するラットのアクリルアミドの内部曝露量 (血中濃度・時間曲線下面積 : AUC) を 7.39 mg/kg 体重/日と算出し、この値に基づきヒトにおいて内部曝露量が同等となる経口摂取量 (HED<sub>BMDL</sub>) を 0.053 mg/kg 体重/日としている。この値を不確実係数 30 (3 : ラットからヒトへのトキシコダイナミクスの違いを外挿する不確実性、10 : 種内の変動を考慮する不確実性) で除した 0.002 mg/kg 体重/日を RfD としている。なお、EPA は、AUC を求めることで、種間のトキシコキネティクスを調整していることから、トキシコキネティクスの不確実係数を既定値の 3 の代わりに 1 とすることで、動物からヒトへの不確実性を 10 の代わりに 3 としている。

臨界影響	出発点 <sup>a</sup>	不確実係数	慢性 RfD
退行性神経変化 ラット	HED <sub>BMDL</sub> : 0.053 mg/kg 体重/日	30 <sup>b</sup>	0.002 mg/kg 体重 /日
慢性経口試験 (Johnson et al.1986)			

<sup>a</sup> HED<sub>BMDL</sub> (Human equivalent dose) : 動物での用量から、ヒトで内部曝露量が同程度となる濃度に換算したもの。ラットでの BMDL<sub>5</sub> 0.27 mg/kg 体重/日をヒトに換算。

<sup>b</sup> 3 (種差 : 動物からヒトへのトキシコダイナミクスの違いを外挿する不確実性) × 10 (個人差)

② (2) 発がん性 (EPA/IRIS 2010)

a①. 発がん性分類

2005 年の発がんリスク評価のガイダンスに従い、アクリルアミドを「おそらくヒト発がん性物質である (likely to be carcinogenic to humans)」とみなしている。この評価は、(i)アクリルアミドを飲水投与した F344 ラットにおいて、雌雄に甲状腺の濾胞上皮細胞腺腫及び癌が、雄に陰囊中皮腫が、雌に乳腺線維腫の有意な発生頻度の増加がみられたこと、(ii)アクリルアミドを経口投与、腹腔内投与又は経皮投与した ICR マウス及び SENCAR マウスに TPA でプロモーションされた皮膚腫瘍を誘発すること、(iii)アクリルアミドの腹腔内投与で A/J マウスに肺腺腫を引き起こすこと、F344 ラットのバイオアッセイにおいて中枢神経系に腫瘍がみられた

1 こと、(v)アクリルアミドが哺乳類細胞において様々な遺伝毒性を引き起こすのに十  
2 分な証拠があることに基づいている。

#### 4 b②. 経口曝露によるリスク評価

5 EPA は、Johnson ら (1986) による F344 ラットの 2 年間飲水投与試験におけ  
6 る雄ラットの甲状腺腫瘍及び精巣鞘膜中皮腫 (tunica vaginalis mesothelioma) の  
7 発生頻度の増加に基づき、BMD 法で  $BMDL_{10}$   $1.50 \times 10^{-1}$  mg/kg 体重/日を求め、POD  
8 とした。この  $BMDL_{10}$  から AUC を求め、 $HED_{BMDL}$  を  $1.94 \times 10^{-1}$  mg/kg 体重/日と  
9 算出した。ヒトが生涯にわたり当該物質 1mg を体重 1 kg 当たり毎日経口摂取する  
10 ときの過剰発がんリスク (経口傾斜係数) を  $0.51$  (mg/kg 体重/日)<sup>-1</sup> と算出した。

11 EPA はアクリルアミドによる発がんの作用機序は突然変異によるとし、幼児期  
12 は曝露に対する感受性が高いと考えられるが、幼児期の曝露を分けて評価するデー  
13 タは不十分であり、経口傾斜係数は成人の曝露から計算されたことから、16 歳以  
14 下の子どもに対するリスク評価に際しては、調整係数 (age dependent adjustment  
15 factors, ADAFs) を適用することとし、ADAFs として 2 歳未満の場合は 10 を、2  
16 歳から 16 歳未満までは 3 を適用すべきであるとしている。

### 17 5. カナダ保健省 Health Canada

18 カナダ保健省は 2012 年、食品中のアクリルアミド曝露評価を更新している。2009  
19 年から始まったアクリルアミドモニタリングプログラムで得られた食品中のアクリ  
20 ルアミド含有量及び 2004 年に実施したカナダ地域健康調査での食品摂取量データに  
21 基づき、カナダ人におけるアクリルアミドの食品からの確率的な曝露量を推定してい  
22 る。推定平均曝露量は 1~18 歳で  $0.356 \sim 0.609$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、19 歳以上で  $0.157 \sim$   
23  $0.288$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、曝露量の 90 パーセンタイル値は 1~18 歳で  $0.910 \sim 1.516$ 、19  
24 歳以上で  $0.307 \sim 0.740$  であった。この値と JECFA (2011a) が示した NOAEL ( $200$   
25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) 及び  $BMDL_{10}$  ( $180$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) から MOE を算出すると、平均的  
26 曝露でそれぞれ  $328 \sim 1,274$  及び  $296 \sim 1,146$ 、90 パーセンタイル値でそれぞれ  $132$   
27  $\sim 651$  及び  $119 \sim 586$  となった。カナダでの食品からのアクリルアミド曝露量は  
28 JECFA (2011) の報告より低いと推定されるため、カナダでの MOE は JECFA  
29 (2011a) で算出された MOE より高い結果となるが、カナダ保健省は食品からのア  
30 クリルアミド曝露はヒト健康に懸念を与えるという JECFA の意見に同意している。  
31 また、カナダ保健省は、家庭において調理の際にアクリルアミドの生成を抑える方法  
32 を実践し、カナダ食品ガイドに従って様々な食品を摂取するよう勧告している  
33 (Health Canada 2012)。

## 6. 欧州

### (1) 欧州食品科学委員会 Scientific Committee for Food (SCF)

SCF は、一般的な食品を揚げたり焼いたりすることで高濃度のアクリルアミドが生成するというスウェーデンの 2002 年 4 月の報告を受け、2002 年 7 月、アクリルアミドの食品中の含有量、食品からの推定摂取量、毒性及びリスク評価に関する既存の報告をレビューしている。1991 年に、SCF はアクリルアミドが遺伝毒性発がん物質であると結論付けているが、その後見解を変える新しい報告はなく、遺伝毒性発がん物質であるという評価を未だ妥当としていることから、2002 年の評価において、現時点では食品中のアクリルアミド曝露による実際のリスクを判定することは不可能であるとしている。SCF は食品中のアクリルアミド含有量を無理なく達成可能な範囲でできるだけ低くすべきであると勧告している (EC 2002)。

### (2) 欧州食品安全機関 European Food Safety Agency (EFSA)

EFSA のフードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル (Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain : CONTAM パネル) は、2005 年に JECFA の第 64 回会合のサマリーレポート (JECFA 2005) について検討を行っている。CONTAM パネルは、JECFA がアクリルアミドの評価に MOE を適用し、算出された MOE が低く、ヒトの健康に懸念を示すと結論しており、SCF の見解と一致していること、JECFA が欧州各国のデータを取り込んで MOE アプローチを採用していることに言及し、JECFA の主要な結論及び勧告に同意し、EFSA による追加の評価は現時点では不要であると結論している (EFSA 2005)。

2008 年、EFSA は、疫学研究、ヒトのバイオマーカー、発がん性メカニズム及び欧州の食品からの曝露についての新たな情報により、既存の食品中のアクリルアミドの評価を修正すべきかどうかについて議論を行っている。その結果、新しい情報は不確実性を減らし、評価をより確実にするものではあるが、現段階では評価の見直しを行う必要はないと結論している (EFSA 2008)。また、食事曝露と発がんの最新疫学データに基づき、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎臓癌、大腸癌について、アクリルアミドの食事からの摂取と発がんリスクとの間に明確な関連性はみられないとしている (EFSA 2008c、g)。

2011 年、EFSA は、EU 加盟国が EC の 2007 年 5 月の勧告 (EC 2007) に従い、2007、2008 及び 2009 年に行った食品中のアクリルアミド含有量のモニタリング調査の結果の取りまとめを行っている。アクリルアミドの食品中の含有量と国別及び年齢層別の推定曝露量並びに食品群ごとの寄与率から、欧州におけるアクリルアミド平均曝露量を、成人 (18 歳以上) で 0.31~1.1 µg/kg 体重/日、青年期 (11~17 歳) で

1 0.43～1.4 µg/kg 体重/日、小児（3～10歳）で0.70～2.05 µg/kg 体重/日、幼児（1～3  
2 歳）で1.2～2.4 µg/kg 体重/日と推定している（EFSA 2011）。

3

### 4 **（3）フランス食品衛生安全庁 L'Agence française de sécurité sanitaire des** 5 **aliments (AFSSA)**

6 AFSSAは、2005年、食品加工中に生成されるアクリルアミドの潜在的リスクの評  
7 価に必要な知見及び入手可能なデータについて総括している。フランス人における食  
8 品からのアクリルアミド曝露評価から、2004年のアクリルアミド推定摂取量は、子  
9 ども（3～14歳）の平均値が1.25 µg/kg 体重/日、95パーセンタイル値が2.54 µg/kg  
10 体重/日、成人（15歳以上）の平均値が0.50 µg/kg 体重/日、95パーセンタイル値が  
11 0.98µg/kg 体重/日となり、2002年の摂取量（子どもでそれぞれ1.4µg/kg 体重/日、2.9  
12 µg/kg 体重/日、成人でそれぞれ0.50 µg/kg 体重/日、1.1 µg/kg 体重/日）と比較して大  
13 きな差はみられなかったとしている。なお、毒性評価については、JECFA 第64回会  
14 合のサマリーレポートによる評価を紹介するにとどめ、AFSSA 独自の評価は行って  
15 いない。AFSSAは、現在の知見からは食品の調理又は摂取について特別な勧告を出  
16 すことはできないが、脂肪分が多い食品や油で揚げた食品を控えめにして、果物や野  
17 菜を多く取り入れたバランスのとれた食事を心がけることを勧めている（AFSSA  
18 2005）。

19

### 20 **（4）フランス食品環境労働衛生安全庁 L'Agence nationale de sécurité** 21 **sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)**

22 ANSESは2011年、2006～2010年に実施した大規模なトータルダイエツトスタディ  
23 ーの結果を報告した。フランス人の成人及び子どものアクリルアミドの推定平均摂取  
24 量はそれぞれ0.43及び0.69 µg/kg体重/日、95パーセンタイル値はそれぞれ1.02 及び  
25 1.80 µg/kg体重/日であった。この値は2005年の値より低く、JECFA（2011a）が推  
26 定した平均的な人の摂取量の1/2～1/4であった。ANSESは、これらの値とJECFA  
27 （2011a）が示したBMDL<sub>10</sub>値（0.18 mg/kg 体重/日及び0.31mg/kg体重/日）からMOE  
28 を算出し、成人の平均的曝露で419及び721、95パーセンタイル値で176及び304、子  
29 どもの平均的曝露で261及び449、95パーセンタイル値で100及び172としている。こ  
30 の値はJECFA（2011a）が報告しているMOE（95パーセンタイル値でそれぞれ45及  
31 び78）よりも高かったが、実験動物で得られたBMDL<sub>10</sub>に基づくMOEが10,000より  
32 低いことから、ANSESは食品からのアクリルアミド曝露を低減する努力を継続し、  
33 アクリルアミド曝露の影響に関する疫学研究を進めることが必要であると結論して  
34 いる（ANSES 2011）。

35

1       **(5) 独連邦リスク評価研究所 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)**

2       BfR は 2011 年、食品中のアクリルアミドに関する意見書を公表した。ラット及び  
3       マウスを用いた長期試験においてアクリルアミドに明らかな発がん性が認められ、入  
4       手できる文献から閾値は算出することができなかったことから、BfR は低用量での分  
5       子レベルの影響については知見が不十分であるとし、アクリルアミドの分子への影響  
6       やホルモン作用の可能性については追加の研究が必要であるとしている。また、BfR  
7       は、アクリルアミドの摂取量と様々ながんについての関連を調べた 13 の疫学研究を  
8       評価しているが、一貫した結果は得られていない。いくつかの研究ではアクリルアミ  
9       ド摂取により発がん性のリスクの増加がみられているが、関連のみられていない研究  
10       もある。したがって、アクリルアミドの摂取量と発がん性の関連はあるとすることも、  
11       全くないとするともできず、発がん性のリスクが実際にあるとしても、現在の摂取  
12       量では証明できないであろうとしている。

13       BfR は、NTP (2011) の F344 ラットの乳腺線維腺腫及び雄の B6C3F1 マウスの  
14       ハーダー腺腫のデータに基づき、BMDL<sub>10</sub> をそれぞれ 0.30、0.16 mg/kg 体重/日とし  
15       ている。ドイツ人におけるアクリルアミド曝露の評価に EFSA (2011) の推定値 (平  
16       均値 0.34 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 0.83 µg/kg 体重/日) 及び Hartmann ら  
17       (2008) の 6~80 歳のババリアの非喫煙者 91 名の血中ヘモグロビン付加体レベルか  
18       らの推定値 (中央値 0.43 µg/kg 体重/日、最高値 1.04 µg/kg 体重/日) を用いて MOE  
19       を算出したところ、高摂取群において 154~361 となった。MOE が 10,000 より低い  
20       ことから、BfR はアクリルアミド摂取の更なる低減が必要であるとしている。子ども  
21       については、2011 年に EFSA から報告されているアクリルアミド推定摂取量は大人  
22       の 3~5 倍と高く、バイオマーカーから推定した子どもの摂取量は大人の 1.3~1.5 倍  
23       であったとしているが、BfR は子どもに対する MOE は算出せず、子どものアクリル  
24       アミド及びグリシドアミド曝露の確かなデータを得るための更なる研究が必要であ  
25       るとしている。また、小さな子どもでは成人より MOE が低くなることから、更なる  
26       アクリルアミド摂取量の低減が必要であるとしている (BfR 2011) 。

27  
28       **(6) オランダ国立公衆衛生環境研究所 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en**  
29       **Milieu (RIVM)**

30       RIVM は 2009 年、2~6 歳の子どものにおけるアクリルアミド摂取量を、子どもの食  
31       品摂取量データ (Dutch National Food Consumption Survey-Young Children  
32       2005/2006) 及びオランダにおける食品中のアクリルアミド含有量のデータ (Dutch  
33       Food and Consumer Product Safety Authority 2006/2007) から求めている。長期曝  
34       露による 2~6 歳児のアクリルアミド摂取量は、中央値が 0.7 µg/kg 体重/日、99 パー  
35       センタイル値が 1.5 µg/kg 体重/日であった。99 パーセンタイル値と、JECFA (2006  
36       a,b) で報告された電子顕微鏡で検出されたラットの神経の形態学的変化の NOAEL  
37       0.2 mg/kg 体重/日 (Burek et al. 1980) 及びラットの乳腺線維腺腫の BMDL<sub>10</sub> 0.30

1 mg/kg 体重/日 (Johnson et al. 1986) から、MOE をそれぞれ 133、200 と算出した。  
2 非発がん性については、NOAEL を慢性試験よりも低い亜慢性試験の結果を適用し、  
3 感受性の高い子どもなどの集団も含め、MOE が 100 以上であれば有害な健康影響を  
4 防止できるという EFSA (2005) の考え方から、アクリルアミドは 99 パーセンタイ  
5 ル値の MOE でもおそらく神経毒性に強く影響を及ぼさないだろうと結論できるとし  
6 ている。一方、発がん性については MOE が 10,000 よりも低いため、アクリルアミ  
7 ドが発がん性に関する有害な健康影響を及ぼす可能性があるとしている。しかし、現  
8 在の疫学研究の結果に一貫性がみられないことから、発がん性の程度については確固  
9 とした結論を導くことはできないとしている。RIVM はオランダの子どものアクリル  
10 アミド曝露による健康リスクを定量化するため、アクリルアミドの毒性影響について  
11 更に理解を得るよう勧告している (RIVM 2009)。

12

### 13 ~~6. カナダ保健省 Health Canada~~

14 ~~カナダ保健省は 2012 年、食品中のアクリルアミド曝露評価を更新している。2009~~  
15 ~~年から始まったアクリルアミドモニタリングプログラムで得られた食品中のアクリ~~  
16 ~~ルアミド含有量及び 2004 年に実施したカナダ地域健康調査での食品摂取量データに~~  
17 ~~基づき、カナダ人におけるアクリルアミドの食品からの確率的な曝露量を推定してい~~  
18 ~~る。推定平均曝露量は 1~18 歳で 0.356~0.609 µg/kg 体重/日、19 歳以上で 0.157~~~  
19 ~~0.288 µg/kg 体重/日、曝露量の 90 パーセンタイル値は 1~18 歳で 0.910~1.516、19~~  
20 ~~歳以上で 0.307~0.740 であった。この値と JECFA (2011a) が示した NOAEL (200~~  
21 ~~µg/kg 体重/日) 及び BMDL<sub>10</sub> (180 µg/kg 体重/日) から MOE を算出すると、平均的~~  
22 ~~曝露でそれぞれ 328~1,274 及び 296~1,146、90 パーセンタイル値でそれぞれ 132~~  
23 ~~~651 及び 119~586 となった。カナダでの食品からのアクリルアミド曝露量は~~  
24 ~~JECFA (2011) の報告より低いと推定されるため、カナダでの MOE は JECFA~~  
25 ~~(2011a) で算出された MOE より高い結果となるが、カナダ保健省は食品からのア~~  
26 ~~クリルアミド曝露はヒト健康に懸念を与えるという JECFA の意見に同意している。~~  
27 ~~また、カナダ保健省は、家庭において調理の際にアクリルアミドの生成を抑える方法~~  
28 ~~を実践し、カナダ食品ガイドに従って様々な食品を摂取するよう勧告している~~  
29 ~~(Health Canada 2012)。~~

30

### 31 7. オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 Food Standards Australia New 32 Zealand (FSANZ)

33 FSANZ は 2014 年、オーストラリアの消費者の食事からのアクリルアミド曝露を  
34 調査した第 24 回オーストラリアトータルダイエツトスタディ (ATDS) を公表して  
35 いる。94 項目の食品及び飲料について分析した結果、アクリルアミド濃度は一般的  
36 にオーストラリア及び国際機関で報告されている濃度と同等又はそれ以下であった。  
37 1995 年及び 2007 年の食事調査の結果から、9 か月の乳児から 17 歳以上の成人 (5

1 分類)の平均曝露量は下限値<sup>2</sup>で10~50 µg/日(1~2 µg/kg 体重/日)、上限値<sup>3</sup>で  
2 30~110 µg/日(2~4 µg/kg 体重/日)であった。また、90パーセンタイル値は下限  
3 値で20~90 µg/日(1~3 µg/kg 体重/日)、上限値で70~170 µg/日(2~8 µg/kg 体  
4 重/日)であった。この値とJECFA(2011a)が示した神経毒性のNOAEL(0.2 mg/kg  
5 体重/日)からMOEを算出すると、平均的曝露で50~310、90パーセンタイル値で  
6 30~150であった。これらの値から、FSANZはJECFAと同様アクリルアミドの高  
7 曝露による有害な神経影響を排除できないとした。また、ラットの試験のBMDL<sub>10</sub>  
8 (0.31 mg/kg 体重/日)からのMOEは、平均的曝露で80~480、90パーセンタイル  
9 値で40~240であり、マウスの試験のBMDL<sub>10</sub>(0.18 mg/kg 体重/日)からのMOE  
10 は、平均的曝露で50~280、90パーセンタイル値で20~140であり、遺伝毒性及び  
11 発がん性を有する化合物としてヒトの健康に懸念を与えるものであるとしている。そ  
12 のため、さらに調査を継続し、低減対策を行っていくこととしている(FSANZ 2014)。  
13

#### 14 **7-8. 日本**

15 我が国では、厚生労働省が2002年に水質基準の見直しの際に評価を行っている。  
16 厚生労働省は、動物実験の結果から「アクリルアミドが遺伝毒性発がん性物質であ  
17 るかもしれないことを示しており、評価値の算出には、閾値のない毒性のアプローチ  
18 を取ることが、妥当であると考えられる」とし、飲料水を用いた研究(Johnson et al.  
19 1986)で雌ラットに観察された乳腺、甲状腺及び子宮の腫瘍データから線形マルチス  
20 テージモデルを使用して算出された $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 発がんリスクレベルに相当する  
21 濃度を、それぞれ0.005、0.0005、0.00005 mg/Lとしている。(厚生労働省 2003)  
22

## 23 **VI. 食品健康影響評価**

24  
25  
26  
27

<sup>2</sup> 下限値：検出できなかった食品の濃度を0とする。

<sup>3</sup> 上限値：検出できなかった食品の濃度を検出限界の値とする。

1 <別紙：略号等>

AAMA	N-アセチル-S- (3-アミノ-3-オキソプロピル) システイン 別名：N-アセチル-S- (2-カルバモイルエチル) -L-システイン
3-APA	3-aminopropionamide：3-アミノプロピオンアミド
ADAFs	age dependent adjustment factors：調整係数
AFSSA	L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments：フランス食品衛生安全庁
ANSES	L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail：フランス食品環境労働衛生安全庁
AUC	area under the blood concentration-time curve：血中濃度-時間曲線下面積
BMD	benchmark dose：ベンチマークドーズ
BMDL	benchmark dose lower confidence limit：ベンチマークドーズ信頼下限値
BMR	benchmark response：ベンチマークレスポンス
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung：独連邦リスク評価研究所
Cbl (I)	cobalamin (I)：コバラミン (I)
CMYK	シアン・マゼンタ・イエロー・ブラックカラーモデル
CONTAM パネル	Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain：フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
EC	European Commission：欧州共同体
ECL	chemiluminescent：化学発光
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EH	epoxide hydrolase：エポキシド加水分解酵素
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
EPA	United States Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
ESI	electrospray ionization：エレクトロスプレーイオン化
EU	European Union：欧州連合
F344 ラット	Fischer344 ラット
FDA	U.S. Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
GAMA	N-アセチル-S- (3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル) システイン 別名：N-アセチル-S- (2-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル) -L-システイン
GC	gas chromatography：ガスクロマトグラフィー

GEMS	Global Environmental Monitoring System : 地球環境モニタリングシステム
GSH	glutathione : グルタチオン
GST	glutathione S-transferase : グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin : ヘモグロビン
HED	human equivalent dose : ヒトに相当する換算用量
HPLC	high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub> 値	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
IRIS	Integrated Risk Information System : 統合リスク情報システム
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
L*a*b*	明度・色相・彩度表色系
LC	liquid chromatography : 液体クロマトグラフィー
LIF	laser induced fluorescence : レーザー誘起蛍光法
LOAEL	lowest observed adverse effect level : 最小毒性量
LOD	limit of detection : 検出限界
LOQ	limit of quantitation : 定量限界
LS-SVM	least squares support vector machines : 最小二乗支援マシン
MOE	margin of exposure : 曝露マージン
MS	mass spectrometry : 質量分析
NCTR	National Center for Toxicological Research : 国立毒性研究センター
NFA	National Food Administration : スウェーデン食品庁
NOAEL	no observed adverse effect level : 無毒性量
NOEL	no observed effect level : 無作用量
OEL	occupational exposure limit : 職業暴露限界濃度
OH-PA	2,3-dihydroxy-propionamide : 2,3-ジヒドロキシプロピオンアミド
PBPK モデル	physiologically based pharmacokinetic : 生理学的薬物動態モデル
PCA	principal component analysis : 主成分分析
POD	point of departure : 出発点
Q-TOF	quadrupole time-of-flight : 四重極飛行時間型
R <sup>2</sup>	決定係数 R <sup>2</sup>
RfD	reference doce : 参照用量

RGB	赤緑青カラーモデル
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : オランダ国立公衆衛生環境研究所
RMSE	root mean squared error : 二乗平均平方根誤差
RSD	relative standard deviation : 相対標準偏差
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
SW マウス	Swiss-Webster マウス
TDI	tolerable daily intake : 耐容一日摂取量
TPA	12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate : 12-O-テトラデカノイルホルボル-13-アセテート
UHPLC	ultra high performance liquid chromatography : ウルトラパフォーマンス液体クロマトグラフィー
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

## 1 <参考>

### 2 【Ⅱ 評価対象物質の概要、Ⅴ 国際機関等の評価】

3 AFSSA (French Agency for Food Sanitary Security) 2005: Acrylamide : Point

4 d'information N3, Afssa – Saisine n 2002-SA-0300

5 Amrein TM, Andres L, Escher F, et al. 2007: Occurrence of acrylamide in selected foods  
6 and mitigation options. Food Addit Contam ; 24: 13-25

7 ANSES (National Social Security Administration) Etude de l'alimentation totale  
8 francaise 2 (EAT 2), June 2011;

9 <http://www.anses.fr/Documents/PASER2006sa0361Ra2.pdf>

10 Becalski A, et al. 2003: Acrylamide in foods: occurrence, sources, and modeling. Journal of  
11 Agricultural and Food Chemistry ; 51: 802–808

12 Beland FA 2010: Technical report for experiment No. 2150.05 and 2150.07. Genotoxicity  
13 and carcinogenicity of acrylamide and its metabolite, glycidamide, in rodents: two year  
14 chronic study of acrylamide in B6C3F1 mice and F334 rats. Submitted to FAO/WHO  
15 by the United States National Center for Toxicological Research, Jefferson, AK  
16 (unpublished data)

17 BfR (The Federal Institute for Risk Assessment, Germany) 2011a: Acrylamid in

18 Lebensmitteln Stellungnahme Nr. 043/2011, Stellungnahme Nr. 043/2011 des BfR

19 Biedermann M, Grob K 2008: In GC-MS, acrylamide from heated foods may be coeluted  
20 with 3-hydroxy propionitrile. European Food Research and Technology; 227: 945–948

21 Burek JD, Albee RR, Beyer JE, Bell TJ, Carreon RM, Morden DC, Wade CE, Hermann  
22 EA, Gorzinski SJ 1980: Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the  
23 drinking water followed by up to 144 days of recovery. J Environ Pathol Toxicol Oncol ;  
24 4: 157-182

25 Castle L, Eriksson S 2005: Analytical methods used to measure acrylamide  
26 concentrations in foods. J AOAC; Int 88: 274-284

27 CCCF (Codex Committee on Contaminants in Foods): Report of the Thirty-second Session  
28 of the Codex Alimentarius Commission, Rome, Italy, 29 June – 4 July, 2009. Rome,  
29 Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health  
30 Organization (ALINORM 09/32/41),

31 [http://www.codexalimentarius.net/download/report/722/al32\\_41e.pdf](http://www.codexalimentarius.net/download/report/722/al32_41e.pdf)

32 CERi (化学物質評価研究機構) 2002: 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート;

33 [http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F96\\_32.pdf](http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F96_32.pdf)

34 Chen Q, Zhao W, Fung Y 2011: Determination of acrylamide in potato crisps by capillary  
35 electrophoresis with quantum dot-mediated LIF detection. Electrophoresis; 32: 1252-7

1 Chu SG, Metcalfe CD 2007: Analysis of acrylamide in water using a coevaporation  
2 preparative step and isotope dilution liquid chromatography tandem mass  
3 spectrometry. *Anal Chem*; 79: 5093-5096

4 Chuda Y, Ono H, Yada H, Ohara-Takada A, Matsuura-Endo C, Mori M 2003: Effects of  
5 Physiological Changes in Potato Tubers (*Solanum tuberosum* L.) after Low  
6 Temperature Storage on the Level of Acrylamide Formed in Potato Chips. *Bioscience,*  
7 *Biotechnology, and Biochemistry*; 67: 1188-1190

8 Churchwell MI et al. 2005: Improving LC-MS sensitivity through increases in  
9 chromatographic performance: comparisons of UPLC-ES/MS/MS to HPLC-ES/MS/MS.  
10 *Journal of Chromatography B*; 825: 134–143

11 Claus A, et al. 2006: Pyrolytic acrylamide formation from purified wheat gluten and  
12 glutensupplemented wheat bread rolls. *Molecular Nutrition and Food Research*: 50:  
13 87–93

14 Dunovska L, et al. 2006: Direct determination of acrylamide in food by gas  
15 chromatography–high-resolution time-of-flight mass spectrometry. *Analytica Chimica*  
16 *Acta* ; 578: 234–240

17 EC (European Commission) 2002: Opinion of the Scientific Committee on Food (SCF) on  
18 new findings regarding the presence of acrylamide in food. Available at  
19 [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out131\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out131_en.pdf)"

20 EFSA (European Food Safety Authority), 2005: Draft Opinion of the Scientific  
21 Committee on a harmonised approach for risk assessment of compounds which are  
22 both genotoxic and carcinogenic (in consultation process). Available at  
23 [http://www.efsa.eu.int/science/sc\\_committee/sc\\_consultations/882\\_en.html](http://www.efsa.eu.int/science/sc_committee/sc_consultations/882_en.html)

24 EFSA: Summary Report EFSA Scientific Colloquium No. 11 Acrylamide Carcinogenicity  
25 New Evidence in Relation to Dietary Exposure 22-23 May 2008, Tabiano (PR), Italy  
26 2008c; <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/colloquiaacrylamide.pdf>

27 EFSA 2008g: Dietary exposure to acrylamide and cancer risk: a summary of recent  
28 epidemiological evidence ;  
29 <http://www.efsa.europa.eu/en/events/documents/colloque080522-p3.pdf>

30 EFSA 2011: Scientific Report of EFSA Results on acrylamide levels in food from  
31 monitoring years 2007-2009 and exposure assessment,  
32 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2133.pdf>

33 FoodDrinkEurope The FoodDrinkEurope Acrylamide Toolbox 2013 [Online] // The  
34 FoodDrinkEurope Acrylamide Toolbox. -10 Jan 2014-  
35 [http://www.fooddrinkeurope.eu/uploads/publications\\_documents/AcrylamideToolbox\\_2](http://www.fooddrinkeurope.eu/uploads/publications_documents/AcrylamideToolbox_2)  
36 013.pdf

- 1 Ehling S, Hengel M, Shibamoto T 2005: Formation of acrylamide from lipids. *Advances in*  
2 *Experimental Medicine and Biology* ; 561:223–233
- 3 EPA (United States Environmental Protection Agency) 2010: Toxicological review of  
4 acrylamide (CAS No. 79-06-1) In support of summary information on the integrated  
5 risk information system (IRIS), <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0286tr.pdf>
- 6 Eriksson S, Karlsson P 2006: Alternative extraction techniques for analysis of acrylamide  
7 in food: influence of pH and digestive enzymes. *LWT – Food Science and Technology*;  
8 39: 393–399
- 9 Feng CH, Lu CY 2011: Modification of major plasma proteins by acrylamide and  
10 glycidamide: Preliminary screening by nano liquid chromatography with tandem mass  
11 spectrometry, *Analytica chimica acta* ; 684: 80-6
- 12 Fohgelberg P, et al. 2005: The acrylamide intake via some common baby food for children  
13 in Sweden during their first year of life—an improved method for analysis of  
14 acrylamide. *Food and Chemical Toxicology* ; 43: 951–959
- 15 Friedman M, Dulak L, Stedham M 1995: A lifetime oncogenicity study in rats with  
16 acrylamide. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27, 95-105
- 17 [FSANZ\(Food Standards Australia New Zealand\) 2014: 24<sup>th</sup> Australian total diet study.](http://www.foodstandards.gov.au/publications/Documents/1778-FSANZ_AustDietStudy-web.pdf)  
18 [http://www.foodstandards.gov.au/publications/Documents/1778-FSANZ\\_AustDietStud](http://www.foodstandards.gov.au/publications/Documents/1778-FSANZ_AustDietStudy-web.pdf)  
19 [y-web.pdf](http://www.foodstandards.gov.au/publications/Documents/1778-FSANZ_AustDietStudy-web.pdf)
- 20 Gertz C, Klostermann S 2002: Analysis of acrylamide and mechanisms of its formation in  
21 deep-fried products. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 104: 762–771
- 22 Gertz K, Kochhar 2003: Deep frying: the role of water from food being fried and  
23 acrylamide formation. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides* ; 10: 297–303
- 24 Goldmann T, et al. 2006: Impact of extraction conditions on the content of acrylamide in  
25 model systems and food. *Food Additives and Contaminants* ; 23: 437–445
- 26 Granvogl M, Schieberle P 2006: Thermally generated 3-aminopropionamide as a  
27 transient intermediate in the formation of acrylamide. *Journal of Agricultural and*  
28 *Food Chemistry* 54: 5933–5938
- 29 Granvogl M, Wieser H, Koehler P, Tocher von S, Schieberle P 2007: Influence of Sulfur  
30 Fertilization on the Amounts of Free Amino Acids in Wheat. Correlation with Baking  
31 Properties as well as with 3-Aminopropionamide and Acrylamide Generation during  
32 Baking. *J. Agric. Food Chem.* 55, 4271-4277
- 33 Granvogl M, et al. 2004: Quantitation of 3-aminopropionamide in potatoes—a minor but  
34 potent precursor in acrylamide formation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*  
35 52: 4751–4757

1 Hartmann EC, Boettcher MI, Schettgen T, Fromme H, Drexler H, Angerer J 2008:  
2 Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and glycidamide in  
3 one study population. *J Agric Food Chem* ; 56: 6061-6068  
4 Hasegawa K, Miwa S, Tajima T, et al. 2007: A rapid and inexpensive method to screen for  
5 common foods that reduce the action of acrylamide, a harmful substance in food.  
6 *Toxicol Lett* ; 175: 82-88  
7 Health Canada 2012: Health Canada's Revised Exposure Assessment of Acrylamide in  
8 Food, Health Canada's Revised Exposure Assessment of Acrylamide in Food.  
9 Hoenicke K, et al. 2004: Analysis of acrylamide in different foodstuffs using liquid  
10 chromatography–tandem mass spectrometry and gas chromatography–tandem mass  
11 spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 520: 207–215  
12 IARC (International Agency for Research on Cancer) 1994: IARC Monographs on the  
13 Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 60 Some  
14 Industrial Chemicals ACRYLAMIDE, IARC Monographs on the Evaluation of the  
15 Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 60:  
16 389-433.<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol60/mono60-16.pdf>  
17 IPCS INCHEM Acrylamide(PIM 652 : 1999)  
18 <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm>  
19 IPCS 2000: ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.  
20 <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm>  
21 m  
22 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)2005 : JECFA 64th  
23 meeting(JECFA/64/SC) Summary and Conclusions  
24 [http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary\\_report\\_64\\_final.pdf](http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf)  
25 JECFA 2006a: Evaluation of certain food contaminants (Sixty-fourth report of the Joint  
26 FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 930  
27 JECFA 2006b: Acrylamide. Monograph prepared for the 64th JECFA meeting. WHO  
28 Food Additives Series 55  
29 [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660554\\_ACR\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660554_ACR_eng.pdf)  
30 JECFA 2011a: Evaluation of certain contaminants in food Seventy-second report of the  
31 Joint FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series  
32 959  
33 JECFA 2011b: WHO Food Additives Series: 63 FAO JECFA Monographs 8 Safety  
34 evaluation of certain contaminants in food Prepared by the Seventy-second meeting of  
35 the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Safety evaluation of certain  
36 contaminants in food. WHO Food Additives Series: 63 (FAO JECFA Monographs 8);  
37 1-152

1 Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman MA, Mast RW  
2 1986: Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the  
3 drinking water of Fischer 344 rats, *Toxicol. appl. Pharmacol*; 85: 154-168  
4 Karasek L, Szilaguy S, Wenzl T 2008: Proficiency test on the determination of acrylamide  
5 in potato crisps. Final report. Luxembourg, Office for Official Publications of the  
6 European Communities JRC Scientific and Technical Reports, EUR 23276 EN-2008,;  
7 <http://irmm.jrc.ec.europa.eu/html/activities/acrylamide/EUR23276EN.pdf>  
8 Kim SH, Hwang JH, Lee KG 2011: Analysis of acrylamide using gas  
9 chromatography-nitrogen phosphorus detector (GC-NPD), *Food Science and*  
10 *Biotechnology*; 20: 835-839  
11 Latzin JM, Schindler Birgit K, Weiss Tobias, Angerer Jurgen, Koch Holger M 2012:  
12 Determination of 2,3-dihydroxypropionamide, an oxidative metabolite of acrylamide,  
13 in human urine by gas chromatography coupled with mass spectrometry. *Analytical*  
14 *and bioanalytical chemistry*; 402: 2431-8  
15 Levine RA, Smith RE 2005: Sources of variability of acrylamide levels in a cracker model.  
16 *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53: 4410–4416  
17 Lu H, Zheng H 2012: Fractal colour: A new approach for evaluation of acrylamide  
18 contents in biscuits, *Food Chemistry*; 134: 2521-2525  
19 Lucentini L, Ferretti E, Veschetti E, Turrio-Baldassarri L, Ottaviani M, Bogialli S. 2009  
20 Determination of low-level acrylamide in drinking water by Liquid Chromatography/  
21 Tandem Mass Spectrometry. *Journal of AOAC International*, 92(1):263–270  
22 Marín JM et al. 2006: Study of different atmospheric-pressure interfaces for LC-MS/MS  
23 determination of acrylamide in water at sub-ppb levels. *Journal of Mass Spectrometry*;  
24 41: 1041–1048  
25 Mastovska K, Lehotay SJ 2006: Rapid sample preparation method for LC-MS/MS or  
26 GC-MS analysis of acrylamide in various food matrices. *Journal of Agricultural and*  
27 *Food Chemistry*; 54: 7001–7008  
28 Merck: The Merck Index fifteen edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ. 2013  
29 Mestdagh FJ et al. 2005: Influence of oil type on the amounts of acrylamide generated in  
30 a model system and in french fries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 53:  
31 6170–6174  
32 Motwani HV, Toernqvist M 2011: Quantitative analysis by liquid  
33 chromatography-tandem mass spectrometry of glycidamide using the cob (I) alamin  
34 trapping method: Validation and application to in vitro metabolism of acrylamide.  
35 *Journal of Chromatography* 1218: 4389-4394  
36 NFA(スウェーデン食品庁) 2009

1 NTP 2011: Report of Carcinogens, Twelfth Edition :Acrylamide.  
2 <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/Acrylamide.pdf>  
3 Perez LC, Yaylayan V 2008: Further insight into thermally and pH-induced generation of  
4 acrylamide from glucose/asparagine model systems. *Journal of Agricultural and Food*  
5 *Chemistry*; 56: 6069–6074.  
6 Petersson EV et al. 2006: Critical factors and pitfalls affecting the extraction of  
7 acrylamide from foods: an optimisation study. *Analytica Chimica Acta*; 557:287–295  
8 Quan Y, Chen M, Zhan Y, Zhang G 2011: Development of an enhanced  
9 chemiluminescence ELISA for the rapid detection of acrylamide in food products.  
10 *Journal of agricultural and food chemistry*; 59: 6895-9  
11 RIVM (The National Institute for Public Health and the Environment, Netherlands)  
12 2009: Risk assessment of the dietary exposure to contaminants and pesticide residues  
13 in young children in the Netherlands. RIVM report  
14 Rosén, J. Hellenäs KE 2002: Analysis of acrylamide in cooked foods by liquid  
15 chromatography tandem mass spectrometry. 127: 880-882  
16 Rüdiger W 2004: Acrylamide in heated potato products—analytics and formation routes.  
17 *European Journal of Lipid Science and Technology*; 106:786–792  
18 Rufián -Henares JA, Morales FJ 2006: Determination of acrylamide in potato chips by a  
19 reverse-phase LC-MS method based on a stable isotope dilution assay. *Food*  
20 *Chemistry*; 97: 555–562  
21 Rydberg P, Eriksson S, Tareke E, Karlsson P, Ehrenberg L, Rnqvist MT 2003 :  
22 Investigations of Factors That Influence the Acrylamide Content of Heated Foodstuffs:  
23 *J. Agric. Food Chem.* 51, 7012-7018  
24 SCF (European Commission Scientific Committee on Food) 2002a: Opinion of the  
25 Scientific Committee on Food on new findings regarding the presence of acrylamide in  
26 food, Scientific Committee on Food, European Commission Health & Consumer  
27 Protection Directorate-General  
28 Tsukakoshi Y, Ono H, Kibune N, Isagawa S, Yamazaki K, Watai M, Yoshida M 2012:  
29 Monitoring of acrylamide concentrations in potato chips in Japan between 2006 and  
30 2010. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure &*  
31 *risk assessment*; 29: 1212-8  
32 Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Fisher LC, Johnson KA, Strother DE, Wolf CH2000a:  
33 Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking  
34 water. *Reprod Toxicol*, 14: 385-401  
35 Vikstroem A, Eriksson S, Paulsson B, Karlsson P, Athanassiadis I, Tornqvist M 2008:  
36 Internal doses of acrylamide and glycidamide in mice fed diets with low acrylamide  
37 contents: *Mol. Nutr. Food Res.* 52, 974 – 980

1 Wenzl T, de la Calle MB, Anklam E 2003: Analytical methods for the determination of  
2 acrylamide in food products: a review. *Food Additives and Contaminants*; 20:885–902

3 Wenzl T et al. 2006: Collaborative trial validation study of two methods, one based on  
4 high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry and on gas  
5 chromatography–mass spectrometry for the determination of acrylamide in bakery  
6 and potato products. *Journal of Chromatography* 1132: 211–218

7 Wenzl T, Lachenmeier DW, Gokmen V 2007: Analysis of heat-induced contaminants  
8 (acrylamide, chloropropanols and furan) in carbohydrate-rich food. *Analytical and*  
9 *Bioanalytical Chemistry* 389:119–137

10 Wenzl T et al. 2009: Validation by collaborative trial of an isotope dilution liquid  
11 chromatographic tandem mass spectrometric method to determine the content of  
12 acrylamide in roasted coffee. *Food Additives and Contaminants* 26:1146–1152

13 WHO (World Health Organization): Acrylamide 1996:  
14 PIM652 <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm>

15 WHO 2011: Acrylamide in Drinking-water. Background document for development of  
16 WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/71/Rev/1

17 Yasuhara A et al. 2003: Gas chromatographic investigation of acrylamide formation in  
18 browning model systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 51:3999–4003

19 Zamora R, Delgado RM, Hidalgo FJ 2010: Model reactions of acrylamide with selected  
20 amino compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 58:1708–1713

21 Zangrando R, Gambaro A, De Pieri S, Gabrieli J, Barbaro E, Barbante C, Cescon P 2012:  
22 Acrylamide determination in atmospheric particulate matter by high-performance  
23 liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry.  
24 *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*; 92: 1150-1160

25 Zhang Y et al. 2006: Rapid determination of acrylamide contaminant in conventional  
26 fried foods by gas chromatography with electron capture detector. *Journal of*  
27 *Chromatography A*; 1116:209–216

28 Zhang Y, Zhang GY, Zhang Y 2005: Occurrence and analytical methods of acrylamide in  
29 heat-treated foods: review and recent developments. *Journal of Chromatography A*,  
30 1075: 1–21

31 Zyzak DV, Sanders RA, Stojanovics M, Tallmadge DH, Eberharte BL, Ewald DK,  
32 Gruber DC, Morsch TR, Strothers MA, Rizzi GP, Villagran MD 2003: Acrylamide  
33 Formation Mechanism in Heated Foods: *J. Agric. Food Chem.* 51, 4782-4787

34 Zyzak DV, Robert AS, Marko S, Daniel HT, B. Loye E, Deborah KE, David CG, Thomas  
35 RM, Melissa A, George PR, Maria DV 2003: Acrylamide Formation Mechanism in  
36 Heated Foods. *J. Agric. Food Chem.* 51: 4782-4787

1 環境省 2011: 総合環境政策局環境保健部環境安全課:化学物質と環境。平成 22 年度化学物質  
2 分析法開発調査報告書; 289-303

3 厚生労働省 2003a: 水道水質基準について

4 厚生労働省 2003b: 検 05 : アクリルアミド, 水質基準の見直しにおける検討概要 (平成 15 年  
5 4 月)

6 高橋美津子, 岡田展広, 山本貴之, 加藤正俊, 本庄勉、堤内要, 古賀秀徳, 漆山哲生, 浮穴  
7 学宗 2010 : 食品中アクリルアミドの免疫測定系の開発, 日本食品衛生学会学術講演会講  
8 演要旨集, 99: 32

9 高橋美津子, 境雅寿, 加藤正俊, 本庄勉、堤内要, 古賀秀徳, 漆山哲生, 浮穴学宗 2012 : 食  
10 品中アクリルアミドの免疫測定系の開発 第二報, 日本食品衛生学会学術講演会講演要旨  
11 集, 103: 84

12 NITE (独立行政法人 製品評価技術基盤機構) 2007: 独立行政法人 製品評価技術基盤機構,  
13 財団法人 化学物質評価研究機構, 委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発  
14 機構, 化学物質の初期リスク評価書 アクリルアミド, 化学物質排出把握管理促進法政令  
15 号番号 : 1-2,

16 内閣府食品安全委員会 2009: 加工食品中のアクリルアミドについて、ファクトシート

17 内閣府食品安全委員会 2011: アクリルアミドに関する情報整理シート

18 日本水道協会 2011: アクリルアミド, 上水試験方法 IV. 有機物編 ; 192-196

19 農林水産省 2008: 農林水産技術会議事務局: 食品の安全性及び機能性に関する総合研究,  
20 445 号, 第 2 編 食品の安全性に関するリスク分析確立のための研究開発; 164-174,  
21 <http://agriknowledge.affrc.go.jp/RN/2039014628.pdf>

22 農林水産省 2011a:食品中のアクリルアミドができる仕組み。食品中のアクリルアミドに関す  
23 る情報、詳細編  
24 [http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl\\_amide/a\\_syosai/about/sikumi.html](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/about/sikumi.html)

25 農林水産省 2011c: アクリルアミドとは何か。食品中のアクリルアミドに関する情報、基礎編  
26 [http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl\\_amide/a\\_kiso/about.html](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_kiso/about.html)

27 農林水産省 2013: 食品中のアクリルアミドを低減するための指針 (第 1 版)  
28 [http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl\\_amide/a\\_gl/pdf/131127\\_acrylamide\\_full.p](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylamide_full.pdf)  
29 [df](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylamide_full.pdf)

30 森永生科学研究所 2011 : モリナガアクリルアミド EIA キット  
31 <http://www.miobs.com/product/tokutei/acrylamide/>

32 吉田 2004: 調理食品中のアクリルアミド  
33  
34  
35  
36  
37

1  
2  
3  
4  
5  
6 **【IV 安全性にかかる知見の概要（体内動態、毒性試験）】**  
7 Abernethy DJ, Boreiko CJ. 1987 Acrylonitrile and acrylamide fail to transform  
8 C3H/10T1/2 cells. *Environ Mutagen* 9: 2  
9 Adler I, Ingwersen I, Kliesch U, El-Tarras A. 1988 Clastogenic effects of acrylamide in  
10 mouse bone marrow cells. *Mutat. Res* 206: 379-385  
11 Adler ID. 1990 Clastogenic effects of acrylamide in different germ-cell stages of male mice.  
12 In: Allen B, Bridges B, Lyon M, eds. *Biology of mammalian germ cell mutagenesis*.  
13 Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press 115-131  
14 Adler LD, Zouh R, Schmid E. 1993 Perturbation of cell division by acrylamide in vitro and  
15 in vivo. *Mutat Res* 301: 249-254  
16 Adler ID, Reitmeir P, Schmöller R, Schriever-Schwemmer G. 1994 Dose response for  
17 heritable translocations induced by acrylamide in spermatids of mice. *Mutat Res* 309:  
18 285-291  
19 Adler ID, Baumgartner A, Gonda H, Friedman MA, Skerhut M. 2000.  
20 1-Aminobenzotriazole inhibits acrylamide-induced dominant lethal effects in  
21 spermatids of male mice. *Mutagenesis* 15: 133-136  
22 Adler ID, Gonda H, Hrabé de Angelis M, Jentsch I, Otten IS, Speicher MR. 2004  
23 Heritable translocations induced by dermal exposure of male mice to acrylamide.  
24 *Cytogenetic and Genome Research* 104: 271-276  
25 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 2012 Toxicological profile for  
26 acrylamide.  
27 Allam A, El-Ghareeb AA, Abdul-Hamid M, Baikry A, Sabri MI. 2011 Prenatal and  
28 perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat: Biochemical and  
29 morphological studies, *Toxicology and industrial health* 27: 291-306  
30 Ao L, Liu SX, Yang MS, Fong C-C, An H, Cao J. 2008 Acrylamide-induced molecular  
31 mutation spectra at HPRT locus in human promyelocytic leukaemia HL-60 and NB4  
32 cell lines. *Mutagenesis* 23: 309-315  
33 Aureli F, Di Pasquale M, Lucchetti D, Aureli P, Coni E. 2007 An absorption study of  
34 dietary administered acrylamide in swine. *Food and Chemical Toxicology* 45: 1202-  
35 1209.

1 Backer LC, Dearfield KL, Erexson GL, Campbell JA, Westbrook-Collins B, Allen JW.  
2 1989 The effects of acrylamide on mouse germ-line and somatic cell chromosomes.  
3 Environ Mol Mutagen 13: 218-226

4 Banerjee S, Segal A. 1986 In vitro transformation of C3H/10T1/2 and NIH/3T3 cells by  
5 acrylonitrile and acrylamide. Cancer Lett. 32: 293-304

6 Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R. 1991 Genotoxicity studies with the  
7 unstable zeste-white (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: results with ten  
8 carcinogenic compounds. Environ. mol. Mutag 18: 120-125

9 Bergmark E, Calleman CJ, Costa LG. 1991 Formation of hemoglobin adducts of  
10 acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat. Toxicol Appl Pharmacol  
11 111: 352-363

12 Bergmark E, Calleman CJ, He E, Costa LG. 1993 Determination of hemoglobin adducts  
13 in humans occupationally exposed to acrylamide. Toxicol. appl Pharmacol 120: 45-54

14 Besaratinia A, Pfeifer GP. 2004 Genotoxicity of acrylamide and glycidamide. J. Natl.  
15 Cancer Inst 96: 1023-1029

16 Boettcher MI, Schettgen T, Kutting B, Pischetsrieder Jurgen Angerer J. 2005  
17 Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal  
18 exposure to acrylamide in the general population. Mutation Research 580: 167-176

19 Boettcher MI, Bolt HM, Drexler H, Angerer J. 2006a Excretion of mercapturic acids of  
20 acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of  
21 deuterium-labelled acrylamide. Arch. Toxicol 80: 55-61

22 Boettcher MI, Bolt HM, Angerer J. 2006b Acrylamide exposure via the diet: influence of  
23 fasting on urinary mercapturic acid metabolite excretion in humans. Arch Toxicol 80:  
24 817-819

25 Bull RJ, Robinson M, Laurie RD, Stoner GD, Greisiger E, Meier JR, Stober J. 1984a  
26 Carcinogenic effects of acrylamide in Sencar and A/J mice. Cancer Res. 44: 107-111

27 Burek JD, Albee RR, Beyer JE, Bell TJ, Carreon RM, Morden DC, Wade CE, Hermann  
28 EA, Gorzinski SJ. 1980 Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the  
29 drinking water followed by up to 144 days of recovery. J Environ Pathol Toxicol Oncol.  
30 4: 157-182

31 Butterworth BE, Eldridge SR, Sprankle CS, Working PK, Bentley KS, Hurtt ME. 1992  
32 Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. Environ Mol Mutagen  
33 20: 148-155

34 Calleman CJ. 1996 The metabolism and pharmacokinetics of acrylamide: implications for  
35 mechanisms of toxicity and human risk estimation. Drug Metabolism Reviews, 28(4):  
36 527-590

- 1 Camacho L, Latendresse JR, Muskhelishvili L, Patton R, Bowyer JF, Thomas M, Doerge  
2 DR. 2012 Effects of acrylamide exposure on serum hormones, gene expression, cell  
3 proliferation, and histopathology in male reproductive tissues of Fischer 344 rats,  
4 *Toxicol Lett.* 211: 135-143
- 5 Chapin RE, Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ, Harry GJ, Collins BJ, Teague J.  
6 1995 The reproductive and neuronal toxicities of acrylamide and three analogues in  
7 Swiss mice, evaluated using the continuous breeding protocol. *Toxicol Sci* 27: 9-24
- 8 Cho YM, Imai T, Hasumura M, Watanabe N, Ushijima T, Hirose M, Nishikawa A. 2009  
9 Increased H-ras mutation frequency in mammary tumors of rats initiated with  
10 N-methyl-N-nitrosourea (MNU) and treated with acrylamide, *Journal of Toxicological*  
11 *Sciences* 34: 407-412
- 12 Cihák R, Vontorková M. 1988 Cytogenetic effects of acrylamide in the bone marrow of  
13 mice. *Mutat. Res.* 209: 91-94
- 14 Cihák R, Vontorková M. 1990 Activity of acrylamide in single-, double-, and triple-dose  
15 mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutat Res* 234: 125-127
- 16 Collins BW, Howard DR, Allen JW. 1992 Kinetochore-staining of spermatid micronuclei:  
17 studies of mice treated with X-radiation or acrylamide. *Mutat. Res* 281: 287-294
- 18 Dobrzynska MM. 2007 Assessment of DNA damage in multiple organs from mice exposed  
19 to x-rays or acrylamide or a combination of both using the comet assay. *In Vivo* 21:  
20 657-662
- 21 Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI. 2005a Toxicokinetics  
22 of acrylamide and glycidamide in B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 202: 258-267
- 23 Doerge DR, Young, JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI. 2005b Toxicokinetics  
24 of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 208:  
25 199-209
- 26 Doerge DR, Gamboa da CG, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Beland FA.  
27 2005c DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to  
28 mice and rats. *Mutat. Res.* 580: 131-141
- 29 Doerge DR, Twaddle NC, Boettcher MI, McDaniel LP, Angerer J. 2007 Urinary excretion  
30 of acrylamide and metabolites in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice administered a  
31 single dose of acrylamide. *Toxicology Letters* 169: 34-42
- 32 Doerge DR, Young JF, Chen JJ. 2008 Using dietary exposure and physiologically based  
33 pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in human risk extrapolations for  
34 acrylamide toxicity. *J Agric Food Chem.* 56: 6031-6038
- 35 Doroshenko O, Fuhr U, Kunz D, et al. 2009 In vivo role of cytochrome P450 2E1 and  
36 glutathione-S-transferase activity for acrylamide toxicokinetics in humans. *Cancer*  
37 *Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 18:433-443

1 Ehling UH, Neuhäuser-Klaus A. 1992 Reevaluation of the induction of specific-locus  
2 mutations in spermatogonia of the mouse by acrylamide. *Mutat. Res.* 283: 185-191

3 El-Sayyad HI, Abou-Egla MH, El-Sayyad FI, El-Ghawet HA, Gaur RL, Fernando A, Raj  
4 Madhwa HG, Ouhtit A. 2011a Effects of fried potato chip supplementation on mouse  
5 pregnancy and fetal development. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.)  
6 27: 343-350

7 El-Sayyad HI, El-Gammal Hekmat L, Habak Lotfy A, Abdel-Galil Heba M, Fernando  
8 Augusta, Gaur Rajiv L, Ouhtit Allal. 2011b Structural and ultrastructural evidence of  
9 neurotoxic effects of fried potato chips on rat postnatal development. *Nutrition*  
10 (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 27(10): 1066-1075

11 Fennell TR, Snyder RW, Krol WL, Sumner SCJ. 2003 Comparison of the Hemoglobin  
12 Adducts Formed by Administration of N-Methylolacrylamide and Acrylamide to Rats.  
13 *Toxicological Sciences* 71: 164–175

14 Fennell T, Snyder R, Burgess JP, Friedman MA. 2004 Metabolism and hemoglobin  
15 adducts of [1,2,3-<sup>13</sup>C<sub>3</sub>] acrylamide in humans. *Toxicologist* 78(1-S): 173-174.

16 Fennell TR, Sumner SCJ, Snyder RW, Burgess J, Spicer R, Bridson WE, Friedman MA.  
17 2005 Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicol.*  
18 *Sci.* 85: 447-459

19 Fennell TR, Sumner SC, Snyder RW, Burgess J, Friedman MA. 2006 Kinetics of  
20 elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans. *Toxicological Sciences* 93:  
21 256–267

22 Ferguson, SA, Garey J, Smith ME, Twaddle NC, Doerge DR, Paule MG. 2010 Prewaning  
23 behaviors, developmental landmarks, and acrylamide and glycidamide levels after pre-  
24 and postnatal acrylamide treatment in rats, *Neurotoxicology and Teratology* 32:  
25 373-382

26 Field EA, Priece C1, Sleet RB, Marr MC, Schwetz BA, Morrissey RE. 1990 Developmental  
27 toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundam. appl. Toxicol.* 14: 502-512

28 Friedman M, Dulak L, Stedham M. 1995 A lifetime oncogenicity study in rats with  
29 acrylamide. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27: 95-105

30 Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig Schippers M, Weyer A, Jetter A, Lazar A, Taubert D,  
31 Tomalik Scharte D, Pournara P, Jakob V, Harlfinger S, Klaassen T, Berkessel A,  
32 Angerer J, Sorgel F, Schomig E. 2006 Toxicokinetics of acrylamide in humans after  
33 ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide  
34 carcinogenicity. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 15: 266–271

35 Fullerton PM, Barnes JM. 1966 Peripheral neuropathy in rats produced by acrylamide.  
36 *Br J Ind Med* 23: 210-221

1 Gamboa da Costa G, Churchwell MI, Hamilton LP, Von Tungeln LS, Beland FA, Marques  
2 MM, Doerge DR. 2003 DNA adduct formation from acrylamide via conversion to  
3 glycidamide in adult and neonatal mice. *Chem. Res. Toxicol.* 16: 1328-1337  
4 Garey J, Ferguson SA, Paule MG. 2005 Effect of low-dose acrylamide exposure on  
5 preweaning behavior of Fisher 344 rats. *Neurotoxicol Teratol* 27: 379-380  
6 Garey J, Paule MG. 2007 Effects of chronic low-dose acrylamide exposure on progressive  
7 ratio performance in adolescent rats. *Neurotoxicology* 28: 998-1002  
8 Garey J, Paule MG. 2010 Effects of chronic oral acrylamide exposure on incremental  
9 repeated acquisition (learning) task performance in Fischer 344 rats. *Neurotoxicology*  
10 and teratology 32: 220-225  
11 Ghanayem BI, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Snyder R, Fennell TR, Doerge  
12 DR. 2005a Role of CYP2E1 in the epoxidation of acrylamide to glycidamide and  
13 formation of DNA and hemoglobin adducts. *Toxicological Sciences* 88(2): 311–318  
14 Ghanayem BI, Witt KL, Kissling GE, Tice RR, Recio L. 2005b Absence of  
15 acrylamide-induced genotoxicity in CYP2E1-null mice: evidence consistent with a  
16 glycidamide-mediated effect. *Mutation Res.* 578: 284-297  
17 Ghanayem BI, Bai RK, Grace E, Travlos G, Hoffler U. 2010 Diet-induced obesity in male  
18 mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced  
19 reproductive toxicity. *Biology of Reproduction* 82: 96-104  
20 Guo L, Shelton S, Moore M, Manjanatha M. 2009 Acrylamide and glycidamide induce cII  
21 mutations in lung tissue of Big Blue mice. *Environ. Mol. Mutagen* 50: 570  
22 Gutierrez-Espeleta GA, Hughes LA, Piegorsch WW, Shelby MD, Generoso WM. 1992  
23 Acrylamide: dermal exposure produces genetic damage in male mouse germ cells.  
24 *Fundam. appl. Toxicol.* 18: 189-192  
25 Hansen SH, Olsen AK, Soderlund EJ, Brunborg G. 2010 In vitro investigations of  
26 glycidamide-induced DNA lesions in mouse male germ cells and in mouse and human  
27 lymphocytes. *Mutation research* 696: 55-61  
28 Hashimoto K, Sakamoto I, Tanii H. 1981 Neurotoxicity of acrylamide and related  
29 compounds and their effects on male gonads in mice. *Archives of Toxicology* 47: 179–  
30 189  
31 Hashimoto K, Tanii K. 1985 Mutagenicity of acrylamide and its analogues in *Salmonella*  
32 *typhimurium*. *Mutat. Res.* 158: 129-133  
33 Heudorf U, Hartmann E, Angerer J. 2009 Acrylamide in children - exposure assessment  
34 via urinary acrylamide metabolites as biomarkers. *Int J Hyg Environ Health* 212:  
35 135-141

1 Hoorn AJW, Custer LL, Myhr BC, Brusick D, Gossen J, Vijg J. 1993 Detection of  
2 chemical mutagens using Muta® Mouse: a transgenic mouse model. *Mutagenesis* 8:  
3 7-10

4 Imai T, Kitahashi T. 2012 A 13-week toxicity study of acrylamide administered in  
5 drinking water to hamsters. *J Appl Toxicol.* 6: doi: 10.1002/jat.2831

6 Jiang L, Cao J, An Y, Geng C, Qu S, Jiang L, Zhong L. 2007 Genotoxicity of acrylamide in  
7 human hepatoma G2 (HepG2) cells. *Toxicol In Vitro* 21: 1486-1492

8 Johansson F, Terry L, Per R, Klaus E, Dag J. 2005 Mutagenicity and DNA repair of  
9 glycidamide-induced adducts in mammalian cells. *Mutation Research* 580:81–89

10 Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman MA, Mast RW.  
11 1986 Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the  
12 drinking water of Fischer 344 rats, *Toxicol. appl. Pharmacol.* 85: 154-168

13 Johnsrud EK, Koukouritaki SB, Divakaran K, Brunengraber LL, Hines RN, p McCarver  
14 DG. 2003 Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J Pharmacol Exp*  
15 *Ther* 307: 402-407

16 Jung R, Engelhart G, Herbolt B, Jäckh R, Müller W. 1992 Collaborative study of  
17 mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 278: 265-270

18 Kadry AM, Friedman MA, Abdel-Rahman MS. 1999 Pharmacokinetics of acrylamide  
19 after oral administration in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 7: 127-133

20 Kermani-Alghoraishi M, Anvari M, Talebi AR, Amini-Rad O, Ghahramani R,  
21 Miresmaili SM. 2010 The effects of acrylamide on sperm parameters and membrane  
22 integrity of epididymal spermatozoa in mice. *European journal of obstetrics,*  
23 *gynecology, and reproductive biology* 153: 52-55

24 Kirman CR, Gargas ML, Deskin R, Tonner-Navarro L, Andersen ME. 2003 A  
25 physiologically based pharmacokinetic model for acrylamide and its metabolite,  
26 glycidamide, in the rat. *J Toxicol Environ Health A Curr Iss* 66: 253-274

27 Kligerman AD, Atwater AL, Bryant MF, Erexson GL, Kwanyuen P, Dearfield KL. 1991  
28 Cytogenetic studies of ethyl acrylate using C57BL/6 mice. *Mutagenesis* 6: 137-141

29 Knaap A, Kramers P, Voogd C, Bergkamp W, Groot M, Langebroek P, Mout H, van der  
30 Stel J, Verharen H. 1988 Mutagenic activity of acrylamide in eukaryotic systems but  
31 not in bacteria. *Mutagenesis* 3: 263-268

32 Kopp EK, Dekant W. 2009 Toxicokinetics of acrylamide in rats and humans following  
33 single oral administration of low doses. *Toxicology and Applied Pharmacology* 235:  
34 135–142

35 Koyama N, Yasui M, Kimura A, Takami S, Suzuki T, Masumura K, Nohmi T, Masuda S,  
36 Kinae N, Matsuda T, Imai T, Honma M. 2011a Acrylamide genotoxicity in young  
37 versus adult gpt delta male rats. *Mutagenesis* 26: 545-549

1 Koyama N, Yasui M, Oda Y, Suzuki S, Satoh T, Suzuki T, Matsuda T, Masuda S, Kinae N,  
2 Honma M. 2011b Genotoxicity of acrylamide in vitro: Acrylamide is not metabolically  
3 activated in standard in vitro systems, *Environmental and Molecular Mutagenesis* 52:  
4 12-19

5 Krebs O, Favor J. 1997 Somatic and germ cell mutagenesis in lambda lacZ transgenic  
6 mice treated with acrylamide or ethylnitrosourea. *Mutat. Res.* 388: 239-248

7 Krishna G, Theiss JC 1995 Concurrent analysis of cytogenetic damage in vivo: a multiple  
8 endpoint-multiple tissue approach. *Environ Mol Mutagen* 25: 314-320

9 Lähdetie J, Suutari A, Sjöblom T. 1994 The spermatid micronucleus test with the  
10 dissection technique detects the germ cell mutagenicity of acrylamide in rat meiotic  
11 cells. *Mutat Res* 309: 255-262

12 Lijinsky W, Andrews AW. 1980 Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella*  
13 *typhimurium*. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 1: 259-267

14 Ma Y, Shi J, Zheng M, Liu J, Tian S, He X, Zhang D, Li G, Zhu J. 2011 Toxicological  
15 effects of acrylamide on the reproductive system of weaning male rats. *Toxicology and*  
16 *industrial health* 27: 617-627

17 Manjanatha MG, Aidoo A, Shelton SD, Bishop ME, McDaniel LP, Lyn-Cook LE, Doerge  
18 DR. 2006 Genotoxicity of acrylamide and its metabolite glycidamide administered in  
19 drinking water to male and female Big Blue mice. *Environ. Mol. Mutagen.* 47: 6-17

20 Marchetti F, Lowe X, Bishop J, Wyrobek AJ. 1997 Induction of chromosomal aberrations  
21 in mouse zygotes by acrylamide treatment of male germ cells and their correlation with  
22 dominant lethality and heritable translocations. *Environmental and Molecular*  
23 *Mutagenesis* 30: 410-417

24 Marlowe C, Clark MJ, Mast RW, Friedman MA, Waddell WJ. 1986 The distribution of  
25 (14C) acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by whole-body  
26 autoradiography. *Toxicol. appl. Pharmaeol* 86: 457-465

27 Martins C, Oliveira NG, Pingarilho M, Gamboa da Costa G, Martins V, Marques MM,  
28 Beland FA, Churchwell MI, Doerge DR, Rueff J, Gaspar JF. 2007 Cytogenic damage  
29 induced by acrylamide and glycidamide in mammalian cells: Correlation with specific  
30 glycidamide-DNA adducts. *Toxicol Sci* 95: 383-390

31 McCollister DD, Oyen F, Rowe VK. 1964 Toxicology of acrylamide. *Toxicology and*  
32 *Applied Pharmacology* 6:172-181

33 Mei N, Hu J, Churchwell MI, Guo L, Moore MM, Doerge DR, Chen T. 2008 Genotoxic  
34 effects of acrylamide and glycidamide in mouse lymphoma cells. *Food Chem. Toxicol.*  
35 46: 628-636

- 1 Mei N, McDaniel LP, Dobrovolsky VN, Guo XQ, Shaddock JG, Mittelstaedt RA, Azuma M,  
2 Shelton SD, McGarrity LJ, Doerge DR, Heflich RH. 2010 The genotoxicity of  
3 acrylamide and glycidamide in Big Blue rats. *Toxicol. Sci.* 115: 412-421
- 4 Miller MJ, Carter DE, Sipes IG. 1982 Pharmacokinetics of acrylamide in Fischer-334 rats.  
5 *Toxicol Appl Pharmacol* 63: 36-44
- 6 Moore MM, Amtower A, Doerr C, Brock KH, Dearfield KL. 1987 Mutagenicity and  
7 clastogenicity of acrylamide in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ Mutagen* 9:  
8 261-267
- 9 Müller W, Engelhart G, Herbold B, Jäckh R, Jung R. 1993 Evaluation of mutagenicity  
10 testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. *Environ*  
11 *Health Perspect* 101: 33-36
- 12 Neafsey P, Ginberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B. 2009. Genetic  
13 polymorphism in CYP2E1: population distribution of CYP2E1 activity. *Journal of*  
14 *Toxicology and Environmental Health. Part B* 12: 362-388
- 15 Neuhäuser-Klaus A, Schmahl W. 1989 Mutagenic and teratogenic effects of acrylamide in  
16 the mammalian spot test. *Mutat. Res.* 226: 157-162
- 17 NITE (独立行政法人 製品評価技術基盤機構) 2007 独立行政法人 製品評価技術基盤機構,  
18 財団法人 化学物質評価研究機構, 委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発  
19 機構, 化学物質の初期リスク評価書 アクリルアミド, 化学物質排出把握管理促進法政令  
20 号番号 : 1-2
- 21 Ogawa B, Ohishi T, Wang L, Takahashi M, Taniai E, Hayashi H, Mitsumori K, Shibutani  
22 M. 2011 Disruptive neuronal development by acrylamide in the hippocampal dentate  
23 hilus after developmental exposure in rats. *Archives of toxicology* 85: 987-994
- 24 Ogawa B, Wang L, Ohishi T, Taniai E, Akane H, Suzuki K, Mitsumori K, Shibutani M.  
25 2012 Reversible aberration of neurogenesis targeting late-stage progenitor cells in the  
26 hippocampal dentate gyrus of rat offspring after maternal exposure to acrylamide.  
27 *Arch Toxicol.* 86: 779-790
- 28 Oliveira NG, Pingarilho M, Martins C, Fernandes AS, Vaz S, Martins V, Rueff J, Gaspar  
29 JF. 2009 Cytotoxicity and chromosomal aberrations induced by acrylamide in V79  
30 cells: Role of glutathione modulators. *Mutation Resrarch* 676: 87-92
- 31 Pacchierotti F, Tiveron CD, Archivio M, Bassani B, Cordelli E, Leter G, Spano M. 1994  
32 Acrylamide-induced chromosomal damage in male mouse germ cells detected by  
33 cytogenetic analysis of one-cell zygotes. *Mutat. Res.* 309: 273-284
- 34 Park J, Kamendulis LM, Friedman MA, Klaunig JE. 2002 Acrylamide-induced cellular  
35 transformation. *Toxicol. Sci.* 65: 177-183

- 1 Paulsson B, Grawé J, Törnqvist M. 2002 Hemoglobin adducts and micronucleus  
2 frequencies in mouse and rat after acrylamide or N-methylolacrylamide treatment.  
3 *Mutat Res.* 516: 101-111
- 4 Recio L, Hobbs C, Caspary W, Witt KL. 2010 Dose-response assessment of four genotoxic  
5 chemicals in a combined mouse and rat micronucleus (MN) and comet assay protocol.  
6 *The Journal of Toxicological Science* 35(2): 149-162
- 7 Russell L, Hunsicker P, Cacheiro N, Generoso W. 1991 Induction of specific-locus  
8 mutations in male germ cells of the mouse by acrylamide monomer. *Mutat. Res.* 262:  
9 101-107
- 10 Russo A, Gabbani G, Simoncini B. 1994 Weak genotoxicity of acrylamide on premeiotic  
11 and somatic cells of the mouse. *Mutat Res* 309: 263-272
- 12 Sakamoto J, Hashimoto K. 1986 Reproductive toxicity of acrylamide and related  
13 compounds in miceffects on fertility and sperm morphology. *Arch Toxicol* 59:  
14 201-205
- 15 Sanchez J, Cabrer JM, Rossello CA, Palou A, Pico C. 2008 Formation of hemoglobin  
16 adducts of acrylamide after its ingestion in rats is dependent on age and sex. *Journal of*  
17 *Agricultural and Food Chemistry* 56: 5096–5101
- 18 Schettgen T, Kutting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H, Angerer J. 2004  
19 Trans-placental exposure of neonates to acrylamide-a pilot study. *Int Arch Occup*  
20 *Environ Health* 77: 213-216
- 21 Seale SM, Feng Q, Agarwal AK, El-Alfy Abir T. 2012 Eurobehavioral and transcriptional  
22 effects of acrylamide in juvenile rats. *Pharmacology, biochemistry and behavior* 101:  
23 77-84
- 24 Segal GA, Generoso EE, Brimer PA. 1990a Acrylamide exposure induces a delayed  
25 unscheduled DNA synthesis in germ cells of male mice that is correlated with the  
26 temporal pattern of adduct formation in testis DNA. *Environ Mol Mutagen* 16: 137-142
- 27 Segal GA, Generoso EE. 1990b Measurement of DNA breakage in specific germ-cell stages  
28 of male mice exposed to acrylamide, using an alkaline-elution procedure. *Mutat Res*  
29 242: 79-87
- 30 Segerback D, Faustman E, Costa L, Calleman, CJ. 1995 Formation of N-7-  
31 (2-carbamonyl-2-hydroxyethyl) guanine in DNA of the mouse and the rat following  
32 intraperitoneal administration of [14C] acrylamide. *Carcinogenesis* 16: 1161-1165
- 33 Shelby M, Cain K, Cornett C, Generoso W. 1987 Acrylamide: induction of heritable  
34 translocations in male mice. *Environ. Mutagen* 9: 363-368
- 35 Shiraishi Y. 1978 Chromosome aberrations induced by monomeric acrylamide in bone  
36 marrow and germ cells of mice. *Mutation Research* 57:313–324

- 1 Smith MK, Zenick H, Preston RL, George EL, Long RE. 1986 Dominant lethal effects of  
2 subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat. *Mutat. Res.* 173:  
3 273-277
- 4 Solomon JJ, Fedyk J, Muka F, Segal A. 1985 Direct alkylation of 2'-deoxynucleosides and  
5 DNA following in vitro reaction with acrylamide. *Cancer Res.* 45: 3465-3470
- 6 Sörgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M, Hofmann A, Illauer M, Skott A,  
7 Landersdorfer C. 2002 Acrylamide: Increased concentrations in homemade food and  
8 first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental  
9 and milk transfer in humans. *Chemotherapy* 48: 267-274
- 10 Sublet VH, Zenick H, Smith MK. 1989 Factors associated with reduced fertility and  
11 implantation rates in females mated to acrylamide-treated rats. *Toxicology* 55: 53-67
- 12 Sumner SC, MacNeela JP, Fennell TR. 1992 Characterization and quantitation of  
13 urinary metabolites of [1,2,3-<sup>13</sup>C]acrylamide in rats and mice using <sup>13</sup>C nuclear  
14 magnetic resonance spectroscopy. *Chemical Research in Toxicology* 5:81-89
- 15 Sumner SCJ, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzalez F, Ghanayem BI. 1999 Role of  
16 cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chem.*  
17 *Res. Toxicol.* 12: 1110-1116
- 18 Sumner SCJ, Williams CC, Snyder RW, Krol WL, Asgharian B, Fennell TR. 2003  
19 Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following  
20 dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicol. Sci.* 75: 260-270
- 21 Sweeney LM, Kirman CR, Gargas ML, Carson ML, Tardiff RG. 2010 Development of a  
22 physiologically-based toxicokinetic model of acrylamide and glycidamide in rats and  
23 humans. *Food and Chemical Toxicology* 48: 668-685
- 24 Takahashi M, Shibutani M, Inoue K, Fujimoto H, Hirose M, Nishikawa A. 2008  
25 Pathological assessment of the nervous and male reproductive systems of rat offspring  
26 exposed maternally to acrylamide during the gestation and lactation periods-a  
27 preliminary study. *J Toxicol Sci* 33: 11-24
- 28 Takahashi M, Shibutani M, Nakahigashi J, Sakaguchi N, Inoue K, Morikawa T, Yoshida  
29 M, Nishikawa A. 2009 Limited lactational transfer of acrylamide to rat offspring on  
30 maternal oral administration during the gestation and lactation periods. *Archives of*  
31 *Toxicology* 83:785-793
- 32 Takahashi M, Inoue K, Koyama N, Yoshida M, Irie K, Morikawa T, Shibutani M, Honma  
33 M, Nishikawa A. 2011 Life stage-related differences in susceptibility to  
34 acrylamide-induced neural and testicular toxicity. *Archives of toxicology* 85: 1109-1120
- 35 Takami S, Imai T, Cho YM, Ogawa K, Hirose M, Nishikawa A. 2012 Juvenile rats do not  
36 exhibit elevated sensitivity to acrylamide toxicity after oral administration for 12  
37 weeks. *J Appl Toxicol.* 32: 959-967

1 Tardiff RG, Gargas ML, Kirman CR, Carson ML, Sweeney LM. 2010 Estimation of safe  
2 dietary intake levels of acrylamide for humans. *Food and Chemical Toxicology* 48: 658–  
3 667

4 Tilson HA, Cabe PA. 1979 The effects of acrylamide given acutely or in repeated doses on  
5 fore- and hindlimb function of rats. *Toxicology and applied pharmacology* 47: 253-260

6 Tripathy NK, Patnaik KK, Nabi MJ. 1991 Acrylamide is genotoxic to the somatic and  
7 germ cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 259: 21-27

8 Tsuda H, Shimizu C, Taketomi M, Hasegawa M, Hamada A, Kawata K, Inui N. 1993  
9 Acrylamide: induction of DNA damage, chromosome aberrations and cell  
10 transformation without gene mutations. *Mutagenesis* 8: 23-29

11 Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Fisher LC, Johnson KA, Strother DE, Wolf CH. 2000a  
12 Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking  
13 water. *Reprod Toxicol* 14: 385-401

14 Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Ross WP, Friedman MA. 2000b Relationship between  
15 acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats. *Reprod Toxicol* 14: 147-157

16 Vikstrom AC, Abramsson-Zetterberg L, Naruszewicz M, Athanassiadis I, Granath FN,  
17 Tornqvist MA. 2011 In Vivo Doses of Acrylamide and Glycidamide in Humans after  
18 Intake of Acrylamide-Rich Food. *Toxicological Science* 119(1): 41–49

19 Von Tungeln LS, Churchwell MI, Doerge DR, Shaddock JG, McGarrity LJ, Heflich RH,  
20 Gamboa da CG, Marques MM, Beland FA. 2009 DNA adduct formation and induction  
21 of micronuclei and mutations in B6C3F1/Tk mice treated neonatally with acrylamide  
22 or glycidamide. *Int. J. Cancer* 124: 2006-2015

23 Walker K, Hattis D, Russ A, Sonawane B, Ginsberg G. 2007 Approaches to acrylamide  
24 physiologically based toxicokinetic modeling for exploring child-adult dosimetry  
25 differences. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A.* 70: 2033-2055

26 Wang H, Huang P, Lie T, Li J, Hutz RJ, Li K, Shi F. 2010 Reproductive toxicity of  
27 acrylamide-treated male rats. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* 29: 225-230

28 Wang, RS. McDaniel LP, Manjanatha MG, Shelton SD, Doerge DR, Mei N. 2010  
29 Mutagenicity of acrylamide and glycidamide in the testes of Big Blue mice. *Toxicol. Sci.*  
30 117: 72-80

31 Warr TJ, Parry IM, Callander RD, Ashby J. 1990 Methyl vinyl sulphone: a new class of  
32 Michael-type genotoxin. *Mutat. Res.* 245: 191-199

33 Wise LD, Gordon LR, Soper KA, Duchai DM, Morrissey RE. 1995 Developmental  
34 neurotoxicity evaluation of acrylamide in sprague-dawley rats. *Neurotoxicology and*  
35 *Teratology.* 17(2): 189-198.

36 Working PK, Bentley KS, Hurtt ME, Hurtt ME, Mohr KL. 1987 Dominant lethal assay of  
37 acrylonitrile and acrylamide in the male rat. *Environ Mutagen* 9: 115

- 1 Xiao Y, Tates AD. 1994 Increased frequencies of micronuclei in early spermatids of rats  
2 following exposure of young primary spermatocytes to acrylamide. *Mutat Res* 309:  
3 245-254
- 4 Yener Y, Dikmenli M. 2009 Increased micronucleus frequency in rat bone marrow after  
5 acrylamide treatment. *Food and Chemical Toxicology* 47:2120–2123
- 6 Young JF, Luecke RH, Doerge DR. 2007 Physiologically based  
7 pharmacokinetic/pharmaco-dynamic model for acrylamide and its metabolites in mice,  
8 rats, and humans. *Chem. Res. Toxicol.* 20: 388-399
- 9 Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. 1987 Salmonella  
10 mutagenicity tests III: Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mol*  
11 *Mutagen* 9: 61-109
- 12 Zeiger E, Recio L, Fennell TR, Haseman JK, Snyder RW, Friedman M. 2009 Investigation  
13 of the low-dose response in the in vivo induction of micronuclei and adducts by  
14 acrylamide. *Toxicol. Sci.* 107: 247-257
- 15 Zenick H, Hope E, Smith MK. 1986 Reproductive toxicity associated with acrylamide  
16 treatment in male and female rats. *J Toxicol. environ. Health* 17: 457-472  
17
- 18 【IV 安全性にかかる知見の概要（ヒトにおける影響）】
- 19 Auld RB, Bedwell SF 1967 Peripheral neuropathy with sympathetic over activity from  
20 industrial contact with acrylamide. *Can Med Assoc J* 96: 652-654
- 21 Burley VJ, Greenwood DC, Hepworth SJ, Fraser LK, de Kok TM, van Breda SG,  
22 Kyrtopoulos SA, Botsivali M, Kleinjans J, McKinney PA, Cade JE. 2010 Dietary  
23 acrylamide intake and risk of breast cancer in the UK women's cohort. *British journal*  
24 *of cancer* 103: 1749-54
- 25 Calleman CJ, Wu Y, He F, Tian G, Bergmark E, Zhang S, Deng H, Wang Y, Crofton KM,  
26 Fennell T, Costa G. 1994 Relationship between biomarkers of exposure and  
27 neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. *Toxicol Appl*  
28 *Pharmacol* 126: 361-371
- 29 Collins IJ, Swaen GMH, Marsh GM, Utidjian HMD, Caporossi IC, Lucas LI. 1989  
30 Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J occup. Med.* 31: 614-617
- 31 Davenport JG, Farrell DF, Sumi SM. 1976 'Giant axonal neuropathy' caused by  
32 industrial chemicals: Neurofilamentous axonal masses in man. *Neurology* 26: 919-923
- 33 Donovan JW, Pearson T. 1987 Ingestion of acrylamide with severe encephalopathy,  
34 neurotoxicity and hepatotoxicity. *Veterinary and Human Toxicology* 29:462 (abstract)
- 35 Fullerton PM. 1969 Electrophysiological and histological observations on peripheral  
36 nerves in acrylamide poisoning in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32: 186-192

- 1 Garland TO, Patterson MWH. 1967 Six cases of acrylamide poisoning. *Br Med J* 4:  
2 134-138
- 3 Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, Rosén I, Bruze M, Kautiainen A, Magnusson AL,  
4 Malmberg B, Aprea P, Granath F, Axmon A. 2001 Health effects of occupational  
5 exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose.  
6 *Scand J Work Environ Health* 27: 219-226
- 7 He F, Zhang S, Wang H, Li G, Zhang Z, Li F, Dong X, Hu F. 1989 Neurological and  
8 electroneuromyographie assessment of the adverse effects of acrylamide on  
9 oocupationally exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 15: 125-129
- 10 Hirvonen T, Kontto J, Jestoi M, Valsta L, Peltonen K, Pietinen P, Virtanen SM, Sinkko H,  
11 Kronberg-Kippila C, Albanes D, Virtamo J. 2010 Dietary acrylamide intake and the  
12 risk of cancer among Finnish male smokers. *Cancer causes & control* 21: 2223-2229
- 13 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. 2007 A  
14 prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian,  
15 and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 2304-2313
- 16 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. 2008  
17 Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate cancer. *Am*  
18 *J Clin Nutr* 87: 1428-1438
- 19 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. 2008  
20 Dietary Acrylamide Intake Is Not Associated with Gastrointestinal Cancer Risk. *J.*  
21 *Nutr.* 138: 2229–2236
- 22 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. 2009a Lung  
23 cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. *Journal of the National Cancer*  
24 *Institute* 101: 651–662
- 25 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. 2009b  
26 Dietary acrylamide intake and brain cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers &*  
27 *Prevention* 18: 1663–1666
- 28 Igisu H, Goto I, Kawamura Y, Kato M, Izumi K, Kuroiwa Y. 1975 Acrylamide  
29 encephaloneuropathy due to well water pollution. *Journal of Neurology, Neurosurgery*  
30 *and Psychiatry* 38: 581–584
- 31 Larsson SC Åkesson A and Wolk A. 2009a Dietary acrylamide intake and prostate cancer  
32 risk in a prospective cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiology, Biomarkers &*  
33 *Prevention* 18: 1939–1941
- 34 Larsson, S.C. Håkansson, N. Åkesson, A. and Wolk, A. 2009b Long-term dietary  
35 acrylamide intake and risk of endometrial cancer in a prospective cohort of Swedish  
36 women. *Int. J. Cancer* 124: 1196-1199

- 1 Larsson SC, Kesson A, Bergkvist L, Wolk A. 2009c Dietary acrylamide intake and risk of  
2 colorectal cancer in a prospective cohort of men. *Eur J Cancer* 45: 513-516
- 3 Larsson SC, Akesson A, Wolk A. 2009d Long-term dietary acrylamide intake and breast  
4 cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Epidemiol* 169: 376-381
- 5 Larsson SC, Akesson A, Wolk A. 2009e Long-term dietary acrylamide intake and risk of  
6 epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Cancer Epidemiol*  
7 *Biomarkers Prev* 18: 994-997
- 8 Lin Y, Lagergren J, Lu Y. 2010 Dietary acrylamide intake and risk of esophageal cancer  
9 in a population-based case-control study in Sweden, *International Journal of Cancer*  
10 128: 676-681
- 11 Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Schall LC. 1999. Mortality patterns among workers  
12 exposed to acrylamide: 1994 follow up. *Occup Environ Med* 56: 181-190
- 13 Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Kant IJ, Swaen G. 2007 Mortality patterns among  
14 workers exposed to acrylamide: Updated follow up. *J Occup Environ Med* 49: 82-95
- 15 Michels KB, Rosner BA, Chumlea WC, Colditz GA, Willett WC. 2006 Preschool diet and  
16 adult risk of breast cancer. *Int J Cancer* 118: 749-754
- 17 Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K. 2003 Dietary acrylamide  
18 and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: Absence of an association in a  
19 population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 88: 84-89
- 20 Mucci LA, Lindblad P, Steineck G, Adami HO. 2004 Dietary acrylamide and risk of renal  
21 cell cancer. *Int J Cancer* 109: 774-776
- 22 Mucci LA, Sandin S, Bälter K, Adami HO, Magnusson C, Weiderpass E. 2005 Acrylamide  
23 intake and breast cancer risk in Swedish women. *JAMA* 293: 1326-1327
- 24 Mucci LA, Adami HO, Wolk A. 2006 Prospective study of dietary acrylamide and risk of  
25 colorectal cancer among women. *Int J Cancer* 118: 169-173
- 26 Olesen PT, Olsen A, Frandsen H, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. 2008  
27 Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in  
28 the Danish Diet, Cancer and Health Study. *International Journal of Cancer* 122: 2094–  
29 2100
- 30 Olsen A, Christensen J, Outzen M, Olesen PT, Frandsen H, Overvad K, Halkjær J. 2012  
31 Pre-diagnostic acrylamide exposure and survival after breast cancer among  
32 postmenopausal Danish women. *Toxicology* 296: 67-72
- 33 Pedersen GS, Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van den  
34 Brandt PA. 2010 Dietary acrylamide intake and estrogen and progesterone  
35 receptor-defined postmenopausal breast cancer risk. *Breast cancer research and*  
36 *treatment* 122: 199-210

- 1 Pelucchi C, Franceschi S, Levi F, Trichopoulos D, Bosetti C, Negri E, Vecchia CL. 2003  
2 Fried potatoes and human cancer. *Int. J. Cancer*. 105: 558–560
- 3 Pelucchi C, Vecchia CL, Franceschi S, Levi F. 2004 Fried Potatoes and Human Cancer.  
4 *Int. J. Cancer*. 108: 636–637
- 5 Pelucchi C, Galeone C, Levi F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Bosetti C, Giacosa A,  
6 La Vecchia C. 2006 Dietary acrylamide and human cancer. *Int J Cancer* 118: 467-471.
- 7 Pelucchi C, Galeone C, Dal Maso L, Talamini R, Montella M, Ramazzotti V, Negri E,  
8 Franceschi S, La Vecchia C. 2007 Dietary acrylamide and renal cell cancer. *Int J*  
9 *Cancer* 120: 1376-1377
- 10 Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, Negri E, Polesel J, Serraino D, La Vecchia C. 2011a  
11 Dietary acrylamide and pancreatic cancer risk in an Italian case-control study. *Annals*  
12 *of oncology* 22: 1910-5
- 13 Pelucchi C, La Vecchia C, Bosetti C, Boyle P, Boffetta P. 2011b Exposure to acrylamide  
14 and human cancer-a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Annals of*  
15 *oncology* 22: 1487-99
- 16 Schouten LJ, Hogervorst JG, Konings JM, Goldbohm RA, van den Brandt PA. 2009  
17 Dietary acrylamide intake and the risk of head–neck and thyroid cancers: results from  
18 the Netherlands Cohort Study. *Amer. J. Epidemiol.* 170: 873-884
- 19 Sobel W, Bond G, Parsons T, Brenner F. 1986 Acrylamide cohort mortality study. *Brit. J.*  
20 *Ind. Med.* 43: 785-788
- 21 Stølevik SB, Nygaard UC, Namork E, Haugen M, Kvaalem HE, Meltzer HM, Alexander J,  
22 van Delft Joost HM, Loveren H, Lovik M, Granum B. 2011 Prenatal exposure to  
23 polychlorinated biphenyls and dioxins is associated with increased risk of wheeze and  
24 infections in infants. *Food and chemical toxicology : an international journal published*  
25 *for the British Industrial Biological Research Association* 49: 1843-1848
- 26 Swaen GM, Haidar S, Burns CJ, Bodner K, Parsons T, Collins JJ, Baase C. 2007  
27 Mortality study update of acrylamide workers. *Occup Environ Med* 64: 396-401
- 28 Wilson KM, Balter K, Adami HO, Grönberg H, Vikström AC, Paulsson B, Törnqvist M,  
29 Mucci LA. 2009a Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and  
30 hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the cancer of the prostate in  
31 Sweden study. *Int J Cancer*. 124: 2384-2390
- 32 Wilson KM, Mucci LA, Cho E, Hunter DJ, Chen WY, Willett WC. 2009b Dietary  
33 acrylamide intake and risk of premenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol.* 169:  
34 954-961
- 35 Wilson KM, Mucci LA, Rosner BA, Willett WC. 2010 A prospective study of dietary  
36 acrylamide intake and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Cancer*  
37 *Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19: 2503-2515

1 Wilson KM, Giovannucci E, Stampfer MJ, Mucci LA. 2012 Dietary acrylamide and risk of  
2 prostate cancer. *International journal of cancer. Journal international du cancer.* 131:  
3 479-87