

慢性毒性試験及び発がん性試験評価書(案)

2. 実験動物等における影響

(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

①アクリルアミド

a. 2年間慢性毒性及び発がん性試験(マウス)(◎◎◎)

B6C3F1 マウス(雌雄、各群 48 匹)におけるアクリルアミド(0、0.0875、0.175、0.35、0.70 mmol/L(雄:0、1.04、2.20、4.11、8.93 mg/kg 体重/日、雌:0、1.10、2.23、4.65、9.96 mg/kg 体重/日))の2年間飲水投与試験が行われた(NTP 2012)。各投与群で認められた毒性所見を表 12-1、12-2 に示す。

雄の 8.93 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 4.65 mg/kg 体重/日以上投与群において生存率の低下がみられた。散発的な体重変化がみられたが、対照群と比較して変動が 6%を超えることはなかった。飲水量については、雄では投与による影響はみられなかったが、雌では 9.96 mg/kg 体重/日投与群で 76 週目から用量依存的な増加傾向がみられた。摂餌量については、雄の 8.93 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加がみられた。

非腫瘍性病変として、雄の 8.93 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 4.65 mg/kg 体重/日以上投与群において白内障、雄の 8.93 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 9.96 mg/kg 体重/日投与群で前胃上皮の過形成、雄の 8.93 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 4.65 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓の髓外造血の亢進、雄の 4.11 mg/kg 体重/日以上投与群で包皮腺の炎症、雄の 8.93 mg/kg 体重/日投与群で局所的な肺胞上皮の過形成がみられた。雌の 1.10 及び 4.65 mg/kg 体重/日以上投与群で卵巣のう腫がみられたが、アクリルアミド投与との因果関係が不明であり、用量反応性もないため、長期試験のための加齢的な症状として本専門調査会としては毒性所見としないと判断した。

表 12-1 マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験(慢性毒性)

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.7 (雄 8.93、雌 9.96)	生存率低下、白内障、前胃上皮過形成、脾臓髓外造血亢進、肺胞上皮過形成	前胃上皮過形成
0.35 以上 (雄 4.11、雌 4.65)	包皮腺炎	生存率低下、白内障、脾臓髓外造血亢進
0.175 以下 (雄 2.20、雌 2.23)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

腫瘍性変化としては、雄でハーダー腺腫及びハーダー腺腫/腺癌(腺腫又は腺癌)が全投与群で用量依存的に発生頻度が増加し、及びハーダー腺腫/腺癌(腺腫又は腺癌)が 4.11 mg/kg 体重/日以上投与群で全投与群で用量依存的に発生頻度が増加した。また、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌(腺腫又は

1 癌 の発現頻度が 2.2 及び 8.93 mg/kg 体重/日投与群で増加し、前胃の扁平上皮
 2 細胞乳頭腫及び前胃の扁平上皮細胞乳頭腫/癌の発現頻度が 4.11 mg/kg 体重/日
 3 以上投与群で増加した。雌では、ハーダー腺腫の発現頻度が全投与群で増加し、
 4 乳腺の腺棘細胞腫/腺癌の発現頻度が 2.23 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。
 5 乳腺の腺癌の発現頻度が 2.23 及び 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加し、乳腺腺棘
 6 細胞腫、腺癌が 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加した。また、肺の肺胞/細気管支
 7 腺腫及び悪性間葉系皮膚腫瘍（線維肉腫、血管肉腫、脂肪肉腫、粘液肉腫、神経
 8 線維肉腫又は肉腫）の発現頻度が 4.65 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。前
 9 胃の扁平上皮細胞乳頭腫の発現頻度が 9.962.23 mg/kg 体重/日投与群でから用量
 10 依存的ではあるが有意ではないな増加傾向を示しがみられた。卵巣の良性顆粒膜
 11 細胞腫瘍の発現頻度が 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加した—(NTP 2012)—。

12 表 12-2 マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.70 (雄 8.93、雌 9.96)	—	乳腺腺棘細胞腫、良性卵巣顆粒膜細胞腫
0.35 以上 (雄 4.11、雌 4.65)	ハーダー腺腫/腺癌、前胃扁平上皮細胞乳頭腫、前胃扁平上皮細胞乳頭腫/癌	肺の肺胞/細気管支腺腫、間葉系皮膚腫瘍（線維肉腫、血管肉腫、脂肪肉腫、粘液肉腫、神経線維肉腫、肉腫）
0.175 以上 (雄 2.20、雌 2.23)	肺の肺胞/細気管支腺腫、肺の肺胞/細気管支腺腫/癌	乳腺腺癌、乳腺腺棘細胞腫/腺癌
0.0875 以上 (雄 1.04、雌 1.10)	ハーダー腺腫	ハーダー腺腫

14 ※雄の肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌は 0.35 mmol/L では有意ではな
 15 かった。

16 ※雌の乳腺の腺癌は 0.35 mmol/L では有意ではなかった。

17
 18 本試験を実施した NTP は、この試験からアクリルアミドが B6C3F1 マウスに
 19 おいて明らかな発がん性の証拠があるとしている（NTP 2012）。

20
 21 JECFA (2011b) は、Beland ら (2010)¹ の NTP で行われた 2 年間飲水投与
 22 試験における発がん性試験から、雄マウスのハーダー腺腫の BMDL₁₀ を 0.18
 23 mg/kg 体重/日としている（JECFA 2011b）。

24
 25
 1 JECFA (2011b) では、NTP より提供された未発表の研究として Beland ら (2010) に基づき
 評価をしているが、本評価書案では NTP (2012) の最終報告書を参照している。

1 本専門調査会としては、非発がん毒性についての NOAEL はを、本試験の雄マ
 2 ウスの 4.11 mg/kg 体重/日以上投与群における包皮腺炎に基づき—2.20 mg/kg 体
 3 重/日、雌の 4.65 mg/kg 体重/日における生存率の低下及び脾臓造血細胞増殖等に
 4 基づき、2.23 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がんについては、発がん頻度
 5 の有意な増加がみられた最低用量は、雄マウスのではハーダー腺腫/腺癌で 1.04
 6 mg/kg 体重/日、雌ではハーダー腺腫で 1.10 mg/kg 体重/日であった。

7

鱈淵専門委員、今井専門参考人コメント

・飲水量増加は腎機能や血液生化学の影響による二次的な変化と考えられるため、飲水量の増加のみでは毒性所見としない。

・摂餌量増加は毒性所見としない。

・表 12-1、雌の 0.0875 mmol/L (1.10 mg/kg 体重/日) 投与群における、卵巣のう腫については、原著では 0.175 mmol/L は有意ではなく、用量反応性もなく、また加齢性の症状と考えられるため、毒性所見としない。

Table.32、Ovary Cyst

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	8/46 (17%)	18/45 (40%)	12/48 (25%)	20/45 (44%)	18/42 (43%)
Poly-3 test	P=0.001	P=0.012	P=0.205	P<0.001	P<0.001

・表 12-2、雄の 0.0875、0.175 mmol/L (1.04、2.20 mg/kg 体重/日) 投与群における、ハーダー腺癌については、原著では「ハーダー腺腫/腺癌」に有意差があるが、「腺癌」は 0 例なので毒性所見として記載しない。

Table.29、Harderian Gland: Adenocarcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	0/46 (0%)	0/46 (0%)	0/47 (0%)	1/47 (2%)	1/47 (2%)

Table.29、Harderian Gland: Adenoma or Adenocarcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	2/46 (4%)	13/46 (28%)	27/47 (57%)	37/47 (79%)	39/47 (83%)
Poly-3 test	P<0.001	P=0.002	P<0.001	P<0.001	P<0.001

・表 12-2、雄の 0.70 mmol/L (8.93 mg/kg 体重/日) 投与群における、肺の肺胞/細気管支腺腫/癌については、Table では「肺の肺胞/細気管支腺腫」及び「肺の肺胞/細気管支腺腫/癌」には有意差がある。一方、原著本文中には「肺の肺胞/細気管支腺癌の発生率は 0~8%と低く、アクリルアミド投与に関連した影響とはみられない」とあるが、肺の肺胞/細気管支腺腫/癌の「癌」

は削除せず、毒性所見として記載する。

・表 12-2、雄の 0.175 mmol/L (2.20 mg/kg 体重/日) 投与群における、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌については、原著では 0.35mmol/L は有意ではないが、Control の Trend 解析が有意であることから、0.175mmol/L を毒性所見として記載する。

Table.29、Lung: Alveolar/Bronchiolar Adenoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	5/47 (11%)	6/46 (13%)	13/47 (28%)	10/45 (22%)	19/48 (40%)
Poly-3 test	P<0.001	P=0.595	P=0.043	P=0.211	P<0.001

Table.29、Lung: Alveolar/Bronchiolar Carcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	2/47 (4%)	0/46 (0%)	1/47 (2%)	1/45 (2%)	4/48 (8%)

Table.29、Lung: Alveolar/Bronchiolar Adenoma or Carcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	6/47 (13%)	6/46 (13%)	14/47 (30%)	10/45 (22%)	20/48 (42%)
Poly-3 test	P<0.001	P=0.595	P=0.043	P=0.211	P<0.001

・表 12-2、雌の 0.175 mmol/L (2.23 mg/kg 体重/日) 投与群における、乳腺の腺癌については、原著では 0.35 mmol/L は有意ではないが、Control の Trend 解析が有意であることから、0.175 mmol/L を毒性所見として記載する。

Table.30、Mammary Gland: Adenocarcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	0/47 (0%)	4/46 (9%)	6/48 (13%)	2/45 (4%)	13/42 (31%)
Poly-3 test	P<0.001	P=0.059	P=0.014	P=0.201	P<0.001

b. 2年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) (〇◎〇)

F344 ラット (雌雄、各群 90 匹) におけるアクリルアミド (0、0.01、0.1、0.5、2.0 mg/kg 体重/日) の 2 年間飲水投与試験が行われた (Johnson et al. 1986)。各投与群で認められた毒性所見を表 13-1、13-2 に示す。

雄の 2.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた良性副腎褐色細胞腫は、対照群の発生率が低かったために有意となったと考えられたため、本専門調査会としては毒性所見としないと判断した。また、雌の 2.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた下垂体腺腫も、老齢の F344 ラットによくみられる腫瘍であるため、本専門調査会としては毒性所見としないと判断した。

表 13-1 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (慢性毒性)

投与群 mg/kg 体重/日	雄	雌
-------------------	---	---

2.0	生存率低下、体重低値、脛骨神経変性、口腔粘膜上皮過形成	生存率低下、脛骨神経変性
0.5 以下	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

1
2

表 13-2 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (発がん性)

投与群 mg/kg 体重/日	雄	雌
2.0	甲状腺濾胞細胞腺腫	乳腺線維腫、良性乳腺腫瘍 (腺腫、線維腺腫、線維腫)、脳及び脊髄の神経膠腫、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌、口腔扁平上皮乳頭腫、子宮腺癌、陰核腺腺腫
雄 0.5 以上、雌 0.5 以下	精巣鞘膜中皮腫	(毒性所見なし)
0.1 以下	(毒性所見なし)	

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

EPA (2010) は、本試験から 2 年間飲水投与試験における神経毒性の NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日、LOAEL を 2.0 mg/kg 体重/日としている (EPA 2010)。

本専門調査会としては、非発がん毒性についての NOAEL をは、本試験の雌雄ラットの 2.0 mg/kg 体重/日投与群における生存率低下及び神経線維の局所的腫脹等変性等に基づき、~~NOAEL~~ を 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がんについては、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雄ラットの ~~では~~ 精巣鞘膜中皮腫で 0.5 mg/kg 体重/日、雌では良性乳腺腫瘍及びグリア由来中枢神経系腫瘍で 2.0 mg/kg 体重/日だった。

鰐淵専門委員、今井専門参考人コメント

・表 13-2、雄の 2.0 mg/kg 体重/日投与群における良性副腎褐色細胞腫について、また雌の 2.0 mg/kg 体重/日投与群における下垂体腺腫については、原著本文中に「良性副腎褐色細胞腫は control が低かったために有意となった。また、下垂体腺腫は老齢の F344 ラットによくみられる腫瘍である。」と記載があるため毒性所見としない。

Table.2、Adrenal gland

Dose level (mg/kg/day)	0	0.01	0.1	0.5	2.0
Number of tissues examined	60	59	60	60	60
Pheochromocytoma, benign	3	7	7	5	10*

Table.3、Pituitary gland

Dose level (mg/kg/day)	0	0.01	0.1	0.5	2.0
Number of tissues examined	59	60	60	60	60
Adenoma, benign	25	30	32	27	32*

・表 13-2、雌の 2.0 mg/kg 体重/日投与群における、乳腺腺癌については、本文には「2.0 mg/kg/day で増加した」と記載があるが、有意であったとは記載されていないため毒性所見としない。

今井専門参考人コメント

・報告された順番から、「c. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）」と「d. 106 週間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）」を入れ替えた方が良い。104 週と 106 週の差は殆ど意味がないため。

dc. 106 週間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）（◎◎◎）

F344 ラットを用いてアクリルアミド（雄：0、0、0.1、0.5、2.0 mg/kg 体重/日（各群 75～102 匹）、雌：0、1.0、3.0 mg/kg 体重/日（各群 50～100 匹））の 106～108 週間飲水投与試験が行われた（Friedman et al. 1995）。各投与群で認められた毒性所見を表 14-1、14-2 に示す。

生存率が 2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で 60 週目以降に低下したが、雌では変化はみられなかった。体重増加抑制が 2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で 8 週目以降及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で 3 週目からみられた。

表 14-1 ラット 106 週間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

投与群 mg/kg 体重/日	雄	雌
雄 2.0、雌 3.0	生存率低下、体重増加抑制	体重増加抑制
雄 0.5 以下、雌 1.0	（毒性所見なし）	（毒性所見なし）

腫瘍性病変として、雄では甲状腺濾胞細胞腺腫、精巣鞘膜中皮腫が 2.0 mg/kg 体重/日投与群で増加した。雌では乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌が全投与群で増加し、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌の増加が 3.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた。

表 14-2 ラット 106 週間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）

投与群 mg/kg 体重/日	雄	雌
雄 2.0、雌 3.0	甲状腺濾胞細胞腺腫、精巣鞘膜中皮腫	甲状腺濾胞細胞腺腫/癌
雄 0.5 以下、雌 1.0 以上	（毒性所見なし）	乳腺線維腺腫、乳腺線維腺腫/腺癌

EPA (2010) は、本試験から 2 年間飲水投与試験における神経毒性の NOAEL を雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 1.0 mg/kg 体重/日、LOAEL を雄で 2.0 mg/kg 体重/日としている（EPA 2010）。

本専門調査会としては、非発がん毒性についての NOAEL を、本試験の雄ラットの 2.0 mg/kg 体重/日投与群における生存率低下及び体重増加抑制に基づき 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。 また、発がんについては、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雌ラットの乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌で 1.0 mg/kg 体重/日であった。

鱒淵専門委員、今井専門参考人コメント

・表 14-1、雄の 2.0 mg/kg 体重/日、雌の 3.0 mg/kg 体重/日投与群における、坐骨神経変性については、原著では「雌雄において、対照群と比較して高用量群で増加した。」と記載があるが、Table では、対照群でも相当数出ており、有意差がないので、毒性所見としない。

Table.4、Sciatic nerve (Male)

Dose level (mg/kg/day)	0	0	0.1	0.5	2
No. examined	83	88	65	38	49
Degeneration	30	29	21	13	26

Table.5、Sciatic nerve (Female)

Dose level (mg/kg/day)	0	0	1	3
No. examined	37	43	20	86
Degeneration	7	12	2	38

ed. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) (◎◎◎)

F344/N ラット (雌雄、各群 48 匹) におけるアクリルアミド (0、0.0875、0.175、0.35、0.70 mmol/L (雄 : 0、0.33、0.66、1.32、2.71 mg/kg 体重/日、雌 : 0、0.44、0.88、1.84、4.02 mg/kg 体重/日)) の 2 年間飲水投与試験が行われた (NTP 2012)。各投与群で認められた毒性所見を表 15-1、15-2 に示す。

生存率については、雄では投与による影響はみられなかったが、雌では 0.88 mg/kg 体重/日以上投与群で生存率の低下がみられた。2.71 mg/kg 体重/日投与群の雄で 80 週目から、4.02 mg/kg 体重/日投与群の雌で 8 週目から体重増加抑制がみられた。摂餌量の増加傾向が雌雄で散発的にみられた。飲水量の変化は雄ではみられなかったが、雌の 4.02 mg/kg 体重/日投与群では 72 週目及び 84~104 週目で増加した。

非腫瘍性病変として、雄の 2.71 mg/kg 体重/日及び雌の 1.84 mg/kg 体重/日以上投与群において網膜の変性、雄の 2.71 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 4.02 mg/kg 体重/日投与群で坐骨神経の軸索変性、雄の 0.66 mg/kg 体重/日以上投与群で包皮腺の腺管拡張症の頻度増加、雌の 4.02 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の髓外造血の亢進 (Hematopoietic Cell Proliferation) 及び骨髓造血亢進、副腎皮質で

1 の球状帯又は束状帯の局所的な限局性肥大及び束状帯又は網状帯の限局性/びま
 2 ん性細胞質の空胞化及び骨髓造血亢進、雌の 1.84 mg/kg 体重/日以上投与群で骨
 3 髄造血亢進及び卵巣の萎縮が増加した。

5 表 15-1 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.70 (雄 2.71、雌 4.02)	体重増加抑制及び最終体重低値、網膜変性、坐骨神経軸索変性	体重増加抑制及び最終体重低値、飲水量増加、坐骨神経軸索変性、脾臓髄外造血亢進、副腎皮質での球状帯又は束状帯限局性肥大及び限局性/びまん性細胞質空胞化、骨髓造血亢進
0.35 以上 (雄 1.32、雌 1.84)	—	網膜変性、卵巣萎縮
0.175 以上 (雄 0.66、雌 0.88)	包皮腺腺管拡張	生存率低下
0.0875 (雄 0.33、雌 0.44)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

6 腫瘍性病変として、雄で精巣上体の悪性中皮腫及び精巣上体/精巣の悪性中皮腫、
 7 心臓の悪性神経鞘腫、膵島の腺腫、甲状腺濾胞細胞癌及び甲状腺濾胞細胞腺腫/
 8 癌の発現頻度が 2.71 mg/kg 体重/日投与群で増加した。雌では陰核腺癌の発現頻
 9 度が 0.44、0.88、4.02 mg/kg 体重/日投与群で増加し、乳腺線維腺腫が 0.88 mg/kg
 10 体重/日以上投与群で、4.02 mg/kg 体重/日投与群では口腔粘膜扁平上皮乳頭腫及
 11 び口腔粘膜/舌扁平上皮乳頭腫/癌、間葉系皮膚（皮下）線維腫/線維肉腫/肉腫、甲
 12 状腺濾胞細胞腺腫/癌の発現頻度の増加がみられた—(NTP 2012)—。

15 表 15-2 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.70 (雄 2.71、雌 4.02)	精巣上体悪性中皮腫、精巣上体/精巣悪性中皮腫、心臓悪性神経鞘腫、膵島腺腫、甲状腺濾胞細胞癌、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌	口腔粘膜扁平上皮細胞乳頭腫、口腔粘膜/舌扁平上皮細胞乳頭腫/癌、皮膚（皮下）線維腫/線維肉腫/肉腫、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌
0.35 以上 (雄 1.32、雌 1.84)	(毒性所見なし)	—
0.175 以上 (雄 0.66、雌 0.88)		乳腺線維腺腫
0.0875 以上 (雄 0.33、雌 0.44)		陰核腺癌

16 ※雌の陰核腺癌は 0.35 mmol/L では有意ではなかった。

1 本試験を実施した NTP は、この試験からアクリルアミドが F344/N ラットに
2 おいて明らかな発がん性の証拠があるとしている (NTP 2012)。

3
4 JECFA (2011b) は、Beland ら (2010)² の NTP で行われた 2 年間飲水投与
5 試験における発がん性試験から、雌ラットの乳腺腫の BMDL₁₀ を 0.31 mg/kg 体
6 重/日としている (JECFA 2011b)。

7
8 本専門調査会としては、非発がん毒性についての NOAEL はを、本試験の雄ラ
9 ットの 0.66 mg/kg 体重/日以上投与群における包皮腺の腺管拡張症に基づき、
10 0.33 mg/kg 体重/日、雌の 0.88 mg/kg 体重/日群における生存率の低下に基づき、
11 0.44 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がんについては、発がん頻度の有意な
12 増加がみられた最低用量は、雄では精巣上体悪性中皮腫及び精巣上体/精巣悪性中
13 皮腫等で 2.71 mg/kg 体重/日、雌ラットの下では陰核腺癌で 0.44 mg/kg 体重/日
14 あった。
15

鰐淵専門委員、今井専門参考人コメント

・表 15-2、雄の 0.70 mmol/L (2.71 mg/kg 体重/日) 投与群における、膵島癌については、原著では「腺腫/癌」に有意差があるが、「癌」は 0 例なので毒性所見として記載しない。

Tale.16、Pancreatic Islets: Carcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	0/46 (0%)	0/48 (0%)	0/48 (0%)	1/48 (2%)	0/48 (0%)

Table.16、Pancreatic Islets: Adenoma or Carcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	1/46 (2%)	2/48 (4%)	4/48 (8%)	2/48 (4%)	6/48 (13%)
Poly-3 test	P=0.030	P=0.493	P=0.203	P=0.522	P=0.044

・表 15-2、雌の 0.0875、0.175 mmol/L (0.44、0.88 mg/kg 体重/日) 投与群における、陰核腺癌については、原著では 0.35 mmol/L は有意ではないが、Control の Trend 解析が有意であることから、0.0875、0.175 mmol/L を毒性所見として記載する。

Table.17、Clitoral Gland: Carcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	1/48 (2%)	6/48 (13%)	12/47 (26%)	3/48 (6%)	8/47 (17%)
Poly-3 test	P=0.046	P=0.050	P<0.001	P=0.253	P=0.004

² JECFA (2011b) では、NTP より提供された未発表の研究として Beland ら (2010) に基づき評価をしているが、本評価書案では NTP (2012) の最終報告書を参照している。

1
2 ②グリシドアミド

3 JECFA (2011b) によると、NTP において、アクリルアミド飲水投与試験と平
4 行してグリシドアミドについても同一プロトコールで飲水投与による以下の二つ
5 の2年間慢性毒性試験が実施されている。
6

7 a. 2年間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）（◎ー採用）

8 JECFA (2011b) における引用によれば、Beland (2010) らは、B6C3F1 マ
9 ウス（雌雄、各群48匹）におけるグリシドアミド（0、0.0875、0.175、0.35、
10 0.70 mmol/L（雄：0、1.21、2.68、5.18、9.68 mg/kg 体重/日、雌：0、1.39、
11 2.93、5.72、13.13 mg/kg 体重/日））の2年間飲水投与試験を実施している。各
12 投与群で認められた毒性所見を表 16-1、16-2 に示す。
13

14 表 16-1 マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.35 以上 (雄 5.81、雌 5.72)	—	生存率低下
雄 0.175 以上、雌 0.175 以下 (雄 2.68、雌 2.93)	生存率低下	(毒性所見なし)
0.0875 (雄 1.21、雌 1.39)	(毒性所見なし)	

15 (JECFA 2011b)

16
17 <参考>NTP DRAFT Technical Report (2013) における所見

18 (マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験：グリシドアミド（慢性毒性）)

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.70 (雄 9.55、雌 12.99)	角膜炎、前胃上皮過形成、包皮腺管拡張	角膜炎、頸髄軸索変性、肝臓血管拡張及び壊死
0.35 以上 (雄 5.13、雌 5.64)	脾臓髓外造血亢進、包皮腺変性	生存率低下、前胃上皮過形成、脾臓髓外造血亢進
0.175 以上 (雄 2.65、雌 2.89)	生存率低下、白内障、肺胞上皮過形成	白内障
0.0875 以上 (雄 1.20、雌 1.37)	包皮腺炎症	(毒性所見なし)

19 ※雄の肺胞上皮過形成は 0.35 mmol/L では有意ではなかった。

20 ※雄の包皮腺炎症は 0.175、0.35 mmol/L では有意ではなかった。

21 ※雌の前胃上皮過形成は 0.70 mmol/L では有意ではなかった。
22
23
24

1

表 16-2 マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.70 (雄 9.68、雌 13.13)	ハーダー腺腫/癌、前胃扁平上皮細胞乳頭腫、前胃扁平上皮細胞乳頭腫/癌、皮膚扁平上皮細胞乳頭腫	肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/気管支腺腫/癌、乳腺腺棘細胞腫、皮膚線維肉腫、前胃扁平上皮細胞乳頭腫、ハーダー腺腫
0.35 以上 (雄 5.81、雌 5.72)	—	乳腺癌
0.175 以下 (雄 2.68、雌 2.93)	—	(毒性所見なし)
0.0875 以上 (雄 1.21、雌 1.39)	ハーダー腺腫、肺の肺胞/細気管支腺腫、肺の肺胞/細気管支腺腫/癌	

(JECFA 2011b)

2

3

4 <参考>NTP DRAFT Technical Report (2013) における所見

5 (マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験：グリシドアミド（発がん性）)

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.70 (雄 9.55、雌 12.99)	前胃扁平上皮細胞乳頭腫、前胃扁平上皮細胞乳頭腫/癌、皮膚扁平上皮細胞乳頭腫、皮膚扁平上皮細胞乳頭腫/癌	肺の肺胞/細気管支腺腫、肺の肺胞/細気管支腺腫/癌、前胃扁平上皮細胞乳頭腫、乳腺腺棘細胞腫、悪性間葉系皮膚腫瘍（線維肉腫）
0.35 以上 (雄 5.13、雌 5.64)	—	乳腺癌、乳腺腺棘細胞癌/腺癌、悪性間葉系皮膚腫瘍（線維肉腫/肉腫）
0.0875 以上 (雄 1.20、雌 1.37)	ハーダー腺腫、肺の肺胞/細気管支腺腫、肺の肺胞/細気管支腺腫/癌	ハーダー腺腫

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

本専門調査会としては、非発がん毒性についての NOAEL は、本試験の雄の 2.68 mg/kg 体重/日群における生存率低下に基づき、1.21 mg/kg 体重/日、雌の 5.72 mg/kg 体重/日群における生存率低下に基づき、2.93 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がんについては、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雄ではハーダー腺腫及びハーダー腺腫/癌等で 1.21 mg/kg 体重/日、雌ではハーダー腺腫で 1.39 mg/kg 体重/日だった。

鱈淵専門委員、今井専門参考人コメント

・＜参考＞NTP（慢性毒性）、雄の 0.175 mmol/L（2.65 mg/kg 体重/日）投与群における、肺胞上皮過形成については、原著では 0.35 mmol/L は有意ではないが、Control の Trend 解析が有意であることから、0.175 mmol/L を毒性所見として記載する。

Table.35、Alveolar Epithelial Hyperplasia

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	0/47	1/46	4/47	3/47	6/47
Poly-3 test	P=0.003	P=0.487	P=0.048	P=0.088	P=0.008

・＜参考＞NTP（慢性毒性）、雄の 0.0875 mmol/L（1.20 mg/kg 体重/日）投与群における、包皮腺炎症については、原著では 0.175、0.35 mmol/L は有意ではないが、Control の Trend 解析が有意であることから、0.0875 mmol/L を毒性所見として記載する。

Table.40、Preputial Gland: Inflammation

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	1/47 (2%)	6/47 (13%)	2/46 (4%)	3/46 (7%)	9/44 (21%)
Poly-3 test	P=0.002	P=0.047	P=0.453	P=0.237	P=0.002

・＜参考＞NTP（慢性毒性）、雌の 0.35 mmol/L（5.64 mg/kg 体重/日）投与群における、前胃上皮過形成については、原著では 0.70 mmol/L は有意ではないが、Control の Trend 解析が有意であることから、0.35 mmol/L を毒性所見として記載する。

Table.36、Forestomach Epithelial Hyperplasia

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	4/45 (9%)	4/45 (9%)	10/47 (21%)	11/45 (24%)	5/44 (11%)
Poly-3 test	P=0.048	P=0.641	P=0.072	P=0.028	P=0.231

・＜参考＞NTP（発がん性）、雄の 0.0875、0.175、0.35、0.70 mmol/L（1.20、2.65、5.13、9.55 mg/kg 体重/日）、雌の 0.70 mmol/L（12.99 mg/kg 体重/日）投与群における、肺の肺胞/細気管支腺腫/癌については、Table では、「肺の肺胞/細気管支腺腫」及び「肺の肺胞/細気管支腺腫/癌」に有意差がある。一方、原著本文中には「雌雄マウスの肺の肺胞/細気管支腺腫の発生率は 5%以下と低く、グリシドアミド投与に関連した影響とはみられなかった」とあるが、肺の肺胞/細気管支腺腫/癌の「癌」は削除せず、毒性所見として記載する。

Table.35、Lung (Male): Alveolar/Bronchiolar Adenoma (including multiple)

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	0/47 (0%)	7/46 (15%)	7/47 (15%)	13/47 (28%)	17/47 (36%)
Poly-3 test	P<0.001	P=0.006	P=0.005	P<0.001	P<0.001

Table.35、Lung (Male): Alveolar/Bronchiolar Carcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	0/47 (0%)	0/46 (0%)	1/47 (2%)	0/47 (0%)	2/47 (4%)
Poly-3 test	P=0.058	—	P=0.477	—	P=0.196

Table.35、Lung (Male): Alveolar/Bronchiolar Adenoma or Carcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	0/47 (0%)	7/46 (15%)	8/47 (17%)	13/47 (28%)	19/47 (40%)
Poly-3 test	P<0.001	P=0.006	P=0.002	P<0.001	P<0.001

Table.35、Lung (Female): Alveolar/Bronchiolar Adenoma (including multiple)

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	3/46 (7%)	5/48 (10%)	3/47 (6%)	7/47 (15%)	9/44 (21%)
Poly-3 test	P=0.002	P=0.363	P=0.650	P=0.139	P=0.007

Table.35、Lung (Female): Alveolar/Bronchiolar Carcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	1/46 (2%)	1/48 (2%)	0/47 (0%)	1/47 (2%)	2/44 (5%)
Poly-3 test	P=0.166	P=0.755	P=0.505	P=0.744	P=0.328

Table.35、Lung (Female): Alveolar/Bronchiolar Adenoma or Carcinoma

mmol/L	0	0.0875	0.175	0.35	0.70
Overall rate	4/46 (9%)	6/48 (13%)	3/47 (6%)	8/47 (17%)	11/44 (25%)
Poly-3 test	P<0.001	P=0.385	P=0.514	P=0.155	P=0.003

b. 2年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）（◎ー採用）

JECFA (2011b) における引用によれば、Beland (2010) らは、F344/N ラット（雌雄、各群 48 匹）におけるグリシドアミド（0、0.0875、0.175、0.35、0.70 mmol/L（雄：0、0.39、0.80、1.59、3.40 mg/kg 体重/日、雌：0、0.55、1.10、2.27、4.72 mg/kg 体重/日））の 2 年間飲水投与試験を実施している。各投与群で認められた毒性所見を表 17-1、17-2 に示す。

表 17-1 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
----------------------------	---	---

0.70 (雄 3.4、雌 4.72)	体重低値	体重低値
0.35 以上 (雄 1.59、雌 2.27)	—	生存率低下
雄 0.175 以上、 雌 0.175 以下 (雄 0.8、雌 1.1)	生存率低下	(毒性所見なし)
0.0875 (雄 0.39、雌 0.55)	(毒性所見なし)	

(JECFA 2011b)

<参考>NTP DRAFT Technical Report (2013) における所見

(ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験：グリシドアミド (慢性毒性))

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.70 (雄 3.34、雌 4.65)	体重低値、脳神経膠症、精巣上体精上皮細胞剥離	体重低値、腰髄軸索変性、子宮内膜過形成
0.35 以上 (雄 1.56、雌 2.23)	生存率低下、体重増加抑制、肝細胞変性及び壊死	生存率低下、脳神経膠症、骨髄過形成
0.175 以下 (雄 0.79、雌 1.08)	(毒性所見なし)	—
0.0875 以上 (雄 0.39、雌 0.54)		体重増加抑制

表 17-2 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (発がん性)

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.70 (雄 3.4、雌 4.72)	心臓悪性神経鞘腫、口腔扁平上皮乳頭腫、口腔扁平上皮癌/扁平上皮乳頭腫、甲状腺濾胞細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞癌、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌、単核細胞白血病	陰核腺腫/癌、口腔扁平上皮癌/扁平上皮乳頭腫、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌、乳腺線維腺腫、乳腺線維腺腫/腺癌、単核細胞白血病
0.35 以上 (雄 1.59、雌 2.27)	精巣中皮腫	陰核腺癌
0.175 以下 (雄 0.8、雌 1.1)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

(JECFA 2011b)

<参考>NTP DRAFT Technical Report (2013) における所見

(ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験：グリシドアミド (発がん性))

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
----------------------------	---	---

0.70 (雄 3.34、雌 4.65)	甲状腺濾胞細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞癌及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌、舌扁平上皮乳頭腫及び口腔/舌扁平上皮乳頭腫/扁平上皮癌、単核細胞白血病、心臓悪性神経鞘腫	甲状腺濾胞細胞腺腫、口腔/舌扁平上皮乳頭腫/扁平上皮癌、単核細胞白血病、陰核腺腫/癌/扁平上皮乳頭腫/扁平上皮癌、前胃扁平上皮乳頭腫
0.35 (雄 1.56、雌 2.23)	精巣悪性中皮腫、精巣上体悪性中皮腫、精巣/精巣上体悪性中皮腫	陰核腺癌
雄 0.175 以下、 雌 0.175 以上 (雄 0.79、雌 1.08)	(毒性所見なし)	甲状腺濾胞細胞腺腫/癌
0.0875 以上 (雄 0.39、雌 0.54)		乳腺線維腺腫

1
2
3
4
5
6
7
8

~~本専門調査会としては、非発がん毒性についての NOAEL は、本試験の雄の 0.8 mg/kg 体重/日群における生存率低下に基づき、0.39 mg/kg 体重/日、雌の 2.27 mg/kg 体重/日群における生存率低下に基づき、1.1 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がんについては、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雄では精巣中皮腫で 2.27 mg/kg 体重/日、雌では陰核腺癌及び陰核腺腫/癌等で 4.72 mg/kg 体重/日だった。~~

鰐淵専門委員、今井専門参考人コメント

・ <参考>NTP (慢性毒性)、雄の 0.35 mmol/L (1.56 mg/kg 体重/日) 投与群における、体重増加抑制について、原著の Table では散発的に有意差があるが、毒性所見として記載する。
Table 10

Weeks on Study	0 mM		0.35 mM		
	Mean Wt.(g)	No. of Survivors	Mean Wt. (g)	Wt. (% of controls)	No. of Survivors
4	206.8	48	203.4	98.4	47
8	275.2*	48	268.4	97.5	47
12	323.0*	48	311.8	96.5	47
16	354.8*	48	341.9	96.4	47
20	380.0*	48	366.6	96.5	47
24	395.9*	48	386.5	97.6	47
28	408.8*	48	400.5	98.0	47
32	417.5*	48	408.5	97.8	47
36	426.6*	48	418.1	98.0	47
40	430.9*	48	422.8	98.1	47
44	434.0*	48	424.5	97.8	47
48	439.3*	48	428.6*	97.6	47
52	443.8*	48	432.8	97.5	47
56	453.2*	48	442.2	97.6	47
60	463.5*	47	450.5*	97.2	46
64	469.6*	47	460.0	97.9	46
68	474.5*	47	466.4	98.3	46
72	472.4*	44	474.2	100.4	44
76	475.8*	40	476.7	100.2	44
80	478.3*	40	477.6	99.9	42
84	474.0*	39	469.3	99.0	34
88	472.5*	36	463.5	98.1	31
92	470.1*	32	450.2	95.8	26
96	455.9*	32	418.7*	91.8	23
100	440.0*	29	407.2*	92.5	14
104	428.0*	22	375.4*	87.7	8

・＜参考＞NTP（慢性毒性）、雌の 0.0875 mmol/L (0.54 mg/kg 体重/日) 投与群における、体重増加抑制について、原著の Table では 84 及び 92～104 週のみ有意差があるが、毒性所見として記載する。

Table 11

Weeks on Study	0 mM		0.0875 mM		
	Mean Wt.(g)	No. of Survivors	Mean Wt. (g)	Wt. (% of controls)	No. of Survivors
4	149.8*	48	146.9	98.1	48
8	176.8*	48	173.7	98.3	48
12	194.7*	48	190.2	97.7	48
16	205.4*	48	202.4	98.5	48
20	217.5*	48	212.9	97.9	48
24	226.6*	48	220.8	97.4	48
28	233.8*	48	228.0	97.5	48
32	239.9*	48	234.2	97.6	48
36	244.8*	48	239.0	97.6	48
40	249.8*	48	243.4	97.5	48
44	252.3*	48	248.3	98.4	48
48	256.7*	48	252.9	98.5	48
52	260.7*	48	255.2	97.9	48
56	268.0*	48	262.4	97.9	48
60	278.4*	48	271.4	97.5	48
64	289.6*	47	282.4	97.5	48
68	302.9*	47	293.0	96.7	48
72	313.4*	47	300.9	96.0	45
76	321.9*	47	309.2	96.1	43
80	328.7*	45	315.5	96.0	43
84	334.7*	43	319.3*	95.4	42
88	340.0*	42	325.4	95.7	39
92	344.6*	40	326.5*	94.8	37
96	345.0*	39	324.9*	94.2	35
100	347.1*	37	318.9*	91.9	31
104	347.2*	35	326.5*	94.0	27