

加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループにおける

審議結果について

1. 審議結果

食品安全委員会が平成 23 年 3 月に自ら食品健康影響評価を行う案件として決定した加熱時に生じるアクリルアミドについては、平成 28 年 2 月 1 日に開催された第 1 回加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ（座長：青木康展）において審議結果（案）が取りまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 加熱時に生じるアクリルアミドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案） についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 28 年 2 月 16 日（火）開催の食品安全委員会（第 595 回会合）の翌日の平成 28 年 2 月 17 日（水）から平成 28 年 3 月 17 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループの座長の指示のもと、必要に応じてワーキンググループを開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)
評価書

加熱時に生じるアクリルアミド

2016年2月

食品安全委員会

加熱時に生じるアクリルアミド

ワーキンググループ

目 次

	頁
<審議の経緯>.....	4
<食品安全委員会委員名簿>.....	4
<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>.....	5
<食品安全委員会加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ専門委員名簿>.....	6
要 約.....	7
I. 背景.....	9
II. 評価対象物質の概要.....	9
1. 起源・用途.....	9
2. 名称・分子式・分子量・構造式.....	9
3. 物理化学的性状.....	10
4. 分析方法.....	10
(1) 食品.....	10
(2) 大気.....	15
(3) 水.....	15
(4) アクリルアミド代謝物の測定.....	16
(5) アクリルアミド及びグリシドアミドの付加体の測定.....	16
5. 食品中での生成.....	17
(1) 食品からの発見の経緯.....	17
(2) 生成経路.....	17
(3) アクリルアミド生成の低減.....	20
6. 現行規制等.....	22
III. 安全性に係る知見の概要.....	23
1. 体内動態.....	23
(1) 吸収.....	23
(2) 分布.....	23
(3) 代謝.....	25
(4) 排泄.....	32
(5) PBPK モデル.....	33
(6) 体内動態のまとめ.....	36
2. 実験動物等における影響.....	37
(1) 急性毒性試験.....	37
(2) 亜急性毒性試験.....	37
(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	48

(4) 神経毒性試験	59
(5) 免疫毒性試験	62
(6) 生殖・発生毒性試験	62
(7) 発達神経毒性試験	70
(8) 遺伝毒性試験	78
(9) 実験動物等における影響のまとめ	107
3. ヒトにおける影響	108
(1) 経口ばく露（事故的なばく露）	108
(2) 吸入及び経皮ばく露（職業性ばく露）	108
(3) 経口ばく露（一般集団における疫学研究）	115
(4) FFQ とヘモグロビン付加体との相関	127
(5) ヒトにおける影響のまとめ	128
IV. ヒトにおけるばく露	129
1. 食品からのばく露	129
(1) 食品全般	129
(2) 米飯	136
(3) 茶類	137
(4) トースト	139
(5) 高温調理したじゃがいも	139
(6) 家庭調理における下炒めしたじゃがいも及びたまねぎ	139
2. 飲料水からのばく露	140
3. 環境中からのばく露	140
(1) 大気	140
(2) 水域	140
(3) 喫煙	141
(4) 職業上のばく露	141
4. ばく露量の推定	141
(1) 食事からのばく露量の推定	141
(2) バイオモニタリングデータ	144
V. 国際機関等の評価	148
1. 国際がん研究機関（IARC）	148
2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA）	149
3. 世界保健機関（WHO）	150
4. 米国環境保護庁（EPA）	151
5. カナダ保健省 Health Canada	153
6. 欧州	153
(1) 欧州食品科学委員会（SCF）	153

(2) 欧州食品安全機関 (EFSA)	154
(3) フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)	155
(4) ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR)	156
(5) オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)	156
(6) ベルギー連邦フードチェーン安全庁 (AFSCA)	157
(7) デンマーク工科大学 国立食品研究所 (DTU Food)	158
7. オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ)	159
8. 香港食品安全センター (CFS)	159
9. 日本	159
VI. 食品健康影響評価	160
1. 体内動態	160
2. 実験動物等における影響	161
3. ヒトにおける影響	162
4. ばく露	163
5. 用量反応評価 (BMD 法の適用)	163
6. MOE の算出	168
7. まとめと今後の課題	170
<別添 1>	171
<別添 2>	173
<別添 3>	175
<別添 4>	177
<別添 5>	180
<略号等>	183
<参照>	187

<審議の経緯>

2011年 3月31日	第376回食品安全委員会（「自ら評価」の決定）
2011年12月22日	第413回食品安全委員会（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
2014年 5月29日	第4回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
2014年 7月23日	第5回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
2014年10月 3日	第6回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
2016年 2月 1日	第1回加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ
2016年 2月16日	第595回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*1）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2015年6月30日まで)

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

*1：2011年1月13日から

(2015年7月1日から)

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

< 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)

青木康展*

圓藤吟史**

圓藤陽子

香山不二雄*

熊谷嘉人

渋谷 淳*

白井智之*

祖父江友孝*

田中亮太*

寺本敬子

遠山千春*

中室克彦

広瀬明彦*

増村健一

村田勝敬*

安井明美*

吉永 淳*

鰐淵英機**

* : 幹事会

* : 汚染物質部会

◆ : 2012年6月30日まで

(2013年9月30日まで)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

青木康展**

圓藤陽子*

香山不二雄

熊谷嘉人*

渋谷 淳*

白井智之

祖父江友孝*

田中亮太

寺本敬子*

遠山千春

中室克彦*

広瀬明彦

福島哲仁

増村健一*

村田勝敬**

安井明美*

吉永 淳

鰐淵英機**

* : 幹事会

* : 化学物質部会

(2015年9月30日まで)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

青木康展**

浅見真理*

圓藤陽子*

香山不二雄

川西 徹**

川村 孝**

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

祖父江友孝*

高橋 智

田中亮太**

野原恵子*

福島哲仁

増村健一*

村田勝敬

村山典恵*

吉田 充*

吉永 淳

吉成浩一*

鰐淵英機**

※：幹事会

*：化学物質部会

**：第2回から第6回化学物質部会

<食品安全委員会加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ
専門委員名簿>

(2015年10月1日から)

青木康展 (座長)

鰐淵英機 (座長代理)

浅見真理

今井俊夫

圓藤陽子

川西 徹

河原純子

川村 孝

熊谷嘉人

祖父江友孝

田中亮太

野原恵子

広瀬明彦

増村健一

村山典恵

吉田 充

吉成浩一

<第1回～第6回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

今井俊夫

広瀬明彦

<第1回加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ専門参考人>

渋谷 淳

鈴木規之

要 約

食品安全委員会において、自らの判断で食品健康影響評価を行う物質として、加熱時に生じるアクリルアミド (CAS No. 79-06-1) の食品健康影響評価を実施した。

国内外の科学的な研究論文及び国際機関等の評価書等を収集し、体内動態、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性、神経毒性、生殖・発生毒性、発達神経毒性並びに遺伝毒性の各種試験成績、疫学研究結果、ばく露データ等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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とされている。アクリルアミドは反応性の高い代謝物であるグリシドアミドへ代謝される経路と、グルタチオン抱合される経路の2つが存在し、いずれの代謝物も、更に代謝され、尿中に排泄されると考えられている。また、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と付加体を形成する。

げっ歯類を用いた試験において、発がん性以外の毒性については、神経毒性、雄の生殖毒性等の影響がみられている。

発がん性については、マウスではハーダー腺、乳腺、肺、前胃等で、またラットでは乳腺、甲状腺、精巣等で発がん頻度の有意な増加がみられている。遺伝毒性については、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の多くの試験で陽性であった。したがって、アクリルアミドは遺伝毒性を有する発がん物質であると判断した。

ヒトにおいて、ばく露量とがんの発生率との関連に一貫した傾向はみられていない。職業性ばく露で神経への影響がみられているが、経口摂取量との関係は不明である。一般住民を対象とした疫学研究及び職業性ばく露に関する研究の結果をアクリルアミドの定量評価に用いることは困難であると判断した。

日本人における食品からのアクリルアミド摂取量は、モンテカルロシミュレーションにより、中央値は 0.154 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 0.261 µg/kg 体重/日と推定された。また、点推定により、0.158 µg/kg 体重/日と推定された。さらに、2015年11月に公表された農林水産省の高温調理した野菜の新たなデータも加え、点推定を行った結果、0.240 µg/kg 体重/日であった。

非発がん影響の MOE について、ラットを用いた2年間飲水投与試験で認められた雄ラットの坐骨神経軸索変性に基づく BMDL₁₀ 0.43 mg/kg 体重/日を基準点として算出した。モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量の中央値を用いた場合の MOE は 2,792 であった。また、点推定によるアクリルアミド摂取量を用いた場合の MOE は 2,722 であり、野菜の新たなデータも加えた場合の MOE は 1,792 であった。

なお、モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量の 95 パーセンタイル値を用いた場合の MOE は 1,648 であった。

発がん影響の MOE について、マウスを用いた 2 年間飲水投与試験で認められた雄マウスのハーダー腺腫/腺癌に基づく $BMDL_{10}$ 0.17 mg/kg 体重/日及びラットを用いた 2 年間飲水投与試験で認められた雌ラットの乳腺線維腺腫に基づく $BMDL_{10}$ 0.30 mg/kg 体重/日を基準点として算出した。モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量の中央値を用いた場合の MOE は 1,104 (マウス) 及び 1,948 (ラット) であった。また、点推定によるアクリルアミド摂取量を用いた場合の MOE は 1,076 (マウス) 及び 1,899 (ラット) であり、野菜の新たなデータも加えた場合の MOE は 708 (マウス) 及び 1,250 (ラット) であった。

なお、モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量の 95 パーセンタイル値を用いた場合の MOE は 651 (マウス) 及び 1,149 (ラット) であった。

推定方法の違いにより、複数の MOE 値が得られたが、いずれの値に基づいても、日本人における食事由来のアクリルアミド摂取による非発がん影響について、一定のばく露マージンが確保されていることから極めてリスクは低いと判断した。また、発がん影響のリスクについては、疫学研究において、職業性ばく露等の高ばく露集団も含め、アクリルアミドばく露量とがんの発生率との関連に一貫した傾向はみられていないことから、ヒトにおける健康影響は明確ではないが、動物実験から求めた $BMDL_{10}$ と日本人の食品からのアクリルアミドの推定摂取量から算出したばく露マージンが十分ではないことから、公衆衛生上の観点から懸念がないとは言えないと判断した。

このため、ALARA (As Low As Reasonably Achievable) の原則に則り、引き続き合理的に達成可能な範囲で、できる限りアクリルアミドの低減に努める必要がある。

また、本評価におけるアクリルアミド摂取量の推定は、現時点で得られたデータに基づいたものであり、アクリルアミドは様々な加熱調理食品に含まれる可能性があることから、今後、アクリルアミドの食品中の含有実態データのさらなる蓄積が望まれる。

さらに、調理の方法を踏まえた包括的な食品摂取量データの蓄積、ヒトの生体試料 (血液、尿等) の収集・分析などを基盤とした、アクリルアミドを含む汚染物質の個人摂取量を正確に把握する方法の開発、及び我が国における生体試料を用いた発がん性の疫学研究の実施などによるリスク評価研究が必要である。

I. 背景

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。

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選定し、国民からの意見・情報の募集等を行った上で、食品安全委員会が決定している。

「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、情報収集を行った後、化学物質・汚染物質専門調査会において調査審議を行ってきた。平成27年10月1日、食品安全委員会に「加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ」が設置され、当該ワーキンググループにおいて調査審議を行うこととされた。

II. 評価対象物質の概要

1. 起源・用途

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、タバコの煙にも含まれる（JECFA 2011a）。

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る。ポリアクリルアミドの工業用途としては、紙力増強剤、土壌改良剤、接着剤、ダムやトンネル建設の充填剤、顔料・塗料、化粧品、石油回収剤等がある（環境省 2011、JECFA 2011a、内閣府食品安全委員会 2013、農林水産省 2015e）。

2. 名称・分子式・分子量・構造式

一般名 : アクリルアミド (別名: アクリル酸アミド)

IUPAC : <和名>2-プロペンアミド

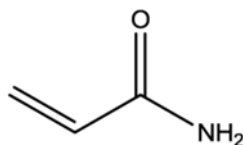
<英名>2-propenamide

CAS 登録 No. : 79-06-1

分子式 : C_3H_5NO

分子量 : 71.08

構造式 :



3. 物理化学的性状

- ・性状***：白色の結晶
- ・融点***：84.5 °C
- ・沸点：87 °C (0.267 kPa)、103 °C (0.667 kPa)、125 °C (3.33 kPa)
- ・蒸気圧***：0.9 Pa (25 °C)
- ・相対蒸気密度 (空気=1) ***：2.45
- ・引火点***：138 °C (密閉式)
- ・発火温度***：424 °C
- ・比重**：1.122 (30 °C)
- ・密度***：1.13 g/cm³
- ・水への溶解度***：204 g/100 mL (25°C) (非常によく溶ける)
- ・オクタール/水分配係数 (log Pow) ***：-0.78
- ・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されると推定される)
- ・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、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
- ・その他***：85 °C 以上の加熱又は光や酸化剤の影響下で激しく重合する。また、強塩基及び強酸化剤と反応する。

(IPCS 1999、*CERI 2002、**Merck Index 2013、***ICSC 2013)

4. 分析方法

(1) 食品

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クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) 及びガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS (MS)) が最も広範に使用されている (Wenzl et al. 2003、2006、2007、2009、Zhang et al. 2005、2009、Karasek et al. 2008)。

Mastovska and Lehotay (2006) は、食物試料のホモジネートを、ヘキサン、水、アセトニトリル、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便な溶媒抽出法及び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固相抽出法 (dispersive solid-phase extraction (SPE)) によって精製し、この最終抽出物を、LC/MS/MS 又は GC/MS により分析する。

液体クロマトグラフ (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、ガスクロマトグラフ (GC) をベースにした分析法では、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。内部標準物質として同位体標識アクリ

ルアミドを用いる同位体希釈法は一般的に、LC/MS/MS 法におけるイオン抑制 (ion suppression) を補正するため、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必要とされる (JECFA 2011b)。

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 (吉田ら 2002)、サンプリングに問題が少なく GC/MS の感度が十分であれば、5 g 以下まで試料を減らしても分析値が得られるようになった (図 2-1)。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 法がある。すなわち、試料にアクリルアミド同位体 (アクリルアミド-d₃) を加え、ホモジナイズし、C18 及び陽・陰イオン交換固相抽出カートリッジを用いて溶出する。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 (農林水産省 2008)。

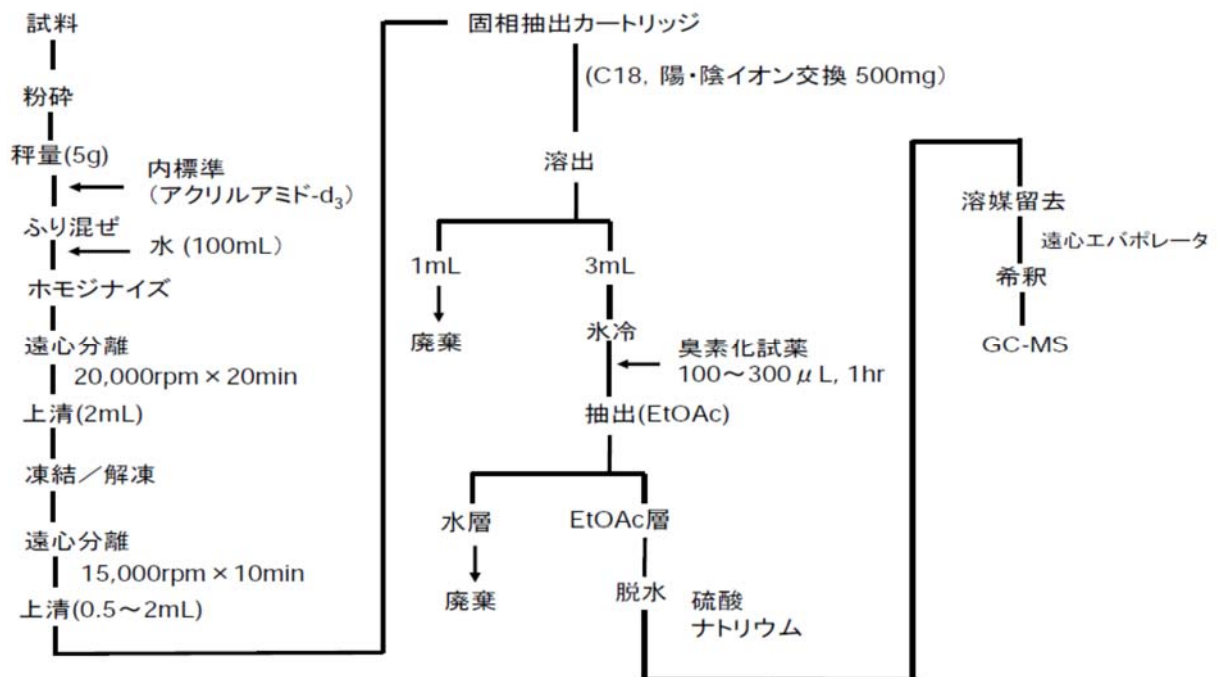


図 2-1 多検体アクリルアミド分析法 (農林水産省 2008)

①GC/MS (/MS) 法

GC をベースにした分析法では、一般に臭化水素酸及び飽和臭素溶液を用いてアクリルアミドの誘導体化が行われる (JECFA 2011b)。Castle and Eriksson (2005) は、アクリルアミドの誘導体化をした場合又はしない場合の GC/MS 法について、系統的にレビューしている。最近では、誘導体化は、酸性の溶媒中で臭素酸カリウム及び臭化カリ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、反応は 30 分ほど低温で行う方法が再現性はよい (Zhang et al.

2006)。また、Yamazakiら(2012)は、臭素化試薬の代わりにキサントヒドロールを用いて誘導体化を行う方法を開発している。著者らは、この方法は臭素化法と比較して検出が容易であり、直線性、精度及び真度が優れていると報告している。

誘導体化しない場合でも、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重な注意が必要である (Dunovská et al. 2006)。

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共に検出される可能性があり、アクリルアミド分析値を実際よりも高くする原因となる。しかし、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、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 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、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あると報告されている (Biedermann and Grob 2008)。

②LC/MS/MS 法

JECFA (2011b) によれば、LC/MS/MS 法は、原則として Rosén and Hellenäs (2002) によって発表された方法に基づいており、さらに、様々な改良法が報告されている (Zhang et al. 2005、Wenzl et al. 2007)。確立している方法の多くは、イオン化にエレクトロスプレーイオン化 (ESI) を用いているが、Marín ら (2006) は、ESI の代わりに、Ion Sabre 大気圧化学イオン化 (Ion Sabre atmospheric-pressure chemical ionization (APCI)) を推奨している。この方法により、アクリルアミドの検出限界 (LOD) を $0.03 \mu\text{g/L}$ に改善し、ESI と比較して基質の影響をより小さくすることに成功している。

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。通常の LC/MS/MS と比較すると、UPLC/MS/MS 法は、測定時間がわずか 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 (Zhang et al. 2007)。さらに、UPLC カラムに用いられている複合粒子 (hybrid particles) は、従来の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 充填剤と比較すると、特異的な選択性を示し、また、 $1.7 \mu\text{m}$ サイズの粒子を 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ラフィー分析を可能にし、測定感度、速度及び分解能 (resolution) が向上するとされている (Churchwell et al. 2005)。

③スクリーニング法

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、酵素標識免疫測定法 (ELISA) や、遺伝子操作等の生物学的手法が検討されてきた (JECFA 2011b)。

Quan ら (2011) は、アクリルアミドの構造類似体である *N*-アクリルオキシサクシンイミド (*N*-acryloxysuccinimide) をハプテンとして結合したスカシガイヘモシアニン (keyhole limpet hemocyanin) でウサギを免疫し、得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 (ECL) -ELISA 法を検討した。最適化された ECL-ELISA 系では、50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) は 60.6 ng/mL、直線的な検出範囲は 26.3~221.1 ng/mL であり、LOD 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 法を使用して得られた結果と、良好な相関関係を示した。

高橋ら (2010、2012) は、3-[(2-carbamoyl)ethyl]thio] benzoic acid (3-CTBA) をハ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 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 (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た。この方法によるアクリルアミドの分析結果と液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) 及び GC/MS 法での分析結果との相関は R²=0.98~0.99 と良好で、180~12,000 µg/kg の食品中のアクリルアミドを測定できた。また、この方法に基づいたアクリルアミドの検出キットが、2011 年より市販されている (森永生科学研究所 2011)。

また、一般的な食品、例えば、抹茶、インスタントコーヒー、トマトジュース及びスポーツ飲料粉末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 (MJCU017) が開発されている (Hasegawa et al. 2007)。このような試験法の精度や感度については更に最適化の必要があり、分析結果は他の確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)。

④分析法の妥当性確認

ベーカリー製品 (クリスピーブレッド (crispbreads)、ビスケット) 及びじゃがいも製品 (ポテトチップス) 中のアクリルアミド分析に関する GC/MS 及び LC/MS/MS 分析手法 (それぞれ 1 手法ずつ) について、妥当性確認のための欧州研究室間調査が実施された。測定対象におけるアクリルアミドの濃度範囲は、約 20~9,000 µg/kg であった。LC/MS/MS 法は、GC/MS 法と比較してより優れた性能を示し、目的に適っていると考えられた (Wenzl et al. 2006)。さらに炒ったコーヒー中のアクリルアミドを LC/MS/MS 法で分析する方法の妥当性確認が共同試験で行われた。この方法における性能パラメータは、国際的に認められた基準を満たしていた (Wenzl et al. 2009)。

⑤前処理等における留意点

JECFA (2011b) によれば、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、短時間又は低温での処理では抽出が不完全となることがある (Pettersson et al. 2006)。また、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及び実験機器の汚染は、分析値に誤差を生じる原因となる (Hoenicke et al. 2004、Fohgelberg et al. 2005)。

アクリルアミドは水と共沸するので、水溶液を濃縮する場合は完全に乾固させないようにする。そのための保持剤としてオリーブオイル等を用いることができる (Rufián-Henares and Morales 2006)。また、濃縮時の回収率低下の補正のためにも、同位体標識した内部標準物質の添加は有効であり、この同位体希釈法を使って、ロータリーエバポレータを用いた共沸によって 50ml の水溶液を濃縮して分析する方法も報告されている (Chu and Metcalfe 2007)。また、高 pH 抽出により食物基質の構造が変化し、よりアクリルアミドが放出されると報告されたが (Eriksson and Karlsson 2006)、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によるものであったことが示されている (Goldmann et al. 2006、Perez Locas and Yaylayan 2008)。

⑥その他の技術

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 0.5~100 ppm ($\mu\text{g}/\text{mL}$) で、相関係数は 0.999 であった。定量限界 (LOQ) 及び回収率は、それぞれ 0.5 ppm 及び $106 \pm 8\%$ であった。

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) 媒介レーザー誘起蛍光検出器 (laser induced fluorescence (LIF) detection method) 付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 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 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、アクリルアミドの直線定量範囲は 1.0~100 mg/kg、LOD (S/N=2) は 0.1 mg/kg であった。また、本法を用いた際の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 < 5.7% で、90~95% (n=3) であった。

Garabagiu and Mihailescu (2011) は、アクリルアミドがヘモグロビン付加体を形成する性質を利用して、アクリルアミドを測定するためのヘモグロビン-金ナノ粒子-酸化インジウムスズ-ガラス (hemoglobin-gold-nanoparticles-ITO 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ている。

(2) 大気

LC/MS による分析法が知られている。大気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)) で分析することで、検出下限 6.7 ng/m^3 及び定量下限 17 ng/m^3 で大気試料中のアクリルアミドの定量分析が可能である。環境大気に 30 ng のアクリルアミドを添加した添加回収試験の結果は 91% であり、回収率、変動係数ともに良好であった (環境省 2011)。

また、Zangrando ら (2012) は、三連四重極質量分析計を装備した HPLC を使用したアクリルアミドの分析 (ESI-positive、定量イオン m/z 72.00/54.90) を実施している。野外大気の粒子状エアロゾル中のアクリルアミドの測定では、LOD は 0.4 pg/m^3 (注入量 173 pg)、再現性は 8% (アクリルアミド標準スパイクの清浄石英繊維フィルターを用いた 5 回連続測定の相対標準偏差)、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。

(3) 水

水の分析においては、誘導体化-GC/MS 法と固相抽出-LC/MS 法が日本水道協会の上水試験方法 (2011) に記載されている。

誘導体化-GC/MS 法では、臭素イオンの存在下で臭素酸カリウムを用いてアクリ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、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。本法の定量下限値は、検水量 100 mL のときアクリルアミドとして $0.2 \mu\text{g/L}$ である。

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、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、負イオン測定モードの ESI 法) で測定し、アクリルアミド濃度を求める方法である。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。本法の定量下限値は、検水量 500 mL のときアクリルアミドとして $0.004 \mu\text{g/L}$ である。

Lucentini ら (2009) も同様の方法について、LC/MS/MS を用いて検討を行っており、 $0.02 \mu\text{g/L}$ を LOD、 $0.1 \mu\text{g/L}$ を LOQ としている。

(4) アクリルアミド代謝物の測定

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 (OH-PA) を、GC/MS で測定している。尿中の OH-PA を正確に定量するため、固相物質上でのストリッピング (stripping)、凍結乾燥、シリル化及び再抽出からなる多段階過程の後に GC/MS 分析を行う方法が開発された。本法の LOD は 1 µg/L であり、一般的なヒトの尿サンプルの OH-PA を定量するに十分な感度を有していた。この方法で一般的な 30 人の尿サンプルを測定した。すべてのサンプルにおける OH-PA 濃度は 6.8~109.4 µg/L (中央値 49.7 µg/L) であり、喫煙者及び非喫煙者の間に差はなかった。この OH-PA 濃度は、グリシドアミドを経由するアクリルアミド代謝物から推定される濃度よりも、およそ 10 倍高い値であった。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、アクリルアミド又はグリシドアミド以外の原因を検討する必要性があるとしている。

Motwani and Törnqvist (2011) は、アクリルアミドのエポキシ性代謝物のグリシドアミドを測定するために、コバラミン (I) (Cbl (I)) トラップ法を用いた 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) が用いられた。Cbl (I) は、標準的な求核試薬よりも 10⁵ 倍早く、エポキシドのような親電子性の分子種と反応する。Cbl (I) によってグリシドアミドが捕捉されるとアルキルコバラミン (GA-Cbl) が形成されるので、この化合物をポジティブイオンモードの ESI を用いた 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 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。

(5) アクリルアミド及びグリシドアミドの付加体の測定

Feng and Lu (2011) は、四重極-飛行時間型 (Q-TOF : quadruple time-of-flight) MS と組み合わせたナノ液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リシドアミドの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要なヒト血漿はわずか 10 µL であった。著者らは、本法を用いてアクリルアミド及び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。

5. 食品中での生成

(1) 食品からの発見の経緯

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。2002 年、スウェーデン政府は、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ている (NFA 2002、内閣府食品安全委員会 2013、農林水産省 2015b)。

(2) 生成経路

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、ブドウ糖等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。ゆでることで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される。

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。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。ベーカリー製品で使用する膨張剤に炭酸水素アンモニウムを使用することで、有意にアクリルアミド生成が増加するという報告もある。

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により生成した 3-アミノプロピオンアミド (3-APA) が脱アミノ反応する経路等が推定されている。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、生成経路の解明は重要な課題となっている (JECFA 2006 a、農林水産省 2015c)。

①アスパラギンと還元糖のメイラード反応による生成

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）（農林水産省 2013）。

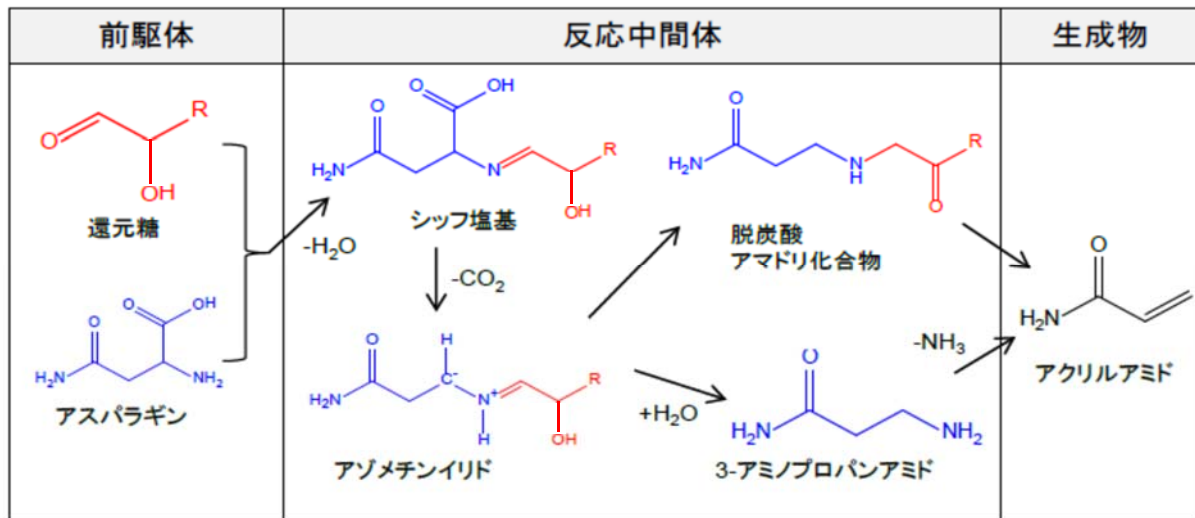


図 2-2 食品中のアクリルアミドの主な生成経路（農林水産省 2013 を改変）

②油の分解産物からの生成

植物油の脂肪酸組成の違い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 et al. 2003、Yasuhara et al. 2003、Rüdiger 2004、Ehling et al. 2005）。

アクリル酸がアンモニア存在下で加熱されることでアクリルアミドが生ずることが示されていたが（Yasuhara et al. 2003）、Mestdagh ら（2005）は酸化反応しないパラフィンと植物油を比較してもアクリルアミド生成量に差がみられなかったことから、この結果を確認することができなかった。JECFA（2011b）は、加熱時間を 170°C で 30 分の代わりに 7 分で行ったことが原因であろうとしている。

Mestdagh ら（2005）は複数の油の分解産物を調べたが、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、アクリルアミド生成量が有意に増加したことを示した。この結果から、著者らは、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ってアクリルアミドが生成される可能性が考えられたが、還元糖の存在下ではアクリルアミド生成へのアクロレインの寄与は無視できると考えられることから、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（Mestdagh et al. 2008）。

③3-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いて、アクリルアミド生成量よりも相対的に高い量の 3-APA が一過性の中間体として検出されている (Granvogl and Schieberle 2007)。

3-APA は、生のじゃがいも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される効率は、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、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 (2011b) 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されている。

また、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、乾燥及び湿潤下のいずれにおいても、*N*-(D-glucos-1-yl)-3'-aminopropionamide が最も効率的にアクリルアミドに変換されることが示されている (Perez Locas and Yaylayan 2008)。JECFA (2011b) 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、本研究の結果を食品で確認する必要があるとしている。

④小麦グルテンからの生成

電子環状ドミノ反応 (electrocyclic domino reaction) を介したアラニン含有タンパク質の熱分解によるアクリルアミド及び桂皮酸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。還元糖及びアスパラギンが含まれないグルテンをパン生地試料 (dough samples) に添加した場合、アクリルアミド生成が 20%増加したが (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研究結果 (Levine and Smith 2005) と対照的であった。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おらず、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等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、脱炭酸アマドリ生成物(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(pH12)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(Eriksson and Karlsson 2006、Goldmann et al. 2006)、JECFA (2011b) は、その原因をこのアクリルアミド生成メカニズムによって説明できる可能性があるとしている。なお、このアルカリ抽出法によって食餌中のアクリルアミド量を測定しても、体内に負荷されるアクリルアミド量の評価とはなっていないことが、動物実験において示されている(Vikström et al. 2008)。

Rydberg ら(2003) は、じゃがいもをタンパク質が多く含まれる食品とともに加熱すると、じゃがいも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-NH₂ 基と反応するためかもしれないとしている。また、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)。

(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(Codex)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、じゃがいも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。

また、実施規範において、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減らす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)。アスパラギナーゼの利用は、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であるとしている（JECFA 2011b）。

ECは2007～2009年に行われた食品中のアクリルアミド濃度のモニタリング調査結果から、品目ごとの指標値（indicative value）を算出し、EU加盟国に対して指標値を超える製品があった場合、その製造及び加工方法について調査するよう勧告している（EC 2011）。この2011年の勧告は2013年に改定され、指標値も2012年までの調査結果をもとに改定されている（EC 2013）。

欧州食品・飲料工業連盟（CIAA（2011年にFood Drink Europeに改名））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、2014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 2014）。

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、厚生労働省は2014年11月17日、*Aspergillus niger* ASP-72株を用いて生産されたアスパラギナーゼを食品添加物として指定した（厚生労働省 2014）。

Aspergillus oryzae NZYM-SP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、厚生労働省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、2015年12月8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（食品安全委員会 2015a）。

②低減対策のばく露に対する効果

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¹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

¹ 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1,000 µg/kgを超える場合は、1,000 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1,000 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。

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、顕著な傾向がみられない食品群もあるとしている (BVL 2010、内閣府食品安全委員会 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)。

農林水産省は 2015 年、低減の取組状況を確認するために行った調査の結果を報告している。ポテトスナックのアクリルアミド濃度の平均値は、2006、2007 年では 1.1 mg/kg であり、2015 年では 0.57 mg/kg であった。フライドポテトのアクリルアミド濃度の平均値は、2007 年では 0.41 mg/kg であり、2015 年では 0.27 mg/kg であった (農林水産省 2015d)。

JECFA (2011b) は、アクリルアミド濃度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濃度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。

6. 現行規制等

我が国における法令の規制値等

- ・ 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律：第一種指定化学物質
- ・ 消防法：貯蔵等の届出を要する物質
- ・ 毒物及び劇物取締法：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
- ・ 海洋汚染等及び海洋災害の防止に関する法律：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)
- ・ 航空法：毒物 (水溶液、固体)
- ・ 水道法* 要検討項目目標値 (mg/L) : 0.0005

(NITE 2007、*厚生労働省 2015a)

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

Fischer344ラット (F344ラット) (雌雄、各群6~7匹) にアクリルアミド (0.1 mg/kg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 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)。

(2) 分布

①全身への分布

雄のSwiss-Websterマウス (SWマウス) 及び妊娠13.5日及び17.5日の雌マウスに¹⁴C-アクリルアミド (116~121mg/kg 体重) を強制単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーで分析した結果、消化管、肝臓、膵臓、精巣、脳、胆嚢内容物、口腔、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、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日の胎児には母動物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られた (Marlowe et al. 1986)。

雄のF344ラットに¹⁴C-アクリルアミド (0.05、30 mg/kg 体重/日) を13日間経口投与した試験では、組織中のアクリルアミド濃度は、アクリルアミドのヘモグロビン付加体又はグリシドアミドのヘモグロビン付加体の生成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。高投与量群での平均濃度 (¹⁴C-アクリルアミド当量/g 組織) は、赤血球で383.7 µg/g、肝臓で87.74 µg/g、腎臓で70.43 µg/g、精巣上体で70.60 µg/g、精巣で67.14 µg/g、坐骨神経で54.00 µg/g、脳で53.52 µg/g、皮膚で39.11 µg/g、血漿中で16.45 µg/g であった。一方、低投与量群での赤血球中の平均濃度は1.26 µg/g (総回収量の約 61%) であり、他の組織での濃度は 0.07~0.13 µg/g であった (Ramsey et al. 1984; ATSDR 2012より引用)。

F344ラット (雌雄、各群6~7匹) にアクリルアミド (0.1 mg/kg 体重) を単回強制経口投与したところ、投与1~2時間後に血清中のアクリルアミド濃度は最大 (雄で0.45 µM及び雌で1.2 µM) となり、雌で2.7倍高かった (Doerge et al. 2005b)。

Sprague Dawleyラット (SDラット) (雄、5~7匹) に¹⁴C-アクリルアミド (50 mg/kg 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、38分後には最大血漿中濃度 (46.56 µg/mL) に到達した。投与28時間後の脳、甲状腺、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%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及び0.19%と投与28時間後より低下したが比較的高かった。Kadryらは、これらの結果から、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している (Kadry et al. 1999)。

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 (アクリルアミド含有量1,000 µg) を摂取した母親 (33歳) 及び市販のポテトチップス (アクリルアミド含有量800 µg) を摂取した母親 (24歳) において、4時間後にそれぞれ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)。

②胎盤通過

妊娠13.5日及び17.5日のSWマウスに¹⁴C-アクリルアミド (116~121 mg/kg 体重) 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、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ている (Marlowe et al. 1986, NITE 2007)。

F344ラット (雌、各群48~58匹) にアクリルアミド (0.1、0.3、1.0、5.0 mg/kg 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)。

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、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ヘモグロビン付加体濃度はそれぞれ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た新生児のヘモグロビン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。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)。

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、母体側の濃度 ($483.8 \sim 897.3 \text{ ng/mL}$) に対する胎児側の濃度 ($27.26 \sim 187.0 \text{ ng/mL}$) が $5.5 \sim 23.2\%$ 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 (Sörgel et al. 2002)。

(3) 代謝

アクリルアミドの代謝経路を図3-1に示す。

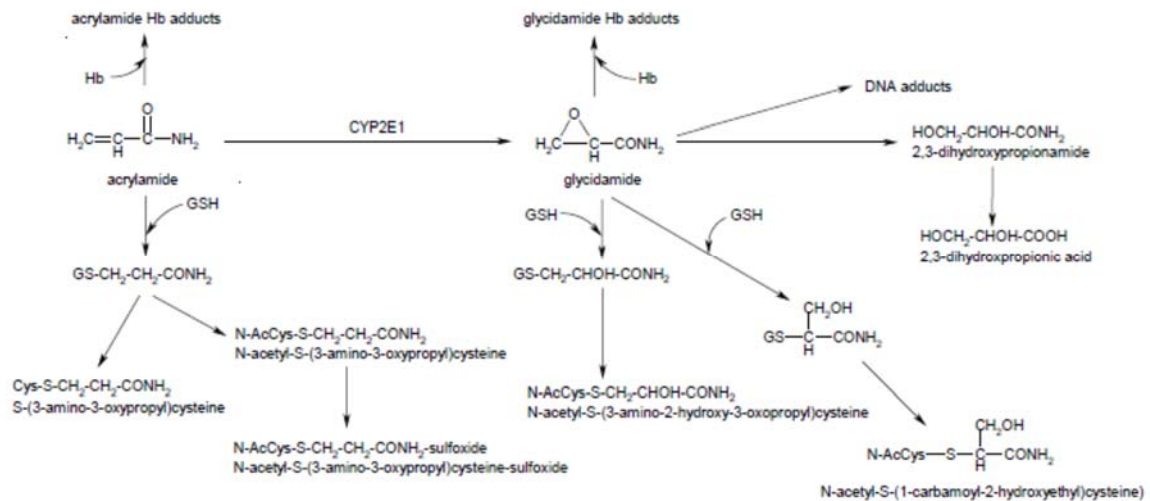


図3-1 アクリルアミドの代謝経路図

GSH = 還元型グルタチオン、Hb = ヘモグロビン、N-AcCys = N-acetylcysteine (ATSDR 2012)

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) により、グルタチオン抱合体へと代謝され、更に *N*-アセチル-S-(3-アミノ-3-オキシプロピル)システイン (AAMA) 又は *S*-(3-アミノ-3-オキシプロピル)システ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-オキシプロピル)システイン (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ンアミド及び

2,3-ジヒドロキシプロピオン酸を形成する (Sumner et al. 1992、1999)。アクリルアミドは、ヘモグロビン又はDNA等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 (Bergmark et al. 1993、Segerbäck et al. 1995、Solomon et al. 1985)。

また、ヒトでは、ラットではみられない*N*-アセチル-*S* (2-カルバモイルエチル) -*L*-システイン-スルホキシドが検出されている (Kopp and Dekant 2009)。

①グリシドアミドの生成

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 (各群3~5匹) 及びCYP2E1欠損マウス (各群3~5匹) では、投与6時間後のアクリ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、33.0 μ M、CYP2E1欠損マウスではそれぞれ115、1.7 μ Mであった。また、野生型マウスと比較して、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。Ghanayem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 (Ghanayem et al. 2005a)。

SDラット (雄、各群3匹) にアクリルアミド (0.5、1.0、5.0、10.0、50.0、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%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、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 al. 1991)。

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29.8 \pm 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った。Doroshenko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るとしている (Doroshenko et al. 2009)。

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 (中央値: 0.35 pmol/mgミクロソームタンパク質) 及び第3三半期の胎児 (妊娠187日目以降) の12/15例 (中央値: 6.7 pmol/mgミクロソームタンパク質) から検出可能なCYP2E1が認められた。新生児のCYP2E1 (中央値: 8.8 pmol/mgミクロソームタンパク質) は出生後31~90日の乳児のCYP2E1 (中央値: 23.8 pmol/mgミクロソームタンパク質) より低く、出生後31~90日の乳児のCYP2E1は、出生後91日~18歳のCYP2E1 (中央値: 41.4 pmol/mgミクロソームタンパク質) より低かった。Johnsrudらは、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、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. 2003)。

②グルタチオン抱合

F344ラット (雄、各群3匹) に¹⁴C-アクリルアミド (1.0、10、100 mg/kg 体重) 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%だったことから、Miller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合によると考えられたとしている (Miller et al. 1982)。

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) を対象として、¹³C-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*-酸化物 (*S*-oxide) として排出された。Fennellらは、ヒトでの主要な代謝経路が直接的なグルタチオン抱合による*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 (Fennell et al. 2005)。

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 (*d*₃-AA) (13 µg/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加相 (phase) が、AAMAでは18時間持続し、そのうち、8~18時間までは広いプラトーを示した。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18~26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。また、GAMA/AAMAの尿中比率は0.1であり、Sumnerら（1992）でのラットの値（0.2）及びマウスの値（0.5）と比較して低かった（Boettcher et al. 2006a）。

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、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、20～62歳、中央値38歳）において、AAMAの中央値がそれぞれ127、29 µg/L、GAMAの中央値がそれぞれ19、5 µg/Lであった。GAMA/AAMA比は喫煙者で0.15、非喫煙者で0.22であった（Boettcher et al. 2005）。

健全な非喫煙者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（平均値203 µg/L）より大幅に減少し（平均値11 µg/L）、Boettcherら（2005）の非喫煙者の中央値（34 µg/L）以下のレベルであった（Boettcher et al. 2006b）。

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、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 µg/L、GAMAではそれぞれ13.4及び55.9 µg/Lであった。フライドポテト、ポテトチップス及び様々な揚げたポテト製品、他の揚げ物類並びにビスケットについて、週に3回以上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回以上摂取する子どもの値が高かった（ $P=0.003$ 、 0.004 ）。受動喫煙の影響はみられなかった。また、クリーム、シャンプー、ボディローション等のケア製品の使用においても尿中のAAMA及びGAMA濃度との関連がみられないことが示された。子どものGAMA/AAMA比は0.4であり、Boettcherら（2005）での成人で観察された値（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Johnsrudら（2003）の結果と異なるが、Neafseyら（2009）には、CYP2E1には4～20倍の個体差があると記載されている。

③付加体形成

a. ヘモグロビン付加体

Wistarラット（雌、各群6匹）にアクリルアミド（25、100 mg/kg 体重）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（雌雄、各群6匹）にアクリルアミド（25、100 mg/kg 体重）を水溶液として強制

単回経口投与、また月齢の異なるWistarラット（雌、各群6匹）にアクリルアミド（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 mg/kg 体重投与で3.53倍、100 mg/kg 体重投与で2.55倍）。また、14か月齢のラットと比較して1.5か月齢のラットのヘモグロビン付加体濃度が30.1%高かった。Sánchezらは、こ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依存することが示唆されたとしている（Sánchez et al. 2008）。

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/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、母動物及び児動物の血中アクリルアミド濃度及びア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又はそれ以下であった（Takahashi et al. 2009）。

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）を含有したポテトチップスを含んだ飼料又は同用量のアクリルアミド水溶液として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、飼料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回の平均値（範囲）、0.8 µg/kg 体重/日投与：食事14（11～15） pmol/g グロビン、水溶液18（13～24） pmol/g グロビン、8 µg/kg 体重/日：食事126（47～175） pmol/g グロビン、水溶液113（31～191） pmol/g グロビン）、両投与方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ミド摂取量には直接的な比例関係があった（Aureli et al. 2007）。

ヒトでの知見としては、成人男性18名（26～68歳）に¹³C-アクリルアミド（0.5、1.0、3.0 mg/kg 体重、各群6名）を単回経口投与したところ、アクリルアミドのヘモグロビン付加体形成量は各投与群でそれぞれ86.4、73.4、64.2 nmol/g グロビン /mmol AA/kgであった。グリシドアミドのヘモグロビン付加体形成量は、各投与群でそれぞれ31.2、27.6、27.8 nmol/g グロビン /mmol AA/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体形成に直線的な用量反応性が観察されたことから、Fennellらは0.5～3 mg/kg 体重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ことが示唆されたとしている（Fennell et al. 2005）。

Vikström ら (2011) は、食物を経由するアクリルアミドばく露による発がんリ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)) 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 $\mu\text{g AA/kg}$ 体重/日となるよう 4 日間与えた高摂取群、又は 2.5 $\mu\text{g AA/kg}$ 体重/日となるよう一か月間与えた中間摂取群から、ばく露の前後で提供された血液サンプルについて、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濃度が測定された。そして、*in vitro* で測定されたヘモグロビン付加体形成の反応速度定数を用いて、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リシドアミドのヘモグロビン付加体濃度は、増強した摂取期間の後ではおよそ 2 倍に増加した。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/ $\mu\text{g AA/kg}$ 体重、グリシドアミドに関しては 49 及び 21 nM 時間/ $\mu\text{g AA/kg}$ 体重であった。

b. DNA 付加体

(C3H \times 101) F₁ 及び (C3H \times BL10) F₁マウス (雄、4匹) に¹⁴C-アクリルアミド (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付加体が形成された。付加体濃度は、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。Segaらは、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と結合する量は少ないことが示唆されたとしている (Sega et al. 1990)。

¹⁴C-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 (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、この付加体の肝臓での濃度はそれぞれ23~30 pmol/mg DNA及び22~32 pmol/mg DNAであった (Segeberäck et al. 1995)。

B6C3F₁マウス (雌雄、各群3匹) にアクリルアミド (0.1 mg/kg 体重) 及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付加体が形成されたが、グリシドアミド投与の方がアクリルアミド投与より約40%多く付加体を形成することが報告されている (Doerge et al. 2005a)。

また、F344ラット (雌雄、各群6~7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ド投与の方が約2倍多くDNA付加体を形成

したが、雌では差はみられなかった。肝臓での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。Doergeらは、ア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から、食品からのアクリルアミドばく露量が低くなるにつれて、アクリルアミドの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 (Doerge et al. 2005b)。

B6C3F1マウス (雌雄、各群3~4匹) 及びF344ラット (雌雄、各群3~4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、雄ラットでは14日目をピークとしてそれ以降減少した。アデニン付加体は、マウスで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)。

④種差

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れている (NITE 2007)。

F344ラット (雄、4匹) 及びB6C3F1マウス (雄、4匹) に¹³C-アクリルアミド (50 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率はマウスの方が高いと推定された (Sumner et al. 2003)。

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

また、上述のFennellら (2005) は、成人男性18名 (26~68歳) に¹³C-アクリルアミド (3.0 mg/kg 体重、各群6名) を単回経口投与した試験と、雄のF344ラットに¹³C-アクリルアミド (3.0 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ミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体形成量は、それぞれラットよりも2.7及び1.4倍高い結果であったとしている。また、グリシドアミドとアクリルアミドのヘモグロビン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。

(4) 排泄

B6C3F1マウス（雌雄、各群3匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg 体重）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時間であった（Doerge et al. 2005a）。

F344ラット（雌雄、各群6～7匹）に同様の試験を行ったところ、ア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時間、混餌投与では雄3.0、雌3.9時間であった（Doerge et al. 2005b）。

B6C3F1マウス（雌雄、各群4匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg 体重）を強制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%、雌0.1～1%、グリシドアミドが雄16～18%、雌12～28%、AAMAが雄5～9%、雌5～7%、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%、グリシドアミドが雄19～49%、雌13～21%、AAMAが雄20～31%、雌6～10%、GAMA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れなかったが、混餌投与においては雄で高かった。F344ラット（雌雄、各群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%、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%、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4～14%、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、これら代謝物の尿中排泄量に雌雄の差はみられなかった（Doerge et al. 2007）。

F344ラット（雄、各群3匹）に¹⁴C-アクリルアミド（1.0、10、100 mg/kg 体重）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、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、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）。

SDラット（雄、5～7匹）に¹⁴C-アクリルアミド（50 mg/kg 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、血中に長時間留まることが観察された（Kadry et al. 1999）。

胆管にカニューレを挿入したF344ラット（雄、3匹）に¹⁴C-アクリルアミド（10 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。このことからMiller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（Miller et al. 1982）。ヒトでの知見としては、男性18名（26～68歳）に¹³C-アクリルアミド（0.5、1.0、3.0 mg/kg 体重、各群6名）を単回経口投与したところ、24時間までに尿中から投与量の40～50%が回収された。アクリルアミドの経口投与に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）。

健全なボランティア 6名（男性 3名、女性 3名、平均年齢 26.6±5.6 歳）に 0.94 mg 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されなかったが、72 時間までに尿中から回収された未変化体のアクリルアミド、AAMA 及び GAMA はそれぞれ摂取量の 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 の比率は 0.12±0.02 であった（Fuhr et al. 2006）。

（5）PBPK モデル

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ばく露を推定することを目的とした、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デル（PBPKモデル）がKirmanら（2003）、Walkerら（2007）、Youngら（2007）及びSweeneyら（2010）によって報告されており、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ばく露量の比較が可能となった（JECFA 2011b）。

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）への分布がモデル化されている（図3-2）。アクリルアミドの代謝は、肝臓で起こり、グリシドアミドを生成する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-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、

特定の化学的特性を用いた既存のアルゴリズムに基づき推定された。グリシドアミドの組織分配係数は、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るシアノエチレンオキシド）に由来する比例定数3.2を乗じて推定された。

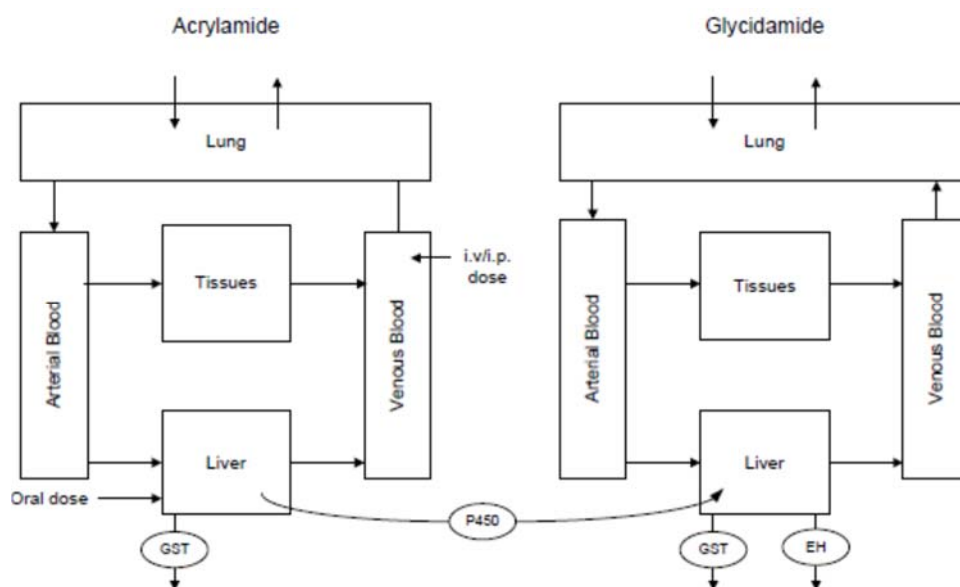


図3-2 アクリルアミド及びグリシドアミドの生理学的PBPKモデル
EH = エポキシド加水分解酵素、i.p. = 腹腔内投与、i.v. = 静脈注射
(Kirman et al. 2003、ATSDR 2012)

Walker ら (2007) のモデルにおいては、Kirmanら (2003) のモデルパラメータのいくつかの不確実性が、ラットのヘモグロビン付加体のデータ (Fennell et al. 2003)、ヒトのヘモグロビン付加体データを用いた成人への外挿 (Fennell et al. 2004、2005) に基づき改良された。ライフステージの特異性をパラメータとし、子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、エポキシド加水分解酵素) に関して利用可能な情報を組み込んでいる。ラット及びヒトに適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。また、CYP2E1及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、子どもと大人にアクリルアミド及びグリシドアミドの体内ばく露量の違いがあることが示唆され、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おいてより顕著であると考えられたとしている。

このモデルは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 (JECFA 2011b)。

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、PostNatalと呼ばれるPBPK/PD (pharmacodynamic) モデル化ソフトウェアプログラムとしてFDAの国立毒性研究センター (NCTR : National Center for Toxicological Research) によって開発された (図3-3)。4種のPBPKユニットが一つ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。それぞれのユニットは、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、ラットの血清及び血漿中のアクリルアミド及びグリシドアミド濃度、DNA付加体及びヘモグロビン付加体濃度、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活用されている。

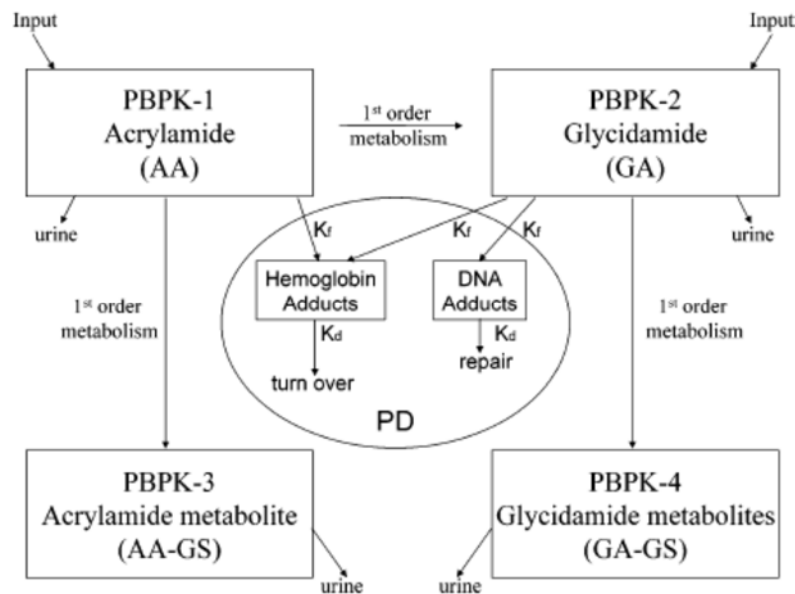


図3-3 アクリルアミド及びグリシドアミドのPBPK/PDモデル (Young et al. 2007、JECFA 2011b)

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し、改良してヒトに拡大された。このモデル化には、Youngら (2007) と Walker ら (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 (2011b) は、アクリルアミドの評価に当たり、Sweeneyら (2010) のモデル、Youngら (2007) のモデル、Walkerら (2007) のモデルによるラット及びヒトのアクリルアミド及びグリシドアミドの体内ばく露量に関する出力データを比較している。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AUCは2.4及び1.1 $\mu\text{mol/L}\times\text{時間}$ (hour) であり、Doergeら (2005b) の強制経口投与試験で測定された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 $\mu\text{mol/L}\times\text{時間}$ 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ばく露量からヒトの内部ばく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 (2007) の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、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ばく露の過剰発がんリスクを算出している。また、Tardiffら (2010) は、Sweeneyら (2010) のモデルを用いてラットの発がん性試験から10%ベンチマークドーズ²信頼下限値 (BMDL₁₀) 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それぞれのばく露マージン³ (MOE) を算出している。

(6) 体内動態のまとめ

アクリルアミドは、ヒトへの投与試験における尿中代謝物量から、24時間までに少なくとも投与量の40%~50%が吸収されたと考えられる。

アクリルアミドは、マウスでは、消化管、肝臓、膵臓、精巣、脳、胆嚢内容物、口腔、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

² BMD (ベンチマークドーズ) Benchmark Dose : BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit) を算出する方法。動物実験から得られる「用量-反応レベル」のグラフにおいて、有意な影響があるとされる反応レベル (BMR : Benchmark Response、通常発生毒性で5%、一般毒性で10%) をもたらず用量をベンチマークドーズ (BMD) という。この95%信頼区間の下限値がBMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit) である。BMRを10%とした場合のBMDLはBMDL₁₀と表される。BMDLは無毒性量 (NOAEL) に相当するとされる。BMDLは遺伝毒性発がん物質のばく露マージン (MOE : Margin of Exposure) を算出するための出発点 (POD : Point of Departure) として使用される (食品安全委員会 2015b)。

³ MOE (ばく露マージン (ばく露幅)) Margin of Exposure : 毒性試験等で得られた無毒性量 (NOAEL)、最小毒性量 (LOAEL)、BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit) 等のハザードの毒性に関する評価値を、実際のヒトのばく露量 (摂取量) あるいは推定摂取量で割った値。リスク管理の優先付けを行う手段として用いられることがある。一般に、遺伝毒性発がん性の場合には概ね10,000未満、それ以外の場合 (例 : 神経毒性) は概ね100未満であると、低減対策を実施する必要性が高いと解釈される (食品安全委員会 2015b)。

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。ヒトでは母乳からもアクリルアミドが検出された。

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し、胎児に移行するとされている。

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る経路と、GSTによりグルタチオン抱合され、更に代謝される経路の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。

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。

2. 実験動物等における影響

(1) 急性毒性試験

マウスでの経口LD₅₀は107 mg/kgであり、急性症状として神経障害（後肢の脆弱及び運動失調）がみられたと報告されている（Hashimoto et al. 1981）。

ラットでは、LD₅₀は150～203 mg/kgと報告されている（McCollister et al. 1964、Fullerton and Barnes 1966、Tilson and Cabe 1979）。

雄ラットにアクリルアミド 200 mg/kg を単回強制経口投与する試験を実施したところ、投与後 24 時間までに 3/10 例、168 時間までに 8/10 例が死亡した。生き残ったラットに急性症状として後肢（協調）運動機能障害がみられたが、7 日後には完全に回復したと報告されている（Tilson and Cabe 1979）。

ウサギでの経口LD₅₀は150～180 mg/kgであったと報告されている（McCollister et al. 1964）。

(2) 亜急性毒性試験

①アクリルアミド

a. 13 週間亜急性毒性試験（マウス、飲水投与）

B6C3F1 マウス（雌雄、各群 8 匹）におけるアクリルアミド（0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52 mmol/L（雄：0、3.2、6.9、13.3、32.8、70.0 mg/kg 体重/日、雌：0、3.5、7.8、16.4、31.4、83.1 mg/kg 体重/日））の 13 週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 3-1 に示す。

雄の 13.3 mg/kg 体重/日以上投与群及び雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群で体重低値がみられた。雄の 70 mg/kg 体重/日及び雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群で脳の絶対重量の減少がみられた。

雄の 70 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群に後肢麻痺、末梢神経軸索変性及び腰髄軸索変性がみられ、さらに雌に骨格筋萎縮がみられた。雄の 70 mg/kg 体重/日及び雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群では膀胱の拡張を併発していた。雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群の 6/8 例が性周期停止で、卵巣における種々の発達段階の黄体の欠如又は排卵後の黄体退縮がみられた。雄の 70 mg/kg 体重/日投与群では、精巣における精上皮細胞の脱落がみられた。

表3-1 マウス13週間亜急性毒性試験

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
3.52 (雄 70.0、雌 83.1)	脳絶対重量減少、後肢麻痺、 膀胱拡張、末梢神経軸索変性、 腰髄軸索変性、 精巣精上皮細胞脱落	体重低値、脳絶対重量減少、 膀胱拡張、後肢麻痺、 末梢神経軸索変性、腰髄軸索変性、 骨格筋萎縮、 性周期停止 (卵巣黄体欠如)
1.41 以下 (雄 32.8、雌 31.4)	—	(毒性所見なし)
0.70 以上 (雄 13.3、雌 16.4)	体重低値	
0.35 以下 (雄 6.9、雌 7.8)	(毒性所見なし)	

※雌雄の 1.41 mmol/L 以下においては「膀胱拡張」に関する検査は実施されていない。

本ワーキンググループとしては、本試験の NOAEL を、雄マウスの 13.3 mg/kg 体重/日以上投与群における体重低値に基づき 6.9 mg/kg 体重/日と判断した。

b. 13 週間亜急性毒性試験 (マウス、混餌投与)

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 8 匹) におけるアクリルアミド (0、18.5、37、74、185、370 mg/kg 飼料 (雄 : 0、3.3、6.6、12.0、32.1、59.4 mg/kg 体重/日、雌 : 0、3.7、7.5、13.9、35.1、64.0 mg/kg 体重/日)) の 13 週間混餌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 3-2 に示す。

雄では、32.1 mg/kg 体重/日投与群で 20 日目に、59.4 mg/kg 体重/日投与群で 61 日目にそれぞれ 1 匹ずつ死亡がみられた。雄の 59.4 mg/kg 体重/日投与群及

び雌の 64.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び最終体重低値、脳及び肝臓の絶対重量の減少がみられた。

雄の 59.4 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 64.0 mg/kg 体重/日投与群の全てのマウスに後肢麻痺がみられた。また、雄の 59.4 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 64.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に末梢神経軸索変性及び骨格筋萎縮がみられ、膀胱の拡張を併発していた。雌の 64.0 mg/kg 体重/日投与群では全例が性周期停止を呈し、種々の発達段階の黄体の欠如、排卵後の黄体退縮がみられた。雄の 59.4 mg/kg 体重/日投与群では精巢の精上皮細胞の脱落が全例にみられ、精巢上体の精子減少 (Hypospermia) が 3/7 例にみられた。

表3-2 マウス13週間亜急性毒性試験

投与群 mg/kg (mg/kg 体重/日)	雄	雌
370 (雄 59.4、雌 64.0)	体重増加抑制及び最終体重低値、 脳及び肝臓絶対重量減少、後肢麻痺、 膀胱拡張、末梢神経軸索変性、 骨格筋萎縮、精巢精上皮細胞脱落	体重増加抑制及び最終体重低値、 脳及び肝臓絶対重量減少、 後肢麻痺、膀胱拡張、 末梢神経軸索変性、骨格筋萎縮、 性周期停止 (卵巣黄体欠如)
185 以下 (雄 32.1、雌 35.1)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

※雌の 35.1 mg/kg 体重/日以下においては「膀胱拡張」に関する検査は実施されていない。

本ワーキンググループとしては、本試験の NOAEL を、雄マウスの 59.4 mg/kg 体重/日投与群における体重増加抑制、神経毒性等に基づき 32.1 mg/kg 体重/日と判断した。

c. 14 日間亜急性毒性試験 (ラット、飲水投与)

F344 ラット (雄、各群 10 匹) におけるアクリルアミド (0、2.5、10、50 mg/kg 体重/日) の 14 日間飲水投与試験が行われた (Camacho et al. 2012)。各投与群で認められた毒性所見を表 3-3 に示す。精子遺残が 2.5 及び 50 mg/kg 体重/日投与群にみられたが、用量反応性がなかったため、本ワーキンググループとしては毒性所見としないと判断した。

表3-3 ラット14日間亜急性毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	雄
50	卵巣刺激ホルモン減少、プロゲステロン減少、精巣重量減少、 ライディッヒ細胞小型化、精巣精上皮細胞枯渇及び剥離、 精子細胞アポトーシス、精巣上体剥離生殖細胞出現
10 以上	黄体形成ホルモン増加、テストステロン減少

2.5	(毒性所見なし)
-----	----------

本ワーキンググループとしては、本試験の NOAEL を、雄ラットの 10 mg/kg 体重/日以上投与群における血清ホルモン値への影響に基づき 2.5 mg/kg 体重/日と判断した。

d. 4 週間亜急性毒性試験 (幼若ラット、飲水投与)

SDラット (雄、各群10匹、3及び7週齢) におけるアクリルアミド (0、50、100、200 ppm (3週齢 : 0、8.27、15.73、26.37 mg/kg 体重/日、7週齢 : 0、6.26、12.63、19.07 mg/kg 体重/日)) の4週間飲水投与試験が行われた (Takahashi et al. 2011)。各投与群で認められた毒性所見を表3-4に示す。精巣上体絶対重量の減少が3週齢の8.27 mg/kg 体重/日投与群に、また坐骨神経密度の増加及び精上皮細胞剥離が3週齢の15.73 mg/kg 体重/日投与群にみられたが、用量反応性がなかったため、本ワーキンググループとしてはいずれも毒性所見としないと判断した。

表3-4 ラット4週間亜急性毒性試験

投与群 ppm (mg/kg 体重/ 日)	雄	
	3 週齢	7 週齢
200 (3 週齢 26.37、 7 週齢 19.07)	摂餌量及び飲水量減少、 精巣及び精巣上体絶対重量減少、 小脳分子層での点状シナプトフィジン免疫反応構造増加、 精巣毒性 (多核巨細胞増加、精子細胞変性、円形精子細胞欠損又は減少)、 肝臓 GST 活性増加	飲水量減少、 精巣上体絶対重量減少、 小脳分子層での点状シナプトフィジン免疫反応構造増加
100 以上 (15.73、12.63)	体重増加抑制、脳絶対重量減少、 歩行異常、三叉神経中心性染色質融解、 坐骨神経軸索変性、 精巣毒性 (精細管への影響)	歩行異常、 三叉神経中心性染色質融解、 坐骨神経軸索変性、 精巣毒性 (精細管への影響、精上皮細胞剥離)
50 以上 (8.27、6.26)	精巣毒性 (伸長精子細胞欠損又は減少、 精細管萎縮)	(毒性所見なし)

神経毒性に対する感受性については幼若動物と成熟動物に明らかな差はみられなかったが、精巣毒性については幼若動物がより感受性が高かった。

本ワーキンググループとしては、本試験の LOAEL を、3 週齢の雄ラットの精巣毒性に基づき 8.27 mg/kg 体重/日と判断した。

e. 12 週間亜急性毒性試験（幼若ラット、飲水投与）

F344 ラットにアクリルアミド（0、10、20、40 ppm（雄：0、1.0、2.1、4.4 mg/kg 体重/日、雌：0、1.2、2.5、4.9 mg/kg 体重/日））を分娩直後から哺育期間中（3 週間）母動物（各群 3 匹）に飲水投与し、離乳後の児動物（各群 24 匹：雄 7～13 匹、雌 11～17 匹）に同じ濃度で 9 週間飲水投与を行い、児動物への影響を観察した（Takami et al. 2012）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-5 に示す。甲状腺絶対及び相対重量の減少並びに腎尿細管での石灰化減少が雌の 1.2 mg/kg 体重/日投与群にみられたが、用量反応性がなかったため、本ワーキンググループとしてはいずれも毒性所見としないと判断した。

表 3-5 ラット 12 週間亜急性毒性試験

投与群 ppm (mg/kg 体重/日)	雄	雌
40 (雄 4.4、雌 4.9)	精巣精上皮変性及び壊死、 精巣上体剥離精上皮細胞出現、 心筋炎	体重増加抑制、脳絶対重量減少、 甲状腺及び脾臓相対重量増加、 腎尿細管石灰化 (calcification) 減少
雄 20 以下、 雌 20 以上 (雄 2.1、雌 2.5)	(毒性所見なし)	心臓絶対重量減少
10 (雄 1.0、雌 1.2)		(毒性所見なし)

本実験条件下において幼若動物にみられた毒性について、他の成熟ラットを用いた毒性試験の結果と明らかな違いはみられなかった。

本ワーキンググループとしては、本試験の NOAEL を、雌ラットの 2.5 mg/kg 体重/日以上投与群における心臓絶対重量減少に基づき 1.2 mg/kg 体重/日と判断した。

f. 13 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

F344/N ラット（雌雄、各群 8 匹）におけるアクリルアミド（0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52 mmol/L（雄：0、0.8、2.1、4.5、8.6、22.3 mg/kg 体重/日、雌：0、1.1、2.7、6.0、12.3、26.3 mg/kg 体重/日））の 13 週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 3-6 に示す。

雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 12.3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び最終体重低値がみられた。雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群で脳の絶対重量の減少が、雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の絶対重量の減少がみられたが、雌雄の同投与群では肝臓の相対

重量の増加がみられた。雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群において、有意な飲水量及び摂餌量の減少がみられた。

雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群で後肢麻痺がみられ、雌の 12.3 mg/kg 体重/日投与群にもみられた。雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群で末梢神経軸索変性、シュワン細胞変性、腰髄軸索変性及び骨格筋萎縮がみられ、膀胱の拡張を併発していた。

雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群で、脾臓のうっ血及び色素沈着がみられ、骨髄では、赤芽球系造血の増加がみられた。

雄の 4.5 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣における精上皮細胞の変性がみられ、8.6 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体における剥離・変性生殖細胞の出現、22.3 mg/kg 体重/日投与群で精子減少がみられた。

雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群において、全例が性周期停止を呈し、種々の発達段階の黄体の欠如、排卵後の黄体退縮がみられ、子宮において有糸分裂像の減少を伴う丈の低い立方上皮で覆われた子宮内膜及び子宮内膜腺がみられた。

表 3-6 ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/ 日)	雄	雌
3.52 (雄 22.3、雌 26.3)	体重増加抑制及び最終体重低値、 脳絶対重量減少、肝臓絶対重量減少、 肝臓相対重量増加、 摂餌量減少、飲水量減少、 後肢麻痺、膀胱拡張、 末梢神経軸索変性、 シュワン細胞変性、 腰髄軸索変性、骨格筋萎縮、 脾臓うっ血及び色素沈着、 骨髄での赤芽球系造血増加、 精子減少	脳絶対重量減少、 肝臓相対重量増加、摂餌量減少、 飲水量減少、膀胱拡張、 末梢神経軸索変性、 シュワン細胞変性、 腰髄軸索変性、骨格筋萎縮、 脾臓うっ血及び色素沈着、 骨髄での赤芽球系造血増加、 性周期停止（卵巣黄体欠如、子宮内 膜有糸分裂像減少を伴う丈の低い 立方上皮化）
1.41 以上 (雄 8.6、雌 12.3)	精巣上体剥離変性細胞出現	体重増加抑制及び最終体重低値、 後肢麻痺
0.70 以上 (雄 4.5、雌 6.0)	精巣精上皮変性	(毒性所見なし)
0.35 以下 (雄 2.1、雌 2.7)	(毒性所見なし)	

※雌雄の 1.41 mmol/L 以下においては「膀胱拡張」に関する検査は実施されていない。

本ワーキンググループとしては、本試験の NOAEL を、雄ラットの 4.5 mg/kg 体重/日以上投与群における精巣精上皮変性に基づき 2.1 mg/kg 体重/日と判断した。

g. 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

F344/N ラット（雌雄、各群 8 匹）におけるアクリルアミド（0、7.4、18.5、37、74、185 mg/kg 飼料（雄：0、0.5、1.4、2.8、5.5、14.2 mg/kg 体重/日、雌：0.6、1.6、3.2、6.6、17.9 mg/kg 体重/日））の 13 週間混餌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 3-7 に示す。

雄の 14.2 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 17.9 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び最終体重低値がみられた。雄の 14.2 mg/kg 体重/日投与群では肝臓の相対重量の増加がみられ、雌の 17.9 mg/kg 体重/日投与群では脳及び肝臓の絶対重量の減少がみられた。

雄の 14.2 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 17.9 mg/kg 体重/日投与群で後肢麻痺、末梢神経軸索変性、シュワン細胞変性及び骨格筋萎縮がみられた。

精巣の精上皮細胞変性が 2.8 mg/kg 体重/日投与群からみられ、精巣上体の剥離・変性細胞の出現が 5.5 mg/kg 体重/日投与群から、精子減少が 14.2 mg/kg 体重/日投与群でみられた。

表 3-7 ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群 mg/kg (mg/kg 体重/日)	雄	雌
185 (雄 14.2、雌 17.9)	体重増加抑制及び最終体重低値、肝臓相対重量増加、摂餌量減少、飲水量減少、後肢麻痺、末梢神経軸索変性、シュワン細胞変性、骨格筋萎縮、精子減少	体重増加抑制及び最終体重低値、脳及び肝臓絶対重量減少、摂餌量減少、飲水量減少、後肢麻痺、末梢神経軸索変性、シュワン細胞変性、骨格筋萎縮、精子減少
74 以上 (雄 5.5、雌 6.6)	精巣上体剥離変性細胞出現	(毒性所見なし)
37 以上 (雄 2.8、雌 3.2)	精巣精上皮変性	
18.5 以下 (雄 1.4、雌 1.6)	(毒性所見なし)	

本ワーキンググループとしては、本試験の NOAEL を、雄ラットの 2.8 mg/kg 体重/日以上投与群における精巣精上皮変性に基づき 1.4 mg/kg 体重/日と判断した。

h. 90 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

F344 ラット（雄：対照群 26 匹、各投与群 23～29 匹、雌：各群 10 匹）におけるアクリルアミド（0、0.05、0.2、1、5、20 mg/kg 体重/日）の 90 日間飲水投与試験が行われた。その後、144 日間の回復期で観察を継続した（Burek et al. 1980）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-8 に示す。

90 日間の投与後の変化として、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び体重低値、雌のみに飲水量減少がみられた。コリンエステラーゼ活性低下及びアルカリフォスファターゼ（ALP）活性増加が 20 mg/kg 体重/日投与群の雌のみに観察され、赤血球/血中血球容積/ヘモグロビン減少が 20 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でみられた。臓器重量については、20 mg/kg 体重/日投与群において、絶対重量の減少が、雌雄の脳、肝臓、腎臓及び胸腺、雄の精巣並びに雌の心臓でみられた。相対重量の増加が、雌雄の脳、心臓及び腎臓並びに雌の肝臓でみられ、相対重量の減少が雄の精巣及び雌の胸腺でみられた。また、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の相対重量の増加がみられた。

一般状態の変化として、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において後肢開脚幅の増加、つま先変形、後肢脆弱及び協調運動障害がみられた。病理組織学的所見として、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において神経変性に伴う二次的障害と思われる骨格筋の萎縮、膀胱拡張がみられ、雄に精巣萎縮がみられた。20 mg/kg/日投与群でみられた精巣萎縮は、144 日の回復期後にほぼ回復した。144 日の回復期後にも、輸精管の局所的/びまん性の萎縮及び石灰化は認められたが、精子形成に影響はみられなかった。雄のみに行った坐骨神経の電子顕微鏡検査における所見として、5 mg/kg 体重/日以上投与群に坐骨神経軸索変性・消失、シュワン細胞の細胞質内での髓鞘崩壊性変化、マクロファージ出現、神経内膜線維化がみられたが、111 日の回復期後には完全に回復した。1 mg/kg 体重/日投与群においては、細胞小器官（cell organelles）及び/又は高電子密度小体を伴う坐骨神経軸索膜陥入がみられたが、25 日の回復期後には完全に回復した。0.2 及び 0.05 mg/kg 体重/日投与群においては、電子顕微鏡所見として影響はみられなかった。5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に末梢神経軸索変性及び髓鞘崩壊がみられた。

電子顕微鏡での検査は、20 mg/kg 体重/日投与群の雄に投与 7 日後及び 33 日後でも行われたが、7 日後では坐骨神経に対する変化はみられなかった。33 日後では 90 日後と同様のミエリンの軸索変性がみられた。

表 3-8 ラット 90 日間亜急性毒性試験

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

20	体重増加抑制及び体重低値、赤血球/血中血球容積/ヘモグロビン減少、臓器絶対重量減少（脳、肝臓、腎臓、胸腺、精巣）、臓器相対重量増加（脳、心臓、腎臓）、臓器相対重量減少（精巣）、後肢開脚幅増加、つま先変形、後肢脆弱、協調運動障害、骨格筋萎縮、膀胱拡張、精巣萎縮	体重増加抑制及び体重低値、飲水量減少、コリンエステラーゼ活性低下、ALP 活性増加、臓器絶対重量減少（脳、心臓、肝臓、腎臓、胸腺）、臓器相対重量増加（脳、心臓、肝臓、腎臓）、臓器相対重量減少（胸腺）、後肢開脚幅増加、つま先変形、後肢脆弱、協調運動障害、骨格筋萎縮、膀胱拡張
5 以上	肝臓相対重量増加、末梢神経軸索変性及び髄鞘崩壊（光学顕微鏡検査）、坐骨神経軸索変性・消失、シュワン細胞の細胞質内での髄鞘崩壊性変化、マクロファージ出現、神経内膜線維化（電子顕微鏡検査）	赤血球/血中血球容積/ヘモグロビン減少、末梢神経軸索変性及び髄鞘崩壊（光学顕微鏡検査）
1 以上	細胞小器官（cell organelles）及び/又は高電子密度小体を伴う坐骨神経軸索膜陥入（電子顕微鏡検査）	（毒性所見なし）
0.2 以下	（毒性所見なし）	

JECFA（2006a、2011b）は、Burek ら（1980）の電子顕微鏡検査でみられた末梢神経障害（坐骨神経の軸索膜陥入）に基づき、非発がん影響の NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日としている。

本ワーキンググループとしては、本試験の NOAEL を、雄ラットで実施した電子顕微鏡検査の結果見出された 1 mg/kg 体重/日以上投与群における坐骨神経の軸索膜陥入に基づき 0.2 mg/kg 体重/日と判断した。

i. 13 週間亜急性毒性試験（ハムスター、飲水投与）

シリアンハムスター（雌雄、各群 9 匹）におけるアクリルアミド（0、20、30、50 mg/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた（Imai and Kitahashi 2012）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-9 に示す。

表 3-9 ハムスター-13 週間亜急性毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	雄	雌
50	歩行異常、後肢麻痺、精細管萎縮	歩行異常、後肢麻痺、坐骨神経神経線維欠損
30 以上	体重増加抑制、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）減少、	赤血球数及びヘモグロビン減少、平均赤血球容積（MCV）増加、腰髄軸索変性、

	ALP 上昇	大腿筋線維萎縮
20 以上	坐骨神経軸索/ミエリン変性	γ-GTP 増加、 坐骨神経軸索/ミエリン変性

※血液生化学検査 (Hematology/Serum Biochemistry) は 50 mg/kg 体重/日では実施されていない。

他のラットを用いた毒性試験の結果と比較し、ハムスターでは神経毒性、精巣毒性、血液毒性がラットと同等又はより高い投与量群でみられた。

<参考>

1 用量の亜急性毒性試験及び使用した動物数が少ないことから参考とした亜急性毒性試験で認められた毒性所見を表 3-10 に示す。

表 3-10 その他の亜急性毒性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与量及び主な所見 (mg/kg 体重/日)	文献
ラット Wistar 雌雄 6 匹/群	飲水	90 日間	5 (雌雄) : 膀胱の毛細血管増殖、線維化、肥満細胞の浸潤、上皮脱落、好酸球浸潤 (雄) 2 以上 (雌雄) : 膀胱の水腫、うっ血、炎症細胞浸潤、好酸球浸潤 (雌)	Nurulla hoglu- Atalik et al. 2013
ラット Wistar 雄 6 匹/群	強制 経口	28 日間	20 : 神経行動機能観察試験 (neurobehavioral functional observational battery (FOB)) における線をまたいだ回数の低下、歩幅の増加、歩幅角度の減少 (decrease in angle of stride) 、体重減少、脳絶対重量減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び ALP 上昇 15 以上 : FOB における区画に侵入した回数の低下、静止時間の増加、ヘモグロビン及び血中血球容積減少、総タンパク減少 10 以上 : 前肢握力低下、後肢握力低下、開脚幅の増加、肝臓絶対重量減少、脾臓絶対重量減少、赤血球数及び平均血球体積減少、アルブミン上昇、グロブリン、グルコース及び中性脂肪低下	Jangir et al. 2013
未成熟 ラット Albino 雌雄	経口	28 日間	15 (雌雄) : 体重増加抑制、白血球減少、血清グルコース、 血清総コレステロール増加、中性脂肪減少、ALP 活性低下、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性	Rawi et al. 2012

6匹/群			<p>障害、脳でのノルエピネフリン濃度上昇、ドーパミン、セロトニン濃度低下</p> <p>15 (雄) : 好中球減少、尿素増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性増加</p> <p>15 (雌) : ヘモグロビン、赤血球、ヘマトクリット及びリンパ球減少、好中球増加、血清総脂質増加</p>	
サル Macaque e 対照群 2匹、 投与群 7匹	経口 (フル ーツジ ュー スに 混 合)	6~ 10 週間	<p>10 :</p> <p>○投与後 1 週間以内にと殺 (immediate-sacrifice) : 2 匹 遠位軸索 : 視神経路の軸索遠位端腫大 (distal axonal swellings in retino fugal fibers)、外側膝状体 (LGN) 軸索遠位端腫大、ミエリン変性 近位軸索 : 視神経又は近位視索でのミエリン変性及び軸索の変性/萎縮 LGN での電子顕微鏡変化 : 網膜軸索末端及びシナプスの変性、軸索原形質 (axoplasmic) 密度減少、星状細胞突起 (astroglial processes) 増加</p> <p>○回復期を経てと殺 (delayed-sacrifice) : 2 匹 ○2 回の投与後に回復期を経てと殺 (twice-dosed) : 3 匹 網膜 : 網膜神経節細胞及び網膜膝状体軸索 (retinogeniculate axons) 減少 視神経組織分布 (topography) : 視神経軸索変性、貪食細胞での脂質空胞形成 (lipid vacuoles) 及び変性ミエリンの貪食像 視神経形態計測 : 視神経線維数減少 視索 : 軸索消失、視神経線維数減少 LGN : 小細胞性ニューロン層の菲薄化 (shrinkage in the parvocellular layers)、小細胞性ニューロンの萎縮、グリア細胞増加、星状細胞突起増加 (有意差検定は行われていない)</p>	Eskin et al. 1985

②グリシドアミド

a. 13 週間亜急性毒性試験 (マウス、飲水投与)

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 8 匹) におけるグリシドアミド (0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52 mmol/L (雄 : 0、3.2、9.1、19.2、36.0、81.5 mg/kg 体重/日、雌 : 0、4.1、10.8、20.1、45.3、96.5 mg/kg 体重/日)) の 13 週間飲水投与試験が行われた (NTP 2014)。各投与群で認められた毒性所見を表 3-11 に示す。

表 3-11 マウス 13 週間亜急性毒性試験 (グリシドアミド)

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
3.52 (雄 81.5、雌 96.5)	体重増加抑制及び最終体重低値、 脳絶対重量減少、精巣精上皮細胞脱落	(毒性所見なし)
1.41 以下 (雄 36.0、雌 45.3)	(毒性所見なし)	

b. 13 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

F344/N ラット（雌雄、各群 8 匹）におけるグリシドアミド（0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52 mmol/L（雄：0、1.0、2.4、5.0、10.1、26.9 mg/kg 体重/日、雌：0、1.3、3.4、6.6、13.5、33.8 mg/kg 体重/日））の 13 週間飲水投与試験が行われた（NTP 2014）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-12 に示す。

表 3-12 ラット 13 週間亜急性毒性試験（グリシドアミド）

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
3.52 (雄26.9、雌33.8)	脳絶対重量減少、摂餌量減少、 後肢麻痺	摂餌量減少、後肢麻痺
1.41以上 (雄10.1、雌13.5)	体重増加抑制及び最終体重低値、 肝臓絶対重量減少、飲水量減少	体重増加抑制及び最終体重低値、 飲水量減少
0.70以上 (雄5.0、雌6.6)	精巣精上皮細胞脱落、 精巣上体精上皮細胞剥離、精子減少	脳絶対重量減少
0.35以上 (雄2.4、雌3.4)	(毒性所見なし)	—
0.14以上 (雄1.0、雌1.3)		肝臓絶対重量減少

(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 3-13-1、3-13-2 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。

慢性毒性として、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髓外造血亢進、雄の 4.11 mg/kg 体重/日以上投与群で包皮腺炎、雄の 8.93 mg/kg 体重/日投与群で局所的な肺胞上皮過形成がみられた。雌の 1.10 及び 4.65 mg/kg 体重/日以上投与群で卵巣のう腫の頻度の増加がみられたが、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、長期試験での加齢性変化として本ワーキンググループとしては毒性所見としないと判断した。

表 3-13-1 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)

発がん性として、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（腺腫又は癌）の発生頻度が 2.2 及び 8.93 mg/kg 体重/日投与群で増加し、前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び前胃扁平上皮細胞乳頭腫/癌の発生頻度が 4.11 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。雌では、ハーダー腺腫の発生頻度が全投与群で増加し、乳腺腺棘細胞腫/腺癌の発生頻度が 2.23 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。乳腺腺癌の発生頻度が 2.23 及び 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加し、乳腺腺棘細胞腫が 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加した。また、肺の肺胞/細気管支腺腫及び間葉系皮膚腫瘍（線維肉腫、血管肉腫、脂肪肉腫、粘液肉腫、神経線維肉腫又は肉腫）の発生頻度が 4.65 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。前胃扁平上皮細胞乳頭腫の発生頻度が 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加傾向を示した。卵巣の良性顆粒膜細胞腫瘍の発生頻度が 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加した。

表 3-13-2 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、 良性卵巢顆粒膜細胞腫
0.35 以上 (雄 4.11、雌 4.65)	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/腺癌	ハーダー腺腫

※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
かった。

※雌の乳腺腺癌は 0.35 mmol/L では有意ではなかった。

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
おいて明らかな発がん性の証拠があるとしている (NTP 2012)。

JECFA (2011b) は、Beland ら (2010) ⁴の NTP で行われた 2 年間飲水投
与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/腺癌の BMDL₁₀ を
0.18 mg/kg 体重/日としている。

Beland ら (2013) は、NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん
性試験のデータから、マウスの腫瘍発生において最も感受性の高い組織をハー
ダー腺とし、BMDL₁₀ を雄で 0.159~0.173 mg/kg 体重/日、雌で 0.230~0.282
mg/kg 体重/日と算出⁵している。

本ワーキンググループとしては、本試験の非発がん毒性についての NOAEL
を、雄マウスの 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、雄マウスのハーダー腺腫及びハーダー腺腫/腺癌で 1.04
mg/kg 体重/日であった。

⁴ 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。

⁵ BMDL 値の数値の幅は、モデルの最大値と最小値を示している。

b. 2年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）

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 3-14-1、3-14-2 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、対照群の発生頻度が低かったために有意となったと考えられたため、本ワーキンググループ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、本ワーキンググループとしては毒性所見としないと判断した。

表 3-14-1 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)

表 3-14-2 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）、脳及び脊髄神経膠腫、甲状腺濾胞細胞腺腫/腺癌、子宮腺癌、口腔扁平上皮乳頭腫、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)	

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。

本ワーキンググループとしては、本試験の非発がん毒性についての NOAEL を、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変性等に基づき 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、雄ラットの精巣鞘膜中皮腫で 0.5 mg/kg 体重/日であった。

c. 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、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 3-15-1、3-15-2 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。

また、雄の 2.0 及び雌の 3.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた坐骨神経変性は、雄は対照群でも相当数出ていること、雌は用量相関性がないこと、また、高齢ラットでは、若齢ラットの試験で観察されるような末梢神経変性が相当数出てくると考えられることから、本ワーキンググループとしては毒性所見としないと判断した。

表 3-15-1 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)

発がん性として、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 3-15-2 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。

本ワーキンググループとしては、本試験の非発がん毒性についての NOAEL を、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。

d. 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 3-16-1、3-16-2 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。

慢性毒性として、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、副腎皮質での球状帯又は束状帯の限局性肥大及び限局性/びまん性細胞質空胞化、雌の 1.84 mg/kg 体重/日以上投与群で卵巣の萎縮が増加した。

表 3-16-1 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、 脾臓髓外造血亢進、 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)

発がん性として、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、心臓の悪性神経鞘腫、睪島腺腫、甲状腺濾胞細胞癌及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌の発生頻度が 2.71 mg/kg 体重/日投与群で増加した。雌では陰核腺癌の発生頻度が 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 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び口腔粘膜/舌扁平上皮乳頭腫/癌、皮膚（皮下）線維腫/線維肉腫/肉腫、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌の発生頻度の増加がみられた。

表 3-16-2 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

※雌の陰核腺癌は 0.35 mmol/L では有意ではなかった。

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 ラットにおいて明らかな発がん性の証拠があるとしている（NTP 2012）。

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

Beland ら (2013) は、NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん性試験のデータから、ラットの腫瘍発生において最も感受性の高い組織を雄で甲状腺及び雌で乳腺とし、BMDL₁₀ を雄で 0.819～1.512 mg/kg 体重/日、雌で 0.441～0.650 mg/kg 体重/日と算出している。また、アクリルアミドの投与に関連した非発がん性の所見として、用量反応性のみられた坐骨神経の軸索変性の BMDL₁₀ を雄で 0.461～0.791 mg/kg 体重/日、雌で 1.568～1.895 mg/kg 体重/日と算出している。

⁶ 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。

本ワーキンググループとしては、本試験の非発がん毒性についての NOAEL を、雄ラットの 0.66 mg/kg 体重/日以上投与群における包皮腺の腺管拡張に基づき 0.33 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、雌ラットの陰核腺癌で 0.44 mg/kg 体重/日であった。

e. 2年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）

雌の Wistar Han ラットにアクリルアミド（0、0.5、1.5、3.0 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日目から飲水投与し、生まれた F1 ラット（雌雄、各群 60 匹）にも親ラットと同量のアクリルアミドを出生後 722 日になるまで飲水投与する試験が行われた（Maronpot et al. 2015）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-17-1、3-17-2 に示す。

親ラットにはアクリルアミド投与に起因する影響はみられなかった。F344 ラットでみられた精巣鞘膜中皮腫が Wistar Han ラットを用いた今回の試験ではみられなかったことから、著者らは、精巣鞘膜中皮腫は F344 ラットに特異的な反応であるとしている。

表 3-17-1 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 mg/kg 体重/日	雄	雌
3	脊髄（神経膠症、変性）	骨格筋壊死、 坐骨神経障害（Neuropathy）、 副腎皮質空胞化
1.5 以上	骨格筋壊死、 坐骨神経障害（Neuropathy）	—
0.5 以上	骨格筋（変性、炎症、萎縮）	骨格筋（変性、炎症）

※雄の骨格筋炎症は 3 mg/kg 体重/日では有意ではなかった。

※雄の骨格筋萎縮は 1.5 mg/kg 体重/日では有意ではなかった。

※雌の骨格筋変性は 1.5 mg/kg 体重/日では有意ではなかった。

※雌の骨格筋炎症は 1.5 mg/kg 体重/日では有意ではなかった。

表 3-17-2 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 mg/kg 体重/日	雄	雌
3	甲状腺濾胞細胞癌	乳腺線維腺腫
1.5 以上	—	甲状腺濾胞細胞腺腫、 甲状腺濾胞細胞腺腫/癌
0.5 以上	甲状腺濾胞細胞腺腫、 甲状腺濾胞細胞腺腫/癌	（毒性所見なし）

本ワーキンググループとしては、本試験は試験の設計や実施等は適切であると考えたが、解析方法や背景データ等の詳細が不明であったことから、本試験成績をアクリルアミドの定量評価に用いることは困難であると判断した。

<参考>

アクリルアミドと既知の発がん物質を投与した試験の結果を f 及び g に示す。

f. 発がんプロモーション試験（ラット）

Wistar ラット（雄、各群 10 匹）を、対照群、天然に存在するセリン誘導体であるアザセリン 30 mg/kg 体重/日投与群（1 回/週、3 週間腹腔内投与）、アクリルアミド投与群（5、10 mg/kg 体重/日、16 週間飲水投与）、アザセリンをイニシエート後にアクリルアミド投与群（5、10 mg/kg 体重/日、16 週間飲水投与）の 6 群に分け、膵臓での腫瘍誘発性が調べられた（Yener et al. 2013）。

アザセリンによるポストイニシエーション時期でのアクリルアミド投与により、体重及び膵臓重量の増加、膵臓での異型腺房細胞巣（atypical acinar cell foci）の直径及び体積が増加した。

アクリルアミドのみの投与群においては、アザセリンのみの投与群と比較して腺房細胞巣の直径が増加した。すべての投与群において、膵臓の腺腫及び腺癌は認められなかった。

g. 大腸発がんイニシエーション前処置試験（ラット）

F344 雄ラットにアクリルアミド（0、0.5、1.0、2.0 mg/kg diet（0.017、0.035、0.070 mg/kg 体重/日））を 2 週間混餌投与した後に、対照群（各群 8 匹）と発がん物質であるアゾキシメタンを 1 回/週、2 週間皮下投与した群（各群 24 匹）に分け、20 週間後に腫瘍を確認した（Raju et al. 2013）。

2 mg/kg 体重/日のアクリルアミド投与後にアゾキシメタンを投与した群において、結腸での腫瘍の大きさ（平均面積）及び結腸粘膜の単位面積あたりの腫瘍面積が増加した。アクリルアミドのみの投与群においては、影響はみられなかった。

②グリシドアミド

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）におけるグリシドアミド（0、0.0875、0.175、0.35、0.70 mmol/L（雄：0、1.20、2.65、5.13、9.55 mg/kg 体重/日、雌：0、1.37、2.89、5.64、12.99 mg/kg 体重/日））の 2 年間飲水投与試験が行

われた（NTP 2014）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-18-1、3-18-2 に示す。

雌の 2.89 mg/kg 体重/日以上投与群で卵巣のう腫の頻度の増加がみられたが、グリシド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、長期試験での加齢性変化として本ワーキンググループとしては毒性所見としないと判断した。

表 3-18-1 マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）（グリシドアミド）

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	(毒性所見なし)

※雄の肺胞上皮過形成は 0.35 mmol/L では有意ではなかった。

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

※雌の前胃上皮過形成は 0.70 mmol/L では有意ではなかった。

表 3-18-2 マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）（グリシドアミド）

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)	—	乳腺腺癌、乳腺腺棘細胞腫/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

Beland ら（2015）は、NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん性試験のデータから、マウスの腫瘍発生において最も感受性の高い組織をハー

ダー腺とし、BMD₁₀を雄で5.51～5.91 μmol/kg 体重/日⁷、雌で4.55 μmol/kg 体重/日と算出している。著者らは、グリシドアミドの発がんがアクリルアミドと同様の臓器でみられたことから、この試験条件においては、アクリルアミドが効率よくグリシドアミドに代謝され、アクリルアミドの発がん性はグリシドアミドに代謝されることによるものであることを示しているとしている。

b. 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）におけるグリシドアミド（0、0.0875、0.175、0.35、0.70 mmol/L（雄：0、0.39、0.79、1.56、3.34 mg/kg 体重/日、雌：0、0.54、1.08、2.23、4.65 mg/kg 体重/日））の2年間飲水投与試験が行われた（NTP 2014）。各投与群で認められた毒性所見を表3-19-1、3-19-2に示す。

表3-19-1 ラット2年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）（グリシドアミド）

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.70 (雄 3.34、雌 4.65)	最終体重低値、脳神経膠症、 精巣上体精上皮細胞剥離	最終体重低値、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3-19-2 ラット2年間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）（グリシドアミド）

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌

⁷ BMD 値の数値の幅は、モデルの最大値と最小値を示している。

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、 甲状腺濾胞細胞腺腫/癌、 舌扁平上皮乳頭腫、 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 以上 (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

Beland ら (2015) は、NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん性試験のデータから、ラットの腫瘍発生において最も感受性の高い組織を雄で精巣上体及び精巣、雌で乳腺とし、BMD₁₀ を雄で 11.23~17.94 $\mu\text{mol/kg}$ 体重/日⁸、雌で 2.39 $\mu\text{mol/kg}$ 体重/日と算出している。著者らは、グリシドアミドの発がんがアクリルアミドと同様の臓器でみられたことから、この試験条件においては、アクリルアミドが効率よくグリシドアミドに代謝され、アクリルアミドの発がん性はグリシドアミドに代謝されることによるものであることを示しているとしている。

(4) 神経毒性試験

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験において、神経毒性が認められた各試験における動物種、投与量及び毒性所見を表 3-20-1、3-20-2 に示す。

表 3-20-1 アクリルアミド投与において神経毒性が認められた試験

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	所見	
マウス	(2) ①a. 13 週 間亜急性毒性試験 (飲水投与)	雄：0、3.2、6.9、 13.3、32.8、 70.0、 雌：0、3.5、7.8、	雄 70、雌 83.1： 末梢神経軸索変性、 腰髄軸索変性、 後肢麻痺、膀胱拡張、 骨格筋萎縮 (雌)	NTP 2012

⁸ BMD 値の数値の幅は、モデルの最大値と最小値を示している。

		16.4、31.4、83.1		
マウス	(2) ①b. 13 週間亜急性毒性試験 (混餌投与)	雄 : 0、3.3、6.6、12.0、32.1、59.4、 雌 : 0、3.7、7.5、13.9、35.1、64.0	雄 59.4、雌 64.0 : 末梢神経軸索変性、後肢麻痺、膀胱拡張、骨格筋萎縮	NTP 2012
ラット	(2) ①d. 4 週間亜急性毒性試験 (飲水投与)	雄 3 週齢 : 0、8.27、15.73、26.37、 雄 7 週齢 : 0、6.26、12.63、19.07	雄 26.37、雌 19.07 : 小脳分子層での点状シナプトフィジン免疫反応構造増加 雄 15.73 以上、雌 12.63 以上 : 坐骨神経軸索変性、三叉神経中心性染色質融解、歩行異常	Takahashi et al. 2011
ラット	(2) ①f. 13 週間亜急性毒性試験 (飲水投与)	雄 : 0、0.8、2.1、4.5、8.6、22.3、 雌 : 0、1.1、2.7、6.0、12.3、26.3	雄 22.3、雌 26.3 : 末梢神経軸索変性、シュワン細胞変性、腰髄軸索変性、膀胱拡張、骨格筋萎縮、後肢麻痺 (雄)	NTP 2012
ラット	(2) ①g. 13 週間亜急性毒性試験 (混餌投与)	雄 : 0、0.5、1.4、2.8、5.5、14.2、 雌 : 0.6、1.6、3.2、6.6、17.9	雄 14.2、雌 17.9 : 末梢神経軸索変性、シュワン細胞変性、後肢麻痺、骨格筋萎縮	NTP 2012
ラット	(2) ①h. 90 日間亜急性毒性試験 (飲水投与)	0、0.05、0.2、1、5、20	20 : 後肢開脚幅増加、つま先変形、後肢脆弱、協調運動障害、骨格筋萎縮、膀胱拡張、精巣萎縮 (雄) 5 以上 : 光学顕微鏡検査 : 末梢神経軸索変性及び髄鞘崩壊 電子顕微鏡検査 (雄) : 坐骨神経軸索変性・消失、シュワン細胞の細胞質内での髄鞘崩壊性変化、マクロファージ出現、神経内膜線維化 1 以上 : 電子顕微鏡検査 (雄) : 細胞小器官及び/又は高電子密度小体を伴う坐骨神経軸索膜陥入	Burek et al. 1980

ハムスター	(2) ①i. 13週間 亜急性毒性試験 (飲水投与)	0、20、30、50	50 : 歩行異常、後肢麻痺、 坐骨神経神経線維欠損 (雌) 30 以上 : 腰髄軸索変性 (雌)、大腿筋筋 線維萎縮 (雌) 20 以上 : 坐骨神経軸索/ミエリン変性	Imai and Kitahashi 2012
ラット	(3) ①b. 2年間 慢性毒性及び発がん性試験 (飲水投与)	0、0.01、0.1、 0.5、2.0	2.0 : 脛骨神経変性	Johnson et al. 1986
ラット	(3) ①d. 2年間 慢性毒性及び発がん性試験 (飲水投与)	雄 : 0、0.33、 0.66、1.32、 2.71、 雌 : 0、0.44、 0.88、1.84、4.02	雄 2.71、雌 4.02 : 坐骨神経軸索変性	NTP 2012
ラット	(3) ①e. 2年間 慢性毒性及び発がん性試験 (飲水投与)	0、0.5、1.5、3	3 : 骨格筋壊死 (雌)、坐骨神経障 害 (雌)、脊髄 (神経膠症 (雄)、 変性 (雄)) 1.5 以上 : 骨格筋壊死 (雄)、坐骨神経障 害 (雄) 0.5 以上 : 骨格筋 (変性、炎症、萎縮 (雄))	Maronpot et al. 2015

表 3-20-2 グリシドアミド投与において神経毒性が認められた試験

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	所見	
ラット	(2) ②b. 13週間 亜急性毒性試験 (飲水投与)	雄 : 0、1.0、2.4、 5.0、10.1、26.9、 雌 : 0、1.3、3.4、 6.6、13.5、33.8	雄 26.9、雌 33.8 : 後肢麻痺	NTP 2014

マウス	(3) ②a. 2年間慢性毒性及び発がん性試験 (飲水投与)	雄：0、1.20、2.65、5.13、9.55、 雌：0、1.37、2.89、5.64、12.99	雌 12.99： 頸髄軸索変性（雌）	NTP 2014
ラット	(3) ②b. 2年間慢性毒性及び発がん性試験 (飲水投与)	雄：0、0.39、0.79、1.56、3.34、 雌：0、0.54、1.08、2.23、4.65	雄 3.34、雌 4.65： 脳神経膠症（雄）、 腰髄軸索変性（雌） 雌 2.23 以上： 脳神経膠症（雌）	NTP 2014

(5) 免疫毒性試験

アクリルアミドの免疫学的な懸念を示すヒト及び実験動物のデータがないことから、現時点では免疫毒性試験の必要性は低いと考えられている（ATSDR 2012）。

<参考>

BALB/c マウス（雌、各群 10 匹）にアクリルアミド（0、4、12、36 mg/kg 体重/日）を 30 日間強制経口投与する試験が行われた（Fang et al. 2014）。36 mg/kg 体重/日投与群において、最終体重低値、脾臓の絶対及び相対重量の減少、胸腺の絶対重量減少並びにリンパ球減少がみられた。また、全投与群において、血液中の T 細胞増加及びナチュラルキラー細胞減少がみられ、36 mg/kg 体重/日投与群において、血液中のヘルパー T 細胞が増加し、血清中インターロイキン-6、抗体産生能及びコンカナバリン A 誘発性の脾細胞増殖が抑制された。

本ワーキンググループとしては、実験動物の週齢を揃えて実験していない点、実験デザインに不明な点が多い点、病理評価正当性に疑問が残る点で本試験成績を採用しなかった。

(6) 生殖・発生毒性試験

①生殖毒性試験（マウス）

ddY マウス（雄、各群 9～14 匹）にアクリルアミド（0、0.3、0.6、0.9、1.2 mmol：0、3.3、9.0、13.3、16.3 mg/kg 体重/日）を 4 週間飲水投与する試験が行われた。投与終了後に 8 日間アクリルアミド未投与の雌と交配を行い、妊娠 13 日目及び分娩時の影響を調べた（Sakamoto and Hashimoto 1986）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-21 に示す。

表 3-21 マウス生殖毒性試験

投与群mmol (mg/kg体重/ 日)	雄
1.2 (16.3)	受胎率低下、胚吸収数増加、新生児数減少（分娩時）、精子数減少、異常精子率増加
0.9 (13.3) 以上	胎児数減少
0.6 (9.0) 以下	(毒性所見なし)

EPA (2010) は、Sakamoto and Hashimoto (1986) の試験から、マウスの雄の生殖毒性の NOAEL を 0.6 mmol (9.0 mg/kg 体重/日)、LOAEL を 0.9 mmol (13.3 mg/kg 体重/日) としている。

本ワーキンググループとしては、本試験の NOAEL を、雄マウスの 13.3 mg/kg 体重/日以上投与群における胎児数の減少に基づき 9.0 mg/kg 体重/日と判断した。

②生殖毒性試験（マウス）

NMRI マウス（8～10 週齢の雄、各群 10 匹）における、アクリルアミド（0、5、10 mg/kg 体重/日）の 2 か月間飲水投与試験が行われた（Kermani-Alghoraishi et al. 2010）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-22 に示す。

表 3-22 マウス生殖毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	雄
10	精子数減少、精子生存率低下（精子頭部の細胞膜機能の停止）
5 以上	精子の前進性運動率（高速及び低速）減少及び非前進性運動率増加、精子生存率低下（精子尾部の細胞膜機能の停止）

本ワーキンググループとしては、本試験の LOAEL を、雄マウスの精子の前進性運動率の減少及び非前進性運動率の増加等に基づき 5 mg/kg 体重/日と判断した。

③生殖毒性試験（ラット）

SD ラット（雄、各群 12 匹）にアクリルアミド（0、5、15、30 mg/kg 体重/日）を離乳した生後 3 週齢から 4 週間（週 5 日）強制経口投与する試験が行われた（Ma et al. 2011）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-23 に示す。なお、30 mg/kg 体重/日投与群におけるテストステロン濃度の増加については有意ではなかったが、黄体形成ホルモン及びライディッヒ細胞の減少から、テストステロンを産生できなかったことによると考えられる。

表 3-23 ラット生殖毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	雄
30 (週 5 日を週 7 日 に換算すると 21.4)	飼料効率 (food availability) 減少、後肢開脚幅増加、歩行障害、 体重低値、精細管上皮細胞変性、精子数減少、ライディッチ細胞減少
15 以上 (10.7)	精嚢臓器指標減少、卵胞刺激ホルモン濃度増加
5 以上 (3.6)	精巣及び前立腺の臓器指標 (organ index) 減少、 精子運動能減少、精子生存率減少、異常精子数増加、 テストステロン濃度増加、黄体形成ホルモン濃度減少

※テストステロン濃度の増加は 30 mg/kg 体重/日では有意ではなかった。

本ワーキンググループとしては、本試験の LOAEL を、雄ラットの精巣及び前立腺の臓器指標の減少等に基づき 5 mg/kg 体重/日 (週 5 日投与) と判断した。

④生殖毒性試験 (ラット)

SD ラット (雄、各群 10 匹) にアクリルアミド (0、5、10 mg/kg 体重/日) を離乳した 21 日目から 8 週間飲水投与する試験が行われた (Wang H et al. 2010)。各投与群で認められた毒性所見を表 3-24 に示す。

表 3-24 ラット生殖毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	雄
10	精巣及び精巣上体絶対重量減少、 ライディッチ細胞数及び血清テストステロン濃度増加、 精巣上皮での生殖細胞脱落、ライディッチ細胞過形成
5 以上	体重増加抑制、精巣上体尾部の精子濃度減少

本ワーキンググループとしては、本試験の LOAEL を、雄ラットの体重増加抑制及び精巣上体尾部の精子濃度の減少に基づき 5 mg/kg 体重/日と判断した。

⑤生殖毒性試験 (ラット)

Long-Evans ラット (雌雄、各群 15 匹) にアクリルアミド (雄 : 0、50、100、200 ppm (0、4.6、7.9、11.9 mg/kg 体重/日)、雌 : 0、25、50、100 ppm (0、5.1、8.8、14.6 mg/kg 体重/日)) を雄に 70 日齢から 10 週間、雌に 80~90 日齢から妊娠期を経て授乳期まで飲水投与する試験が行われた。投与開始 3 週間後にそれぞれアクリルアミド未投与の雌雄と交配を行った (Zenick et al. 1986)。各投与群で認められた毒性所見を表 3-25 に示す。

表 3-25 ラット生殖毒性試験

投与群 ppm (mg/kg 体重/ 日)	雄	雌
200 (雄 11.9)	体重増加抑制、飲水量減少 (精子数検査及び受胎能検査は行われていない)	
100 (雄 7.9、雌 14.6)	精子数減少、 受胎率低下、着床後胚損失率増加	体重増加抑制、飲水量減少、 児動物出生時体重低値
50 (雄 4.6、雌 8.8)	(毒性所見なし：但し受胎能検査は行われていない)	体重増加抑制、飲水量減少、 児動物体重増加抑制
25 (雌 5.1)		児動物体重増加抑制 (一過性)

※体重換算値は原著には記載がなく、EPA(2010)の算出による。

EPA (2010) は、Zenick ら (1986) の試験から、ラットの雄の生殖毒性の LOAEL を 100 ppm (7.9 mg/kg 体重/日) とし、50 ppm 投与群において雄の受精能 (fertility) の評価を行っていないことから NOAEL は設定しないとしている。また、ラットの雌の生殖毒性の NOAEL を 25 ppm (5.1 mg/kg 体重/日)、LOAEL を 50 ppm (8.8 mg/kg 体重/日) としている。

本ワーキンググループとしては、本試験の LOAEL を、雌ラットの児動物の体重増加抑制に基づき 5.1 mg/kg 体重/日と判断した。

⑥生殖毒性試験 (ラット)

Long-Evans ラット (雄、各群 10~11 匹) にアクリルアミド (0、15、30、60 ppm : 0、1.5、2.8、5.8 mg/kg 体重/日) を 80 日間飲水投与する試験が行われた (Smith et al. 1986)。各投与群で認められた毒性所見を表 3-26 に示す。

表 3-26 ラット生殖毒性試験

投与群 ppm (mg/kg 体重/ 日)	雄
60 (5.8)	着床前胚損失率増加 (未投与の雌)
30 (2.8) 以上	着床後胚損失率増加 (未投与の雌)
15 (1.5)	(毒性所見なし)

EPA (2010) は、Smith ら (1986) の試験から、ラットの雄の生殖毒性の NOAEL を 15 ppm (1.5 mg/kg 体重/日)、LOAEL を 30 ppm (2.8 mg/kg 体重/日) としている。

本ワーキンググループとしては、本試験の NOAEL を、雄ラットの 2.8 mg/kg 体重/日以上投与群における交配した雌の着床後の胚損失率の増加に基づき 1.5 mg/kg 体重/日と判断した。

⑦2 世代生殖・発生毒性試験（マウス）

CD-1マウス（雌雄、各群20匹）にアクリルアミド（0、3、10、30 ppm : 0、0.81、3.19、7.22 mg/kg体重/日）を7日間飲水投与する試験が行われた。その後、98日間交配のために雌雄（F0）を同居させ投与を継続し、その後雌マウスは分娩まで投与を継続した。得られたF1マウスを一腹の匹数を雌雄2匹ずつに選別し、親マウスと同量（0、3、10、30 ppm : 0、0.86、2.9、7.7 mg/kg体重/日）の飲水投与を行った。生後74日目に雌のF1マウスを同腹でない雄マウスと交配させ、F2マウスへの影響が観察された。また、F0雄は投与98日目にアクリルアミド未投与の雌と交配させ、優性致死について調べられた。神経毒性を評価するために握力テストを行った（Chapin et al. 1995）。各投与群で認められた毒性所見を表3-27に示す。

F0の30 ppm投与群で、一腹当たりの生存児数が減少し、雄の30 ppm投与群で前肢及び後肢握力、雌の10 ppm以上投与群で前肢握力の低下がみられた。優性致死試験において、30 ppm投与群で早期胚吸収数及び総胚損失数の増加がみられ、生存胎児数の減少がみられた。F1の30 ppm投与群で、一腹当たりの生存児数の減少がみられ、雄の10 ppm以上投与群で前肢握力の低下がみられた。

表 3-27 マウス 2 世代生殖・発生毒性試験

投与群ppm (mg/kg体重/日)	親動物		児動物	
	F0	F1	F1	F2
30 (F0:7.22、 F1:7.7)	前肢及び後肢握力低下 (雄)、生存児数減少 (/腹) (雌) <優性致死試験> (雄) 早期胚吸収数、 総胚損失数増加、 生存胎児数減少	生存児数減少 (/腹) (雌)	(毒性所見 なし)	(毒性所見 なし)
10以上 (F0:3.19、 F1:2.9)	前肢握力低下 (雌)	前肢握力低下 (雄)		
3 (F0:0.81、 F1:0.86)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)		

EPA (2010) は、Chapin ら (1995) の試験から、マウスの生殖毒性の NOAEL を 10 ppm (3.19 mg/kg 体重/日)、LOAEL を 30 ppm (7.22 mg/kg 体重/日) としている。

本ワーキンググループとしては、本試験の F0 マウスの生殖発生毒性の NOAEL を、雌の 3.19 mg/kg 体重/日以上投与群における前肢握力の低下に基づき 0.81 mg/kg 体重/日、F1 マウスの NOAEL を、雄の 2.9 mg/kg 体重/日以上投与群における前肢握力の低下に基づき 0.86 mg/kg 体重/日と判断した。

⑧2 世代生殖・発生毒性試験 (ラット)

F344ラット (F0、雌雄、各群30匹) におけるアクリルアミド (0、0.5、2.0、5.0 mg/kg体重/日) の飲水投与試験が行われた。10週間の投与後に交配を行い、雌ラットは分娩後、授乳1週間後まで投与が継続された。得られたF1ラット (雌雄、各群30匹) にも親ラットと同量の飲水投与を行い、11週間後に交配させ、F2ラットへの影響が観察された。また、F0雄は交配を終えて雌と離れた後も投与を継続し、64日後に2日間あけてからアクリルアミド未投与の雌と交配させ、優性致死について調べられた (Tyl et al. 2000a)。各投与群で認められた毒性所見を表 3-28に示す。0.5 mg/kg体重/日以上投与群のF0雄に体重増加抑制がみられ、雌では交配前のF0で0.5 mg/kg体重/日以上投与群、妊娠期のF1で2.0 mg/kg体重/日以上投与群、交配前のF1、妊娠期のF0、授乳期のF0及びF1で5.0 mg/kg体重/日投与群に体重増加抑制がみられた。頭位傾斜がF1雄の5.0 mg/kg体重/日投与群にみられたが、継続的に観察されておらず、標準的な観察方法でなかったため、毒性所

見としなかった。F0及びF1において、着床数及び一腹当たりの出生時生存児数の減少、着床後胚損失率の増加が5.0 mg/kg体重/日投与群でみられた。授乳期の影響として、F1及びF2の5.0 mg/kg体重/日投与群で生後4日目までの生存率が減少した。5.0 mg/kg体重/日投与群のF1雄において、神経毒性として軽度から中度の末梢神経軸索の断片化及び腫大がみられたが、F1雌では脊髄に変化はみられなかった。優性致死試験において、5.0 mg/kg体重/日投与群で一腹当たりの総着床数及び生存着床胚数（live implants/litter）の減少、着床前後胚損失数の増加がみられた。

表 3-28 ラット 2 世代生殖・発生毒性試験

投与群 mg/kg体重/日	親動物		児動物	
	F0	F1	F1	F2
5.0	体重増加抑制（妊娠期及び授乳期）（雌）、 着床数減少（/腹）（雌）、 着床後胚損失率増加（雌）、 生存児数減少（/腹）（雌） <優性致死試験>（雄） 総着床数減少（/腹）、 着床前後胚損失率増加、 生存着床胚数減少（/腹）、非 生存（nonlive）着床胚数増 加（/腹）	体重増加抑制（交配 前及び授乳期）（雌）、 着床数減少（/腹） （雌）、 生存児数減少（/腹） （雌）、 末梢神経軸索断片化 及び腫大（軽度～中 度）（雄）	児動物体重 増加抑制（一 過性）（雄）、 生存率減少 （～生後 4 日）（雌雄）	児動物体重 増加抑制（一 過性）（雌 雄）、 生存率減少 （～生後 4 日）（雌雄）
2.0以上	摂餌量減少（雌雄）	体重増加抑制（妊娠 期）（雌）、 飲水量減少（雌）	（毒性所見なし）	
0.5以上	体重増加抑制（交配前）（雌 雄）	（毒性所見なし）		

これらの結果から、著者らは出生前優性致死の無作用量（NOEL）を 2.0 mg/kg 体重/日、体重増加抑制及び神経毒性から成体ラットの全身毒性の NOEL を 0.5 mg/kg 体重/日以上としている（Tyl et al. 2000a）。

本ワーキンググループとしては、本試験の F0 ラットの LOAEL を、雌雄の体重増加抑制に基づき 0.5 mg/kg 体重/日、F1 ラットの NOAEL を、雄の 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群における摂餌量減少及び雌の体重増加抑制等に基づき 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。

⑨発生毒性試験（マウス）

CD-1マウス（雌、各群30匹）にアクリルアミド（0、3、15、45 mg/kg体重/日）を妊娠6～17日まで強制経口投与する試験が行われた（Field et al. 1990）。各投与群で認められた毒性所見を表3-29に示す。

表 3-29 マウス発生毒性試験

投与群 mg/kg体重/日	母動物（F0）	胎児（F1）
45	体重増加抑制、 妊娠子宮重量減少、 後肢開脚幅増加	平均胎児体重低値（/腹）（雌）、 体重低値（雄）、 過剰肋骨発生頻度増加（雌）
15以下	（毒性所見なし）	（毒性所見なし）

EPA（2010）は、Fieldら（1990）の試験から、マウスの母体毒性（体重増加抑制）のNOAELを15 mg/kg 体重/日、LOAELを45 mg/kg 体重/日とし、胎児の発生毒性のNOAELを最高用量の45 mg/kg 体重/日としている。

本ワーキンググループとしては、本試験のF0マウスのNOAELを、雌の45 mg/kg 体重/日投与群における体重増加抑制及び後肢開脚幅の増加等に基づき15 mg/kg 体重/日、F1マウスのNOAELを、雄の体重低値及び雌の一腹当たりの平均胎児体重低値等に基づき15 mg/kg 体重/日と判断した。

⑩発生毒性試験（ラット）

SDラット（雌、各群29～30匹）にアクリルアミド（0、2.5、7.5、15 mg/kg体重/日）を妊娠6～20日まで強制経口投与する試験が行われた（Field et al. 1990）。各投与群で認められた毒性所見を表3-30に示す。15 mg/kg体重/日投与群で母動物の体重増加抑制がみられ、雌の胎児の2.5 mg/kg体重/日以上で過剰肋骨の発生頻度の増加がみられたが有意差は認められず、奇形も認められなかった。

表 3-30 ラット発生毒性試験

投与群 mg/kg体重/日	母動物（F0）	胎児（F1）
15	体重増加抑制	（毒性所見なし）
7.5以下	（毒性所見なし）	

EPA（2010）は、Fieldら（1990）の試験から、ラットの母体毒性（体重増加抑制）のNOAELを7.5 mg/kg 体重/日、LOAELを15 mg/kg 体重/日とし、胎児の発生毒性のNOAELを最高用量の15 mg/kg 体重/日としている。

本ワーキンググループとしては、本試験の F0 ラットの NOAEL を、雌の 15 mg/kg 体重/日投与群における体重増加抑制に基づき 7.5 mg/kg 体重/日、F1 ラットの NOAEL を、最高用量の 15 mg/kg 体重/日と判断した。

<参考>

1 用量の生殖・発生毒性試験（マウス及びモルモット）で認められた毒性所見を表 3-31 に示す。

表 3-31 その他の生殖・発生毒性試験（1 用量の試験）

試験系	投与方法	投与期間	投与量及び主な所見 (mg/kg 体重/日)	文献
マウス C57Bl/6J 雄 16-22 匹/群	強制 経口	5 日 間	25 (雄) : 肥満及び痩せマウスと交配させた雌の受胎率、着床数及び生存児率低下、胚吸収率増加（いずれも肥満マウスで顕著）	Ghanayem et al. 2010
マウス 雌 F0 : 20-40 匹/群	強制 経口 又は 混餌	妊娠 6 日 ～ 分娩	○F0 25 (雌) : 肝臓、腎臓、心筋、骨端軟骨組織に異常、流産率増加（強制経口） ○F1 25 (雌) : 新生児死亡率増加、新生児総数減少、頭殿長及び体重低値、脊柱後弯症、片側及び両側の前肢及び後肢の奇形、頸部短縮、尾のねじれ、頭部、体幹及び頸部の皮膚出血による表面上の斑点、軸性及び四肢骨化遅延（14 日目の胎児）、骨化中心欠落（混餌）	El-Sayyad et al. 2011a
モルモット Himalayan F0 : 雌 F1 : 雌 F1 : 対照群 10 匹、投与 群 9 匹	飲水 投与	妊娠 32 日～ 分娩	○F1 3 (雌) : 原始卵胞及び一次卵胞の健全卵胞減少、閉鎖卵胞増加、カスパーゼ 3 陽性卵母細胞増加、原始卵胞の TUNEL 染色陽性卵母細胞の増加	Hulas- Stasiak et al. 2013

(7) 発達神経毒性試験

①発達神経毒性試験（ラット）

F344 ラットの雌にアクリルアミド（0、0.1、0.3、1.0、5.0 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日目から分娩まで強制経口投与する試験が行われた。生後 1 日目に、一腹当たりの雌雄を 4 匹ずつに分け、生後 1～21 日目に母動物と同じ用量を児動物に強制経口投与した。生後 22 日目に離乳させ、同腹同性の児動物をまとめて飼育し、強制経口投与と同じ用量で飲水投与する試験に変更し、85 日まで継続した。

レバー押しの試験期間中は食物強化刺激⁹（固形飼料）を得る動機付けのために給餌の量を制限し、一腹当たり雌雄各1匹の児動物を用いて、約6～12週齢の児動物に強化刺激を得るレバー押しの累進比率スケジュールによる試験を行った。累進比率スケジュールを14セッション設け、約6週間で完了した（Garey and Paule 2007）。各投与群で認められた毒性所見を表3-32に示す。

また、上述の試験と同様のプロトコールでレバー押しの増分反復獲得（incremental repeated acquisition）課題を52セッション設け、生後36～240日目まで行った（Garey and Paule 2010）。各投与群で認められた毒性所見を表3-33に示す。

表 3-32 ラット発達神経毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	児動物（F1）
5.0	食物強化刺激獲得数減少及び反応率低下
1.0 以下	（毒性所見なし）

（Garey and Paule 2007）

本ワーキンググループとしては、本試験（Garey and Paule 2007）のF1ラットのNOAELを、雌雄の5.0 mg/kg 体重/日投与群における食物強化刺激の獲得数の減少及び反応率の低下に基づき1.0 mg/kg 体重/日と判断した。

表 3-33 ラット発達神経毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	児動物（F1）
5.0	課題完了率及び反応率低下
1.0 以下	（毒性所見なし）

（Garey and Paule 2010）

本ワーキンググループとしては、本試験（Garey and Paule 2010）のF1ラットのNOAELを、雌雄の5.0 mg/kg 体重/日投与群における課題完了率及び反応率の低下に基づき1.0 mg/kg 体重/日と判断した。

②発達神経毒性試験（ラット）

F344ラットの雌（88匹）にアクリルアミド（0、0.5、1.0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日）を妊娠7日目から分娩まで強制経口投与する試験が行われた。生後1日目に、一腹当たりの児動物を性比が同じになるよう最低7匹ずつに選別し、生後

⁹ 強化刺激（Reinforcing Stimulus）：ある反応の自発に後続して起こる環境事象。たとえば、反応の直後に提示される餌や水（提示に伴う環境事象の変化を含む）（国立医薬品食品衛生研究所 毒性試験用語集）。

1～22日目まで児動物（各群5～10匹）に母動物と同じ用量を強制経口投与し、児動物の行動に及ぼす影響について調べた（Garey et al. 2005）。各投与群で認められた毒性所見を表3-34に示す。

また、上述の試験結果を踏まえ、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 体重/日）を妊娠6日目から分娩まで強制経口投与する試験が行われた。生後1日目に、一腹当たりの児動物を性比が同じくなるよう最低7匹ずつに選別し、生後1～21日まで児動物に母動物と同じ用量を強制経口投与した（Ferguson et al. 2010）。各投与群で認められた毒性所見を表3-35に示す。

表 3-34 ラット発達神経毒性試験

投与群 mg/kg体重/日	母動物 (F0)	児動物 (F1)
10.0	(毒性所見なし)	耳介の開展遅延 (雌雄)、背地走性 ¹⁰ 低下 (雌雄)
1.0以上		体重低値 (雌雄)
0.5		(毒性所見なし)

(Garey et al. 2005)

本ワーキンググループとしては、本試験（Garey et al. 2005）のF0ラットのNOAELを、最高用量の10.0 mg/kg 体重/日、F1ラットのNOAELを、雌雄の1.0 mg/kg 体重/日以上投与群における体重低値に基づき0.5 mg/kg 体重/日と判断した。

表 3-35 ラット発達神経毒性試験

投与群 mg/kg体重/日	母動物 (F0)	児動物 (F1)
5.0	(毒性所見なし)	体重低値 (雌雄)、 活動性低下 (オープンフィールド) (雌雄)
1.0以下		(毒性所見なし)

(Ferguson et al. 2010)

本ワーキンググループとしては、本試験（Ferguson et al. 2010）のF0ラットのNOAELを、最高用量の5.0 mg/kg 体重/日、F1ラットのNOAELを、雌雄の5.0 mg/kg 体重/日投与群における体重低値、オープンフィールドでの活動性低下に基づき1.0 mg/kg 体重/日と判断した。

¹⁰背地走性 (Negative Geotaxis) : 動物を傾斜板上に頭を下に向けて置いたときに発現する上方に向き直る運動又は上方に登る運動を評価する (国立医薬品食品衛生研究所 毒性試験用語集)。

③発達神経毒性試験（ラット）

SDラット（雌、各群12匹）にアクリルアミド（0、5、10、15、20 mg/kg 体重/日）を妊娠6日目から分娩後10日目まで強制経口投与する試験が行われた。生後0日目に一腹の匹数を雌雄6匹ずつとした。また、一腹当たり雌雄各1匹を用いて生後13、17、21及び59日目に神経行動学テストを行った（Wise et al. 1995）。各投与群で認められた毒性所見を表3-36に示す。

表 3-36 ラット発達神経毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	母動物（F0）	児動物（F1）
20	後肢開脚幅増加、 出生時生存児数減少（/腹）	児動物死亡率増加（/腹、生後1～3日）（雌雄） （聴覚試験及びオープンフィールド試験は行われていない）（雌雄）
15以上	後肢開脚幅増加	児動物死亡率増加（/腹、生後4～21日）（雌雄）、 体重増加抑制（離乳後）（雌雄）、 活動性低下（オープンフィールド、生後21日目） （雌）、聴覚驚愕反応低下（離乳後）（雌雄）、
10以上	体重増加抑制	体重増加抑制（離乳前）（雄）
5以上	（毒性所見なし）	体重増加抑制（離乳前）（雌）

※雌雄の体重増加抑制（離乳後）は、20 mg/kg 体重/日では有意ではなかった。

これらの結果から、著者らは発達毒性のNOAELを5 mg/kg 体重/日、母体毒性のNOAELを5 mg/kg 体重/日、発達神経毒性のNOAELを10 mg/kg 体重/日としている（Wise et al. 1995）。

本ワーキンググループとしては、本試験のF0ラットのNOAELを、雌の10 mg/kg 体重/日以上投与群における体重増加抑制に基づき5 mg/kg 体重/日、F1ラットのLOAELを、雌の体重増加抑制（離乳前）に基づき5 mg/kg 体重/日と判断した。

④発達神経毒性試験（ラット）

SDラット（雌、各群3匹）にアクリルアミド（0、50、100、200 ppm : 0、9.9、16.7、22.2 mg/kg 体重/日）を妊娠10日目から分娩後21日目まで飲水投与する試験が行われた。生後3日目に一腹当たりの児動物を8匹（雌雄各4匹）に選別した（Takahashi et al. 2008）。各投与群で認められた毒性所見を表3-37に示す。

また、上述の試験を踏まえ、SDラット（雌、各群4匹）にアクリルアミド（0、25、50、100 mg/L : 0、3.72、7.89、14.56 mg/kg 体重/日）を妊娠6日目か

ら分娩後 21 日目まで飲水投与する試験が行われた。生後 4 日目に大部分が雌雄各 4 匹になるよう一腹当たりの児動物を 8 匹に選別した (Takahashi et al. 2009)。各投与群で認められた毒性所見を表 3-38 に示す。

表 3-37 ラット発達神経毒性試験

投与群 ppm (mg/kg 体重/ 日)	母動物 (F0)	児動物 (F1)
200 (22.2)	飲水量減少	小脳での外顆粒細胞層残存例増加 (雌雄)、 坐骨神経密度及び直径 3µm 未満の有髓神経増加 (雄)、 肝臓及び脾臓髓外造血減少 (雌)
100 (16.7) 以上	体重増加抑制、 坐骨神経軸索変性及び直径 3µm 未満の有髓神経増加、 小脳分子層での点状シナプトフィジン免疫反応構造増加	肝臓及び脾臓の髓外造血の減少 (雄)、 精子形成遅延 (雄)、 体重低値 (雌)
50 (9.9) 以上	三叉神経での神経節細胞中心性染色質融解	体重低値 (雄)

(Takahashi et al. 2008)

本ワーキンググループとしては、本試験 (Takahashi et al. 2008) の F0 ラットの LOAEL を、雌の三叉神経での神経節細胞の中心性染色質融解に基づき 9.9 mg/kg 体重/日、F1 ラットの LOAEL を、雄の体重低値に基づき 9.9 mg/kg 体重/日と判断した。

表 3-38 ラット発達神経毒性試験

投与群 ppm (mg/kg 体重/日)	母動物 (F0)	児動物 (F1)
100 (14.56)	歩行異常、坐骨神経軸索変性及び直径 3µm 未満の有髓神経増加、 小脳分子層での点状シナプトフィジン免疫反応構造増加	体重低値 (雌雄)
50(7.89)以上	三叉神経での神経節細胞中心性染色質溶	(毒性所見なし)

	解	
20 (3.72)	(毒性所見なし)	

※7.89 mg/kg 体重/日以下では坐骨神経及び小脳分子層での形態学的検査は行われていない。
(Takahashi et al. 2009)

本ワーキンググループとしては、本試験 (Takahashi et al. 2009) の F0 ラットの NOAEL を、雌の 7.89 mg/kg 体重/日以上投与群における三叉神経での神経節細胞の中心性染色質融解に基づき 3.72 mg/kg 体重/日、F1 ラットの NOAEL を、雌雄の 14.56 mg/kg 体重/日投与群における体重低値に基づき 7.89 mg/kg 体重/日と判断した。

⑤発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (雌、各群 6 匹) に、アクリルアミド (0、4、20、100 ppm) を妊娠 10 日目から分娩後 21 日目に児動物が離乳するまで飲水投与する試験が行われた。生後 4 日目に一腹当たりの児動物を雄 8 匹 (足りない場合には雌も) に選別した。生後 21 日目及び 77 日目に雄の児動物 (各群 10~12 匹) を用いて免疫組織化学的検査を行った (Ogawa et al. 2012)。各投与群で認められた毒性所見を表 3-39 に示す。

表 3-39 ラット発達神経毒性試験

投与群 ppm	母動物 (F0)	児動物 (F1、雄)
100	(毒性所見なし)	体重及び脳絶対重量減少、 海馬歯状回門での reelin 陽性細胞及び NeuN 陽性細胞密度増加 (生後 21 日)、 顆粒細胞層下帯での doublecortin 及び Dpysl3 陽性細胞減少 (生後 21 日)
20 以上		NeuN 陽性細胞密度増加 (生後 77 日目)、 顆粒細胞層下帯での PCNA 陽性増殖細胞減少 (生後 21 日)
4		(毒性所見なし)

本ワーキンググループとしては、本試験の F0 ラットの NOAEL を、最高用量の 100 ppm、F1 ラットの NOAEL を、雄の 20 ppm 以上投与群における NeuN 陽性細胞の密度の増加等に基づき 4 ppm と判断した。

⑥発達神経毒性試験（ラット）

SDラット（雌、各群4匹）にアクリルアミド（0、25、50、100 ppm：0、3.72、7.89、14.56 mg/kg 体重/日）を妊娠6日から分娩後21日に児動物が離乳するまで飲水投与する試験が行われた。生後3日目に一腹の匹数を8匹とし、大部分が雌雄各4匹になるように選別した（Ogawa et al. 2011）。各投与群で認められた毒性所見を表3-40に示す。

表 3-40 ラット発達神経毒性試験

投与群 ppm (mg/kg 体重/ 日)	母動物 (F0)	児動物 (F1)
100 (14.56)	歩行障害	体重低値（雌雄）、 海馬歯状回門での reelin 陽性細胞密度増加（雌）、 顆粒細胞層下帯でのアポトーシス小体減少（雌）
50(7.89)以上	（毒性所見なし）	海馬歯状回門での reelin 陽性細胞密度増加（雄）、 グルタミン酸デカルボキシラーゼ 67 陽性細胞密度 増加（雄）
25 (3.72) 以上		PCNA 陽性増殖細胞減少（雄）

本ワーキンググループとしては、本試験の F0 ラットの NOAEL を、14.56 mg/kg 体重/日投与群における歩行障害に基づき 7.89 mg/kg 体重/日、F1 ラットの LOAEL を、雄の PCNA 陽性増殖細胞の減少に基づき 3.72 mg/kg 体重/日と判断した。

<参考>

1 用量の発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見を表 3-41 に示す。

表 3-41 その他の発達神経毒性試験（1 用量の試験）

試験系	投与方法	投与期間	投与量及び主な所見 (mg/kg 体重/日)	文献
ラット Albino F0：雌 F1：雌雄 F1：6匹/ 群	強制 経口	妊娠 7日～ 分娩 (出生 前) 妊娠 7日～ 分娩後 28日 (周産 期)	○F0 10(雌)：運動失調、後肢開脚幅増加、後肢脆 弱、 後肢麻痺 ○F1 10(雌雄)：栄養失調(周産期)、 毛生、耳介の開展及び開眼の遅延、体重増加 抑 制、小脳でのチオバルビツール酸-反応性物質 増加及び酸化ストレス増加に伴う還元型 GSH、総チオール減少、スーパー オキシドジスムターゼ(SOD)及びペルオキシ ダーゼ活性低下、顆粒細胞層増殖遅延、細 胞移動及び細胞分化の遅延及びプルキンエ細 胞消失(出生前、周産期)、プルキンエ細胞 微 小空胞化及び細胞消失(周産期)	Allam et al. 2011
ラット Albino F0：雌 F1：雌雄 F0：20-40 匹/群	強制 経口 又は 混餌	妊娠 6日～ 分娩後 4週間	○F1 30(雌)：体重増加抑制、脳重量減少、小脳皮質 表 面の未熟な襞の減少、小脳の内及び外顆粒細 胞 層の崩壊による組織構造変化、核融解又は核 濃 縮を伴うプルキンエ細胞数減少、内顆粒細胞 層 崩壊(混餌で顕著)、プルキンエ細胞でのヘ テ ロクロマチンの凝集を伴う核の萎縮、細胞小 器 官での構造及び分布の異常、粗面小胞体崩 壊、 ポリリボゾームの正常配列の欠如、ミトコン ド リアの膨張及び内部構造消失、ゴルジ装置の 伸 張及び拡大、腓腹筋での筋原線維変性(混餌 で 顕著)	El-Sayyad et al. 2011b
ラット SD 雌雄 4-5匹/群	腹腔 内	生後 2～21 日(3 回/週)	50(雌雄)：歩行異常、体重低値、坐骨神経軸索変 性及び直径3µm未満の有髄神経 (myelinated nerves)増加	Takahashi et al. 2009

試験系	投与方法	投与期間	投与量及び主な所見 (mg/kg 体重/日)	文献
ラット SD 雌雄 12 匹/群	腹腔内	生後 4～21 日 (3 回/週)	50 (雌雄) : 体重及び脳の絶対重量の減少、海馬 歯 状回門での <i>reelin</i> 陽性細胞及び <i>NeuN</i> 陽性細胞 密度増加 (生後 21 日)、 <i>NeuN</i> 陽性細胞密 度増加 (生後 77 日)、顆粒細胞層下帯での <i>PCNA</i> 陽性増殖細胞減少 (生後 21 日)	Ogawa et al. 2012
ラット SD 雄 4 匹、 雌 5 匹	腹腔内	生後 2～21 日 (3 回/週)	50 (7.89) : 雌雄：歩行異常、体重低値 雄： <i>glutamic acid decarboxylase 67</i> 陽性細胞密度 増加 雌：海馬歯状回門での <i>reelin</i> 陽性細胞密度増加、 顆粒細胞層下帯でのアポトーシス小体減少	Ogawa et al. 2011
ラット Wistar outbred 雄 18 匹/群	強制 経口	生後 21～46 日	30 (雄) : 体重増加抑制、後肢開脚幅増加、後肢 握 力低下、自発運動低下、 <i>Mylpf</i> 遺伝子、オピ オ イド受容体遺伝子 <i>Oprk 1</i> 、核受容体遺伝子 <i>Nr4a2</i> 発現抑制	Seale et al. 2012
ラット Albino F0 : 雌 F1 : 雌雄 F1 : 6 匹/ 群	強制 経口	妊娠 7 日～ 分娩 (出生 前)、 妊娠 7 日～ 分娩後 28 日 (周産 期)	○F0 10(雌) : 運動失調、後肢開脚幅増加、後肢脆弱、後 肢麻痺 ○F1 10(雌雄) : 栄養失調 (周産期)、毛生、耳介の開展 及び開眼の遅延、体重増加抑制、延髄での脂 質 過酸化の増加、 <i>GSH</i> 及び総チオール ¹¹ の減少、 <i>SOD</i> 及びペルオキシダーゼ活性低下、ニュー ロン染色質溶解及び核濃縮、ニューロンニッ ス ル小体増加	Allam et al. 2013

(8) 遺伝毒性試験

①アクリルアミドの *in vitro* 試験 (ヒト細胞を含む)

アクリルアミドの *in vitro* 試験の結果を表 3-42 に示す。

a. 微生物遺伝子突然変異

Salmonella typhimurium (*S. typhimurium*) の複数の菌株又は *Escherichia coli* WP2*uvrA* を用いた復帰突然変異試験においては、S9¹¹の有無にかかわらず陰性であった (Knaap et al. 1988、Tsuda et al. 1993、Zeiger et al. 1987、Bull

¹¹ S9 : ラットの肝臓のホモジネート (9,000×g 上清) (代謝酵素が含まれる)。

et al. 1984)。

b. 微生物 DNA 損傷/修復

S9 の有無にかかわらず、*S. typhimurium* の TA1535/pSK1002 及び OY1002/2E1 を用いた umu 試験は陰性であったが (Koyama et al. 2011b)、*Batillus subtilis* を用いた rec アッセイでは陽性であった (Tsuda et al. 1993)。

c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異

ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6) を用いた遺伝子突然変異試験において、S9 の有無にかかわらず弱陽性反応が示され、ヒト肝臓ミクロソーム存在下でも弱陽性反応が示された。また、ヒト AHH-1 (CYP1A1 発現株) 及び AHH-1 を親株として作成された h2E1v2 (CYP2E1 発現株) 株化細胞を用いた試験では、弱陽性反応が示された (Koyama et al. 2011b)。ヒト前骨髄球性白血病 HL-60 及び NB4 株化細胞を用いた試験において、HPRT (Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase) 遺伝子座では S9 非存在下で陽性反応が示された (Ao et al. 2008)。

チャイニーズハムスターV79H3 細胞を用いた試験では、HPRT 遺伝子座では突然変異を誘発しなかったが (Tsuda et al. 1993)、マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK⁺を用いた試験では S9 非存在下で陽性反応が示された (Mei et al. 2008、Moore et al. 1987)。

d. 哺乳類細胞染色体異常

チャイニーズハムスター細胞を用いた試験において、染色体異常 (Knaap et al. 1988、Tsuda et al. 1993、Oliveira et al. 2009、Martins et al. 2007)、倍数性 (Tsuda et al. 1993、Warr et al. 1990) 及び紡錘体障害 (Adler et al. 1993、Warr et al. 1990) が誘発された。また、小核試験では、ヒト肝細胞癌由来 Hep G2 細胞 (Jiang et al. 2007) 及びヒト TK6 細胞 (Koyama et al. 2011b) で陽性反応が示され、ヒト AHH-1 及びヒト h2E1v2 細胞 (Koyama et al. 2011b) では弱陽性反応、ラット精子細胞 (Lähdetie et al. 1994) では陰性反応が示された。

e. 哺乳類細胞姉妹染色分体交換

チャイニーズハムスターV79 細胞において、姉妹染色分体交換が誘発された (Knaap et al. 1988、Tsuda et al. 1993、Martins et al. 2007)。ヒト末梢血リンパ球を用いた試験においても姉妹染色分体交換がわずかに誘発された (Pingarillo et al. 2013)。

f. 哺乳類細胞 DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成

ヒトHep G2細胞を用いたコメット試験は陽性であり、8-OHdGの増加が認められた (Jiang et al. 2007)。マウス精巣細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いたコメット試験は陰性であった (Hansen et al. 2010)。また、マウスの精母細胞を用いたホルムアミドピリミジンDNAグリコシラーゼ (FPG) 処理した改変コメット試験は陽性であった (Nixon et al. 2014)。

また、ヒト乳腺上皮細胞を用いた不定期DNA合成試験は陽性であったが、ラットの培養肝細胞を用いた試験では陰性であった (Butterworth et al. 1992)。

マウス胚線維芽細胞 (Besaratina and Pfeifer 2004)、ヒト気管支上皮細胞 (Besaratina and Pfeifer 2004) においてDNA付加体が検出された。チャイニーズハムスターV79細胞 (Martins et al. 2007) 及びヒトTK6細胞 (Koyama et al. 2011b) でもわずかに検出されたが、マウスリンパ腫細胞L5178Y TK⁺ (Mei et al. 2008) では検出されなかった。

g. 哺乳類細胞形質転換

マウス株化細胞 (C3H/10T1/2、NIH/3T3、BALB/c3T3) 及びシリアンハムスター胚細胞で細胞形質転換が誘発された (Banerjee and Segal 1986、Park et al. 2002、Tsuda et al. 1993)。

②グリシドアミドの *in vitro* 試験 (ヒト細胞を含む)

グリシドアミドの *in vitro* 試験の結果を表 3-43 に示す。

グリシドアミドの *in vitro* 試験においては、アクリルアミドで陰性結果が得られた試験においても陽性の結果が示されている。

*S.typhimurium*を用いた復帰突然変異試験 (Hashimoto and Tanii 1985) 及びDNA損傷試験 (umu試験) (Koyama et al. 2011b) ではいずれも陽性であり、ヒトTK6細胞 (Koyama et al. 2011b) 及びマウスリンパ腫細胞 (Mei et al. 2008) を用いた遺伝子突然変異試験において陽性であった。

チャイニーズハムスターV79細胞を用いた試験において、染色体異常及び姉妹染色分体交換が誘発され (Martins et al. 2007)、ヒト末梢血リンパ球を用いた試験においても姉妹染色分体交換が誘発された (Pingarillo et al. 2013)。ヒトTK6細胞及びヒト乳腺上皮細胞を用いた小核試験においても陽性であった (Koyama et al. 2011b、Bandarra et al. 2013¹²)。

マウス精巣細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いたDNA損傷試験 (コメット試験) は陽性であり (Hansen et al. 2010)、チャイニーズハムスター株化細胞で

¹² Erratum が公表されている (Bandarra et al. 2014)。

DNA鎖切断が確認された (Johansson et al. 2005)。また、マウスの精母細胞を用いたFPG処理した改変コメット試験は陽性であった (Nixon et al. 2014)。

ヒト乳腺上皮細胞及びラットの培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験は陽性であり (Butterworth et al. 1992)、チャイニーズハムスターV79細胞 (Martins et al. 2007)、マウスリンパ腫細胞 (Mei et al. 2008)、ヒトTK6細胞 (Koyama et al. 2011b) 及びヒト乳腺上皮細胞株 (Bandarra et al. 2013) においてDNA付加体が検出された。

③アクリルアミドの *in vivo* 試験

アクリルアミドの *in vivo* 試験の結果を表 3-44 に示す。

a. 遺伝子突然変異

マウスに腹腔内投与した試験において、リンパ球の TK (thymidine kinase) 遺伝子座及び HPRT 遺伝子座 (Von Tungeln et al. 2009) に突然変異の増加がみられた。マウススポット試験 (Neuhäuser-Klaus and Schmahl 1989) において突然変異の増加がみられた。トランスジェニック (TG) マウス (Muta マウス) に腹腔内投与した試験では、肝臓の *lac Z* 遺伝子座 (Krebs and Favor 1997) に突然変異の増加はみられなかった。TG マウス (Big Blue マウス) に飲水投与した試験においては、リンパ球の HPRT 遺伝子座 (Manjanatha et al. 2006)、肝臓、精巣及び肺の *c II* 遺伝子座 (Manjanatha et al. 2006、Wang RS et al. 2010、Manjanatha et al. 2015) に突然変異の増加がみられた。*gpt delta* マウスでも肺に突然変異の増加がみられた (Ishii et al. 2015)。

TG ラットに飲水投与した試験において、*gpt delta* ラットでは、精巣の *gpt* 遺伝子座に突然変異の増加がみられたが、肝臓の *gpt* 遺伝子座には増加がみられなかった (Koyama et al. 2011a)。Big Blue ラットでは、リンパ球の HPRT 遺伝子座、骨髄及び甲状腺の *c II* 遺伝子座に突然変異の増加がみられたが、精巣、乳腺及び肝臓の *c II* 遺伝子座には増加はみられなかった (Mei et al. 2010)。また、ラットに強制経口投与した試験 (*Pig-a* アッセイ) において、赤血球に突然変異の増加がみられたが、網状赤血球では増加はみられなかった (Dobrovolsky et al. 2015)。

b. 染色体異常

マウスに腹腔内投与した染色体異常試験においては、精母細胞及び一次分裂受精卵で陽性 (Adler 1990、Pacchierotti et al. 1994、Marchetti et al. 1997)、脾臓で陰性 (Backer et al. 1989、Kligerman et al. 1991)、骨髄及び精原細胞では陽性 (Shiraishi 1978、Adler et al. 1988、Cihák and Vontorková 1988) 及び陰

性 (Shiraishi 1978、Adler et al. 1988、Backer et al. 1989、Adler 1990) の両方の結果が示された。また、マウスに混餌投与した試験では、精原細胞で陽性、骨髄で陰性の結果が示された (Shiraishi 1978)。ラットに腹腔内投与した試験では骨髄で陰性であった (Krishna and Theiss 1995)。

マウスの腹腔内投与試験において、骨髄及び精原細胞で倍数性及び異数性 (Shiraishi 1978) が誘発されたが、骨髄での紡錘体障害は誘発されなかった (Adler et al. 1993)。また、マウスに混餌投与した試験でも倍数性及び異数性が誘発された (Shiraishi 1978)。ラットに強制経口及び腹腔内投与した試験においても倍数性及び異数性が誘発された (Mustafa 2012)。

マウスに腹腔内投与した小核試験では、骨髄、脾臓、精子細胞で陽性 (Adler et al. 1988、Cihák and Vontorková 1988、1990、Knaap et al. 1988、Backer et al. 1989、Kligerman et al. 1991、Collins et al. 1992、Russo et al. 1994)、網状赤血球又は正染色赤血球 (normochromatic erythrocytes) で陽性 (Russo et al. 1994、Paulsson et al. 2002、Ghanayem et al. 2005b) 又は陰性 (Von Tungeln et al. 2009) の結果が示された。強制経口投与した小核試験でも網状赤血球及び正染色赤血球で陽性であり (Zeiger et al. 2009)、飲水投与した小核試験でも網状赤血球で陽性であった (Manjanatha et al. 2006)。

ラットに腹腔内投与した小核試験では、精子細胞で陽性 (Xiao and Tates 1994、Lähdetie et al. 1994)、骨髄では陰性 (Krishna and Theiss 1995、Paulsson et al. 2002) の結果が示された。強制経口投与した小核試験では骨髄及び多染色赤血球で陽性であり (Yener and Dikmenli 2009、Jangir et al. 2013)、網状赤血球では陰性であった (Dobrovolsky et al. 2015)。また、飲水投与した小核試験では、多染色赤血球で陽性 (Yener 2013)、網状赤血球で陰性 (Mei et al. 2010)、骨髄では陽性及び陰性の両方の結果が示された (Koyama et al. 2011a)。

c. 優性致死

マウス及びラットに飲水、腹腔内又は皮下投与した優性致死試験において、どの投与経路においても陽性であった (Sakamoto and Hashimoto 1986、Smith et al. 1986、Zenick et al. 1986、Shelby et al. 1987、Sublet et al. 1989、Ehling and Neuhäuser-Klaus 1992、Gutierrez-Espeleta et al. 1992、Chapin et al. 1995、Adler et al. 2000、Tyl et al. 2000a、2000b)。

d. 姉妹染色分体交換

マウスに腹腔内投与した試験において、精原細胞及び脾臓に姉妹染色分体交換が誘発されたが (Backer et al. 1989、Kligerman et al. 1991、Russo et al. 1994)、骨髄及び精原細胞では陰性の結果が示された (Shiraishi 1978)。

e. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成

マウス及びラットに腹腔内、強制経口及び飲水投与した試験において、多くの臓器で DNA 損傷 (Sega and Generoso 1990、Ghanayem et al. 2005b、Dobrzynska 2007、Recio et al. 2010、Koyama et al. 2011a、Dobrovolsky et al. 2015) 及び不定期 DNA 合成 (Sega et al. 1990、Butterworth et al. 1992) が誘発されたが、一部で陰性の結果もみられた (Butterworth et al. 1992、Ghanayem et al. 2005b、Recio et al. 2010、Dobrovolsky et al. 2015)。また、マウスの精母細胞を用いた FPG 処理した改変コメット試験は陽性であった (Nixon et al. 2012¹³)。

また、マウス及びラットの多くの臓器で DNA 付加体が検出されたが (Sega et al. 1990、Segebäck et al. 1995、Gamboa da Costa et al. 2003、Doerge et al. 2005c、Von Tungeln et al. 2009、Zeiger et al. 2009、Koyama et al. 2011a、Ishii et al. 2015)、一部で陰性の結果もみられた (Doerge et al. 2005c)。

f. 経世代遺伝子突然変異

マウスに腹腔内投与した特定座位試験 (Ehling and Neuhäuser-Klaus 1992、Russell et al. 1991) において陽性であった。また、マウスに腹腔内又は皮下投与した相互転座試験においていずれも陽性であった (Shelby et al. 1987、Adler 1990、Adler et al. 1994、2004)。

g. 非哺乳類遺伝子突然変異

ショウジョウバエ幼虫の混餌投与試験において、体細胞突然変異及び組換え (Knaap et al. 1988、Batiste-Alentorn et al. 1991、Tripathy et al. 1991) が誘発され、伴性劣性致死が混餌投与で陽性 (Tripathy et al. 1991)、腹腔内注入で陰性であった (Knaap et al. 1988)。

④グリシドアミドの *in vivo* 試験

グリシドアミドの *in vivo* 試験の結果を表 3-45 に示す。

グリシドアミドの *in vivo* 試験においては、アクリルアミドで陰性結果が得られた試験においても陽性の結果が示されている。

マウスに腹腔内投与した試験において、リンパ球の TK 遺伝子座及び HPRT 遺伝子座に突然変異の増加がみられ (Von Tungeln et al. 2009)、TG マウス (Big

¹³ Erratum が公表されている (Nixon et al. 2013)。

Blue マウス) に飲水投与した試験においては、リンパ球の HPRT 遺伝子座 (Manjanatha et al. 2006)、肝臓、精巣及び肺の *cH* 遺伝子座に突然変異の増加がみられた (Manjanatha et al. 2006、Wang RS et al. 2010、Manjanatha et al. 2015)。また、TG ラット (Big Blue ラット) に飲水投与した試験において、リンパ球の HPRT 遺伝子座、骨髄及び甲状腺の *cH* 遺伝子座に突然変異の増加がみられたが、精巣、乳腺及び肝臓の *cH* 遺伝子座には増加はみられなかった (Mei et al. 2010)。マウスに腹腔内投与した小核試験では、網状赤血球及び正染色赤血球で陽性であり (Von Tungeln et al. 2009)、飲水投与した試験では網状赤血球で陽性であった (Manjanatha et al. 2006)。ラットに飲水投与した試験では、網状赤血球で陰性であった (Mei et al. 2010)。

マウス及びラットの多くの臓器で DNA 付加体が検出された (Gamboa da Costa et al. 2003、Doerge et al. 2005c、Von Tungeln et al. 2009)。

表 3-42 アクリルアミドの遺伝毒性試験結果 (*in vitro*)

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
微生物					
a. 微生物遺伝子突然変異					
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA97	10~10,000 µg/plate (+/-S9)	10,000 µg/plate	陰性	Zeiger et al. 1987
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537	1~100 mg/plate (+/-S9)	100 mg/plate	陰性	Knaap et al. 1988
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.5~50 mg/plate (+/-S9)	50 mg/plate	陰性	Tsuda et al. 1993
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	~1,000 µg/plate (+/-S9)	1,000 µg/plate	陰性	Lijinsky and Andrews 1980

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	<i>S.typhimurium</i> TA102	~5,000 µg/plate (+/-S9)	5,000 µg/plate	陰性	Müller et al. 1993 Jung et al. 1992
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	0.5~5,000 µg/plate (+/-S9)	5,000 µg/plate	陰性	Hashimoto and Tanii 1985
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.001~3.0 mg/plate 又は 3.0 ~30 mg/plate (+/-S9)	30 mg/plate	陰性	Bull et al. 1984
	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA ⁻	0.5~50 mg/plate (+/-S9)	50 mg/plate	陰性	Tsuda et al. 1993
fluctuation test	<i>Klebsiella.pneumoniae</i> ur ⁻ pro ⁻	2~10 mg/mL (-S9)	10 mg/mL	陰性	Knaap et al. 1988
b. DNA 損傷/修復					
umu 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535/pSK1002	~10 mM (+/-S9)	10 mM	陰性	Koyama et al. 2011b
	<i>S. typhimurium</i> OY1002/2E1 (ヒト CYP2E1 発現株)	~10 mM (-S9)	10 mM	陰性	Koyama et al. 2011b
rec アッセイ	<i>Batillus subtilis</i> H17 (rec ⁺)及び M45 (rec ⁻)	1~50 mg/disk (+/-S9)	10 mg/disk	陽性	Tsuda et al. 1993
培養細胞					
c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+}	600~850 µg/mL (-S9)	600 µg/mL	陽性	Moore et al. 1987
	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、tk 座	8~18 mM (-S9)	14 mM	陽性	Mei et al. 2008
	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、 HPRT 座、tk 座	0.5~7.5 mg/mL (+/-S9)	7.5 mg/mL (生存率 10%以下の細胞 毒性濃度のみで増加)	陰性	Knaap et al. 1988

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、 HPRT 座 (ラット初代 肝細胞又はハムスター 胚細胞添加)	0.1~0.5 mg/mL (+/-S9)	0.3 mg/mL	陽性	Knaap et al. 1988
	チャイニーズハムスタ ーV79H3、HPRT 座	1.0~7.0 mM (-S9)	7.0 mM	陰性	Tsuda et al. 1993
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (TK6)	5~15 mM (+/-S9)	15 mM (相対生存率 20%以下の 細胞毒性濃度、ヒトミク ロソーム添加でも弱陽性)	弱陽性	Koyama et al. 2011b
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (AHH-1)	~3.0 mM (-S9)	3.0 mM	弱陽性	Koyama et al. 2011b
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (h2E1v2) (ヒト CYP2E1 発現株)	~3.0 mM (-S9)	3.0 mM	弱陽性	Koyama et al. 2011b
	ヒト前骨髄球性白血病 HL-60 及び NB4 株化 細胞、HPRT 座	50~700 mg/L (-S9)	700 mg/L (コロニー形成率 1.2~ 2.3%の細胞毒性濃度)	陽性	Ao et al. 2008
d. 哺乳類細胞染色体異常					
染色体異常	チャイニーズハムスタ ーV79H3	0.5~5.0 mM (-S9)	2.0 mM	陽性	Tsuda et al. 1993
	チャイニーズハムスタ ーV79	0.1~3 mg/mL (+/-S9)	0.1 mg/mL	陽性	Knaap et al. 1988
	チャイニーズハムスタ ーV79	2.0 mM (-S9)	2.0 mM	陽性	Oliveira et al. 2009
	チャイニーズハムスタ ーV79	250~2,000 µM (-S9)	2,000 µM	弱陽性	Martins et al. 2007
倍数性	チャイニーズハムスタ ーV79H3	0.5~5.0 mM (-S9)	1.0 mM	陽性	Tsuda et al. 1993

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	チャイニーズハムスタ ー肺 LUC2 p5	12.5~500 µg/mL (-S9)	500 µg/mL	陽性	Warr et al. 1990
紡錘体障害	チャイニーズハムスタ ー肺 LUC2 p5	10~1,000 µg/mL (-S9)	10 µg/mL	陽性	Warr et al. 1990
	チャイニーズハムスタ ー肺 DON:Wg3h	200~2,000 µg/mL (-S9)	200 µg/mL	陽性	Warr et al. 1990
	チャイニーズハムスタ ーV79	0.01~1.0 mg/mL (-S9)	0.01 mg/mL	陽性	Adler et al. 1993
小核	SD 雄ラット精細管切 片	5~50 µg/mL (-S9)	50 µg/mL	陰性	Lahdetie et al. 1994
	ヒト Hep G2	0.625~2.5 mM (-S9)	0.625 mM	陽性	Jiang et al. 2007
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (TK6)	5~15 mM (+/-S9)	15 mM (相対生存率 20%以下の 細胞毒性濃度、ヒトミク ロソーム添加でも弱陽性)	陽性 (-S9) 陰性 (+S9)	Koyama et al. 2011b
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (AHH-1)	~3 mM (-S9)	3 mM	弱陽性	Koyama et al. 2011b
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (h2E1v2) (ヒト CYP2E1 発現株)	~3 mM (-S9)	3 mM	弱陽性	Koyama et al. 2011b
e. 姉妹染色分体交換					
姉妹染色分体 交換	チャイニーズハムスタ ーV79	0.01~1 mg/mL (+/-S9)	0.3 mg/mL	陽性	Knaap et al. 1988
	チャイニーズハムスタ ーV79H3	0.5~2.5 mM (-S9)	1.0 mM	陽性	Tsuda et al. 1993
	チャイニーズハムスタ ーV79	250~2,000 µM (-S9)	2,000 µM	陽性	Martins et al. 2007

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	ヒト末梢血リンパ球	~2,000 μ M (-S9)	2,000 μ M	陽性	Pingarillo et al. 2013
f. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 鎖切断 (コメット試験)	マウス精巣細胞及び ヒト末梢血リンパ球	0.2~5 mM (-S9)	5 mM	陰性	Hansen et al. 2010
	マウス精母細胞	1 μ M (-S9)	1 μ M	陰性	Nixon et al. 2014
	マウス精母細胞	0.01~10 μ M (-S9) (損傷塩基除去酵素 FPG で前処理する 改変コメット試験)	0.1 μ M	陽性	Nixon et al. 2014
	ヒト Hep G2	2.5~20 mM (-S9)	2.5 mM	陽性	Jiang et al. 2007
酸化的 DNA 損傷	ヒト Hep G2	1.25~20 mM (-S9)	5 mM	陽性	Jiang et al. 2007
不定期 DNA 合成	F344 雄ラット初代培養 肝細胞	0.01~10 mM (-S9)	1 mM (10 mM は毒性濃度)	陰性	Butterworth et al. 1992
	ヒト乳腺上皮	1.0、10.0 mM (-S9)	1 mM	陽性	Butterworth et al. 1992
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	チャイニーズハムスター V79	500~2,000 μ M (-S9)	2,000 μ M	弱陽性	Martins et al. 2007
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+}	8~20 mM (-S9)	20 mM	陰性	Mei et al. 2008

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
DNA 付加体 (Terminal transferase- dependent PCR 法(TD- PCR))	Big blue マウス胚線維 芽細胞 (λファージ cII 導入遺伝子)	0.0032~16 mM (-S9)	0.0032 mM	陽性	Besarati nia and Pfeifer 2004
	ヒト気管支上皮細胞 (TP53)	0.32、3.2 mM (-S9)	0.32 mM	陽性	Besarati nia and Pfeifer 2004
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (TK6)	~15 mM (+/-S9)	15 mM	弱陽性	Koyama et al. 2011b
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (AHH-1)	0.7~2.8 mM (-S9)	2.8 mM	陰性	Koyama et al. 2011b
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (h2E1v2) (ヒト CYP2E1 発現株)	0.7~2.8 mM (-S9)	2.8 mM	陰性	Koyama et al. 2011b
g. 哺乳類細胞細胞形質転換					
形態学的形質 転換	マウス C3H/10T1/2 clone 8	25~200 µg/mL (-S9)	50 µg/mL	陽性	Banerjee and Segal 1986
	マウス NIH/3T3	2~200 µg/mL (-S9)	12.5 µg/mL	陽性	Banerjee and Segal 1986
	マウス C3H/10T1/2	10~300 µg/mL (-S9)	300 µg/mL	陰性	Abernet hy and Boreiko 1987
	マウス BALB/c3T3	0.5~2.0 mM (-S9)	1.0 mM	陽性	Tsuda et al. 1993
	シリアンハムスター胚	0.1~0.7 mM (-S9)	0.5 mM	陽性	Park et al. 2002

表 3-43 グリシドアミドの遺伝毒性試験結果 (*in vitro*)

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
微生物					
微生物遺伝子突然変異					
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535	5~5,000 µg/plate (+/-S9)	500 µg/plate	陽性	Hashimoto and Tanii 1985
DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
umu 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535/pSK1002	0.3~10 mM (-S9)	3 mM	陽性	Koyama et al. 2011b
培養細胞					
哺乳類遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、tk 座	0.25~4 mM (-S9)	2 mM	陽性	Mei et al. 2008
	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	0.5~2 mM (+/-S9)	0.5 mM	陽性	Koyama et al. 2011b
哺乳類細胞染色体異常					
染色体異常	チャイニーズハムスター V79	1~1,000 µM (-S9)	250 µM	陽性	Martins et al. 2007
小核	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	0.5~2 mM (+/-S9)	1.5 mM	陽性	Koyama et al. 2011b
	ヒト乳腺上皮細胞 (MCF10A)	0.25~1 mM (-S9)	1 mM	陽性	Bandarra et al. 2013
姉妹染色分体交換					
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター V79	1~1,000 µM (-S9)	10 µM	陽性	Martins et al. 2007

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	ヒト末梢血リンパ球	~2,000 μ M (-S9)	100 μ M	陽性	Pingarillo et al. 2013
DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 鎖切断 (コメット試験)	マウス精巣細胞及びヒト末梢血リンパ球	0.2~5 mM (-S9)	0.5 mM	陽性	Hansen et al. 2010
	マウス精母細胞	0.5 μ M (-S9)	0.5 μ M	陽性	Nixon et al. 2014
	マウス精母細胞 (損傷塩基除去酵素 FPG で前処理する改変コメット試験)	0.005~5 μ M (-S9)	0.005 μ M	陽性	Nixon et al. 2014
DNA 鎖切断	チャイニーズハムスター株化細胞 AA8	0.5~8 mM (-S9)	0.5 mM	陽性	Johansson et al. 2005
不定期 DNA 合成	F344 雄ラット初代培養肝細胞	0.01~10 mM (-S9)	1 mM	陽性	Butterworth et al. 1992
	ヒト乳腺上皮	1、10 mM (-S9)	1 mM	陽性	Butterworth et al. 1992
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	チャイニーズハムスターV79	1~2,000 μ M (-S9)	1 μ M	陽性	Martins et al. 2007
	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+}	0.5~4 mM	0.5 mM	陽性	Mei et al. 2008
	ヒト乳腺上皮細胞 (MCF10A)	1~1,000 μ M (-S9)	1 μ M(N7)、 250 μ M(N3)	陽性	Bandarra et al. 2013

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	2.4、4.8 mM (-S9)	2.4 mM		Koyama et al. 2011b

表 3-44 アクリルアミドの遺伝毒性試験結果 (*in vivo*)

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
a. 遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (tk 座、 HPRT 座))	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日)、生後 1、8、15 日に腹腔内投与	0.70 mmol/kg 体重/日	陰性	Von Tungeln et al. 2009
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (tk 座、 HPRT 座))	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日)、生後 1 ~8 日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg 体重/日	陽性	Von Tungeln et al. 2009
マウススポット試験	(T×HT)F1 マウス (出生 児被毛色遺伝子座)	単回、50、75 mg/kg、妊娠雌に 腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Neuhäuser-Klaus and Schmahl 1989
	(T×HT)F1 マウス (出生 児被毛色遺伝子座)	3 日間、50、75 mg/kg 体重/ 日、妊娠雌に腹腔内投与	50 mg/kg 体重/日	陽性	Neuhäuser-Klaus and Schmahl 1989
遺伝子突然変異	TG Muta®マウス (肝臓 (lacZ 座))	単回、50、100 mg/kg、腹腔内 投与	100 mg/kg	陰性	Krebs and Favor 1997
	TG Muta®マウス (骨髄 (lacZ 座))	5 日間、50 mg/kg 体重/日、腹 腔内投与	50 mg/kg 体重/日	陽性	Hoorn et al. 1993

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	Big Blue TG 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (HPRT 座))	3~4 週間、100、500 mg/L (19 ~25、98~107 mg/kg 体重/ 日)、飲水投与	100 mg/L	陽性	Manjana tha et al. 2006
	Big Blue TG 雌雄マウス (肝臓 (cII 座))	3~4 週間、100、500 mg/L (19 ~25、98~107 mg/kg 体重/ 日)、飲水投与	500 mg/L	陽性	Manjana tha et al. 2006
	Big Blue TG 雄マウス (精巣 (cII 座))	4 週間、1.4、7.0 mM (19、98 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陽性	Wang RS et al. 2010
	Big Blue TG マウス (肺 (cII 座))	3~4 週間、1.4、7.1 mM、飲水 投与	7.1 mM	陽性	Guo et al. 2009
	Big Blue TG マウス (肺 (cII 座))	4 週間、1.4、7.0 mM (19~35、 88~111 mg/kg 体重/日)、飲水 投与	1.4 mM	陽性	Manjana tha et al. 2015
	<i>gpt delta</i> 雄マウス (3 週 齢)(肺)	4 週間、100、200 ppm (21.8、 41.2 mg/kg 体重/日)、飲水投与	200 ppm	陽性	Ishii et al. 2015
	<i>gpt delta</i> 雄マウス (11 週齢)(肺)	4 週間、100、200、400 ppm (22.5、38.6、59.2 mg/kg 体重/ 日)、飲水投与	200 ppm	陽性	Ishii et al. 2015
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラ ット (3 週齢)(精巣 (<i>gpt</i> 座))	4 週間、20~80 ppm (3.01~ 12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陽性	Koyama et al. 2011a
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラ ット(11 週齢)(精巣 (<i>gpt</i> 座))	4 週間、20~80 ppm (1.83~ 7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	弱陽性	Koyama et al. 2011a
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラ ット (3 週齢)(肝臓 (<i>gpt</i> 座))	4 週間、20~80 ppm (3.01~ 12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陰性	Koyama et al. 2011a
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラ ット(11 週齢)(肝臓 (<i>gpt</i> 座))	4 週間、20~80 ppm (1.83~ 7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陰性	Koyama et al. 2011a
	Big Blue TG 雌雄ラット (脾臓リンパ球(HPRT 座))	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9~ 5.2、7.7~10.3 mg/kg 体重/ 日)、飲水投与	1.4 mM	陽性	Mei et al. 2010

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	Big Blue TG 雄ラット (骨髄及び甲状腺 (cII座))	60日間、0.7、1.4 mM (3.9、 7.7 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	弱陽性	Mei et al. 2010
	Big Blue TG 雌ラット (骨髄及び甲状腺 (cII座))	60日間、0.7、1.4 mM (5.2、 10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陽性	Mei et al. 2010
	Big Blue TG 雌雄ラット (肝臓、精巢(雄)及び乳腺 (雌) (cII座))	60日間、0.7、1.4 mM (3.9～ 5.2、7.7～10.3 mg/kg 体重/ 日)、飲水投与	1.4 mM	陰性	Mei et al. 2010
	F344 雄ラット (赤血球) (<i>Pig-a</i> アッセイ)	29日間、0.33～20 mg/kg 体重/ 日、強制経口投与	20 mg/kg 体重/日	陽性	Dobrovol sky et al. 2015
	F344 雄ラット (網状赤 血球) (<i>Pig-a</i> アッセイ)	29日間、0.33～20 mg/kg 体重/ 日、強制経口投与	20 mg/kg 体重/日	陰性	Dobrovol sky et al. 2015
	SD 雌ラット (乳腺腫瘍 の H-ras 遺伝子)	30週間、20、40 ppm、飲水投 与 (MNU 50 mg/kg を単回腹腔 内投与でイニシエートした後に 投与)	40 ppm	陽性	Cho et al. 2009
b. 染色体異常					
染色体異常	ddY 雄マウス (骨髄)	7～21日間、500 ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	500 ppm	陰性	Shiraishi 1978
	ddY 雄マウス (骨髄)	単回、100～200 mg/kg、腹腔内 投与	200 mg/kg	陰性	Shiraishi 1978
	ddY 雄マウス (精原細胞)	7～21日間、500 ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	500 ppm	陽性	Shiraishi 1978
	ddY 雄マウス (精原細胞)	単回、100～200 mg/kg、腹腔内 投与	100 mg/kg	陽性	Shiraishi 1978
	(101/E1×C3H/E1)F1 雌雄マウス (骨髄)	単回、50～150 mg/kg、腹腔内 投与	50 mg/kg	陽性	Adler et al. 1988
	ICR-SPF 雄マウス (骨 髄)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Cihák and Vontorko vá 1988

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	C57BL/6J 雄マウス (脾臓リンパ球)	単回、50~125 mg/kg、腹腔内投与	125 mg/kg	陰性	Backer et al. 1989
	C57BL/6 雄マウス (脾細胞)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陰性	Kligerman et al. 1991
	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス (精母細胞)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Adler 1990
	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)	5日間、50 mg/kg 体重/日、腹腔内投与	50 mg/kg 体重/日	陰性	Adler 1990
	(101/E1×C3H/E1)F1 雌雄マウス (精原細胞)	単回、50~150 mg/kg、腹腔内投与	150 mg/kg	陰性	Adler et al. 1988
	C57BL/6J 雄マウス (精原細胞)	単回、50~125 mg/kg、腹腔内投与	125 mg/kg	陰性	Backer et al. 1989
	B6C3F1 雄マウス(一次分裂受精卵)	単回、75、125 mg/kg 又は 5日間、50 mg/kg を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	75 mg/kg	陽性	Pacchierotti et al. 1994
	B6C3F1 雄マウス(一次分裂受精卵)	5日間、50 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	50 mg/kg 体重/日	陽性	Marchetti et al. 1997
	ラット (骨髄)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陰性	Krishna and Theiss 1995
倍数性、異数性	ddY 雄マウス (骨髄、精原細胞)	7~21日間、500 ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	500 ppm	陽性	Shiraishi 1978
	ddY 雄マウス (骨髄、精原細胞)	単回、100~200 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Shiraishi 1978
	SD 雄ラット (精巣)	10日間、25、50 mg/kg 体重/日、強制経口及び腹腔内投与	25 mg/kg 体重/日	陽性	Mustafa 2012
紡錘体障害	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス (骨髄)	単回、120 mg/kg、腹腔内投与	120 mg/kg	陰性	Adler et al. 1993

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
小核	(101/E1×C3H/E1)F1 雌雄マウス (骨髄)	単回、50~125 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Adler et al. 1988
	ICR-SPF 雄マウス (骨髄)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Cihák and Vontorková 1988
	Swiss NIH 雌雄マウス (骨髄)	単回、136 mg/kg、腹腔内投与	136 mg/kg	陽性	Knaap et al. 1988
	ICR-SPF 雄マウス (骨髄)	2日間、25~100 mg/kg、腹腔内投与	25 mg/kg	陽性	Cihák and Vontorková 1988
	ICR-SPF 雌雄マウス(骨髄)	1~3日間、42.5~100 mg/kg、腹腔内投与	雄：55 mg/kg 雌：42.5 mg/kg	陽性	Cihák and Vontorková 1990
	BALB/c 雄マウス (網状赤血球)	単回、50、100 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Russo et al. 1994
	CBA 雄マウス (網状赤血球)	単回、25~100 mg/kg、腹腔内投与	25 mg/kg	陽性	Paulsson et al. 2002
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (網状赤血球、正染性赤血球)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日) を生後1、8、15日に腹腔内投与	0.70 mmol/kg 体重/日	陰性	Von Tungeln et al. 2009
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (網状赤血球、正染性赤血球)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日) を生後1~8日に腹腔内投与	0.70 mmol/kg 体重/日	陰性	Von Tungeln et al. 2009
	Big Blue TG 雄マウス(網状赤血球)	3~4週間、500 mg/L (98 mg/kg 体重/日)、飲水投与	500 mg/L	陽性	Manjana tha et al., 2006
B6C3F1 雄マウス (網状赤血球)	28日間、0.125~24 mg/kg 体重/日、強制経口投与	6 mg/kg 体重/日	陽性	Zeiger et al. 2009	

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	B6C3F1 雄マウス (正染性赤血球)	28 日間、0.125~24 mg/kg 体重 /日、強制経口投与	4 mg/kg 体重/日	陽性	Zeiger et al. 2009
	雌マウス (野生型又は CYP2E1 欠損型)(赤血球)	5 日間、25、50 mg/kg 体重/ 日、腹腔内投与	25 mg/kg 体重/日 (野生型 のみ陽 性)	陽性	Ghanaye m et al. 2005b
	C57BL/6J 雄マウス(脾臓 リンパ球)	単回、50~125 mg/kg、腹腔内 投与	50 mg/kg	陽性	Backer et al. 1989
	C57BL/6 雄マウス (脾細 胞)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Kligerm an et al. 1991
	C57BL/6J 雄マウス (精 子細胞)	単回、10~100 mg/kg、腹腔内 投与	50 mg/kg	陽性	Collins et al. 1992
	BALB/c 雄マウス (精子細胞)	単回、50、100 又は 4 日間、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Russo et al. 1994
	Lewis 雄ラット (精子細胞)	単回、50、100 又は 4 日間、50 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Xiao and Tates 1994
	SD 雄ラット (精子細胞)	単回、50、100 又は 4 日間、50 mg/kg、腹腔内投与	4 日間× 50 mg/kg	陽性	Lahdetie et al. 1994
	SD 雄ラット (骨髄)	単回、125~175 mg/kg、強制経 口投与	125 mg/kg	陽性	Yener and Dikmenl i 2009
	SD 雄ラット (骨髄)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陰性	Paulsson et al. 2002
	ラット (骨髄)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陰性	Krishna and

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
					Theiss 1995
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラット (3週齢)(骨髄)	4週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陽性	Koyama et al., 2011a
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラット (11週齢)(骨髄)	4週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陰性	Koyama et al., 2011a
	Big Blue TG 雌雄ラット (網状赤血球)	60日間、0.7、1.4 mM (3.9~5.2、7.7~10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陰性	Mei et al. 2010
	Wistar 雌雄ラット(多染性赤血球)	90日間、2、5 mg/kg 体重/日、飲水投与	2 mg/kg 体重/日	陽性	Yener 2013
	Wistar 雄ラット (多染性赤血球)	28日間、10、15、20 mg/kg 体重/日、強制経口投与	20 mg/kg 体重/日	陽性	Jangir et al. 2013
	F344 雄ラット (網状赤血球)	29日間、0.33~20 mg/kg 体重/日、強制経口投与	20 mg/kg 体重/日	陰性	Dobrovolsky et al. 2015
シナプトネマ構造異常	C57BL/6J 雄マウス (生殖細胞、減数分裂前期)	単回、50~150 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	弱陽性	Backer et al. 1989
	C57BL/6J 雄マウス (生殖細胞)	単回、50~150 mg/kg、腹腔内投与	150 mg/kg	陰性	Backer et al. 1989
c. 優性致死					
優性致死	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス	単回、125 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	125 mg/kg 体重/日	陽性	Adler et al. 2000
	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)	単回、50~125 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	75 mg/kg	陽性	Ehling and Neuhäuser-Klaus 1992

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	(C3H/R1×101/R1)F1 雄 マウス	5日間、25～125 mg/kg 体重/ 日、無処置雌との交配前に雄に 皮下投与	25 mg/kg 体重/日	陽性	Gutierrez- Espeleta et al. 1992
	(C3H/101)F1 雄マウス	5日間、40、50 mg/kg 体重/ 日、無処置雌との交配前に雄に 腹腔内投与	40 mg/kg 体重/日	陽性	Shelby et al. 1987
	ddY 雄マウス	4週間、0.3～1.2 mM、無処置 雌との交配前に雄に飲水投与	1.2 mM	陽性	Sakamoto and Hashimoto 1986
	CD-1 雄マウス	14週間、3～30 ppm (0.81～ 7.22 mg/kg 体重/日)、無処置雌 との交配前に雄に飲水投与	30 ppm	陽性	Chapin et al. 1995
	Long-Evans 雄ラット	5日間、5～60 mg/kg 体重/日、 無処置雌との交配前に雄に強制 経口投与	15 mg/kg 体重/日	陽性	Sublet et al. 1989
	F344 雄ラット	5日間、30 mg/kg 体重/日、無 処置雌との交配前に雄に強制経 口投与	30 mg/kg 体重/日	陽性	Working et al. 1987
	F344 雄ラット	64日間、0.5～5.0 mg/kg 体重/ 日、無処置雌との交配前に雄に 飲水投与	5.0 mg/kg 体 重/日	陽性	Tyl et al. 2000a、 2000b
	Long-Evans 雄ラット	10週間、50、100 ppm、無処置 雌との交配前に雄に飲水投与	100 ppm	陽性	Zenick et al. 1986
	Long-Evans 雄ラット	80日間、15、30、60 ppm (1.5、2.8、5.8 mg/kg 体重/ 日)、無処置雌との交配前に雄に 飲水投与	30 ppm	陽性	Smith et al. 1986
d. 姉妹染色分体交換					
姉妹染色分体 交換	BALB/c 雄マウス (精原細胞)	単回、50、100 mg/kg、腹腔内 投与	50 mg/kg	陽性	Russo et al. 1994

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	C57BL/6J 雄マウス(脾臓 リンパ球)	単回、50~125 mg/kg、腹腔内 投与	50 mg/kg	陽性	Backer et al. 1989
	C57BL/6 雄マウス (脾細 胞)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Kligerm an et al. 1991
	ddY 雄マウス (骨髄、精 原細胞)	単回、100~200 mg/kg、腹腔内 投与	200 mg/kg	陰性	Shiraishi 1978
e. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 鎖切断 (アルカリ溶出 法)	(C3H×C57BL/10)F1 雄 マウス (パキテン期精母 細胞、早期精子細胞)	単回、25~125 mg/kg、腹腔内 投与	25 mg/kg	陽性	Sega and Generoso 1990
DNA 鎖切断 (コメット試験)	Pzh:SFIS 雄マウス (骨 髄、脾臓、肝臓、腎臓、 肺、精巣)	単回、50~125 mg/kg、腹腔内 投与	50 mg/kg	陽性	Dobrzyn ska 2007
	雌マウス (野生型又は CYP2E1 欠損型)(白血 球、肝臓)	5 日間、25、50 mg/kg 体重/ 日、腹腔内投与	25 mg/kg 体重/日 (野生型 のみ陽 性)	陽性	Ghanaye m et al. 2005b
	雌マウス (野生型又は CYP2E1 欠損型)(肺)	5 日間、25、50 mg/kg 体重/ 日、腹腔内投与	50 mg/kg 体重/日	陰性	Ghanaye m et al. 2005b
	B6C3F1 雄マウス(白血 球、肝臓、十二指腸、 精巣生殖細胞、精巣体 細胞)	4 日間、12.5~50 mg/kg 体重/ 日、強制経口投与	12.5 mg/kg 体 重/日	陽性	Recio et al. 2010
	Swiss 雄マウス (精母細胞)	1、3、6、9、12 か月間、 0.001~10 µg/ml (0.0001~2 mg/kg 体重/日)、飲水投与 (損傷塩基除去酵素 FPG で前 処理する改変コメット試験)	0.001 µg/ml	陽性	Nixon et al. 2012

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	F344/N 雄ラット (白血球、甲状腺、十二指腸、精巣体細胞)	4日間、12.5～50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	12.5 mg/kg 体重/日	陽性	Recio et al. 2010
	F344/N 雄ラット (肝臓、精巣生殖細胞)	4日間、12.5～50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	50 mg/kg 体重/日	陰性	Recio et al. 2010
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラット (3週齢)(肝臓)	4週間、20～80 ppm (3.01～12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陽性	Koyama et al. 2011a
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラット (11週齢) (肝臓)	4週間、20、40、80 ppm (1.83、3.54、7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	40 ppm	陽性	Koyama et al. 2011a
	F344 雄ラット (肝臓)	29日間、0.33～10 mg/kg 体重/日、強制経口投与	10 mg/kg 体重/日	陽性	Dobrovolsky et al. 2015
	F344 雄ラット (骨髄)	29日間、0.33～10 mg/kg 体重/日、強制経口投与	10 mg/kg 体重/日	陰性	Dobrovolsky et al. 2015
	不定期 DNA 合成	(C3H×101)F1 及び (C3H×BL10)F1 のハイブリッドマウス (胚細胞)	単回、7.8～125 mg AA/kg、腹腔内投与	7.8 mg/kg	陽性
F344 雄ラット (精母細胞)		単回、100 mg/kg 又は 5日間、30 mg/kg、強制経口投与	5日間×30 mg/kg	陽性	Butterworth et al. 1992
F344 雄ラット (肝細胞)		単回、100 mg/kg 又は 5日間、30 mg/kg、強制経口投与	100 mg/kg 又は 5日間×30 mg/kg	陰性	Butterworth et al. 1992
DNA 付加体	(C3H×101)F1 及び (C3H×BL10)F1 のハイブリッド雄マウス (精巣、肝臓)	単回、46 mg AA/kg、腹腔内投与	46 mg/kg	陽性	Sega et al. 1990

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	Balb/c 雄マウス (肝臓、腎臓、脳)	単回、53 mg/kg 体重/日、腹腔 内投与	53 mg/kg 体重/日	陽性	Segeba ck et al. 1995
DNA 付加体 (N7-GA- Gua、N3- GA-Ade)	C3H/HeNMTV 雄マウス (肝臓、肺)	単回、1~50 mg/kg、腹腔内投与	1 mg/kg	陽性	Gambo da Costa et al. 2003
	C3H/HeNMTV 雄マウス 及び C57B1/CN 雌マウ ス (肝臓、肺、腎臓)	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Gambo da Costa et al. 2003
	B6C3F1 マウス新生児 (全身)	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Gambo da Costa et al. 2003
	B6C3F1 雌雄マウス (肝 臓、肺、腎臓、白血球、 精巣(雄))	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	B6C3F1 雌雄マウス (肝 臓)	14 日間、1 mg/kg 体重/日、飲 水投与	1 mg/kg 体重/日	陽性	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N3-GA-Ade)	B6C3F1 雌雄マウス (肝 臓)	14 日間、1 mg/kg 体重/日、飲 水投与	1 mg/kg 体重/日	陰性	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA- Gua、N3- GA-Ade)	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウ ス (肺、肝臓、脾臓、骨 髄)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日) を生後 1、8、15 日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg 体重/日 (骨髄で の N3 付 加体は陰 性)	陽性	Von Tungeln et al. 2009

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (肺、肝臓、脾臓)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日) を生後1~8日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg 体重/日	陽性	Von Tungeln et al. 2009
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	B6C3F1 雄マウス (肝臓)	28日間、0.125~24 mg/kg 体重/日、強制経口投与	0.125 mg/kg 体重/日	陽性	Zeiger et al. 2009
	SD 雄ラット (肝臓、肺、腎臓、脾臓、脳、精巣)	単回、46 mg/kg 体重/日、腹腔内投与	46 mg/kg 体重/日	陽性	Segebäck et al. 1995
	<i>gpt delta</i> 雄マウス (3週齢)(肺)	4週間、100、200 ppm (21.8、41.2 mg/kg 体重/日)、飲水投与	100 ppm	陽性	Ishii et al. 2015
	<i>gpt delta</i> 雄マウス (11週齢)(肺)	4週間、100~400 ppm (22.5~59.2 mg/kg 体重/日)、飲水投与	100 ppm	陽性	Ishii et al. 2015
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	F344 雌雄ラット (肝臓、脳、甲状腺、白血球、乳腺、精巣(雄))	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	F344 雌雄ラット (肝臓)	14日間、1 mg/kg 体重/日、飲水投与	1 mg/kg 体重/日	陽性	Doerge et al. 2005c
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラット (3週齢)(肝臓、精巣、乳腺、甲状腺)	4週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	20 ppm	陽性	Koyama et al. 2011a
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラット(11週齢)(肝臓、精巣、乳腺、甲状腺)	4週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	20 ppm	陽性	Koyama et al. 2011a
f. 経世代遺伝子突然変異					
マウス特定座位試験	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)	単回、100、125 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Ehling and Neuhäuser-Klaus 1992

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	(101/R1×C3H/R1)F1 雄 マウス (精原細胞)	5日間、50 mg/kg 体重/日、無 処置雌との交配前に雄に腹腔内 投与	50 mg/kg 体重/日	陽性	Russell et al. 1991
相互転座	C3H/E1 雄マウス (出生児精子細胞)	単回、50、100 mg/kg を無処置 雌との交配前に雄に腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Adler et al. 1994
	(C3H/101)F1 雄マウス (出生児精母細胞)	5日間、40、50 mg/kg 体重/日 を無処置雌との交配前に雄に腹 腔内投与	40 mg/kg 体重/日	陽性	Shelby et al. 1987
	C3H/E1 雄マウス (出生児精母細胞)	5日間、50 mg/kg 体重/日を無 処置雌との交配前に雄に皮下投 与	50 mg/kg 体重/日	陽性	Adler et al. 2004
	C3H/E1 雄マウス (出生児精母細胞)	5日間、50 mg/kg 体重/日を無 処置雌との交配前に雄に腹腔内 投与	50 mg/kg 体重/日	陽性	Adler 1990
g. 非哺乳類遺伝子突然変異					
伴性劣性致死	キイロショウジョウバエ	単回、40、50 mM、腹腔内注入 投与	50 mM	陰性	Knaap et al. 1988
	キイロショウジョウバエ	48時間、0.25～5.0 mM、幼虫 に混餌投与	1 mM	陽性	Tripathy et al. 1991
体細胞突然変 異及び組換え	キイロショウジョウバエ	48時間、0.25～5.0 mM、幼虫 に混餌投与	1 mM	陽性	Tripathy et al. 1991
	キイロショウジョウバエ	1.0、1.5、蛹化 (囲蛹殻形成) まで幼虫に混餌投与 (濃度単位の記載なし)	1.0	陽性	Knaap et al. 1988
	キイロショウジョウバエ	1.0、1.5 mM、蛹化まで幼虫に 混餌投与	1.0 mM	陽性	Batiste- Alentorn et al. 1991

表 3-45 グリシドアミドの遺伝毒性試験結果 (*in vivo*)

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (脾臓リンパ球(tk 座、 HPRT 座))	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日)、生後 1、 8、15 日に腹腔内投与	0.70 mmol/kg 体重/日 (HPRT 座のみ)	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (脾臓リンパ球(tk 座、 HPRT 座))	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日)、生後 1 ～8 日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg 体重/日 (tk 座の み)	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	B6C3F1 雄マウス (肝臓 H-ras 遺伝子)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日、生 後 1、8、15 日に腹腔内投与	0.70 mmol/kg	陽性	Von Tungeln et al. 2012
	Big Blue TG 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (HPRT 座))	3～4 週間、120、600 mg/L (25～ 35、88～111 mg/kg 体重/日)、飲 水投与	120 mg/L	陽性	Manjana tha et al. 2006
	Big Blue TG 雌雄マウス (肝臓 (cII 座))	3～4 週間、120、600 mg/L (25～ 35、88～111 mg/kg 体重/日)、飲 水投与	600 mg/L	陽性	Manjana tha et al. 2006
	Big Blue TG 雄マウス(精 巣 (cII 座))	4 週間、1.4、7.0 mM (25、88 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陽性	Wang RS et al. 2010
	Big Blue TG マウス(肺 (cII 座))	3～4 週間、1.4、7.1 mM、飲水投 与	7.1 mM	陽性	Guo et al. 2009
	Big Blue TG マウス(肺 (cII 座))	4 週間、1.4、7.0 mM (19～35、 88～111 mg/kg 体重/日)、飲水投 与	1.4 mM	陽性	Manjana tha et al. 2015
	Big Blue TG 雌雄ラット (脾臓リンパ球(HPRT 座))	60 日間、0.7、1.4 mM (4.6～5.9、 8.9～12.1 mg/kg 体重/日)、飲水 投与	1.4 mM	陽性	Mei et al. 2010

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	Big Blue TG 雄ラット (骨髄及び甲状腺(cⅡ座))	60日間、0.7、1.4 mM (4.6、8.9 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	弱陽性	Mei et al. 2010
	Big Blue TG 雌ラット (骨髄及び甲状腺(cⅡ座))	60日間、0.7、1.4 mM (5.9、12.1 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陽性	Mei et al. 2010
	Big Blue TG 雌雄ラット (精巣(雄)、乳腺(雌)及び肝臓(cⅡ座))	60日間、0.7、1.4 mM (4.6~5.9、8.9~12.1 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陰性	Mei et al. 2010
染色体異常					
小核	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (網状赤血球、正染色赤血球)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日)、生後1、8、15日に腹腔内投与	0.70 mmol/kg	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (網状赤血球、正染色赤血球)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日)、生後1~8日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg (正染色のみ)	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	Big Blue TG 雄マウス(網状赤血球)	3~4週間、600 mg/L (88 mg/kg 体重/日)、飲水投与	600 mg/L	陽性	Manjatha et al. 2006
	Big Blue TG 雌雄ラット (網状赤血球)	60日間、0.7、1.4 mM (4.6~5.9、8.9~12.1 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陰性	Mei et al. 2010
DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	C3H/HeNMTV 雄マウス及び C57B1/CN 雌マウス(肝臓、肺、腎臓)	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Gamboada Costa et al. 2003
	B6C3F1 マウス新生児 (全身)	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Gamboada Costa et al. 2003

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	B6C3F1 雌雄マウス (肝臓、肺、腎臓、白血球、精巣(雄))	単回、61 mg/kg、腹腔内投与	61 mg/kg	陽性	Doerge et al. 2005c
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス(肺、肝臓、脾臓、骨髄)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日)、生後 1、8、15 日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg (骨髄での N3 付加体は 0.70 で陽性)	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (肺、肝臓、脾臓)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、50 mg/kg 体重/日)、生後 1~8 日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	F344 雌雄ラット (肝臓、脳、甲状腺、白血球、乳腺、精巣(雄))	単回、61 mg/kg、腹腔内投与	61 mg/kg	陽性	Doerge et al. 2005c

(9) 実験動物等における影響のまとめ

アクリルアミドの発がん性以外の毒性については、ラット及びマウス等のげっ歯類を用いた試験において、神経毒性、雄の生殖毒性等の影響がみられている。亜急性毒性試験で得られた最も低い NOAEL は、ラットの 90 日間飲水投与試験における、末梢神経障害を生ずる可能性のある電子顕微鏡検査でみられた坐骨神経の軸索膜陥入に基づいた値であった。また、慢性毒性試験においても坐骨神経軸索変性がラットの 2 年間飲水投与試験で認められたが、本試験で得られた最も低い NOAEL は、包皮腺の腺管拡張に基づいた値であった。

神経毒性については、アクリルアミドの方がアクリルアミドの主要代謝物であるグリシドアミドよりも低用量で発現していることから、主にアクリルアミドが関与していると考えられる。その他の発がん性以外の毒性の所見ではグリシドアミドの方がより低用量で影響がみられている。

アクリルアミドの発がん性については、マウスを用いた試験において、ハーダー腺、乳腺、肺、前胃等で発がん頻度の有意な増加がみられており、ラットを用いた試験において、乳腺、甲状腺、精巣等で発がん頻度の有意な増加がみられている。これらの結果から、アクリルアミドは発がん物質であると考えられた。

また、グリシドアミドの投与試験において、アクリルアミドと同等の投与量で同様の臓器に発がん性がみられていることから、グリシドアミドは発がん物質であると考えられた。

遺伝毒性については、アクリルアミドは、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、*in vitro* の遺伝子突然変異試験、染色体異常、姉妹染色分体交換、DNA付加体等多くの試験において、若干例を除き陽性を示した。また、*in vivo* の試験系では、DNA付加体形成、優性致死試験、骨髄細胞や生殖細胞を用いる染色体異常試験及び小核試験、トランスジェニックげっ歯類等を用いた遺伝子突然変異試験、マウス特定座位試験及び相互転座試験等多くの試験で陽性あるいは弱陽性を示した。これらの結果からアクリルアミドは遺伝毒性を有すると考えられた。

グリシドアミドは、*in vitro* 試験では、アクリルアミドで陰性結果が得られた復帰突然変異試験も含めてすべて陽性、*in vivo* 試験でも DNA付加体形成、小核試験、トランスジェニックげっ歯類等を用いた遺伝子突然変異試験で陽性を示したことから、グリシドアミドは遺伝毒性を有すると考えられた。

アクリルアミドが主にグリシドアミドに代謝されること、アクリルアミド及びグリシドアミドが同一のグリシドアミドの DNA付加体を形成すること等の結果とあわせ、アクリルアミドは、代謝物であるグリシドアミドを経由して発がん性を示すものと考えられる。

従って、本ワーキンググループとしては、アクリルアミドは遺伝毒性を有する発がん物質であると判断した。

3. ヒトにおける影響

(1) 経口ばく露（事故的なばく露）

急性影響として、体重 48 kg の女性がアクリルアミド約 18 g を意図的に服用し、5 時間後に幻覚、血圧低下、9 時間後にけいれん症状、また 3 日後には消化管出血、成人型呼吸窮迫症候群、末梢神経障害及び肝毒性が報告されている (Donovan and Pearson 1987)。

亜急性影響として、福岡県の家族 5 名が 400 ppm のアクリルアミドに汚染された井戸水を約 1 か月間飲用し、歩行障害、記憶障害、幻覚、言語障害、四肢のしびれ等がみられたが、4 か月後には回復したと報告されている (Igisu et al. 1975)。

(2) 吸入及び経皮ばく露（職業性ばく露）

① 神経影響

職業的に吸入及び経皮ばく露された労働者に中枢又は末梢神経系の機能障害による四肢のしびれ、感覚異常、知覚麻痺、筋力低下、歩行障害、また疲労感、眠気、記憶障害、めまい、手足の異常発汗、言語障害等が報告されている (Auld

and Bedwell 1967、Garland and Patterson 1967、Fullerton 1969、Davenport et al. 1976、Takahashi et al. 1971、Kesson et al. 1977、Mulloy 1996)。

個人ばく露量が不明であり、ばく露群と対照群の二群を比較した研究が多いが、職業性ばく露における神経影響についてヘモグロビン付加体濃度との間に有意な用量反応関係が得られている複数の報告がある。概要を以下に示す。

中国でアクリルアミドに1～18か月間吸入及び経皮ばく露された、アクリルアミドのモノマー及びポリマーの生産に従事した71名(男性45名、女性26名)の労働者(17～41歳)と、同都市のアクリルアミドにばく露されていない51名(男性33名、女性18名)の対照群(17～35歳)に対し調査が行われた。アクリルアミドのモノマー及びポリマーの生産は1984年5月から開始され、1985年5～6月には作業場のアクリルアミド濃度は最高で5.56～9.02 mg/m³まで達したが、作業場の改修後0.0324 mg/m³まで減少した。労働者は8時間/日、6日/週で従事していた。3名の労働者の手洗いした水から、410 mg/Lのアクリルアミドが検出された。3名は重度のアクリルアミド中毒になり(小脳への影響、多発神経障害)、6名は中等度、43名は軽度の中毒になった。アクリルアミドばく露された労働者に手の皮膚剥離、手足のしびれ、筋力低下、手のもたつき

(clumsiness)、手足の冷感(coldness)、把握困難(difficulty in grasping)、疲労感、眠気、食欲不振、不安定歩行、つまずき、転倒の症状がみられた。神経筋電図検査では、運動単位電位の延長(prolonged duration of motor unit potentials)が40名、多層電位の増加が29名にみられた。くるぶしの腱反射の潜時が48名で有意に延長した。また、感覚性の活動電位の振幅が有意に低下した(He et al. 1989)。

中国河南省でアクリルアミド及びアクリロニトリルに平均3年間(1か月～11.5年間)重度に吸入及び経皮ばく露された、アクリルアミドのモノマー及びポリマーの生産に従事した41名の労働者(男性34名、女性7名)を対象に、振動閾値測定及び神経筋電図検査の結果並びに臨床症状をスコア化した神経毒性指標(NIn)を用いて、神経影響とバイオマーカーとの関連が調べられた。バイオマーカーとして、血漿中のアクリルアミド、尿中のメルカプツール酸及びアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度を測定した。合成及び重合する作業場のアクリルアミド濃度はそれぞれ平均1.07及び3.27 mg/m³であった。

同都市の対照群と比較して、ばく露した労働者に、振動感覚閾値の上昇、神経筋電図検査での運動遠位潜時の遅延、また四肢のしびれ、疲労感、手足の異常発汗、皮膚剥離、痛覚の麻痺の症状及び徴候の頻度の増加がみられた。アクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度は、包装、ポリマー化、運搬及び合成の作業場で

それぞれ 3.9 ± 2.5 、 7.7 ± 3.4 、 9.5 ± 7.3 、 13.4 ± 9.8 nmol/g Hb であり、NIn はそれぞれ 8.9 ± 9.1 、 10.0 ± 5.8 、 11.3 ± 9.8 、 19.2 ± 10.6 であった。付加体濃度が高い程 NIn は高い値を示した。対照群は付加体濃度及び NIn のいずれも 0.0 ± 0.0 であった。尿中のメルカプツール酸濃度及びヘモグロビン付加体濃度にばく露群で有意な増加がみられた。NIn 及び尿中メルカプツール酸濃度及びヘモグロビン付加体濃度に有意な相関がみられ、特にヘモグロビン付加体濃度に強くみられたことから ($r=0.67$)、ヘモグロビン付加体測定が、環境気中のアクリルアミド測定よりも末梢神経障害のより良い予測となるとしている (Calleman et al. 1994)。

スウェーデンでアクリルアミド及び N-メチロールアクリルアミドに 2 か月間吸入及び経皮ばく露された、トンネル建設に従事した 210 名の労働者 (男性 207 名、女性 3 名) に対し調査が行われた。労働を終えてから 1~5 週間後に、内部ばく露量を推定するバイオマーカーとしてアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度を測定した。ばく露状況によって、充填剤に経皮ばく露された「高ばく露群」、ある程度ばく露された「低ばく露群」、明らかに充填剤にばく露されていない「対照群 (ヘモグロビン付加体濃度: $0.02 \sim 0.07$ nmol/g グロビン)」を比較すると、自己申告したばく露程度とヘモグロビン付加体濃度との間に有意な関連がみられた ($P < 0.0001$)。

また、210 名の労働者をアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度により < 0.08 、 $0.08 \sim 0.29$ 、 $0.30 \sim 1.00$ 、 > 1.00 nmol/g グロビンの 4 群に分けて、脚の知覚麻痺又は刺痛、目、鼻、喉の刺激、咳、頭痛及び吐き気の出現率を調べたところ、ヘモグロビン付加体濃度との間に有意な用量反応相関がみられた ($p < 0.001$)。23 名の作業員に 6、12、18 か月後に追跡調査を行ったところ、2 名を除き全員の症状が回復した。Hagmar らはこの結果から、NOAEL の代わりとなる閾値線量の信頼上限値を 0.51 nmol/g グロビン (脚の知覚麻痺又は刺痛) としている (Hagmar et al. 2001)。

EPA (2010) は NOAEL を $0.08 \sim 0.29$ 、LOAEL を $0.30 \sim 1.00$ nmol/g グロビン (自己申告したアクリルアミド由来の末梢神経障害) としている。

南アフリカでアクリルアミドに平均 24 か月間ばく露された、アクリルアミドのポリマーの生産に従事した 66 名の労働者 (平均年齢 30 歳) に対し調査が行われた。ばく露濃度は、NIOSH (the U.S. National Institute of Occupational Safety and Health) の推奨ばく露限度 (REL) 0.3 mg/m³ よりも $0.07 \sim 2.50$ 倍高かった。労働者を REL と同等又は超えていたばく露群 22 名と、超えていなかった対照群 41 名に分類して解析したところ、症状として感覚異常及び指先の皮膚の異常、徴候として指先の皮膚の変色、剥離及び異常発汗がばく露群で有意に増加し

た。アクリルアミドに関連した異常の発生頻度は、ばく露群で全体の 66.7%、対照群で 14.3%であった (Myers and Macum 1991)。

上述の Myers and Macum (1991) の追加調査として、75 名の労働者をばく露群 33 名 (平均年齢 35.0 歳、平均従事期間 5.18 年、平均ばく露濃度 0.33 (0.06~2.39) mg/m³) と対照群 42 名 (平均年齢 36.5 歳、平均従事期間 5.79 年、平均ばく露濃度 0.02 (0.02~0.61) mg/m³) に分類して調査が行われた。自覚症状として手足のしびれ、腕及び脚の痛み、手の皮膚剥離及び異常発汗、医師による検査では手の皮膚剥離及び異常発汗がばく露群で有意に高かった (Bachmann et al. 1992)。

中国でアクリルアミドに 0.5~8 年間職業性ばく露された 41 名 (男性 34 名、女性 7 名) の労働者 (18~42 歳) と、アクリルアミドにばく露されていない 105 名 (男性 51 名、女性 54 名) の対照群 (20~60 歳) に対して振動閾値の調査が行われた。ばく露濃度は 0.20~1.58 mg/m³ であった。対照群に対してばく露群では手の人差し指及び足の親指の振動閾値が有意に上昇した (P<0.01) (Deng et al. 1993)。

ノルウェーでアクリルアミド及び *N*-メチロールアクリルアミドに平均 19.3±7.8 年ばく露された 24 名 (平均年齢 43.1±8.6 (31~62) 歳) とトンネル建設に従事した対照群 50 名 (平均年齢 43.9±9.6 (23~60) 歳) に対して調査された。ばく露終了後 2~5 か月 (平均 84 日) 後に測定したアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度の平均値は、ばく露群 23 名で 156 pmol/g Hb、対照群 8 名で 63 pmol/g Hb であった。非喫煙者のみのヘモグロビン付加体濃度はばく露群 11 名で 82 pmol/g Hb、対照群 6 名で 33 pmol/g Hb であり (P<0.01)、喫煙者のみのヘモグロビン付加体濃度はばく露群 12 名で 225 (126~253) pmol/g Hb、対照群 2 名で 154 pmol/g Hb であった。アクリルアミド注入作業中における手足の知覚異常と痛みの出現率は作業後 16 ヶ月に比べ高率であったが有意ではなかった。ばく露終了後 4 か月後に行った神経生理学的検査では、ばく露群における尺骨神経の感覚神経伝導速度は対照群に比べ有意に低下し、運動遠位遅延 (motor distal delay) は有意に延長していた (P=0.001)。いずれの症状も 1 年後には有意に改善した。(Kjuus et al. 2004)。

ノルウェーでアクリルアミド及び *N*-メチロールアクリルアミドに過去 (2~10 年前まで) に平均 24.6±12.5 年ばく露されていた 44 名の労働者と、より最近 (16 か月前まで) に平均 19.3±7.8 年ばく露されていた 24 名の労働者と、ばく露されていない 49 名のトンネル建設に従事した労働者を対象に調査が行われた。

アクリルアミドばく露量は質問票で推定した（ばく露量の記載なし）。腓腹神経の感覚神経伝導速度の低下がみられ（ $P=0.005$ ）、視覚誘発反応潜時が延長し（ $P<0.05$ ）、網膜電図検査ではより最近ばく露されていた群に振幅の減少がみられた（ $P<0.05$ ）（Goffeng et al. 2008a）。

上述と同じ集団において、過去（2～10年前まで）のばく露群と44名の対照群に、色覚及び光感応性の調査が行われた。対照群と比較して、ばく露群にわずかな光感応性及び色識別の低下がみられた（Goffeng et al. 2008b）。

また、上述と同じ44名のばく露群と49名の対照群に、症状の自己申告調査と神経心理学的検査が行われた。アクリルアミドにばく露されていた従事期間の症状（手足の感覚異常、下肢痙攣等）の有症率はばく露群で高かった。現在の症状（記憶障害、睡眠障害等）も同様にばく露群で高かった。しかし、神経心理学的検査結果とアクリルアミドばく露量に関連はみられなかった（Goffeng et al. 2011）。

②がん

a. 米国コホート研究

1955～1979年まで、アクリルアミドのモノマー及びポリマー生産に1年未満～5年以上従事した米国ミシガン州の371名の労働者（男性365名、女性6名）の死亡率について調査された。作業環境濃度（8時間荷重平均濃度）は1957年以前で $0.1\sim 1.0\text{ mg/m}^3$ 、1957～1970年で $0.1\sim 0.6\text{ mg/m}^3$ 、1970年以降は 0.1 mg/m^3 未満であった。

1982年までに、29名の死亡が認められた（期待死亡数38.0名）。悪性新生物による死亡は11名であり、期待死亡数（7.9名）よりもわずかに多かった（標準化死亡比（SMR）139（95%CI：70～249））。死因となった主ながんは、消化器系（4名）、呼吸器系（4名）であったが、これは以前に有機染料にばく露された労働者によるがんと考えられたため、有機染料ばく露を受けたことのある労働者を除くと、呼吸器系のがんによる死亡は1名（期待死亡数2.4名）、消化器系のがんによる死亡は2名（期待死亡数1.6名（SMR124（95%CI：15～452）））であった。動物実験で確認された、中枢神経系、甲状腺、その他の内分泌腺及び中皮腫でのがんは認められなかった。Sobelらはアクリルアミドばく露と総死亡率、全ての悪性新生物、又はいずれの特定のがんとの間に関連があるという裏付けはできなかったとしている（Sobel et al. 1986）。

Sobelら（1986）の追跡調査として、1955～2001年まで10年未満～30年以上従事していた労働者696名（男性655名、女性41名）に対する研究が行わ

れた。作業領域でのアクリルアミド濃度は、1958～1970年は 0.25 mg/m^3 、1970～1989年は 0.05 mg/m^3 であり、全コホートの平均累積ばく露量は $4.6 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{月}$ 、平均ばく露期間は42ヶ月であった。2001年までに141名が死亡したが、期待死亡数（172.1名）より少なかった。悪性新生物による死亡数も期待死亡数より少なかった（SMR 94.8（95%CI：68.6～127.7））。膵臓癌による死亡数は5名であり、期待死亡数（2.3名）より多かったが（SMR 222.2（95%CI：72.1～518.5））、そのうち3名は低ばく露群（ $1 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{月}$ 以下）であり、アクリルアミドばく露濃度との用量反応関係はみられなかった。糖尿病のSMRは288.7（95%CI：138.4～531.0）と有意に高く、これは高濃度群において顕著であり、同一事業場内の作業者をコントロールとして比較しても相対リスク（RR）5.01（95%CI：2.77～9.03）と有意に高かったが、喫煙、食事、肥満及び低運動量等の交絡因子についての調整は不可能だった。Swaenらは、アクリルアミドばく露によるがんの死亡率又は他の疾患の死亡率のリスク増加はみられなかったとしている（Swaen et al. 2007）。

b. 米国及びオランダコホート研究

1925～1973年までアクリルアミドのモノマー及びポリマー生産に従事した米国の3地域及びオランダの工場の男性労働者（8,854名中2,293名がアクリルアミドばく露（累積ばく露濃度 $0.001 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$ 以上））の死亡率が1983年まで調査された。喫煙歴についても全体の約35%（2,992名）を調査し、そのうち2,285名が喫煙者であった。

アクリルアミドにばく露した作業員において、膵臓がんが8例みられ、SMRは2.03と上昇していたが有意とはされておらず、アクリルアミドばく露濃度の増加による死亡リスクの増加傾向も有意ではなかった（SMR0.90（ $<0.001 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$ ）、1.43（ $0.001 \sim 0.03 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$ ）、1.11（ $0.03 \sim 0.30 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$ ）、1.32（ $>0.30 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$ ））。全ての死因による死亡率は期待死亡数よりも減少しており（SMR0.81（ $P < 0.05$ ））、すべての死因又は特定の死因による死亡率の有意な増加はみられず、アクリルアミドがヒトにおける発がん性物質であることの裏付けはできなかったとしている（Collins et al. 1989）。

Collinsら（1989）の追跡調査として、1925～2002年までの米国の3工場の労働者8,508名、及び1965～2004年までのオランダの1工場の労働者344名における死亡率調査が行われた。死因分類は、疾病及び関連保健問題の国際統計分類（ICD）-8で行われた。労働期間は1年未満～20年以上であり、米国の労働者の約半分及びオランダの労働者の1/4は従事した期間が1年未満であった。米国Warners工場は、1985年にアクリルアミド製造を止めている。

米国では4,650名（SMR0.93（95% CI：0.90～0.96））及びオランダでは71名（SMR0.57（95% CI：0.45～0.72））が死亡したがいずれも期待死亡数より少なかった（ $P < 0.01$ ）。全ての悪性新生物による死亡率は米国では有意な影響はみられなかったが、オランダでは期待死亡数より少なかった（SMR0.47（95% CI：0.29～0.73（ $P < 0.01$ ）））（Marsh et al. 2007）。

Marshら（1999）の調査（Collinsら（1989）の追跡調査）では0.30 mg/m³-年以上のばく露群に膵臓癌による死亡リスクが増加した（SMR2.26（95% CI：1.03～4.29））と報告されたが、相対リスク（RR）回帰モデルでアクリルアミドへの初期ばく露以降の経過時間に合わせて調整すると、一貫したばく露量との用量反応関係はみられなかった（Marsh et al. 1999）。しかし、ばく露の分類を4群から3群にすると、膵臓癌のSMRはばく露濃度に比例した増加となった（Schulz et al. 2001）。

Marshら（2007）の調査では、1950～2002年におけるアクリルアミドばく露者の膵臓癌のSMRは1.41（95%CI：0.81～2.29）と有意な上昇ではなく、喫煙歴で調整した累積ばく露のリスク比（RR）も1.00（<0.001 mg/m³-年）、2.08（0.001～0.03 mg/m³-年）、1.12（0.03～0.30 mg/m³-年）、2.05（>0.30 mg/m³-年）となり、有意な用量反応関係は得られなかった。米国では、呼吸器系のがんの中で肺癌による死亡率増加がみられたが（SMR1.18（95% CI：1.08～1.30））、非ばく露群の死亡率にのみ有意な上昇がみられた（SMR1.16（95% CI：1.04～1.29））。その他のがんによる有意な死亡率の増加はみられなかった。著者らはアクリルアミドばく露とがんによる死亡リスクの上昇には関連がないと結論した（Marsh et al. 2007）。

EPA（2010）は、喫煙データが不十分であること、雇用期間の短い作業員が多いこと、調査中に約半数が死亡したため、追跡期間が限られていることを指摘している。

<総説>

Pelucchiら（2011b）は、職業性ばく露の影響として上述のSwaenら（2007）及びMarshら（2007）の調査を用いてメタアナリシスを行っている。著者らはこれら2つの調査は交絡因子の調整が不十分であるとしており、労働者のアクリルアミドばく露が膵臓癌及び腎臓癌による死亡を増加させることは確認できなかったとしている。

(3) 経口ばく露（一般集団における疫学研究）

①神経影響

一般集団における疫学研究において、食事からのアクリルアミド摂取と神経影響との関連を示した研究はなかった。

②がん

a. オランダコホート研究（NLCS）

オランダのコホート研究（NLCS：The Netherlands Cohort Study）において、アクリルアミド摂取とがんのリスク増加との関連が調査された。登録簿に記載された 62,573 名の閉経後の女性（55～69 歳）からケースコホート研究のために 2,589 名のサブコホートが無作為に選択した。11.3 年の追跡期間中に確認された 221 名の子宮内膜癌、195 名の卵巣癌及び 1,350 名の乳癌を転帰として解析を行った。サブコホート及びがん発症者に対して解析した 150 項目の食物摂取頻度調査（FFQ）の結果及びオランダの食品データベースから、アクリルアミドの平均摂取量は 21.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ （0.32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）と推定された。アクリルアミド摂取量により五分位群に分けて Cox 回帰による解析を行ったところ、第 1 五分位（中央値 9.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）に対する第 5 五分位（中央値 36.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）のハザード比（HR）は、卵巣癌で 1.78（95%CI：1.10～2.88、 $P_{\text{trend}}=0.02$ ）であった。また、非喫煙者のみで同様に解析した HR は、子宮内膜癌で 1.99（95%CI：1.12～3.52、 $P_{\text{trend}}=0.03$ ）及び卵巣癌で 2.22（95%CI：1.20～4.08、 $P_{\text{trend}}=0.01$ ）であった。乳癌にリスク増加はみられなかった（Hogervorst et al. 2007）。

上述の Hogervorst ら（2007）と同じ集団を対象に、13.3 年の追跡期間中に確認された 2,225 名の乳癌を転帰として、エストロゲン受容体（ER）及びプロゲステロン受容体（PR）が陽性か陰性かを分けて解析を行った。アクリルアミド摂取量による第 1 五分位（中央値 9.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）に対する第 5 五分位（中央値 36.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）の HR から、全体の乳癌ではリスク増加はみられなかったが、閉経後の非喫煙女性について、ER 陽性の HR は 1.31（95%CI：0.87～1.97、 $P_{\text{trend}}=0.26$ ）、PR 陽性では 1.47（95%CI：0.86～2.51、 $P_{\text{trend}}=0.14$ ）及び ER/PR 陽性では 1.43（95%CI：0.83～2.46、 $P_{\text{trend}}=0.16$ ）と有意でないリスク増加がみられた（Pedersen et al. 2010）。

NLCS では、上述の Hogervorst ら（2007）の調査とともに 120,852 名（男性 58,279 名、女性 62,573 名）（55～69 歳）に対して同様の調査を行って様々ながんとの関連を調査している（Hogervorst et al. 2008a、2008b、2009a、2009b、Schouten et al. 2009）。サブコホートとして 5,000 名を無作為に選択

し、150 項目の FFQ の結果及びオランダの食品データベースから、アクリルアミドの平均摂取量は 21.0~22.6 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.29~0.32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) と推定された。

13.3 年の追跡期間中に確認された 339 名の腎細胞癌、1,210 名の膀胱癌及び 2,246 名の前立腺癌を転帰として解析を行った。アクリルアミド摂取量による第 1 五分位 (平均 9.5 $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 5 五分位 (平均 40.8 $\mu\text{g}/\text{日}$) の HR から、膀胱癌及び前立腺癌のリスク増加はみられなかったが、腎細胞癌にはみられた (HR1.59 (95%CI : 1.09~2.30、 $P_{\text{trend}}=0.04$))。しかし、非喫煙者のみで解析すると腎細胞癌のリスク増加は有意ではなくなった (HR1.51 (95%CI : 0.73~3.10、 $P_{\text{trend}}=0.68$)) (Hogervorst et al. 2008a)。

また、2,190 名の結腸直腸癌 (colorectal)、563 名の胃癌、349 名の膵臓癌及び 216 名の食道癌が確認されたが、アクリルアミド摂取による結腸直腸癌 (結腸癌及び直腸癌を分けて解析した結果も含めて)、胃癌 (噴門部とその他を分けて解析した結果も含めて)、膵臓癌及び食道癌のリスク増加はみられず、非喫煙者でも同様であった (Hogervorst et al. 2008b)。

さらに、1,895 名の肺癌を転帰として解析を行ったところ、アクリルアミド摂取量による第 1 五分位 (中央値男性 10.8 及び女性 9.5 $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 5 五分位 (中央値男性 37.6 及び女性 36.8 $\mu\text{g}/\text{日}$) の HR から、男性には肺癌のリスク増加はみられなかった。一方で、女性では HR が 0.45 (95%CI : 0.27~0.76、 $P_{\text{trend}}=0.01$) であった。また、女性における肺の腺癌について、第 1 三分位 (中央値 11.4 $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 3 三分位 (中央値 32.1 $\mu\text{g}/\text{日}$) の HR は 0.40 (95%CI : 0.21~0.78、 $P_{\text{trend}}=0.01$) であった。非喫煙者にリスク増加はみられなかった (Hogervorst et al. 2009a)。

16.3 年の追跡期間中に、原発性脳腫瘍 (primary brain cancer) が 259 名に確認され、180 名は星状芽細胞腫であり 158 名は重症であった。どの脳腫瘍ともアクリルアミド摂取量によるリスク増加はみられず、非喫煙者でも同様であった (Hogervorst et al. 2009b)。

Hogervorst ら (2009b) と同様に、16.3 年の追跡期間中に 357 名の頭頸部癌、101 名の口腔癌、83 名の中咽頭及び下咽頭癌、180 名の喉頭癌及び 66 名の甲状腺癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による頭頸部癌、口腔癌、中咽頭及び下咽頭癌、喉頭癌並びに甲状腺癌のリスク増加はみられなかった。非喫煙女性での口腔癌のアクリルアミド摂取量 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ 増加当たりの HR は

1.28 (95%CI : 1.01~1.62) であったが、症例数が 21 名と少なかった (Schouten et al. 2009)。

また、16.3 年の追跡期間中に 1,233 名の細胞診又は組織診で診断された悪性リンパ腫が確認され、そのうち 323 名が多発性骨髄腫、89 名が濾胞性リンパ腫であった。それぞれの悪性リンパ腫を転帰として解析を行ったところ、アクリルアミド摂取量による第 1 五分位 (摂取量不明) に対する第 5 五分位 (摂取量不明) の全ての男性の多発性骨髄腫の HR は 1.54 (95%CI : 0.92~2.58、 $P_{\text{trend}}=0.02$) であり、trend のみ有意な増加がみられた。また、アクリルアミド摂取量 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ 増加当たりの HR は、全ての男性の多発性骨髄腫で 1.14 (95%CI : 1.01~1.27)、濾胞性リンパ腫で 1.28 (95%CI : 1.03~1.61) であり、非喫煙男性では多発性骨髄腫の HR が 1.98 (95%CI : 1.38~2.85) となった。女性では有意なリスク増加はみられなかった (Bongers et al. 2012)。

また、7.3 年の追跡期間中に確認された 733 名の結腸直腸癌患者の *KRAS* (Kirsten-ras) 遺伝子及び *APC* (adenomatous polyposis coli) 遺伝子の突然変異が調査された。アクリルアミド摂取量による第 1 四分位 (中央値男性 11.7 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性 10.2 $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 4 四分位 (中央値男性 35.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性 35.0 $\mu\text{g}/\text{日}$) の HR から、*KRAS* の突然変異がみられた男性で結腸直腸癌のリスクが増加し (HR 2.12 (95%CI : 1.16~3.87、 $P_{\text{trend}}=0.01$))、そのうち非喫煙者のみでは HR が 2.78 (95%CI : 1.37~5.67、 $P_{\text{trend}}=0.007$) であった。*APC* の突然変異がみられた男性にはリスク増加はみられなかった。男性全体としてはアクリルアミド摂取と結腸直腸癌のリスクは関連しなかったが、*KRAS* 及び/又は *APC* 変異を有する腫瘍とは有意に正の相関があった (HR 1.58 (95%CI : 1.00~2.51、 $P_{\text{trend}}=0.04$))。一方、*APC* の突然変異がみられた女性のリスクは減少した (HR 0.47 (95%CI : 0.23~0.94、 $P_{\text{trend}}=0.02$))。*KRAS* 及び/又は *APC* の突然変異がみられた女性に trend のみ有意なリスク減少がみられ (HR 0.60 (95%CI : 0.34~1.05、 $P_{\text{trend}}=0.04$))、そのうち非喫煙者のみでは HR が 0.42 (95%CI : 0.20~0.88、 $P_{\text{trend}}=0.006$) であった (Hogervorst et al. 2014)。

b. スウェーデンマンモグラフィーコホート研究 (SMC)

スウェーデンのコホート研究 (SMC : The Swedish Mammography Cohort) に参加した 66,651 名の女性 (1914~1948 年生まれ、開始当時の平均年齢 54 歳) に対して結腸直腸癌との関連が調査された。67 項目の FFQ の結果及び NFA の食品データベースから、アクリルアミドの摂取量は 0~307.6 $\mu\text{g}/\text{日}$ (平均 24.6 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.38 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)) と推定された。1987~1990 年までの開始

から 2003 年までの追跡期間中に、61,467 名 (823,072 人-年) から 504 名の結腸癌及び 237 名の直腸癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による結腸直腸癌のリスク増加はみられなかった。アクリルアミド含有量の多い食品と結腸直腸癌との解析においても同様であった (Mucci et al. 2006)。

Larsson らは上述の Mucci ら (2006) と同じコホートを対象に、ホルモンに関連したがんである子宮内膜癌 (Larsson et al. 2009b)、乳癌 (Larsson et al. 2009d)、卵巣上皮癌 (Larsson et al. 2009e) について追跡調査を行っている。FFQ は 1987~1990 年に 67 品目と 1997 年に 96 品目の 2 回実施している。

17.7 年の追跡期間中に、61,226 名 (1,080,747 人-年) から 687 名の子宮内膜癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による第 1 四分位 (19.9 $\mu\text{g}/\text{日未満}$) に対する第 4 四分位 (28.9 $\mu\text{g}/\text{日以上}$) の罹患率比 (RR) からは、子宮内膜癌のリスク増加はみられなかった。1998~2007 年のサブ解析における喫煙者及び非喫煙者のいずれにおいても、リスク増加はみられなかった (Larsson et al. 2009b)。

17.4 年の追跡期間中に、61,433 名 (1,071,164 人-年) から 2,952 名の浸潤性乳癌が確認されたが、ER 及び PR が陽性か陰性かにかかわらず、アクリルアミド摂取量による浸潤性乳癌のリスク増加はみられなかった。非喫煙者でも同様であった (Larsson et al. 2009d)。

17.5 年の追跡期間中に、61,057 名 (1,069,268 人-年) から 368 名の浸潤性上皮性卵巣癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による第 1 四分位 (19.9 $\mu\text{g}/\text{日未満}$) に対する第 4 四分位 (28.9 $\mu\text{g}/\text{日以上}$) の罹患率比 (RR) から、浸潤性上皮性卵巣癌のリスク増加はみられなかった (Larsson et al. 2009e)。

c. スウェーデン女性の生活習慣及び健康に対するコホート研究 (SWLHC)

スウェーデンでのコホート研究 (SWLHC : Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort) において乳癌との関連が調査された。FFQ (コーヒー等アクリルアミドが多い食品 9 品目) の結果及びスウェーデン NFA の食品データベースから、アクリルアミドの平均摂取量は 25.9 $\mu\text{g}/\text{日}$ と推定された。43,404 名 (開始当時の平均年齢 39 歳) に対して 1991 年~2002 年まで追跡調査を行ったところ (490,000 人-年)、667 名の乳癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による乳癌のリスク増加はみられなかった (Mucci et al. 2005)。

d. スウェーデン男性に対するコホート研究 (CSM)

Larsson らはスウェーデンの男性 (1918~1952 年生まれ) を対象として 1997 年に立ち上げた一般集団ベース前向きコホート研究 (CSM : The Cohort of Swedish Men) において前立腺癌 (Larsson et al. 2009a) 及び結腸直腸癌 (Larsson et al. 2009c) との関連が調査された。96 項目の FFQ の結果及びスウェーデン NFA の食品データベースから、アクリルアミドの平均摂取量は $36.1 \pm 9.6 \mu\text{g}/\text{日}$ と推定された。

9.1 年の追跡期間中に、45,306 名 (412,788 人-年) から 2,696 名の前立腺癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による第 1 五分位 ($28.3 \mu\text{g}/\text{日}$ 未満) に対する第 5 五分位 ($43.4 \mu\text{g}/\text{日}$ 以上) の相対リスク (RR) から、限局性及び進行性前立腺癌に分けて解析した結果も含めて、前立腺癌のリスク増加はみられなかった。非喫煙者の進行性前立腺癌では RR が低下したが、有意ではなかった (RR 0.75 (95%CI : 0.51~1.10、 $P_{\text{trend}}=0.15$)) (Larsson et al. 2009a) 。

9.3 年の追跡期間中に、45,306 名 (421,000 人-年) から 676 名の結腸直腸癌が確認されたが、結腸癌、近位結腸癌、遠位結腸癌、直腸癌に分けて多変量モデルで解析した結果も含めて、アクリルアミド摂取による結腸直腸癌のリスク増加はみられなかった (Larsson et al. 2009c) 。

e. 英国女性に対するコホート研究 (UKWCS)

英国では、コホート研究 (UKWCS : UK Women's Cohort Study) において乳癌との関連が調査された。217 項目の FFQ の結果及び EU の食品データベースから、アクリルアミド摂取量は $0 \sim 150 \mu\text{g}/\text{日}$ (中央値 $15 \mu\text{g}/\text{日}$ ($0.23 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)) と推定された。11 年間の追跡期間中に、33,731 名 (開始当時 35~69 歳) から 1,084 名の乳癌が確認されたが、アクリルアミド摂取と乳癌との明白な関連はみられなかった。しかし、閉経前の乳癌については、第 1 五分位 (平均 $6 \mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 5 五分位 (平均 $32 \mu\text{g}/\text{日}$) の HR は 1.47 (95%CI : 0.96~2.27) であり、アクリルアミド摂取量 $10 \mu\text{g}/\text{日}$ 増加当たりの HR は 1.18 (95%CI : 1.05~1.34、 $P_{\text{trend}}=0.008$) であることから、アクリルアミド摂取との弱い関連が示唆された (Burley et al. 2010) 。

f. 米国看護師に対する健康調査 (NHS-II、NHS)

米国では、看護師に対しての健康調査 (NHS-II : Nurses' Health Study II) において、閉経前の女性の乳癌との関連が調査された。FFQ 調査は 1991、1995、1999、2003 年に実施され、130 項目の結果及び FDA の食品データベースから、アクリルアミドの摂取量は $10.8 \sim 37.8 \mu\text{g}/\text{日}$ (中央値 $20.2 \mu\text{g}/$

日)と推定された。90,628名(開始当時26~46歳)の閉経前の女性に対して14年間(1991~2005年)の追跡調査を行ったところ(945,764人・年)、1,179名の浸潤性乳癌が確認された。アクリルアミド摂取による閉経前の女性の乳癌のリスク増加は、ER及びPRが陽性か陰性かを分けて解析した結果も含めてみられなかった。喫煙による影響、アクリルアミド含有量の多い食品との解析においても同様であった(Wilson et al. 2009b)。

また、Wilsonら(2009b)より以前に開始された米国での看護師121,700名(1976年当時30~55歳)に対しての健康調査(NHS:Nurses' Health Study)において、乳癌、子宮内膜癌及び卵巣癌との関連が調査された。FFQ調査は1980、1984、1986、1990、1994、1998、2002年に実施され、116項目の結果及びFDAの食品データベースから、アクリルアミド摂取量の中央値は15.7 µg/日と推定された。26年間(1980~2006年)の追跡期間中に、88,672名から6,301名の浸潤性乳癌、69,019名から484名の浸潤性子宮内膜癌、80,011名から416名の上皮性卵巣癌が確認された。アクリルアミド摂取量による第1五分位(中央値8.7 µg/日)に対する第5五分位(中央値25.1 µg/日)の相対リスク(RR)から、乳癌ではER及びPRが陽性か陰性かを分けて解析した結果も含めてリスク増加はみられなかった。子宮内膜癌ではリスク増加がみられ(RR1.41(95%CI:1.01~1.97、 $P_{\text{trend}}=0.03$))、非喫煙者においてはtrendのみ有意であった(RR1.43(95%CI:0.90~2.28、 $P_{\text{trend}}=0.04$))。BMIが25 kg/m²以下の女性に子宮内膜癌(RR2.51(95%CI:1.32~4.77、 $P_{\text{trend}}=0.004$))及び卵巣癌(RR1.84(95%CI:1.14~2.97、 $P_{\text{trend}}=0.01$))のリスク増加がみられた。また、漿液性卵巣癌(RR1.58(95%CI:0.99~2.52、 $P_{\text{trend}}=0.04$))及び漿液性及び浸潤性(serous invasive tumors)卵巣癌(RR1.67(95%CI:0.99~2.81、 $P_{\text{trend}}=0.04$))はtrendのみ有意であった。閉経期の女性にはリスク増加はみられなかった(Wilson et al. 2010)。

また、NHS及びNHS-IIにおいて、ヘモグロビン付加体と卵巣癌との関連が調査された。NHSでは2010年までに、NHS-IIでは2009年までに卵巣癌が確認された263名に対して、年齢、ホルモン剤の使用歴等をマッチさせた対照群515名を対象に解析を行った。症例群及び対照群のアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度の中央値(範囲)は63.8(42.1~119)、62.2(43.5~130) pmol/g Hbであり、グリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度の中央値(範囲)は49.5(29.2~88.5)、51.1(29.4~92.6) pmol/g Hbであった。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体濃度で3群に分けて解析した結果、非喫煙者のみの解析及び腫瘍が漿液性か非漿液性かを分けて解析した結果を含めて、リスク増加はみられなかった(Xie et al. 2013)。

g. 米国医療従事者に対する健康調査 (HPFS)

米国での健康調査 (HPFS : Health Professionals' Follow-up Study) では 47,896 名 (1986 年当時 40~75 歳) に対して前立腺癌との関連が調査された。130 項目以上の FFQ の結果及び FDA の食品データベースから、アクリルアミドの摂取量は 10.5~40.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ (中央値 21 $\mu\text{g}/\text{日}$) と推定された。20 年間 (1986~2006 年) の追跡期間中に、5,025 名の前立腺癌が確認され、642 名が致死性であった。アクリルアミド摂取量による第 1 五分位 (平均 10.5 $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 5 五分位 (平均 40.1 $\mu\text{g}/\text{日}$) の多変量調整相対リスク (RR) は 1.02 (95%CI : 0.92~1.13、 $P_{\text{trend}}=0.90$) であり、アクリルアミド摂取量による前立腺癌のリスク増加はがんの進行度及び潜伏期間を分けて解析した結果も含めてみられなかった (Wilson et al. 2012)。

h. 欧州がん及び栄養に関するコホート研究 (EPIC)

欧州 10 か国における癌及び栄養コホート研究 (EPIC : the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) に 1992~1998 年に参加した 477,308 名 (35~75 歳) に対して膵臓癌との関連が調査された。アクリルアミドの摂取量は、質問票 (dietary questionnaire) の結果と欧州のデータベースから推定し、平均値は 26.22 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.38 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)、10~90 パーセントイル値は 10.25~45.89 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.15~0.66 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) であった。11 年の追跡期間中に 865 名の膵外分泌部腺管癌 (ductal adenocarcinoma of the exocrine pancreatic cancer) が確認されたが、アクリルアミド摂取量による膵臓癌のリスク増加はみられなかった。喫煙歴及び BMI によって分けて解析した結果においても同様であった。一方で、BMI 30 kg/m^2 以上の肥満の人では、アクリルアミド 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ 増加当たりの HR は 0.73 (95%CI : 0.61~0.88) であった (Obón-Santacana et al. 2013)。

上述の Obón-Santacana ら (2013) と同じ集団に対して食道癌との関連が調査された。11 年の追跡期間中に 341 名の食道癌が確認され、176 名は食道扁平上皮癌、142 名は食道腺癌であった。アクリルアミド摂取量による第 1 四分位 (0~15.6 $\mu\text{g}/\text{日}$) に対して、第 2 四分位 (15.7~23.3 $\mu\text{g}/\text{日}$) の HR は 1.75 (95%CI : 1.12~2.74) であり、第 3 四分位 (23.4~34.1 $\mu\text{g}/\text{日}$) の HR は 1.66 (95%CI : 1.05~2.61) であったが、第 4 四分位群ではリスク増加はみられず、用量反応傾向はなかった。エネルギーで調整すると、食道癌のリスク増加はみられなかった。また、非喫煙者のみの解析、食道腺癌及び食道扁平上皮癌を分けて解析した結果においてリスク増加はみられなかった (Lujan-Barroso et al. 2014)。

i. α トコフェロール及び β カロテンがん予防試験 (ATBC)

フィンランドにおいて、 α トコフェロール/ β カロテンがん予防試験 (ATBC : Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study) に参加した男性から選択した喫煙男性 27,111 名 (50~69 歳、平均年齢 57.1 歳) に対して、がんとの関連が調査された。この試験研究は偽薬をコントロールとした二重盲検で α トコフェロールと β カロテンが喫煙男性の肺がん発症率を減少させるかという一次予防試験である。平均喫煙年数は 36 年であり、276 項目の FFQ の結果及びフィンランドの国立保健福祉研究所の食品データベースから、アクリルアミド摂取量の中央値は 36.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ と推定された。10.2 年の追跡期間中に、1,703 名の肺癌、799 名の前立腺癌、365 名の尿路上皮癌、316 名の結腸直腸癌、224 名の胃癌、192 名の膵臓癌、184 名の腎細胞癌及び 175 名のリンパ腫が確認された。アクリルアミド摂取は肺がんリスクと正の相関があり、第 1 五分位 (中央値 21.9 $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 5 五分位 (中央値 55.7 $\mu\text{g}/\text{日}$) の相対リスク (RR) は、年齢とサプリメントによる調整 (RR1.26 (95%CI : 1.09~1.47, $P_{\text{trend}}=0.02$)) 及び多変量調整 (RR1.27¹⁴ (95%CI : 1.08~1.49, $P_{\text{trend}}=0.02$)) のいずれのモデルも有意にリスクが増加していたが、その他のがんのリスクとは関連しなかった (Hirvonen et al. 2010)。

j. デンマークコホート及びコホート内症例対照研究

デンマークでは、24,697 名を対象にヘモグロビン付加体と閉経後の女性の乳癌との関連が調査された。2000 年末までの 4.2 年の追跡期間中に、434 名の乳癌が確認され、コホート内症例対照研究のために 1 名の症例者に対照群 1 名として、年齢、閉経の時期、ホルモン補充療法の有無をマッチさせ、374 組の症例対照ペア (年齢中央値 57 歳) を対象にロジスティック回帰分析を行った。また、ER が陽性か陰性かを分けて解析を行った。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体濃度の中央値 (5~95%) は症例群及び対照群で同等であり、アクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度は、症例群で 47 (20~209) pmol/g グロビン、対照群で 47 (18~205) pmol/g グロビンであり、グリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度は、症例群で 26 (9~99) pmol/g グロビン、対照群で 28 (9~99) pmol/g グロビンであった。

また、喫煙歴で分けると非喫煙者と比較して喫煙者では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濃度がそれぞれ 3.5 及び 2.8 倍高かった。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体濃度 10 倍増加当たり

¹⁴原著の P.4 の Results には「RR1.27 (95%CI : 1.08~1.49, $P_{\text{trend}}=0.02$)」と記載されており、P.10 の Table 2 には肺がんの多変量調整で「RR1.18 (95%CI : 1.01~1.38, $P_{\text{trend}}=0.11$)」と記載されている。Erratum は見当たらなかった。

の乳癌の罹患率比 (IRR) は有意ではなかったが、喫煙歴で調整すると、ER 陽性のアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度 10 倍増加当たりの IRR は 2.7 (95%CI : 1.1~6.6、P=0.03) に上昇した。グリシドアミドのヘモグロビン付加体はアクリルアミドヘモグロビン付加体よりも ER 陽性の乳癌リスクとの関連性は弱かった (Olesen et al. 2008)。

k. スウェーデン症例対照研究 (食道癌)

スウェーデンでの一般集団ベース症例対照研究では、1994~1997年にスウェーデンに在住していた 80 歳以下の 189 名の食道腺癌、262 名の胃食道接合部の腺癌及び 167 名の食道扁平上皮癌患者と、国民から無作為抽出した性別及び年齢をマッチした 820 名の対照群について調査された。アクリルアミド摂取量は 63 項目の FFQ の結果及びスウェーデン NFA の食品データベースから推定したが、対照群と比較してどの症例群でも平均摂取量は高かった。アクリルアミド摂取量により四分位群に分けてロジスティック回帰による解析を行ったところ、第 1 四分位 (27.27 µg/日未満) に対する第 4 四分位 (44.08 µg/日以上) のオッズ比 (OR) は、食道扁平上皮癌で 1.56 (95%CI : 0.86~2.85、 $P_{\text{trend}}=0.02$) であり、用量反応関係がみられた (trend のみ有意)。また、過体重又は肥満患者に制限した解析では全ての食道癌の OR が 1.88 (95%CI : 1.06~3.34、 $P_{\text{trend}}=0.04$) と上昇した。非喫煙者に制限した解析では食道扁平上皮癌で OR は 2.82 (95%CI : 1.16~6.87、 $P_{\text{trend}}=0.01$) であった (Lin et al. 2011)。なお、本研究は 20 年前の食事を思い出すことによって摂取量を推定していることに留意が必要である。

l. スウェーデン前立腺癌症例対照研究

スウェーデンの前立腺癌調査 (CAPS : Cancer of the Prostate in Sweden study) において、FFQ 及びアクリルアミドのヘモグロビン付加体と前立腺癌との関連を一般集団ベースの症例対照研究により調査された。2001~2002年に前立腺癌と診断された 1,489 名及び 1,111 名の対照群について FFQ を行い、ヘモグロビン付加体は症例群 170 名及び対照群 161 名に対して測定した。261 項目の FFQ の結果及びスウェーデン NFA の食品データベースから、アクリルアミドの平均摂取量は症例群で 43.8 µg/日、対照群で 44.5 µg/日であった。ヘモグロビン付加体濃度の平均値は症例群で 54.7 pmol/g グロビン、対照群で 53.7 pmol/g グロビンであった。アクリルアミド摂取による前立腺癌のリスク増加は FFQ 及びヘモグロビン付加体どちらの指標からもみられなかった (Wilson et al. 2009a)。

m. その他の症例対照研究

イタリア及びスイスでの病院ベースの症例対照研究 (Pelucchi et al. 2003、2004)、2つのスウェーデンでの一般集団ベースの症例対照研究 (Mucci et al. 2003、2004) では、アクリルアミド摂取による口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、腎臓癌、腎細胞癌及び前立腺癌のリスク増加はみられなかったとしている。Pelucchi ら (2004) の研究の続報でも結果は変わらなかった (Pelucchi et al. 2006、2007)。

イタリアでの症例対照研究では、326名 (34~80歳) の膵臓癌と、同じ病院に非発がん性の病気及び怪我で入院しており、性別及び年齢をマッチした652名の対照群について調査された。アクリルアミド摂取量は78項目のFFQの結果及びイタリアの食品データベースから推定し、平均値は症例群で33.5 µg/日、対照群で32.2 µg/日であった。アクリルアミド摂取量により五分位群に分けてロジスティック回帰による解析を行ったところ、第1五分位に対する第5五分位のORは、1.49 (95%CI : 0.83~2.70、 $P_{\text{trend}}=0.21$) であり、有意なリスク増加はみられなかった (Pelucchi et al. 2011a)。

<総説>

Pelucchi ら (2011b) は、上述の前向きコホート研究及び症例対照研究を含む586文献から重要な結果を示している25文献を用いてメタアナリシスを行っている。著者らは解析結果として、アクリルアミドばく露が様々な部位で起こるがんのリスクを増加させないことが示唆されたとしている。腎臓癌にはわずかなリスク増加がみられたが、さらなる研究が必要であるとしている。

③出生児への影響

a. ノルウェー母子コホート研究 (MoBa)

ノルウェーでは、母親及び子どもに対するコホート研究 (MoBa : Norwegian Mother and Child Cohort Study) において、195名を対象に妊娠中の食事からのアクリルアミドばく露と出生児の免疫疾患との関連が調査された。FFQ (項目数不明) の結果及びノルウェーの食品分析データから、アクリルアミド摂取量は0.07~2.05 µg/kg/日 (中央値0.56 µg/kg/日) と推定された。妊娠期のアクリルアミドの摂取による1歳未満の子どもの湿疹及び喘息等の症状のリスク増加はみられなかった (Stølevik et al. 2011)。

上述のMoBaにおいて、50,561名の女性 (非喫煙女性46,420名) を対象に、妊娠中の食事からのアクリルアミドばく露と胎児発育指標との関連が調査された。255項目のFFQの結果及びノルウェー及びスウェーデンの食品データ

ベースから、アクリルアミドの平均摂取量は 27.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) と推定された。アクリルアミド摂取量による第 1 四分位 (全体 : 8.5 $\text{ng}/\text{kcal}/\text{日未満}$ 、非喫煙者 : 8.4 $\text{ng}/\text{kcal}/\text{日未満}$ 、喫煙者 : 9.5 $\text{ng}/\text{kcal}/\text{日未満}$) に対する第 4 四分位 (全体 : 14.3 $\text{ng}/\text{kcal}/\text{日以上}$ 、非喫煙者 : 14.1 $\text{ng}/\text{kcal}/\text{日以上}$ 、喫煙者 16.0 $\text{ng}/\text{kcal}/\text{日以上}$) の SGA¹⁵ (small for gestational age) の OR は 1.11 (95%CI : 1.02~1.21、P=0.014) であり、非喫煙者では 1.13 (95%CI : 1.03~1.23、P=0.008) であった。アクリルアミド摂取量の第 1 四分位群に対して第 4 四分群では、出生時体重は有意に減少した (β 係数 -25.7 g (95%CI : -35.89~-15.44、P<0.001))。非喫煙者で β 係数は -25.1 g (95%CI : -35.97~-14.73、P<0.001) であり、喫煙者では -50.0 g (95%CI : -86.45~-13.62、P=0.007) であった (Duarte-Salles et al. 2013) 。

b. 欧州前向き母子研究 (NewGeneris)

デンマーク、イングランド、ギリシャ、ノルウェー及びスペインでの欧州前向き母子研究 (NewGeneris (The European Prospective Mother-Child Study)) において、2006~2010 年に単生児を妊娠していた 1,101 名の女性に対して、妊娠期のアクリルアミドばく露と生まれた子どもの発達との関連が調査された。また、臍帯血を用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を測定した。臍帯血中の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濃度の平均値は、19.7 \pm 16.5 及び 13.6 \pm 10.1 pmol/g Hb (n=1,074) であった。出生時体重を減少させる可能性のある要因を含めて交絡を調整し、付加体濃度で四分位群に分けて解析を行った。第 1 四分位群に対して第 4 四分位群では、有意に出生時体重が減少した (アクリルアミドのヘモグロビン付加体 : β 係数 -157 g (95%CI : -256~-58、P=0.002) 及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体 : β 係数 -110 g (95%CI : -207~-12、P=0.028))。非喫煙者では、アクリルアミドのヘモグロビン付加体の第 4 四分位群の β 係数は -149 g (95%CI : -248~-50、P=0.003) であり、グリシドアミドのヘモグロビン付加体は第 3 四分位群のみで有意であった (β 係数 -89 g (95%CI : -173~-4、P=0.035))。出生時頭囲に有意差はみられなかった (Pedersen et al. 2012) 。

④その他

a. ヘモグロビン付加体の変動

EPIC の集団から無作為抽出した欧州 9 か国の 510 名を対象に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濃度を測定した。ヘモグロビン付

¹⁵出生時の体重と身長がともに在胎期間別出生時体格標準値の 10 パーセンタイルを下回ること (低出生体重児保健指導マニュアル) 。

加体濃度は居住国及び喫煙歴で異なり ($P < 0.0001$)、中央値は喫煙者で3~4倍高かった。喫煙者 ($n=255$) の平均値は137 及び101 pmol /g of Hb で、非喫煙者 ($n=255$) のそれらは48.4 及び43.3 pmol /g of Hb であった。BMIが上昇するとアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度は減少し ($P < 0.003$)、アルコール摂取量が増えるとグリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度は減少した ($P < 0.0001$)。非喫煙者でも同様の結果であった。(Vesper et al. 2008)。

また、CDCにおいて、米国国民健康栄養調査 (NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey) 2003-2004 で測定され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体濃度が報告されている。3歳以上7,101名 (男性3,509名、女性3,592名) のアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度の幾何平均値は61.2 (95%CI : 58.1~64.4) pmol/g Hb であり、グリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度の幾何平均値は59.3 (95%CI : 56.7~62.1) pmol/g Hb であった。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体濃度に性差はみられなかったが、グリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度とアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度の比 (GA/AA) は青年及び成人 (幾何平均値 : 0.90~0.95) と比較して子どもで高い値であった (幾何平均値 : 1.25) (CDC 2012)。

b. 性ホルモンとの関連

NHS 及び NHS-II において、687名の閉経後女性及び1,300名の閉経前女性を対象に、アクリルアミド摂取と性ホルモン及び性ホルモン結合グロブリン (SHBG) との関連が横断研究によって調査された。閉経前の適正体重 (BMI25 kg/m²未満) の女性において、アクリルアミド摂取量とエストラジオール及び遊離エストラジオールの黄体中濃度に正の関連がみられたが (Ptrend=0.02 及び 0.03)、過体重 (BMI25 kg/m²以上) の女性において関連はみられなかった。閉経後の適正体重の女性において、エストロン、遊離エストラジオール及びプロラクチン濃度に負の関連がみられ (Ptrend=0.02、0.04 及び 0.01)、過体重の女性において、テストステロン及びアンドロステンジオン濃度に正の関連がみられた (Ptrend=0.03 及び 0.002) (Hogervorst et al. 2013)。

c. 母体血及び臍帯血の分析

デンマークにおいて、87名の母体血と219名の臍帯血から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濃度が測定された。母体血中の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濃度の平均値は33±24 及び

28±24 pmol/g Hb であり、臍帯血中では 15±9.5 及び 9.8±5.9 pmol/g Hb であった。臍帯血と母体血の濃度比はアクリルアミドのヘモグロビン付加体で 0.48 (0.27~0.86) 及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体で 0.38 (0.20~0.73) であり、臍帯血のヘモグロビン付加体濃度は母体血の約半分であった。臍帯血中のヘモグロビン付加体濃度と母体血中のヘモグロビン付加体濃度との Spearman 相関係数はアクリルアミドのヘモグロビン付加体で 0.69 (P<0.001) 及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体で 0.78 (P<0.001) であり、強い相関がみられた。von Stedingk らは、食品中に含まれるアクリルアミドが妊娠女性の胎盤を通過すること、及び母親と胎児のヘモグロビンの構造の違いと付加体の測定法の違いを考慮すると胎児も母親とほぼ同量のアクリルアミド及びグリシドアミドにばく露されることが示されたとしている (von Stedingk et al. 2011)。

d. 遺伝子発現への影響

ノルウェーにおける母子コホート (the Norwegian BraMat cohort (MoBa のサブコホート)) において、ヘモグロビン付加体と遺伝子発現の関連が調査された。111 名の新生児 (男児 45 名、女児 66 名) の臍帯血から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濃度を測定した。アクリルアミドのヘモグロビン付加体は女児にペプチド鎖伸長及び男児に RNA スプライシングとの関連がみられ、グリシドアミドのヘモグロビン付加体は男児に Wnt シグナル伝達経路との関連がみられた (Hochstenbach et al. 2012)。

(4) FFQ とヘモグロビン付加体との相関

NHS-II において、無作為抽出した 296 名の非喫煙女性を対象に FFQ の妥当性を、ヘモグロビン付加体を用いて評価した。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体濃度の中央値 (範囲) は、43.9 (14~148) 及び 49.4 (23~157) pmol/g であった。FFQ から推定したアクリルアミド摂取量とアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度との相関は 0.29 (95%CI : 0.17~0.40) であり、グリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度との相関は 0.35 (95%CI : 0.24~0.46) であった。アクリルアミド及びグリシドアミドを合わせた濃度との相関は 0.34 (95%CI : 0.23~0.45) であった。また、付加体測定の再現性について、45 名における 1~3 年後の測定の相関は 0.77 であった (Wilson et al. 2009c)。

EPIC において、欧州 9 か国から無作為抽出した 510 名 (男性 240 名、女性 270 名) (喫煙者 255 名、非喫煙者 255 名) を対象に、質問票の妥当性をヘモグロビン付加体を用いて評価した。質問票から推定したアクリルアミド摂取量の幾何平均 (10~90%値) は 24.7 (11.6~50.4) µg/日で、アクリルアミドのヘモグロビン付加

体濃度 (71.9 (33.2~195.9) pmol/g Hb) との相関係数は 0.08 (95%CI : -0.01~0.17) であり、グリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度 (58.2 (26.6~142.4) pmol/g Hb) との相関係数は 0.09 (95%CI : 0.01~0.18) であった (Ferrari et al. 2013)。

CAPS において、170 名の症例群と 161 名の対照群を対象にアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度を測定した。FFQ から推定したアクリルアミド摂取量とヘモグロビン付加体濃度の partial Pearson 相関係数は、非喫煙者で 0.25 (95%CI : 0.14~0.35) であった (Wilson et al. 2009a)。

MoBa において、79 名の非喫煙女性を対象に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濃度を測定した。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体濃度の平均値 (範囲) は、31 (9.9~72) 及び 23 (8.8~44) pmol/g Hb であった。FFQ から推定したアクリルアミド摂取量とアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度との Spearman 相関係数は 0.24 (95%CI : 0.02~0.44) であり、グリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度との Spearman 相関係数は 0.48 (95%CI : 0.29~0.63) であった (Duarte-Salles et al. 2013)。

(5) ヒトにおける影響のまとめ

ヒトにおいて、職業性ばく露及び一般集団を対象とした、アクリルアミドの食事からのばく露とがんや神経影響等の影響指標との関連が調査されている。

がんの発生率との関連については一貫した傾向はみられていない。職業性ばく露において、膵臓癌との関連を示唆する報告があるが、個人の累積ばく露量との関係は解析方法に依存しており、明白な証拠と成り難い。

神経影響については、職業性ばく露で末梢神経及び中枢神経への影響がみられ、ヘモグロビン付加体濃度と末梢神経障害との間に高ばく露量で有意な用量反応関係が示されている。ヘモグロビン付加体濃度 0.51 nmol/g グロビンが NOAEL として推定されたという報告があるが、経口摂取量とヘモグロビン付加体濃度との関係は不明であり、評価値の算出に用いることは困難である。

出生児への影響については、体重減少等がみられているが、アクリルアミドばく露との因果関係は不明である。

定量評価を行うには以下のような問題がある。

- ①非職業性の疫学研究の多くは FFQ による摂取量推定を行っているが、FFQ は調査する食品項目に限りがあること、及び食品中のアクリルアミド濃度のばら

つきが大きい場合があることから、FFQの結果に基づいて個人をアクリルアミド摂取量別に大まかに分類することは可能であるが、個人の推定摂取量が不正確であるため、用量反応関係を分析して閾値を設定することが困難である。

②ヘモグロビン付加体を測定した研究は、アクリルアミド摂取の絶対値及び個人間変動を把握するための客観的指標を提供する点で重要である。しかし、調査対象者数が少ないこと、FFQや食事記録から推定したアクリルアミド摂取量との相関が高くはないこと、ヘモグロビン付加体の形成は喫煙等の影響を受けるが、そうした交絡の影響が十分には調整されていない可能性があるなどの課題がある。

③職業性ばく露の疫学研究については、交絡要因の調整が不十分であることに加えて、複数のばく露経路があり、経口からのばく露量のみを推定することができないため、職業性ばく露のデータから経口ばく露量との用量反応関係を示すことが困難である。

本ワーキンググループとしては、一般住民を対象とした疫学研究及び職業性ばく露に関する研究の結果をアクリルアミドの定量評価に用いることは困難であると判断した。

今後は、適切な生体試料を用いてアクリルアミド個人摂取量を正確に評価できる方法を開発するとともに、我が国において生体試料を用いたコホート内症例対照研究等の疫学研究によるリスク評価研究が必要である。

IV. ヒトにおけるばく露

1. 食品からのばく露

(1) 食品全般

国立医薬品食品衛生研究所は、2002年に食品中のアクリルアミドの分析調査を行っている。分析結果を表4-1に示す（国立医薬品食品衛生研究所 2002；厚生労働省2010より引用）。

農林水産省は、食品中のアクリルアミド含有量の分析を行った「有害化学物質含有実態調査結果データ集」を2012年、2014年に公表している。結果を表4-2、表4-3、表4-4に示す（農林水産省2012、2014）。また、農林水産省は2015年、低減の取組状況を確認するために行った調査の結果を報告している。結果を表4-5に示す（農林水産省2015d）。

また、農林水産省は「市販惣菜及び外食料理中のアクリルアミド濃度及び含有量調査（平成18～20年度）」において、農林水産省の「先端技術を活用した農林水産研究高度化事業」により、国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所（以下「食品総合研究所」という。）が調査した結果を公表してい

る。その結果を表 4-6（市販惣菜）及び表 4-7（外食料理）に示す（食品総合研究所 2009；農林水産省 2015a より引用）。

さらに、農林水産省は 2015 年 11 月、「平成 25～26 年度レギュラトリーサイエンス新技術開発事業」の研究成果として、野菜（れんこん、ごぼう、にんじん、にら、にんにく、根深ねぎ、もやし、ピーマン、キャベツ、アスパラガス、さやいんげん、じゃがいも）の炒め時間ごとのアクリルアミド濃度の調査結果を報告している。（農林水産省 2015f）

表 4-1 食品中のアクリルアミド分析結果（2002 年）

食品	主な原材料	検出値 (µg/kg)						
		1	2	3	4	5	6	7
固形食品								
保存食品								
ポテトチップス	馬鈴薯	3,544	2,175	1,542	1,385	1,008	875	467
ポテトスナック		57	35					
マッシュポテト		nd						
ボーロ		tr						
さつまいもスナック	さつまいも	112						
芋けんぴ		336						
コーンスナック	とうもろこし	535	387	238	117			
シリアル		122	113					
プレッツェル	小麦	56	50	48				
ビスケット、クッキー		302	247	124				
クラッカー		302	227	53				
かりんとう		1,895	374	84				
ドーナツ		tr						
カステラ、バームクーヘン		nd	nd					
麦こがし	大麦	236						
せんべい	米	tr						
揚げもち	もち米	36	tr					
豆スナック	さやえんどう	101						
	小麦、枝豆	83						
きな粉	大豆	118	31					
いりごま	ごま	197	160	136	116			
落花生	落花生	92	57					
フライビーンズ	空豆	120						
アーモンド	アーモンド	324						
ピスタチオ	ピスタチオ	34						
カシューナッツ	カシューナッツ	tr						
ウォールナッツ	くるみ	nd						
りんごチップス	りんご	nd						
バナナチップス	バナナ	65						

食品	主な原材料	検出値 (µg/kg)						
野菜チップ	いんげん	45						
	カボチャ	55						
	にんじん	tr						
	馬鈴薯	tr						
パン粉	小麦	35	tr					
即席麺		163	70	57	tr	tr		
フライドオニオン	たまねぎ	428						
いため玉ねぎ		122						
カレールー	香辛料	116						
カレー粉		423						
緑茶	茶	tr	nd					
ほうじ茶		567	538	519				
紅茶		tr	nd					
中国茶		142	97	tr	nd			
中国茶 (プーアール茶)		nd						
麦茶	大麦	270	256					
コーヒー	コーヒー豆	231	153	151				
ココア	カカオ豆	141	104					
脱脂粉乳	牛乳	tr						
非保存食品		1	2	3	4	5	6	7
フレンチフライ	馬鈴薯	784	693	565	512			
大学いも	さつまいも	34						
パン	小麦	tr	tr	nd				
ゆでそば	そば	nd						
ゆでうどん	小麦	nd						
ごはん	米	nd						
とうふ	大豆	nd						
豆腐製品		nd	nd	nd				
たまごやき	たまご	tr						
オムレツ		nd						
春巻き	小麦	tr						
春巻き (皮)		30						
メンチカツ	小麦、肉	tr	nd					
唐揚げ	鶏肉、小麦	36	tr					
焼き魚	鯖	nd						
天ぷら (ころも)	小麦	tr	nd					
フライ (ころも)		53	32	tr	tr	nd		
魚フライ	鱈、小麦	nd						
焼き竹輪	魚肉	nd	nd					
さつま揚げ		nd	nd					
液状食品								
しょう油	大豆、小麦	11	10					
りんごジュース	りんご	nd						

食品	主な原材料	検出値 (µg/kg)					
オレンジジュース	オレンジ、みかん	nd					
コーラ	糖類、カラメル色素	nd					
ビール	麦芽、ホップ	nd	nd				
コーヒー飲料	コーヒー	13	16				
牛乳	生乳	nd					

x : 太字のイタリックで示した値は、製造日が異なる同一製品の分析値

nd : 不検出 (固形食品 : <9 µg/kg、液状食品 : <3 µg/kg)

tr : 痕跡量 (9 ≤ tr < 30 µg/kg)

測定数 : 75 食品 137 品目

(国立医薬品食品衛生研究所食品部 2002 ; 厚生労働省 2010 より引用)

表 4-2 食品に含まれるアクリルアミドの分析結果 (2004 年~2010 年度)

食品名	試料点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数	アクリルアミド濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
ポテトスナック (2004)	30	0.02	0	0.03	4.7	1.2	0.94
ポテトスナック (2006、2007)	541	0.020	1	<0.020	5.5	1.1	0.94
コーンスナック	30	0.02	2	<0.02	0.32	0.14	0.14
米菓	30	0.02	0	0.03	0.50	0.13	0.08
麦茶用大麦 (煎り麦)	18	0.02	0	0.14	0.51	0.32	0.32
ほうじ茶 (茶葉)	18	0.02	0	0.19	1.1	0.45	0.36
即席中華めん	30	0.02	9	<0.02	0.08	0.03	0.03
食パン (耳)	15	0.02	15	—	—	0.02	—
食パン (中心部)	5	0.02	5	—	—	0.02	—
ロールパン	10	0.02	10	—	—	0.02	—
ビスケット類	30	0.02	1	<0.02	0.46	0.18	0.16
フライドポテト (2005)	30	0.02	0	0.12	0.91	0.38	0.38
フライドポテト (2007)	180	0.020	0	0.090	1.5	0.41	0.38
アイスコーヒー	30	0.002	0	0.0043	0.020	0.0088	0.0089
缶コーヒー	30	0.002	0	0.0051	0.014	0.0094	0.0089
乳幼児用ビスケット類	80	0.020	4	<0.020	0.80	0.21	0.15
乳幼児用ウエハース	20	0.020	0	0.061	0.34	0.17	0.15
乳幼児用米菓	56	0.020	23	<0.020	0.52	0.054	0.021
乳幼児用ボーロ	30	0.020	20	<0.020	0.083	0.025	—
乳幼児用スナック類	24	0.020	3	<0.020	1.0	0.22	0.13
乳幼児用レンジケーキ	20	0.020	19	<0.020	0.030	0.021	—
米みそ	30	0.020	30	—	—	0.008	—
麦みそ	10	0.020	10	—	—	0.005	—
豆みそ	10	0.020	10	—	—	0.017	—
こいくちしょうゆ	30	0.004	26	<0.004	0.006	0.003	—
うすくちしょうゆ	10	0.004	10	—	—	0.003	—

しろしょうゆ	10	0.004	10	—	—	0.003	—
カレールー	80	0.012	1	<0.012	0.58	0.11	0.078
シチュールウ	10	0.012	7	<0.012	0.067	0.021	—
ハヤシルウ	10	0.012	0	0.022	0.12	0.043	0.033
レトルト・缶詰カレー	80	0.012	3	<0.012	0.084	0.034	0.026
レトルト・缶詰シチュー	10	0.012	6	0.016	0.035	0.015	—
レトルト・缶詰ハヤシ	10	0.012	0	0.014	0.064	0.043	0.047
含みつ糖	50	0.027	0	0.035	2.3	0.46	0.22
コーヒー豆	121	0.008	0	0.073	0.334	0.162	0.158
あられ・おかき	48	0.007 ^{※1} 0.028 ^{※2}	0	0.047	1.77	0.166	0.104
米菓せんべい	48		2	<0.028	0.369	0.114	0.093
甘味せんべい	47		0	0.035	0.676	0.179	0.136
粉末飲料粉末	30	0.004	0	0.011	0.303	0.065	0.042
乾燥果実	30	0.007	0	0.015	0.132	0.047	0.045
かりんとう（含みつ糖使用）	15	0.03	0	0.09	1.6	0.73	0.41
かりんとう（含みつ糖不使用）	10	0.03	4	<0.03	0.38	0.09	0.04
芋けんぴ（芋かりんとう） （含みつ糖不使用）	5	0.03	0	0.13	0.22	0.17	0.15
飴（含みつ糖使用）	14	0.02	0	0.11	2.9	1.0	0.97
飴（含みつ糖不使用）	15	0.02	15	—	—	0.005	—
蒸しパン（含みつ糖使用）	15	0.02	2	<0.02	0.47	0.25	0.34
ロールパン、食パン等 （含みつ糖使用）	15	0.02	2	<0.02	0.35	0.09	0.05
まんじゅう（含みつ糖使用）	10	0.03	3	<0.03	0.87	0.19	0.14
まんじゅう（含みつ糖不使用）	10	0.03	10	—	—	0.008	—
どら焼き（含みつ糖使用）	10	0.03	2	<0.03	0.32	0.11	0.6
どら焼き（含みつ糖不使用）	10	0.03	10	—	—	0.01	—
ようかん（含みつ糖使用）	10	0.03	0	0.05	0.92	0.42	0.37
ようかん（含みつ糖不使用）	10	0.03	10	—	—	0.008	—
小麦系スナック類	39	0.005	0	0.007	1.15	0.166	0.106
野菜系スナック類	20	0.005	1	<0.005	2.86	0.314	0.154
シリアル類	30	0.005	2	<0.005	0.634	0.093	0.078

※1 焼いた物

※2 揚げた物

注) 平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の 60%以下の食品については以下に示す平均値①を、定量限界未満の試料数が 60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。

平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

(農林水産省 2012)

表 4-3 食品に含まれるアクリルアミドの分析結果 (2011 年～2012 年度)

食品名	試料 点数	定量限界 (mg/kg)		アクリルアミド濃度 (mg/kg)
-----	----------	-----------------	--	----------------------

			定量限界未満の点数	最小値	最大値	平均値	中央値
食パン	30	0.01	29	<0.01	0.01	0.01	—
フランスパン	30	0.01	12	<0.01	0.10	0.01	0.01
ロールインパン	30	0.01	11	<0.01	0.17	0.02	0.01
あんぱん	30	0.01	26	<0.01	0.02	0.01	—
メロンパン	30	0.01	25	<0.01	0.02	0.01	—
カレーパン	30	0.01	1	<0.01	0.08	0.03	0.02
米粉パン	30	0.01	19	<0.01	0.17	0.02	—
ビスケット類	60	0.02	11	<0.02	0.56	0.17	0.14
米菓	60	0.02	22	<0.02	0.27	0.07	0.06
乳児用菓子類	58	0.02	8	<0.02	0.36	0.10	0.09
麦茶（煎り麦）	60	0.02	0	0.06	0.53	0.25	0.25
ほうじ茶	60	0.02	0	0.09	0.95	0.31	0.25
レギュラーコーヒー（豆）	60	0.02	0	0.13	0.34	0.23	0.24
インスタントコーヒー（固形）	60	0.02	0	0.33	0.93	0.67	0.68
カレー（レトルトパウチ）※				0.01	0.12	0.03	0.01
ソース	60	0.02	34	<0.02	0.12	0.03	—
具	60	0.02	35	<0.02	0.13	0.03	—

※ソースと具を分離して測定したそれぞれの結果と、ソースと具の重量から、レトルトパウチ食品に含まれるアクリルアミド濃度を算出したもの。ソースと具の測定結果が定量限界未満だったものは定量限界の1/2として計算。

注) 平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の60%以下の食品については以下に示す平均値①を、定量限界未満の試料数が60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。

平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の1/2として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

(農林水産省 2014)

表 4-4 野菜を加熱調理した時に含まれるアクリルアミドの分析結果
(2011年～2012年度)

食品名	試料点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数	アクリルアミド濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
キャベツ	20	0.012	11	<0.012	0.034	0.013	—
ブロッコリー	20	0.012	2	<0.012	0.061	0.020	0.017
たまねぎ	20	0.012	2	<0.012	0.070	0.025	0.019
アスパラガス	20	0.012	0	0.016	0.37	0.12	0.075
かぼちゃ	20	0.012	6	<0.012	0.23	0.034	0.016
なす	20	0.012	9	<0.012	0.029	0.012	0.013
ピーマン	20	0.012	0	0.017	0.23	0.083	0.082
さやいんげん	8	0.012	4	<0.012	0.023	0.012	—

さやえんどう	12	0.012	0	0.18	0.62	0.39	0.36
もやし	20	0.012	0	0.028	0.22	0.087	0.078

注) 平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の 60%以下の食品については以下に示す平均値①を、定量限界未満の試料数が 60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。

平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

(農林水産省 2014)

表 4-5 食品に含まれるアクリルアミドの分析結果 (2015 年度)

食品名	試料点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数	アクリルアミド濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
フライドポテト	120	0.03	0	0.04	1.1	0.27	0.18
ポテトスナック	120	0.03	6	<0.03	2.1	0.57	0.55
フランスパン	60	0.007	10	<0.007	0.038	0.012	0.011
ロールインパン	60	0.007	10	<0.007	0.097	0.019	0.012
含みつ糖	108	0.007	0	0.04	0.80	0.31	0.29

注) 平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の 60%以下の食品については以下に示す平均値①を、定量限界未満の試料数が 60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。

平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

(農林水産省 2015d)

表 4-6 市販惣菜におけるアクリルアミド含有量 (2006~2008 年度)

惣菜品目	分析点数	一人分平均重量 (g)	平均濃度 (mg/kg)	平均含有量 (µg/食)
肉だんご	2	109	0.07	8
かき揚げ天ぷら	12	91	0.04	4
コロッケパン・焼きそばパン	2	145	0.03	4
焼き鳥	11	207	0.02	3
鳥の唐揚げ	13	171	0.02	3
野菜の天ぷら	18	228	0.01	3
ギョーザ	11	93	0.01	1
春巻き	7	69	0.01	1
野菜のごま和え	6	107	<0.02	<2
グラタン	8	244	<0.01	<2
ハンバーグ	5	190	<0.01	<2
ひじきの煮物	6	94	<0.02	<1
コロッケ	10	44	<0.02	<1

野菜の煮物	20	136	<0.01	<1
豚カツ	7	136	<0.01	<1
野菜・肉の炒め物	5	127	<0.01	<1
煮豆	3	121	<0.01	<1
焼き魚	11	109	<0.01	<1
いか、えびフライ	6	105	<0.01	<1
うの花	7	100	<0.01	<1
シューマイ	3	99	<0.01	<1
いか、えびの天ぷら	11	82	<0.01	<1
きんぴら	7	80	<0.01	<1

(食品総合研究所 2009 ; 農林水産省 2015a より引用)

表 4-7 外食料理におけるアクリルアミド含有量 (2006~2008 年度)

料理	分析点数	一食分重量 (g)	濃度範囲 (mg/kg)	含有範囲 (μ g/食)
カレー (ご飯除く)	8	119~120	0.01~0.13	2~15
グラタン・ドリア	4	262~347	<0.01~0.03	<3~9
ピザ	4	160~211	0.01~0.05	2~8
餃子・春巻き	4	96~247	0.01~0.03	1~5
天ぷら	2	165~206	0.02	3~4
ドーナツ・揚げパン類*	6	39~88	0.01~0.04	0.5~4
牛丼・豚丼 (ご飯除く)	5	103~135	<0.01~0.02	<1~3
唐揚げ・フライ類	16	71~261	<0.01~0.01	0.7~2
ハンバーガー類 (パン除く) *	5	30~91	<0.01~0.01	<0.3~0.9

*1 個を 1 食分として計算

(食品総合研究所 2009 ; 農林水産省 2015a より引用)

(2) 米飯

日本の主食である米からのアクリルアミド摂取量を推定するため、臭素化誘導体化 GC/MS 法を用いて、玄米、発芽玄米及び精白米の炊飯後のアクリルアミドが測定された。炊飯には、炊飯と保温だけの機能の家庭用炊飯器 (炊飯器 A)、米の種類を選択できる多機能タイプの家庭用炊飯器 (炊飯器 B) 及び業務用炊飯器 (炊飯器 C) を用いた。LOQ 及び LOD は、玄米、発芽玄米、精白米でそれぞれ 0.20 及び 0.09 μ g/kg、0.17 及び 0.07 μ g/kg、0.14 及び 0.06 μ g/kg であった。2 種類の家庭用炊飯器で調理された米中のアクリルアミド濃度の平均値は、発芽玄米>玄米>精白米であった (表 4-8)。この順は、生米中の遊離アスパラギン濃度の順と同じであった。炊飯器 B では、炊飯器 A よりアクリルアミド生成は少なく、さらに炊飯器 C ではより少なかった。この差は、炊飯時の温度履歴の違いと鍋肌の材質の違いによると考えられた。著者らは、この結果を日本人の炊飯米の摂取量と合わせて考えると、他の食品を含めたアクリルアミドの摂取量全体に対して、炊飯した精白米からのアクリルアミド摂取の寄与は小さいことが確認されたとしている。また、玄米及び発芽玄米においても、焦

げつきにくい炊飯器で炊飯すれば、アクリルアミド摂取に対する寄与率は小さいが、炊飯器 A のような「おこげ」がしやすいもので玄米を炊いた場合には、その寄与はアクリルアミドの摂取源の一つとして無視できないものと考えられるとしている（吉田ら 2011）。

表 4-8 炊飯米中のアクリルアミド含有量

サンプル米	玄米		発芽玄米		精白米				胚芽米
	A	B	A	B	A	B	B*2	C	
炊飯器	A	B	A	B	A	B	B*2	C	C
平均値 (μg/kg)	5.33	0.76	7.83	1.03	1.18	0.59	0.57	0.24	0.50
標準偏差 (μg/kg)	0.89	0.12	1.09	0.20	0.55	0.09	0.12	0.01	0.31
RSDint*1 (%)	17	16	14	19	47	16	22	5.7	62
n	3	3	6	3	3	3	3	5	6

*1 室内再現精度の相対標準偏差

*2 早炊きモードで炊飯

(吉田ら 2011)

(3) 茶類

茶類に含まれるアクリルアミドの分析が行われている（Mizukami et al. 2006）。結果を表 4-9 に示す。

表 4-9 茶類に含まれるアクリルアミド濃度（2006 年）

茶の種類	サンプル番号	アクリルアミド		浸出条件*1
		茶葉等 (μg/kg)	浸出液 (μg/L)	
緑茶	1	110	2.1	10 g、90 °C、430 mL、1 分
	2	77	1.4	
	3	70	1.6	
	4	68	1.6	
	5	67	1.4	
	6	54	1.3	
	7	53	1.3	
	8	42	0.8	
	9	38	0.8	
	10	35	1.1	
	11	31	0.6	
	12	27	0.7	
ほうじ茶	1	1,880	41.2	15 g、90 °C、650 mL、0.5 分

	2	784	17.1	
	3	778	16.9	
	4	774	16.5	
	5	678	15.9	
	6	641	15.1	
	7	637	14.7	
	8	556	11.5	
	9	544	10.8	
	10	512	11.1	
	11	414	8.6	
	12	411	9.1	
	13	247	4.8	
ウーロン茶	1	85	2.1	15 g、90 °C、650 mL、0.5 分
	2	55	0.9	
	3	31	4.8	
紅茶	1	25	ND*2	5 g、90 °C、360 mL、4 分
	2	20	ND	
	3	18	ND	

*1 茶は、科学技術振興機構によって標準化された方法に基づいて浸出した。

*2 検出されなかった（検出限界 0.2 µg/L 以下）。

(Mizukami et al. 2006)

食品安全委員会は、市販のペットボトルの麦茶中に含まれるアクリルアミド量の分析を行っている。結果を表 4-10 に示す。

表 4-10 ペットボトルの麦茶中に含まれるアクリルアミド濃度

	サンプル番号	アクリルアミド濃度 (mg/L)
麦茶	1	0.005
	2	0.005
	3	0.007
	4	0.007
	5	0.009
	6	0.009
	7	0.006
	8	0.005

また、国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 野菜茶業研究所（以下「野菜茶業研究所」という。）は、市販の炒麦に含まれるアクリルアミド量を報告している。市販品（n=45）のアクリルアミド濃度の範囲は 0.05~0.41 mg/kg、平均値は 0.24 mg/kg、相対標準偏差は 0.08 mg/kg であった。アクリルアミドは水

に溶けやすく、パッケージに記載されている方法でティーバッグ（粉碎された炒麦）及び丸粒から麦茶を作ると、その8割以上は麦茶へ移行したとしている（野菜茶業研究所 2014）。

（４）トースト

トースト中のアクリルアミド含有量が報告されている。同一銘柄の食パンを40世帯に配布し（計80点、40世帯×2反復）、各家庭の好みにより調理した際のアクリルアミド濃度を調査した結果、平均値は3.27 µg/kg、中央値は2.65 µg/kg、標準偏差は1.77 µg/kgであった。焼き加減等の好みが各家庭で異なるため、調理品のアクリルアミド濃度は各家庭によって大きく異なり、高濃度域に裾を持つ非対称な分布であることが示唆された。また、モデル調理におけるトーストの焼き加減によるアクリルアミド濃度も報告されており、トーストしない状態では1.9 µg/kg、全体的に焼き色がつく状態では10.7 µg/kgであった（食品総合研究所 2013）。

（５）高温調理したじゃがいも

野菜をオーブン調理したデータが報告されている。1 cm 角の直方体に切り、さらに2~3 mm にスライスしたじゃがいもを220℃のオーブンで5分間加熱した結果、アクリルアミド濃度は359 ng/gであった。電子レンジで150W、52秒間前処理の加熱を行ってからオーブン加熱を行った結果、アクリルアミド濃度は169 ng/gであり、前処理を行わなかった62 ng/g から2.7倍増加した。沸騰水中で30秒間茹でる前処理を行ってからオーブン加熱を行った結果、アクリルアミド濃度は624 ng/gであり、前処理を行わなかった380 ng/g から1.6倍増加した。著者らは、オーブン加熱のみのアクリルアミド濃度のばらつきは個体差によるものと考えられるとしている。また、他の野菜は茹でてからオーブン加熱することでアクリルアミド濃度が減少したことから、じゃがいもについても茹で時間を長くすればアクリルアミド生成が抑えられる可能性があるとしている（米谷ら 2003）。

（６）家庭調理における下炒めしたじゃがいも及びたまねぎ

下炒めしたじゃがいも及びたまねぎのアクリルアミド濃度が報告されている。家庭でカレー、シチュー、肉じゃがを調理する要領で下炒めしたじゃがいも及びたまねぎのアクリルアミド濃度を分析した。下炒めしたじゃがいも（n=53）の平均値は11 ng/g、中央値は5.0 ng/g、最小値は2.5 ng/g、最大値は120 ng/gであり、LODは5 ng/g、検出率は49%であった。下炒めしたたまねぎ（n=58）の平均値は36 ng/g、中央値は14 ng/g、最小値は2.0 ng/g、最大値は420 ng/gであり、LODは4 ng/g、検出率は98%であった（吉田 2015）。

2. 飲料水からのばく露

厚生労働省における要検討項目の検出状況についての報告によると、平成 25 年度調査におけるアクリルアミドの検出状況は、原水（23 地点）及び浄水（33 地点）について、目標値（0.0005 mg/L）の 10 %を超えて検出された地点はなく、定量下限値以上かつ目標値の 10 %値以下で検出されたのは、原水で 6 地点、浄水で 3 地点であった。また、検出された最大値は原水で 0.000011 mg/L、浄水で 0.000013 mg/L であった（厚生労働省 2015b）。

3. 環境中からのばく露

（1）大気

環境省は「平成 23 年度化学物質環境実態調査」において、大気中のアクリルアミドを全国 9 地点で調査し、9 地点全てで不検出であった（環境省 2012）。

表 4-11 初期環境調査におけるアクリルアミドの検出状況

媒体	実施年度	検出頻度		検出範囲	検出下限値
		検体	地点		
大気 (ng/m ³)	2011	0/27	0/9	nd	6.9

nd：不検出

（環境省 2012）

（2）水域

環境省は 2005 年に水環境保全に向けた取組のため、水環境中の要調査項目等存在状況調査においてアクリルアミドの測定を行っている。調査結果を表 4-12 に示す（環境省 2005）。

表 4-12 アクリルアミドの一般水域中の濃度

調査年度	調査月	水域区分	目標検出下限 (µg/L)	検出地点数/ 調査地点数	検出範囲 (µg/L)
2005	10、11 月	河川	0.02	5/41	nd~0.09
		湖沼		0/7	nd
		海域		1/12	nd~0.06
		地下水		0/4	nd

nd: 目標検出下限値未満

調査年度	調査月	水域区分	定量下限値 (µg/L)	検出地点数/ 調査地点数	検出範囲 (µg/L)
------	-----	------	-----------------	-----------------	----------------

2005	2、3月	河川	0.07	1/33	nd~2.3
		湖沼		0/1	nd
		海域		0/7	nd
		地下水		0/3	nd

nd: 定量下限値未満

(環境省 2005 より作成)

(3) 喫煙

タバコの主流煙はタバコ 1 本につき 1.1~2.34 μg のアクリルアミドを含み、体重 70 kg の成人が 1 日 20 本喫煙すると、平均吸入ばく露量は 0.67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となる。職業ばく露のない非喫煙者の付加体濃度は 21 pmol/g グロビンであり、アクリルアミドばく露量は 0.85 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定される。職業ばく露のない喫煙者のヘモグロビン付加体濃度の中央値は 85 pmol/g グロビンであり、アクリルアミドばく露量は 3.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定され、非喫煙者よりも約 4 倍高い。

NTP-CERHR (2005) は、喫煙者の付加体濃度の中央値が非喫煙者よりも約 4 倍高いと仮定すると、喫煙の寄与は食事からのばく露よりも大きいと言えらしている (NTP-CERHR 2005)。

(4) 職業上のばく露

アクリルアミドの製造や工業的使用による職業上の吸入及び皮膚ばく露がみられている。これらの空気中ばく露シナリオのデータとして、アクリルアミドモノマー (幾何平均 0.09~0.13 mg/m^3) 及びポリマー (幾何平均 0.01~0.02 mg/m^3) 並びに下水システムの封水剤としてのアクリルアミドモルタル使用 (幾何平均 0.01~0.03 mg/m^3) がある。これらの推定幾何平均に基づき、吸入量は 1.4~18.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の範囲であるとしているが、皮膚ばく露量は不明であり、測定や推定は困難であるとしている (NTP-CERHR 2005)。

4. ばく露量の推定

(1) 食事からのばく露量の推定

①食品からのばく露量の推定 (モンテカルロシミュレーション¹⁶)

国立研究開発法人国立環境研究所環境リスク研究センターは、平成 27 年度食品健康影響評価技術研究「食品由来のアクリルアミド摂取量の推定に関する研究」中間報告書 (食品安全委員会委託研究) において、食品摂取量データ及び食品中のアクリルアミド濃度データを用いて、モンテカルロシミュレーションにより日

¹⁶ モンテカルロシミュレーション: 不確実な要素を、値の範囲 (確率分布) で置き換えることによって、起こり得る結果を示すモデル。具体的には、乱数表を用いてシミュレーションを繰り返すことにより近似解を求める (食品安全委員会 2015b)。

本人のアクリルアミド摂取量分布の推計を行っている。モンテカルロシミュレーションは、食品摂取量データ及び食品中のアクリルアミド濃度データに対して分布を仮定し、シミュレーションを行うことにより、アクリルアミドの摂取量の個人間分布（中央値、95パーセンタイル¹⁷値等）の推定が可能な推計方法である。食品摂取量データについては、平成24年国民健康・栄養調査における24,293名の食品摂取量データ及び体重データを用いた。食品中のアクリルアミド濃度データについては、平成16～25年度の農林水産省の実態調査等、平成14年の国立医薬品食品衛生研究所の分析調査及び文献で報告されているデータを用いた。モンテカルロシミュレーションを行った結果、アクリルアミド摂取量の中央値は0.154 µg/kg 体重/日、95パーセンタイル値は0.261 µg/kg 体重/日、平均値は0.166 µg/kg 体重/日であった。結果を表4-13及び図4-1に示す。また、食品ごとのアクリルアミド摂取量を別添1に示す（国立環境研究所 2015）。

表 4-13 モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド推定摂取量

中央値	95パーセンタイル値	平均値
0.154	0.261	0.166

※単位は µg/kg 体重/日

¹⁷ パーセンタイル：いくつかの測定値を、小さいほうから順番に並べ、何パーセント目にあたるかを示す言い方。例えば、計測値として100個ある場合、95パーセンタイルは小さいほうから数えて95番目である（食品安全委員会 2015b）。

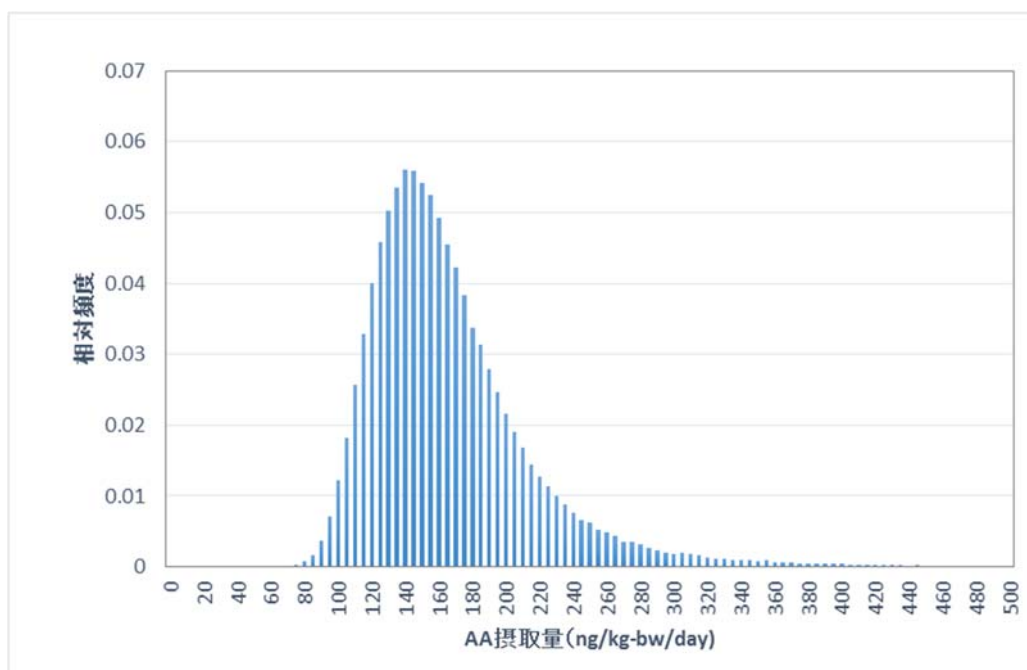


図 4-1 アクリルアミド摂取量分布（推計）

②食品からのばく露量の推定（点推定）

食品の品目ごとの1日摂取量の平均値及びアクリルアミド濃度の平均値を掛け合わせ、それらを合計した1日アクリルアミド摂取量（点推定）は0.158 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。食品ごとのアクリルアミド摂取量を別添2に示す。参考として、年齢区分ごとの1日アクリルアミド摂取量の点推定の結果は、1～6歳で0.409 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、7～14歳で0.290 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、15～29歳で0.158 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、30～44歳で0.155 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、45～59歳で0.146 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、60歳以上で0.119 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった（国立環境研究所 2015）。

③高温調理した野菜からのばく露量の推定（点推定）

上記①及び②において推定に用いられたデータに加えて、現時点で利用可能な濃度データを用いて点推定を行った。具体的には、2015年11月に公表された農林水産省「平成25～26年度レギュラトリーサイエンス新技術開発事業」（農林水産省 2015f）における野菜（れんこん、ごぼう、にんじん、にら、にんにく、根深ねぎ、もやし、ピーマン、キャベツ、アスパラガス、さやいんげん、じゃがいも）のアクリルアミド濃度データ及び平成24年国民健康・栄養調査における各野菜（素揚げ及び炒め）の摂取量データを用いて、アクリルアミド摂取量を算出した。算出に用いた野菜の品目ごとの1日アクリルアミド摂取量を別添3に示す。別添3に示す炒め野菜のアクリルアミド濃度については、炒めた後の焦げ目の程度をもとに摂食に適していると判断した試料の濃度データを用いた。

別添3に示す野菜からのアクリルアミドの推定対象摂取量に基づいてアクリルアミド総摂取量を算出するため、別添3の表1のれんこん、ごぼう、にんじん、にら、にんにく、根深ねぎのアクリルアミド摂取量については、別添2の点推定結果に計上されていない品目であることから、別添2の点推定結果に加え、別添3の表2のもやし、ピーマン、キャベツ、アスパラガス、さやいんげん、じゃがいもからのアクリルアミド摂取量については、別添2の点推定結果に計上されている品目であることから、別添2における同一品目のアクリルアミド摂取量の代わりに別添3における値を用いて計算を行った。その結果、全ての推定対象食品からの1日アクリルアミド摂取量は0.240 µg/kg 体重/日であった。食品ごとのアクリルアミド摂取量を別添4に示す。

④飲料水からのばく露量の推定

飲料水からのばく露量は、浄水の検出最大濃度（0.013µg/L）の水を、体重55.1kgの人が1日当たり2L摂水したと仮定した場合、摂取量は0.00047µg/kg 体重/日と推定される。

(2) バイオモニタリングデータ

ヒトの血中で検出されたヘモグロビン付加体や尿中で検出されたアクリルアミド代謝物から、アクリルアミドのばく露量の推定が行われている。

①尿中代謝物濃度及び血中ヘモグロビン付加体濃度からのばく露量の推定（ドイツ）

ドイツの非喫煙者91名（男性45名、女性46名、6～80歳）を対象に、アクリルアミドの尿中代謝物である、N-アセチル-S-(3-アミノ-3-オキソプロピル)システイン (AAMA) 及び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 (GAMA) の尿中濃度 (AAMA 及び GAMA の LOD は共に 1.5 µg/L)、並びに血中ヘモグロビン付加体濃度 (AAVal 及び GAVal の LOD は共に 4 pmol/g グロビン) から、アクリルアミド一日摂取量が推定されている。AAMA の中央値 (範囲) は 29 (<LOD~229) µg/L、GAMA の中央値 (範囲) は 7 (<LOD~85) µg/L であった。また、クレアチニン補正した濃度の中央値 (範囲) は AAMA で 30 (<LOD~138) µg/g Cr、GAMA では 10 (<LOD~38) µg/g Cr であった。尿中代謝物濃度から摂取量への換算は以下のモデル式を用いて行った。

$$AA [\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}] = \frac{\{AAMA + GAMA [\mu\text{mol}/\text{g Cr}] \times CE_{\text{smoothed}} \times MW_{\text{acrylamide}}\}}{F_{\text{UE}}} \times \text{体重}$$

F_{UE} : 尿中排泄因子 (50%)

CE_{smoothed} : 24 時間クレアチニン排泄量

アクリルアミド及びグリシドアミドの血中ヘモグロビン付加体濃度の中央値（範囲）は、それぞれ 30（15～71）及び 34（14～66） pmol/g グロビンであった。ヘモグロビン付加体濃度から摂取量への換算は以下のモデル式を用いて行った。

$$AA [\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}] = \left[\frac{AA \text{ Val } [\text{pmol}/\text{g グロビン}]}{k \times \text{erythrocyte lifespan} \times \frac{1}{2}} \right] \times E_k \times MW \text{ acrylamide} \times VD$$

k : 反応速度定数 ($k = 4.4 \times 10^{-6} \text{ L g of globin}^{-1} \text{ h}^{-1}$)

赤血球の寿命の 1/2 : 63 日

E_k : 排泄速度定数 (ヒト : 0.15 h^{-1})

VD : 分布容積 (0.38 L/kg)

尿中代謝物濃度及び血中ヘモグロビン付加体濃度から推定されたアクリルアミドの一日摂取量の中央値（範囲）は、それぞれ 0.51 (<LOD~2.32) 及び 0.43 (0.21~1.04) $\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$ であった。また、6~10 歳の子どもの尿中代謝物濃度及び血中ヘモグロビン付加体濃度から推定されたアクリルアミドの一日摂取量の中央値は、それぞれ 0.74 及び 0.56 $\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$ であり、21~80 歳の成人の値（それぞれ 0.50 及び 0.42 $\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$ ）と比較して高い値であった (Hartmann et al. 2008)。

BfR (2011) は、Hartmann ら (2008) の血中ヘモグロビン付加体濃度から推定されたアクリルアミドの一日摂取量の値（中央値 0.43 $\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$ 、最高値 1.04 $\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$ ）を用いて MOE を算出している。

②血中ヘモグロビン付加体濃度からのばく露量の推定（スウェーデン）

スウェーデンの非喫煙者 68 名 (45~73 歳) の血中ヘモグロビン付加体濃度から、アクリルアミド一日摂取量が推定されている。アクリルアミドの血中ヘモグロビン付加体濃度の平均値（範囲）は 44 (16~100) pmol/g グロビンであった。この濃度を用いて、以下の式により平均一日付加体濃度増加量を計算したところ 0.71 pmol/g グロビン/日であった。

$$\bar{a} = \bar{A}_{ss} \times \frac{2}{t_{er}} = 44 (\text{pmol}/\text{g}) \times \frac{2}{124 (\text{日})} = 0.71 (\text{pmol}/\text{g}/\text{日})$$

\bar{A}_{ss} : アクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度の平均値
 t_{er} : 赤血球の寿命 (124 日)

また、算出された平均一日付加体濃度増加量と、Vikstrom ら (2011) により報告されているアクリルアミドばく露量に対する一日付加体濃度増加量 (1.36 pmol/g グロビン / $\mu\text{g AA/kg}$ 体重/日) を用いてアクリルアミドの平均一日摂取量を推定すると 0.52 $\mu\text{g AA/kg}$ 体重/日であった。

$$\begin{aligned} & 0.71 \text{ (pmol/g/日)} / 1.36 \text{ (pmol/g グロビン/}\mu\text{g AA/kg 体重/日)} \\ & = 0.52 \text{ (}\mu\text{g AA/kg 体重/日)} \end{aligned}$$

一方、食事歴から推定されたアクリルアミドの平均一日摂取量は 0.67 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった (Vikstrom et al. 2012)。

③尿中代謝物濃度からのばく露量の推定 (ドイツ)

ドイツの 5~6 歳の子ども 110 名 (男子 63 名、女子 47 名) のアクリルアミドの尿中代謝物濃度から、子どものアクリルアミド一日摂取量が推定されている。尿中 AAMA 濃度の中央値及び 95 パーセンタイル値はそれぞれ 36.0 及び 152.7 $\mu\text{g/L}$ 、GAMA ではそれぞれ 13.4 及び 55.9 $\mu\text{g/L}$ であった。また、クレアチニン補正した濃度の中央値及び 95 パーセンタイル値は、AAMA で 59.3 及び 158.7 $\mu\text{g/g Cr}$ 、GAMA で 22.4 及び 57.8 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中代謝物濃度から摂取量への換算は以下の二つのモデル式を用いて行った。

(Creatinine-relation モデル)

$$\frac{(\text{AAMA} + \text{GAMA}) \text{ (}\mu\text{mol/Creatinine)} \times \text{CE}_{\text{smoothed}} \times \text{MW}_{\text{AA}}}{F_{\text{UE}} \times \text{体重 (kg)}}$$

(Volume-based モデル)

$$\frac{(\text{AAMA} + \text{GAMA}) \text{ (}\mu\text{g/L)} \times \text{尿量 (L/日)} \times \text{MW}_{\text{AA}}}{F_{\text{UE}} \times \text{体重(kg)} \times \text{MW}_{\text{metabolite}}}$$

$\text{CE}_{\text{smoothed}}$: 24 時間クレアチニン排泄量

F_{UE} : アクリルアミドの摂取量に対する代謝物 (AAMA 及び GAMA) の尿中排泄量のコモル比 (50% (Boettcher et al. 2006a))

MW_{AA} : アクリルアミドの分子量 (71)

$\text{MW}_{\text{metabolite}}$: 尿中代謝物の分子量 (AAMA : 230、GAMA : 246)

Creatinine-relation モデルによるアクリルアミド推定一日摂取量の中央値及び 95 パーセンタイル値は、それぞれ 0.88 及び 2.27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。また、Volume-based モデルではそれぞれ 0.54 及び 1.91 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった (Heudorf et al. 2009)。

④尿中代謝物濃度からのばく露量の推定 (韓国)

韓国の 10~13 歳の子ども 31 名のアクリルアミドの尿中代謝物濃度から、子どものアクリルアミド一日摂取量が推定されている。尿中 AAMA 濃度の中央値 (範囲) は 68.07 (15.39~196.28) ng/mL であり、クレアチニンで補正すると 83.96 (20.65~211.79) $\text{ng}/\text{mg Cr}$ であった。尿中代謝物濃度から摂取量への換算は以下モデル式を用いて行った。

$$DI (\text{ng}/\text{kg}/\text{日}) = \frac{UE (\text{ng}/\text{mg}) \times CE (\text{mg}/\text{kg}/\text{日}) \times MW_P}{F_{UE} \times MW_M}$$

DI : アクリルアミドの一日摂取量

UE : クレアチニン補正した尿中 AAMA 濃度

CE : 一日のクレアチニン排泄率

$$CE (\text{mg}/\text{kg}/\text{日}) = 23.4 - 0.09 \times \text{年齢 (男性)}$$

$$CE (\text{mg}/\text{kg}/\text{日}) = 19.0 - 0.08 \times \text{年齢 (女性)}$$

F_{UE} : 総アクリルアミド排泄量に対する尿中 AAMA の比
(0.5 (Boettcher et al. 2006a))

MW_P : アクリルアミドの分子量 (71)

MW_M : AAMA の分子量 (230)

推定されたアクリルアミドの一日摂取量の中央値及び 95 パーセンタイル値は、それぞれ 1.04 及び 2.47 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった (Ji et al. 2013)。

<参考>

① アクリルアミド摂取量の報告 (NITE)

NITE は、2002 年国民栄養調査結果及び 2002 年の国立医薬品食品衛生研究所による食品中のアクリルアミド分析結果等に基づき、日本人のアクリルアミドの摂取量を推定している。

アクリルアミドは、主に食品から、またわずかに大気、飲料水を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路から算出した一日推定摂取量を表 4-14 に示す。成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg 当たりの摂取量を推定している。

表 4-14 アクリルアミドの一日推定摂取量

摂取経路		一日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1kg 当たりの一日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
吸入	大気 ¹⁾	0.10	2.0×10^{-3}
経口	飲料水 ²⁾	0.020	2.8
	食品 ³⁾	141	
全経路 (合計)		141	2.8

1) モデル (AIST-ADMER) を用いて算出された推定値の最大値から算出。

2) 地下水中濃度の検出下限値の 1/2 の値から算出。

3) 食品中のアクリルアミド濃度は以下の条件で算出。

①最大値又は 95 パーセンタイル値を使用。

②全て不検出の場合は検出限界の 1/2 の値を使用。

③コーヒー・ココアはコーヒー豆・カカオ豆の濃度を使用。

(NITE 2007、一部改変)

②アクリルアミド摂取量の報告 (中国)

Gao ら (2015) は、2009~2012 年に中国で 20 省 (中国の 2/3 の人口を有する) の地域からそれぞれ 3 か所を選択して行われた第 5 回トータルダイエツトスタディにおいて、アクリルアミド摂取量を報告している。アクリルアミド摂取量の平均値は $0.319 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

V. 国際機関等の評価

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

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 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある: Probably carcinogenic to humans) に分類している。

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、(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、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 (IARC 1994)。

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

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ばく露評価を行っている。

ばく露評価については、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) 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。

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) でみられた神経の形態学的変化 (電子顕微鏡で検出) の NOEL を 0.2 mg/kg 体重/日、生殖発生への影響及びその他の非発がん性の病変等を考慮した NOEL を 2 世代生殖・発生毒性試験 (Tyl et al. 2000a) に基づき 2.0 mg/kg 体重/日としている。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、発がん性の BMDL₁₀ をラットの 2 年間飲水投与試験 (Johnson et al. 1986) における乳腺線維腺腫の形成に基づき 0.30 mg/kg 体重/日としている。

ばく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・発生毒性、その他の非発がん性の病変における MOE は、平均的摂取者で 2,000、高摂取者で 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ないと結論している。

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、遺伝毒性発がん性を有する物質としては MOE が小さく、健康への懸念を示すとしている (JECFA 2006a, b)。

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なったデータを踏まえて再評価を行っている。

ばく露評価については、2003 年以降、食品中のアクリルアミドの低減が報告されており、一部の集団でばく露量が有意に低くなったと考えられたが、JECFA はすべての国の一般的な集団の食品からのばく露にはほとんど影響はみられないであろう

とし、アクリルアミドの推定一日摂取量（平均的摂取量 1 µg/kg 体重/日、高摂取量 4 µg/kg 体重/日）を第 64 回会合から変更していない。

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）における乳腺線維腺腫に基づく BMDL₁₀ を 0.31 mg/kg 体重/日、雄マウスの 2 年間飲水投与試験（Beland et al. 2010）におけるハーダー腺の腺腫/腺癌の BMDL₁₀ を 0.18 mg/kg 体重/日としている。

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 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、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/腺癌に基づく 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 は、健康に対する懸念を示すとしている。また、これらの MOE の値は、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ばく露評価は以前の評価を支持するものである、としている。

JECFA は、ヒトにおけるアクリルアミドの食品からの推定摂取量と、アクリルアミドばく露の指標（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）との相関が弱いこと、また、労働者を対象とした疫学研究ではアクリルアミドばく露と発がん率の増加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ばく露によるリスクをよ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ヘモグロビン付加体濃度と、同時点の食品からのばく露量との関連についての長期にわたる研究を勧告している（JECFA 2011a、b）。

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

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 µg/L と設定している（WHO 1996）。

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、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懸念を示し、食品を通してのばく露を合理的に達成可能な限り低く (ALARA) すべきであると結論付けたことから (JECFA 2011a, b)、ガイドライン値 0.5 µg/L は「ばく露を技術的に達成可能な限り低くすべきである」というただし書きを加えて維持されている (WHO 2011)。

4. 米国環境保護庁 Environmental Protection Agency (EPA)

/統合リスク情報システム (IRIS : Integrated Risk Information System)

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、発がん性分類についての情報や経口ばく露によるリスクについての情報を提供している。

(1) 慢性経口参照用量 (Chronic Oral RfD)

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 (POD¹⁸) 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 (BMR¹⁹) を 5% として、BMD₅ を 0.58 mg/kg 体重/日、BMDL₅ を 0.27 mg/kg 体重/日としている。BMDL₅ 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ばく露量 (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ばく露量が同等となる経口摂取量 (HED) の BMDL 値を 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。

¹⁸ POD (出発点) Point of Departure : 動物試験やヒトの疫学調査等から得られた用量-反応評価の結果において、ヒトでの通常の摂取量領域における健康影響評価基準値等を設定する際の毒性反応曲線の基準となる出発点の値を指す。通常、NOAEL、LOAEL、BMDL のことを指す (ILSI JAPAN 2011)。

¹⁹ BMR Benchmark Response : バックグラウンド反応率に対する有害作用反応率の所定の変化 (EPA 2012)。

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

^a HED_{BMDL}: 動物での用量から、ヒトで内部ばく露量が同程度となる濃度に換算したもの。ラットでの BMDL₅ 0.27 mg/kg 体重/日をヒトに換算。

^b 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) 発がん性

①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、雄に陰嚢中皮腫が、雌に乳腺線維腺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 (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate) 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及び 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こと、(iv)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分な証拠があることに基づいている (EPA/IRIS 2010)。

②経口ばく露によるリスク評価

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る雄ラットの甲状腺腫瘍及び精巣鞘膜中皮腫 (tunica vaginalis mesothelioma) の発生頻度の増加に基づき、BMD 法で BMDL₁₀ 1.50×10⁻¹ mg/kg 体重/日を求め、POD とした。この BMDL₁₀ から AUC を求め、HED_{BMDL} を 1.94×10⁻¹ mg/kg 体重/日と算出した。ヒトが生涯にわたり当該物質 1 mg を体重 1 kg 当たり毎日経口摂取する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)⁻¹ と算出した。

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、幼児期はばく露に対する感受性が高いと考えられるが、幼児期のばく露を分けて評価するデータは不十分であり、経口傾斜係数は成人のばく露から計算されたことから、16 歳以下の子どもに対するリスク評価に際しては、調整係数 (ADAFs: age dependent

adjustment factors) を適用することとし、2 歳未満の場合は 10 を、2 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。

5. カナダ保健省 Health Canada

カナダ保健省は 2012 年、食品中のアクリルアミドばく露評価を更新している。2009 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ばく露量を推定している。推定平均ばく露量は 1～18 歳で 0.356～0.609 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、19 歳以上で 0.157～0.288 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、ばく露量の 90 パーセンタイル値は 1～18 歳で 0.910～1.516、19 歳以上で 0.307～0.740 であった。この値と JECFA (2011a) が示した NOAEL (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) 及び BMDL₁₀ (180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) から MOE を算出すると、1～18 歳の平均的ばく露でそれぞれ 328～562 及び 296～506、90 パーセンタイル値でそれぞれ 132～220 及び 119～198、19 歳以上の平均的ばく露でそれぞれ 694～1,274 及び 625～1,146、90 パーセンタイル値でそれぞれ 270～651 及び 243～586 となった。カナダでの食品からのアクリルアミドばく露量は JECFA (2011a) の報告より低いと推定されるため、カナダでの MOE は JECFA (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クリルアミドばく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。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 (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ばく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(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ばく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)。

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ばく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ばく露量を、成人 (18 歳以上) で $0.31\sim 1.1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、青年期 (11~17 歳) で $0.43\sim 1.4\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、小児 (3~10 歳) で $0.70\sim 2.05\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、幼児 (1~3 歳) で $1.2\sim 2.4\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定している (EFSA 2011)。

2015 年、EFSA は食品中のアクリルアミドについて、科学的意見書を公表している。CONTAM パネルは 43,419 点の食品分析結果及び 66,531 名 (18 か国の 33 の調査) の食事調査から、アクリルアミドばく露量²⁰を推定している。全ての調査及び年齢群における平均値を $0.4\sim 1.9\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値を $0.6\sim 3.4\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定した。ヒトの疫学データは定量評価を行うには不十分であることから、CONTAM パネルは実験動物を用いた試験のデータから基準点 (reference point) を設定した。非発がん影響については、NTP (2012) でみられた雄ラットの末梢神経 (坐骨神経) 軸索変性の BMDL_{10} $0.43\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日を基準点とし、発がん影響については NTP (2012) でみられた雄マウスのハーダー腺腫/腺癌の

²⁰ 推定ばく露量及び MOE の幅記載は、食品中の分析値が検出限界/定量下限以下であった場合に 0 として算出した値 (lower bound estimate (LB)) 及びそれぞれの検出限界/定量下限の値として算出した値 (upper bound estimate (UB)) を示しており、全ての調査及び全ての年齢群における LB の最小値~UB の最大値の値を記載している (EFSA 2015)。

BMDL₁₀ 0.17 mg/kg 体重/日を基準点として、それぞれ MOE を算出した。神経影響の MOE¹⁴ は平均的ばく露で 1,075~226、95 パーセンタイル値で 717~126 であり、発がん影響の MOE¹⁴ は平均的ばく露で 425~89、95 パーセンタイル値で 283~50 であった。CONTAM パネルは、現行レベルにおける食事由来のアクリルアミドばく露量は、非発がん影響に関する懸念はないと結論づけた。しかし、ヒトにおける研究ではアクリルアミドがヒトにおける発がん物質であるとは立証されていないものの、全ての MOE が 10,000 より十分低いことから、発がん影響に関する懸念があることを示していると結論づけた (EFSA 2015)。

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

ANSESの前身であるフランス食品衛生安全庁 (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品からのアクリルアミドばく露評価から、2004年のアクリルアミド推定摂取量は、子ども (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 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0.98 µg/kg 体重/日となり、2002年の摂取量 (子どもでそれぞれ1.4 µg/kg 体重/日、2.9 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回会合のサマリーレポートによる評価を紹介するとどめ、AFSSA独自の評価は行っていない。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 2005)。

ANSESは2011年、2006~2010年に実施した大規模なトータルダイエットスタディの結果を報告した。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 (2011a) が示したBMDL₁₀ (0.18 mg/kg 体重/日及び0.31 mg/kg 体重/日) からMOEを算出し、成人の平均的ばく露で419及び721、95パーセンタイル値で176及び304、子どもの平均的ばく露で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及び78) よりも高かったが、実験動物で得られたBMDL₁₀に基づくMOEが10,000より低いことから、ANSESは食品からのアクリルアミドばく露を低減する努力を継続し、

アクリルアミドばく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いる (ANSES 2011)。

(4) ドイツ連邦リスク評価研究所 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

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 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、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、現在の摂取量では証明できないであろうとしている。

BfR は、NTP (2012) の雌の F344 ラットの乳腺腫瘍及び雄の B6C3F1 マウスのハーダー腺腫/腺癌のデータに基づき、BMDL₁₀ をそれぞれ 0.30、0.16 mg/kg 体重/日としている。ドイツ人におけるアクリルアミドばく露の評価に EFSA (2011) の推定値 (平均値 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 (2008) の 6~80 歳のドイツの非喫煙者 91 名の血中ヘモグロビン付加体濃度からの推定値 (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 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、子どものアクリルアミド及びグリシドアミドばく露の確かなデータを得るための更なる研究が必要であるとしている。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)。

(5) オランダ国立公衆衛生環境研究所 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

RIVM は 2009 年、2~6 歳の子どもにおけるアクリルアミド摂取量を、子どもの食品摂取量データ (Dutch National Food Consumption Survey-Young Children 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 Food and Consumer Product Safety Authority 2006/2007) から求めている。長期ばく露による 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 (2006a、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 0.2 mg/kg 体重/日 (Burek et al. 1980) 及びラットの乳腺腫瘍の BMDL₁₀ 0.30 mg/kg 体重/日 (Johnson et al. 1986) から、MOE をそれぞれ 133、200 と算出した。非発がん性については、NOAEL に慢性試験よりも低い亜慢性試験の結果を適用し、感受性の高い子ども等の集団も含め、MOE が 100 以上であれば有害な健康影響を防止できるという 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アミドばく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更に理解を得るよう勧告している (RIVM 2009)。

また、RIVM は 2014 年、子ども及び成人におけるアクリルアミド摂取量を、2007～2010 年のオランダ国民栄養調査 (DNFCS : Dutch National Food Consumption Survey) のデータ及び 2006～2007 年のオランダ食品消費者製品安全庁 (NVWA : Netherlands Food and Product Safety Authority) における食品中アクリルアミド含有量データから求めている。長期ばく露による 7～15 歳のアクリルアミド摂取量は、中央値が 0.6 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値が 1.4 µg/kg 体重/日、99 パーセンタイル値が 2.1 µg/kg 体重/日であり、16～69 歳では、中央値が 0.3 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値が 0.9 µg/kg 体重/日、99 パーセンタイル値が 1.4 µg/kg 体重/日であった。この値と RIVM (2009) と同じ神経毒性の NOAEL (0.2 mg/kg 体重/日) 及び発がん性の BMDL₁₀ (0.30 mg/kg 体重/日) からそれぞれ安全マージン (MOS) 及び MOE を算出した。神経毒性の MOS は、7～15 歳ではばく露の中央値、95 パーセンタイル値、99 パーセンタイル値でそれぞれ 333、143、95 であり、16～69 歳でそれぞれ 667、222、143 であった。また、発がん性の MOE は、7～15 歳でそれぞれ 500、214、143 であり、16～69 歳でそれぞれ 1,000、333、214 であった。RIVM はこの結果から、アクリルアミドばく露は健康への有害影響の可能性があるとしている (RIVM 2014)。

(6) ベルギー連邦フードチェーン安全庁 Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA)

AFSCA は 2014 年、2008～2013 年の調査結果からベルギーのアクリルアミドの摂取量を再評価している。2002～2007 年に評価した結果と比較して、食品中のアクリルアミド含有量はポテトチップス及びジンジャーブレッドで減少したが、コーヒー及

びパプリカ粉末では増加した。2008年からアクリルアミド摂取量はわずかに減少し、平均値及び97.5パーセンタイル値は、幼児（2.5～6.5歳）でそれぞれ0.72及び3.23 µg/kg体重/日、青年（adolescents）（12.5～17.5歳）でそれぞれ0.48及び2.17 µg/kg体重/日、成人（15歳以上）でそれぞれ0.33及び1.50 µg/kg体重/日であった。この値と、EFSA（2014）が示したBMDL₁₀の値を用い、NTP（2012）でみられた神経毒性のBMDL₁₀（0.43 mg/kg体重/日）及び発がん性のBMDL₁₀（0.17 mg/kg体重/日）からそれぞれMOEを算出した。神経毒性のMOEは、幼児の平均的ばく露及び97.5パーセンタイル値でそれぞれ597、133、青年でそれぞれ896、198、成人でそれぞれ1,303、287であった。また、発がん性のMOEは、幼児の平均的ばく露及び97.5パーセンタイル値でそれぞれ236、53、青年でそれぞれ354、78、成人でそれぞれ515、113であった。AFSCAは遺伝毒性発がん物質としてはこのMOEの値は低く、アクリルアミドのレベルは達成可能な限り低くすべきであるとし（ALARA）、食品中のアクリルアミド含有量を低減するため、さらなる対策が必要であるとしている（AFSCA 2014）。

（7）デンマーク工科大学 国立食品研究所 National Food Institute, Technical University of Denmark (DTU Food)

DTU Foodは2013年、子ども及び成人におけるアクリルアミド摂取量を、2003～2011年に調査した食品中のアクリルアミド含有量と食事摂取量データから求めている。

アクリルアミド摂取量の平均値及び95パーセンタイル値は、子ども（4～14歳）でそれぞれ0.33及び0.89 µg/kg体重/日、成人（15～75歳）でそれぞれ0.19及び0.46 µg/kg体重/日であった。この値とJECFA（2011a）が示したラットの神経の形態学的変化のNOAEL（0.2 mg/kg体重/日）からMOEを算出すると、子どもの平均的ばく露及び95パーセンタイル値でそれぞれ607、225であり、成人ではそれぞれ1,052、438であった。また、雌ラットの乳腺腫瘍のBMDL₁₀（0.31 mg/kg体重/日）からのMOEは、子どもの平均的ばく露及び95パーセンタイル値でそれぞれ941、348であり、成人ではそれぞれ1,630、678であった。雄マウスのハーダー腺腫瘍のBMDL₁₀（0.18 mg/kg体重/日）からのMOEは、子どもの平均的ばく露及び95パーセンタイル値でそれぞれ545、202であり、成人ではそれぞれ1,947、391であった。DTU Foodはこの結果から、これらのMOEは遺伝毒性及び発がん性を有する化合物としては食品安全上の懸念を示すとし、神経影響に関しては、有害影響の原因にはならないであろうと結論している（DTU Food 2013）。

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 Zealand (FSANZ)

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ばく露を調査した第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。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分類)の平均ばく露量は下限値²¹で10~50 µg/日(1~2 µg/kg 体重/日)、上限値²²で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 体重/日)からMOEを算出すると、平均的ばく露で50~310、90パーセンタイル値で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ばく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BMDL₁₀(0.31 mg/kg 体重/日)からのMOEは、平均的ばく露で80~480、90パーセンタイル値で40~240であり、マウスの試験のBMDL₁₀(0.18 mg/kg 体重/日)からのMOEは、平均的ばく露で50~280、90パーセンタイル値で20~140であり、遺伝毒性及び発がん性を有する化合物としてヒトの健康に懸念を示唆するとしている。そのため、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)。

8. 香港食品安全センター Centre for Food Safety (CFS) : The Government of the Hong Kong Special Administrative Region

CFSは2013年、香港での食事からのアクリルアミドばく露を調査した初めての香港トータルダイエツトスタディ(the 1st HKTDS)を公表している。アクリルアミド摂取量は、平均値が0.21 µg/kg 体重/日、95パーセンタイル値が0.54 µg/kg 体重/日であった。この値とJECFA(2011a)が示した雄マウスのハーダー腺腫瘍のBMDL₁₀(0.18 mg/kg 体重/日)からMOEを算出すると、平均的ばく露で847、95パーセンタイル値で334であり、雌ラットの乳腺腫瘍のBMDL₁₀(0.31mg/kg 体重/日)からMOEを算出すると、平均的ばく露で1,459、95パーセンタイル値で576であった。CFSはこのMOEの値が10,000を下回っているため、遺伝毒性発がん物質としてヒトの健康に懸念を示す可能性があるとしている(CFS 2013)。

9. 日本

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。

²¹ 下限値：検出できなかった食品の濃度を0とする(FSANZ 2014)。

²² 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(FSANZ 2014)。

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. 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)

VI. 食品健康影響評価

アクリルアミドは、主に、食品の原材料に含まれているアミノ酸の一種であるアスパラギンが、揚げる、焼く、焙るなどの 120°C 以上の加熱により、果糖、ブドウ糖等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す過程で生成することが知られている。食品中のアクリルアミドの多くは、焼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される。ゆでることでアクリルアミドは生成されるが、微量である。国際機関等の評価においても、高温調理したじゃがいもをはじめとする野菜類、コーヒー、パン等にアクリルアミドが多く含まれていると報告されている。

こうした状況を踏まえ、加熱時に生じるアクリルアミドについて、本ワーキンググループにおいて、国内外の科学的な研究論文及び国際機関等の評価書等を収集し、体内動態、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性、神経毒性、生殖・発生毒性、発達神経毒性並びに遺伝毒性の各種試験成績、疫学研究結果、ばく露データ等を用いて食品健康影響評価を実施した。

1. 体内動態

アクリルアミドは、ヒトへの投与試験における尿中代謝物量から、24時間までに少なくとも投与量の40%~50%が吸収されたと考えられた。

アクリルアミドは、マウスでは、消化管、肝臓、膵臓、精巣、脳、胆嚢内容物、口腔、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されている。ヒトでは母乳からもアクリルアミドが検出されることが報告されている。

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し、胎児に移行するとされている。

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る経路と、GSTによりグルタチオン抱合される経路の2つが存在し、いずれの代謝物

も、更に代謝され、尿中に排泄されると考えられている。また、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と付加体を形成する。

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は動物種によって異なり、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れている。

2. 実験動物等における影響

アクリルアミドの発がん性以外の毒性については、ラット及びマウス等のげっ歯類を用いた試験において、神経毒性、雄の生殖毒性等の影響がみられている。亜急性毒性試験で得られた最も低い NOAEL は、ラットの 90 日間飲水投与試験における、末梢神経障害を生ずる可能性のある電子顕微鏡検査でみられた坐骨神経の軸索膜陥入に基づいた値であった。また、慢性毒性試験においても坐骨神経軸索変性がラットの2年間飲水投与試験で認められたが、この試験で得られた最も低い NOAEL は、包皮腺の腺管拡張に基づいた値であった。

神経毒性については、アクリルアミドの方がアクリルアミドの主要代謝物であるグリシドアミドよりも低用量で発現していることから、主にアクリルアミドが関与していると考えられる。その他の非発がん性の所見では、グリシドアミドの方がより低用量で影響がみられている。

アクリルアミドの発がん性については、マウスを用いた試験において、ハーダー腺、乳腺、肺、前胃等で発がん頻度の有意な増加がみられており、ラットを用いた試験において、乳腺、甲状腺、精巣等で発がん頻度の有意な増加がみられている。これらの結果から、アクリルアミドは発がん物質であると考えられた。

また、グリシドアミドの投与試験において、アクリルアミドと同等の投与量で同様の臓器に発がん性がみられていることから、グリシドアミドは発がん物質であると考えられた。

遺伝毒性については、アクリルアミドは、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、多くの *in vitro* 試験において若干例を除き陽性を示した。また、*in vivo* の試験系では、DNA 付加体形成、トランスジェニックげっ歯類等を用いた遺伝子突然変異試験等多くの試験で陽性あるいは弱陽性を示した。これらの結果からアクリルアミドは遺伝毒性を有すると考えられた。

グリシドアミドは、*in vitro* 試験では、アクリルアミドで陰性結果が得られた復帰突然変異試験も含めてすべて陽性、*in vivo* 試験でも多くの試験で陽性を示したことから、グリシドアミドは遺伝毒性を有すると考えられた。

アクリルアミドが主にグリシドアミドに代謝されること、アクリルアミド及びグリシドアミドのいずれの遺伝毒性試験においても同一のグリシドアミドの DNA 付加体を形成することなどの結果とあわせ、アクリルアミドは、グリシドアミドに代謝されて発がん性を示すものと考えられる。

従って、本ワーキンググループとしては、アクリルアミドは遺伝毒性を有する発がん物質であると判断した。

3. ヒトにおける影響

ヒトにおいて、職業性ばく露及び一般集団におけるアクリルアミドの食事からのばく露について、ばく露量とがんや神経影響等の影響指標との関連が調査されている。

がんの発生については、ばく露量とがんの発生率との関連に一貫した傾向はみられていない。職業性ばく露において、膵臓癌との関連を示唆する報告があるが、個人の累積ばく露量との関係は解析方法に依存しており、明白な証拠と成り難い。

神経影響については、職業性ばく露で末梢神経及び中枢神経への影響がみられ、ヘモグロビン付加体濃度と末梢神経障害との間に高ばく露量で有意な用量反応関係が示されている。ヘモグロビン付加体濃度 0.51 nmol/g グロビンを NOAEL として推定されたという報告があるが、経口摂取量とヘモグロビン付加体濃度との関係は不明であり、評価値の算出に用いることは困難である。

出生児への影響については、体重減少等がみられているが、アクリルアミドばく露との因果関係は不明である。

定量評価を行うには以下のような問題がある。

- ①非職業性ばく露を対象とした疫学研究の多くは FFQ による摂取量推定を行っているが、FFQ は調査する食品項目に限りがあること、及び食品中のアクリルアミド濃度のばらつきが大きい場合があることから、FFQ の結果に基づいて個人をアクリルアミド摂取量別に大まかに分類することは可能であるが、個人の推定摂取量が不正確であるため、用量反応関係を分析して閾値を設定することが困難である。
- ②ヘモグロビン付加体を測定した研究は、アクリルアミド摂取の絶対値及び個人間変動を把握するための客観的指標を提供する点で重要である。しかし、調査対象者数が少ないこと、FFQ や食事記録から推定したアクリルアミド摂取量との相関が高くはないこと、ヘモグロビン付加体の形成は喫煙等の影響を受けるが、そうした交絡の影響が十分には調整されていない可能性があるなどの課題がある。
- ③職業性ばく露の疫学研究については、交絡要因の調整が不十分であることに加えて、吸入や経皮など複数のばく露経路があり、経口からのばく露量のみを推定することができないため、職業性ばく露のデータから経口ばく露量との用量反応関係を示すことが困難である。

本ワーキンググループとしては、一般住民を対象とした疫学研究及び職業性ばく露に関する研究の結果をアクリルアミドの定量評価に用いることは困難であると判断した。

4. ばく露

国立環境研究所は平成 27 年度食品健康影響評価技術研究「食品由来のアクリルアミド摂取量の推定に関する研究」中間報告書において、モンテカルロシミュレーションを用いて日本人のアクリルアミド摂取量分布の推計を行った。その結果、中央値は 0.154 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値は 0.261 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、平均値は 0.166 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定された。また、点推定の結果、アクリルアミド摂取量は 0.158 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定された（国立環境研究所 2015）。

また、2015 年 11 月に発表された野菜のアクリルアミド濃度データ（農林水産省 2015f）も用いて点推定を行った結果、アクリルアミド摂取量は 0.240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定された。

日本人において、アクリルアミドばく露量が高い主な食品群は、高温調理した野菜、飲料、スナック等の菓子類であった。

海外におけるアクリルアミドの推定平均摂取量は、香港で 0.21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、欧州（EFSA）で 0.4～1.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、カナダで 0.157～0.609 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、オーストラリア・ニュージーランドで 1～4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、日本におけるアクリルアミド推定摂取量は、海外と比較して同程度又は低い値であった。

なお、食品以外のばく露については、喫煙の寄与が食事からのばく露よりも大きいとする報告がある（NTP-CERHR 2005）。

5. 用量反応評価（BMD法の適用）

アクリルアミドについては、遺伝毒性を有する発がん物質であると考えられ、遺伝毒性に基づく健康影響を示すことから、閾値の設定ではなく、ばく露レベルとの幅を示すことができる MOE を用いることが適切であると判断した。

MOE 評価のための基準点については、アクリルアミドの発がん性に閾値があるとは判断できないこと及び非発がん影響においても BMD 法は従来の NOAEL を用いる方法に替わりうる評価手法であることから、発がん性及び非発がん性の病変の用量反応関係に BMD 法を適用し、検討を行った。

なお、BMD 法は、食品中の全ての化学物質に適用可能であり、NOAEL を同定することが難しいとき、遺伝毒性及び発がん性を有する物質で MOE 評価のための基準点を提供したいとき等に採用することが推奨されている（EFSA 2009）。

①適格な毒性試験の選択

BMD 法を適用する毒性試験については、実験動物の種類及び匹数、投与方法、投与量の設定が適切であり、用量反応関係が成立している試験を選択した。

本評価では、2 年間慢性毒性及び発がん性試験が行われた NTP（2012）、Johnson ら（1986）及び Friedman ら（1995）の試験を解析の対象とした。

②影響指標の選択

BMD 法はあらゆる毒性影響に適用できるとされているが（EFSA 2009）、本評価では本ワーキンググループで毒性所見と判断されたエンドポイントの中から、がん、変性疾患、炎症性疾患等から得られた二値（Dichotomous）データを用いて解析した。死亡率については、死因が多岐にわたる毒性エンドポイントに依存するため、アクリルアミドばく露による死亡率の変化をアクリルアミドの投与量だけに依存するとして定量的解析を行うことは不相当であると考えられ、BMD法の解析対象としないこととした。

③BMR の設定

EFSA（2009）では、 $BMDL_{10}$ が NOAEL に近いと報告されていること等から、動物実験における二値データについては、BMR として 10%を使用することを推奨している。また、平成 22～24 年度食品健康影響評価技術研究「用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究」（広瀬 2013）において、二値データの BMDL を算出する際の BMR として、10%が適切であると報告している。本評価においては、統計学的に検出可能なレベルを考慮し、BMR として 10%を採用することとした。

④BMD 関連指標の算出

BMD 法による BMD 及び BMDL の算出は、EPA の BMDS ver 2.5 を使用し、Gamma、Logistic、Log-Logistic、Multistage、Probit、Log-Probit、Quantal-Linear 及び Weibull の各モデルを用いて解析した。明らかに生物学的な用量反応関係に適合しないモデル曲線（用量 0 で無限大の傾きをとる曲線）を除くため、制限（Restrict）の選択ができるモデルについては Restrict を選択（以下「Restrict ON」という。）し、BMD 及び BMDL を算出した。なお、Restrict を選択しない（以下「Restrict OFF」という。）モデルについても、BMD 及び BMDL を算出し、モデル間で BMD 値に実質的な差がない（10 倍未満）ことを確認した。

⑤モデルの適合性の評価

各エンドポイントについて、適合モデルを選択するために、動物実験で得られたデータがモデルから顕著に逸脱していないこと、算出した BMD 値の信頼区間が小さいこと、BMDL 値が動物実験の最低用量に近いこと等の条件を満たす以下の基準を適用した。

- 1) 適合度検定 P 値 > 0.1
- 2) $BMDL/BMD > 0.1$

3) BMDL/各試験の最低用量>0.1

⑥基準点の決定

BMD法において、BMDL及びベンチマークドーズ信頼上限値（BMDU）は信頼区間の広さを示すものであり、最尤値であるBMD値の確かさを示している。従って、本ワーキンググループとしては、低いBMD₁₀値が得られたエンドポイントについて検討を行い、BMD₁₀値が最も低いエンドポイントを選択し、サンプリングに伴う不確実性を考慮して信頼区間下限値であるBMDL₁₀値を基準点とすることとした。

a. 非発がん性

低いBMD₁₀値が得られたエンドポイントを表6-1に示す。

表6-1 低いBMD₁₀値が得られた非発がん性の病変

エンドポイント	動物種 雌雄	モデル	Restrict	P値	BMD ₁₀ mg/kg 体重/日	BMDL ₁₀ mg/kg 体重/日	BMDL ₁₀ /BMD ₁₀	BMDL ₁₀ /最低用量	出典
卵巣萎縮	雌ラット	Log- Logistic	ON	0.63	0.30	0.08	0.3	0.2	NTP 2012
坐骨神経 軸索変性	雄ラット	Quantal- Linear		0.64	0.61	0.43	0.7	1.3	NTP 2012
網膜変性	雌ラット	Log- Logistic	ON	0.90	1.02	0.49	0.5	1.1	NTP 2012
包皮腺腺 管拡張	雄ラット	Log- Logistic	ON	0.15	1.23	0.60	0.5	1.8	NTP 2012
口腔粘膜 上皮過形 成	雄ラット	Log- Logistic	ON	0.45	2.08	1.07	0.5	107.1	Johnson et al. 1986

※Quantal-Linearのモデルは、Restrictの有無が設定されていないモデルである。

最も低いBMD₁₀値が得られたエンドポイントは、NTP（2012）の雌ラットの卵巣萎縮であったが、卵巣萎縮は対照群においても相当数みられ、アクリルアミドの特異性が低いと考えられることから採用しないこととした。

次に低いBMD₁₀値が得られたエンドポイントは、NTP（2012）の雄ラットの坐骨神経軸索変性であり、BMD₁₀の値は0.61 mg/kg 体重/日、BMDL₁₀の値は0.43 mg/kg 体重/日であった。このBMDL₁₀の値0.43 mg/kg 体重/日を基準点として選定した。選定したモデルを図6-1に示す。なお、雄ラットの坐骨神

経軸索変性について、全てのモデルにおける BMD₁₀ 等の算出結果を別添 5 の表 1 に示す。

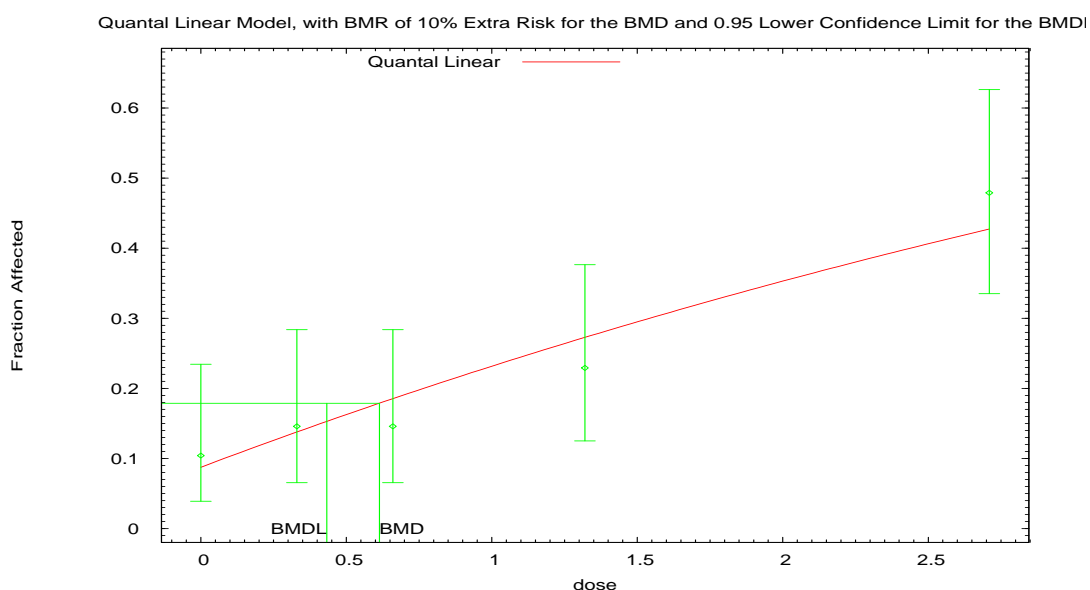


図 6-1 雄ラットの坐骨神経軸索変性（NTP 2012）の Quantal-Linear モデル曲線

b. 発がん性

マウス及びラットのそれぞれについて、低い BMD₁₀ 値が得られたエンドポイントを表 6-2 に示す。

表 6-2 低い BMD₁₀ 値が得られた発がん性の病変

エンドポイント	動物種	モデル	Restrict	P 値	BMD ₁₀ mg/kg 体重/日	BMDL ₁₀ mg/kg 体重/日	BMDL ₁₀ /BMD ₁₀	BMDL ₁₀ /最低用量	出典
陰核腺腫	雌ラット	Log- Logistic	ON	0.24	0.02	0.002	0.1	0.2	Johnson et al. 1986
ハーダー腺腫	雄マウス	Log- Logistic	ON	0.34	0.36	0.17	0.5	0.2	NTP 2012
ハーダー腺腫/腺癌	雄マウス	Log- Logistic	ON	0.30	0.37	0.17	0.5	0.2	NTP 2012
ハーダー腺腫	雌マウス	Log- Logistic	ON	0.43	0.47	0.28	0.6	0.3	NTP 2012
乳腺線維腺腫	雌ラット	Log- Logistic	ON	0.61	0.55	0.30	0.5	0.7	NTP 2012

マウスにおいて、最も低い BMD_{10} 値が得られたエンドポイントは、NTP (2012) の雄マウスのハーダー腺腫であった。ハーダー腺はヒトには存在しないが、げっ歯類において遺伝毒性及び発がん性を示す感受性の高い組織であり、アクリルアミドは多くの臓器に発がん性を示すことから、ヒトのリスク評価において無視できないと考えられた。また、ハーダー腺の病変としては腺腫及び腺癌がエンドポイントとして重要であることから、ハーダー腺腫/腺癌を採用した。 BMD_{10} の値は 0.37 mg/kg 体重/日、 $BMDL_{10}$ の値は 0.17 mg/kg 体重/日であった。この $BMDL_{10}$ の値 0.17 mg/kg 体重/日を基準点として選定した。選定したモデルを図 6-2 に示す。なお、雄マウスのハーダー腺腫/腺癌について、全てのモデルにおける BMD_{10} 等の算出結果を別添 5 の表 2 に示す。

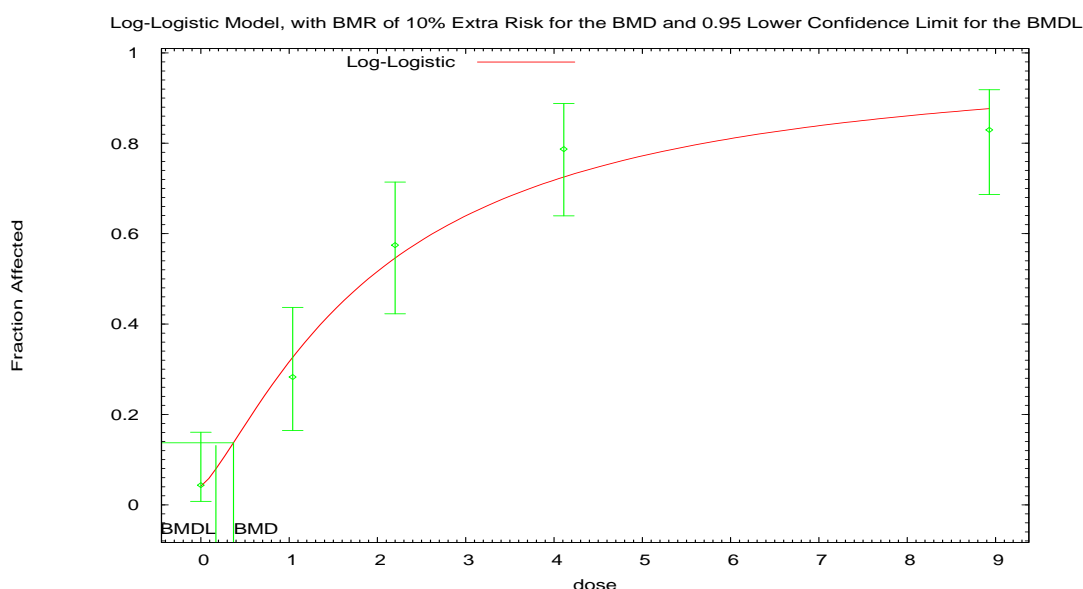


図 6-2 雄マウスのハーダー腺腫/腺癌 (NTP 2012) の Log-Logistic モデル曲線

ラットにおいて、最も低い BMD_{10} 値が得られたエンドポイントは、Johnson ら (1986) の雌ラットの陰核腺腫であったが、陰核腺腫は肉眼的に病変がみられたラットのみ組織学的検査を行っており、全例検査をしていないことから採用しないと判断した。

次に低い BMD_{10} 値が得られたエンドポイントは、NTP (2012) の雌ラットの乳腺線維腺腫であり、 BMD_{10} の値は 0.55 mg/kg 体重/日、 $BMDL_{10}$ の値は 0.30 mg/kg 体重/日であった。この $BMDL_{10}$ の値 0.30 mg/kg 体重/日を基準点として選定した。選定したモデルを図 6-3 に示す。なお、雌ラットの乳腺線維腺腫について、全てのモデルにおける BMD_{10} 等の算出結果を別添 5 の表 3 に示す。

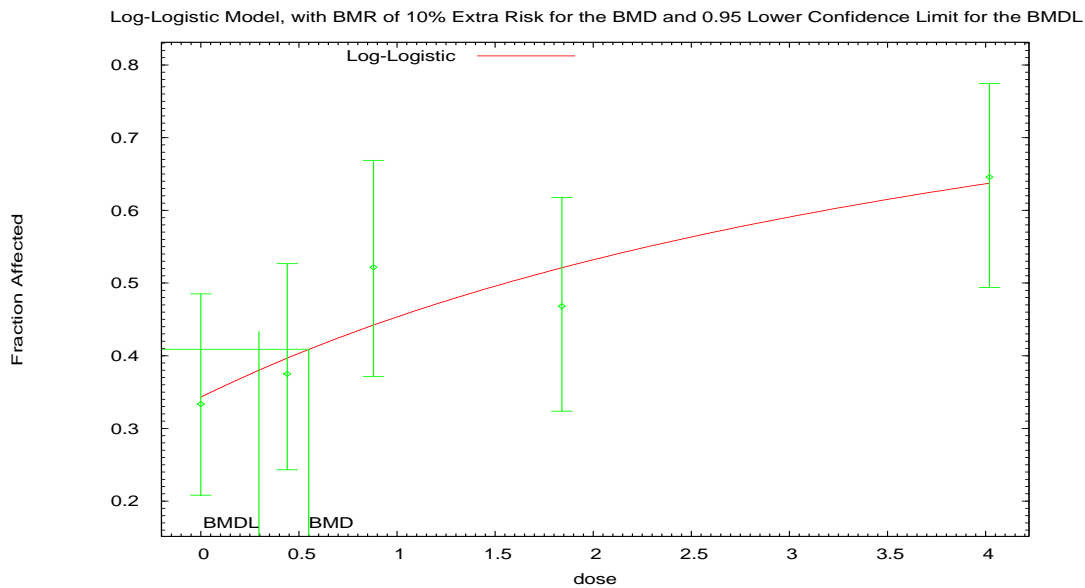


図 6-3 雌ラットの乳腺線維腺腫 (NTP 2012) の Log-Logistic モデル曲線

6. MOEの算出

日本人の食品からのアクリルアミドの推定摂取量と、算出された基準点となる $BMDL_{10}$ の値から MOE (=基準点/推定摂取量) を算出した。

なお、非発がん影響については、ラットの 90 日間飲水投与試験 (Burek et al. 1980) において、坐骨神経軸索膜陥入に基づく NOAEL 0.2 mg/kg 体重/日が得られているが、当該試験は試験期間が短く、用いた動物数が少ないことから、ラットの 2 年間飲水投与試験 (NTP 2012) において認められた坐骨神経軸索変性に基づく $BMDL_{10}$ 0.43 mg/kg 体重/日を基準点として用いることとした。

非発がん影響の MOE について、モンテカルロシミュレーション²³によるアクリルアミド摂取量 (別添 1) の中央値を用いた場合の MOE は 2,792、平均値を用いた場合の MOE は 2,590 であった。また、点推定によるアクリルアミド摂取量 (別添 2) を用いた場合の MOE は 2,722 であり、野菜の新たなデータも加えた摂取量 (別添 4) を用いた場合の MOE は 1,792 であった。

なお、モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量 (別添 1) の 95 パーセンタイル²⁴値を用いた場合の MOE は 1,648 であった。

発がん影響の MOE について、モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量 (別添 1) の中央値を用いた場合の MOE は 1,104 (マウス) 及び 1,948 (ラット)、平均値を用いた場合の MOE は 1,024 (マウス) 及び 1,807 (ラット)

²³ 138 ページの脚注 16 参照。

²⁴ 138 ページの脚注 17 参照。

であった。また、点推定によるアクリルアミド摂取量（別添 2）を用いた場合の MOE は 1,076（マウス）及び 1,899（ラット）であり、野菜の新たなデータも加えた摂取量（別添 4）を用いた場合の MOE は 708（マウス）及び 1,250（ラット）であった。

なお、モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量（別添 1）の 95 パーセンタイル値を用いた場合の MOE は 651（マウス）及び 1,149（ラット）であった。

表 6-3-1 非発がん影響の MOE

基準点 (mg/kg 体重/日)	推定摂取量 (µg/kg 体重/日)		MOE
坐骨神経軸索変性 BMDL ₁₀ : 0.43 (雄ラット、NTP 2012)	①モンテカルロシミュレーションによる推定	0.154 (中央値)	2,792
		0.261 (95 パーセンタイル値)	1,648
		0.166 (平均値)	2,590
	②点推定による推定※1	0.158 (平均値)	2,722
	③点推定による推定※2	0.240 (平均値)	1,792

※1 別添 2 の点推定値

※2 別添 4 の点推定値

表 6-3-2 発がん影響の MOE

基準点 (mg/kg 体重/日)	推定摂取量 (µg/kg 体重/日)		MOE
ハーダー腺腫/腺癌 BMDL ₁₀ : 0.17 (雄マウス、NTP 2012)	①モンテカルロシミュレーションによる推定	0.154 (中央値)	1,104
		0.261 (95 パーセンタイル値)	651
		0.166 (平均値)	1,024
	②点推定による推定※1	0.158 (平均値)	1,076
	③点推定による推定※2	0.240 (平均値)	708
乳腺線維腺腫 BMDL ₁₀ : 0.30 (雌ラット、NTP 2012)	①モンテカルロシミュレーションによる推定	0.154 (中央値)	1,948
		0.261 (95 パーセンタイル値)	1,149
		0.166 (平均値)	1,807

	②点推定による推定 ^{※1}	0.158 (平均値)	1,899
	③点推定による推定 ^{※2}	0.240 (平均値)	1,250

※1 別添 2 の点推定値

※2 別添 4 の点推定値

7. まとめと今後の課題

推定方法の違いにより、複数の MOE²⁵値が得られたが、いずれの値に基づいても、日本人における食事由来のアクリルアミド摂取による非発がん影響について、一定のばく露マージンが確保されていることから極めてリスクは低いと判断した。また、発がん影響のリスクについては、疫学研究において、職業性ばく露等の高ばく露集団も含め、アクリルアミドばく露量とがんの発生率との関連に一貫した傾向はみられていないことから、ヒトにおける健康影響は明確ではないが、動物実験から求めた BMDL₁₀と日本人の食品からのアクリルアミドの推定摂取量から算出したばく露マージンが十分ではないことから、公衆衛生上の観点から懸念がないとは言えないと判断した。

このため、ALARA (As Low As Reasonably Achievable) の原則に則り、引き続き合理的に達成可能な範囲で、できる限りアクリルアミドの低減に努める必要がある。

また、本評価におけるアクリルアミド摂取量の推定は、現時点で得られたデータに基づいたものであり、アクリルアミドは様々な加熱調理食品に含まれる可能性があることから、今後、アクリルアミドの食品中の含有実態データのさらなる蓄積が望まれる。

さらに、調理の方法を踏まえた包括的な食品摂取量データの蓄積、ヒトの生体試料（血液、尿等）の収集・分析などを基盤とした、アクリルアミドを含む汚染物質の個人摂取量を正確に把握する方法の開発、及び我が国における生体試料を用いた発がん性の疫学研究の実施などによるリスク評価研究が必要である。

²⁵ 36 ページの脚注 3 参照。

<別添1>

表1 モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量分布の推定結果

推定対象食品グループ名	中央値 (ng/kg-bw/day)	95 パーセンタイル値 (ng/kg-bw/day)	平均値 (ng/kg-bw/day)
レギュラーコーヒー（浸出液）	11	29	13
インスタントコーヒー（粉末）	9.0	29	12
じゃがいも（炒め）	7.0	24	9.1
もやし（素揚げ・炒め）	4.9	28	8.5
成形ポテトスナック	4.8	25	7.9
小麦系菓子類	4.5	37	10
たまねぎ（下炒め）	4.3	38	10
緑茶・ウーロン茶（浸出液）	4.3	13	5.3
じゃがいも（素揚げ）	3.9	28	8.0
たまねぎ（素揚げ・炒め）	3.7	17	5.6
ポテトチップス	3.7	55	14
ピーマン（素揚げ・炒め）	3.5	22	6.6
ハヤシ・カレー・ビーフシチュールウ	3.5	19	5.9
炊飯米	3.5	8	3.9
米菓類	2.2	20	5.3
キャベツ（素揚げ・炒め）	2.0	11	3.4
フライこも	1.9	7.9	2.8
かりんとう（含みつ糖使用）	1.9	5.7	2.4
ほうじ茶（浸出液）	1.9	10	3.3
麦茶（PET）	1.9	6.5	2.5
麦茶（浸出液）	1.9	7.4	2.6
コーヒー飲料	1.6	4.4	2.0
インスタント麺	1.6	2.9	1.7
炒りごま	1.4	7.5	2.4
ロールパン等（トーストしない、含みつ糖不使用）	1.3	3.8	1.6
ロールパン等（トーストしない、含みつ糖使用）	1.1	3.0	1.3
食パン（トースト、含みつ糖不使用）	0.83	2.7	1.1
まんじゅう（含みつ糖使用）	0.76	1.9	0.89
コーンスナック	0.66	5.8	1.6
なす（素揚げ・炒め）	0.63	3.3	1.0

ロールインパン・フランスパン等	0.59	3.1	0.98
ココア（粉末）	0.56	2.3	0.81
米みそ	0.49	1.4	0.60
含みつ糖（和三盆糖除く）	0.48	3.3	0.95
菓子パン類	0.46	1.3	0.56
食パン（トーストしない、含みつ糖不使用）	0.42	0.90	0.47
しょうゆ	0.37	1.4	0.51
アーモンド	0.34	1.3	0.46
シリアル類	0.33	4.8	1.3
落花生	0.30	1.4	0.45
乾燥果実	0.27	1.8	0.51
じゃがいも（下炒め）	0.27	0.75	0.32
芋けんぴ	0.26	0.94	0.35
ブロッコリー（素揚げ・炒め）	0.22	1.2	0.37
きな粉	0.19	0.90	0.30
飴（含みつ糖使用）	0.19	0.67	0.25
かぼちゃ（素揚げ・炒め）	0.18	1.1	0.34
さやえんどう（素揚げ・炒め）	0.15	1.4	0.38
クリームシチュールウ	0.13	0.30	0.14
アスパラガス（素揚げ・炒め）	0.11	0.61	0.19
紅茶（浸出液）	0.096	0.25	0.11
カレー粉	0.079	0.46	0.14
さやいんげん（素揚げ・炒め）	0.071	0.52	0.15
フライビーンズ	0.059	0.059	0.059
豆みそ	0.025	0.082	0.032
イングリッシュマフィン・ナン	0.020	0.076	0.028
ポーロ	0.015	0.060	0.021
麦こがし	0.0095	0.0095	0.0095
和三盆糖	0.0056	0.0056	0.0056
ピスタチオ	0.0038	0.0038	0.0038

推定アクリルアミド総摂取量 (ng/kg-bw/day)	154	261	166
---------------------------------	-----	-----	-----

(国立環境研究所 2015)

<別添 2>

表 1 推定対象食品からのアクリルアミド (AA) 摂取量の点推定結果

推定対象食品グループ名	摂取者数	全体の平均摂取量 (g/kg-bw/day)	AA 濃度 (平均値) (ng/g)	AA 摂取量 (平均値) (ng/kg-bw/day)
レギュラーコーヒー (浸出液)	4,203	0.78	16	12
インスタントコーヒー (粉末)	7,159	0.018	668	12
小麦系菓子類	2,273	0.058	174	10
ポテトチップス	568	0.020	471	9.4
じゃがいも (炒め)	507	0.028	319	8.9
もやし (素揚げ・炒め)	2,385	0.088	95	8.4
成形ポテトスナック	171	0.0066	1187	7.8
じゃがいも (素揚げ)	497	0.028	269	7.5
たまねぎ (下炒め)	3,914	0.18	37	6.7
ピーマン (素揚げ・炒め)	3,929	0.068	95	6.5
ハヤシ・カレー・ビーフシチュールウ	2,847	0.060	101	6.1
緑茶・ウーロン茶 (浸出液)	12,497	4.40	1.2	5.3
たまねぎ (素揚げ・炒め)	7,432	0.21	25	5.3
米菓類	2,284	0.052	99	5.1
炊飯米	23,605	6.6	0.59	3.9
キャベツ (素揚げ・炒め)	3,739	0.18	20	3.6
ほうじ茶 (浸出液)	1,329	0.41	7.6	3.1
フライころも	5,916	0.12	24	2.9
麦茶 (浸出液)	3,593	1.3	2.0	2.6
麦茶 (PET)	955	0.36	7	2.5
かりんとう (含みつ糖使用)	141	0.0033	731	2.4
炒りごま	5,843	0.015	152	2.3
コーヒー飲料	1,198	0.22	9.1	2.0
ロールパン等 (トーストしない、含みつ糖不使用)	2,152	0.13	13	1.7
インスタント麺	1,019	0.065	26	1.7
じゃがいも (下炒め)	2,502	0.15	11	1.7
コーンスナック	312	0.0097	142	1.4
ロールパン等 (トーストしない、含みつ糖使用)	239	0.014	91	1.3
なす (素揚げ・炒め)	1,067	0.056	20	1.1

食パン（トースト、含みつ糖不使用）	5,459	0.33	3.3	1.1
シリアル類	270	0.011	93	1.0
ロールインパン・フランスパン等	1,117	0.062	16	1.0
含みつ糖（和三盆糖除く）	364	0.0025	387	0.97
アーモンド	373	0.0029	324	0.94
まんじゅう（含みつ糖使用）	100	0.0042	194	0.81
ココア（粉末）	679	0.0065	123	0.80
米みそ	14,671	0.19	3.0	0.57
菓子パン類	1,247	0.089	6.2	0.55
乾燥果実	685	0.011	47	0.52
しょうゆ	21,001	0.26	1.9	0.49
食パン（トーストしない、含みつ糖不使用）	2,340	0.14	3.4	0.48
落花生	496	0.0060	75	0.45
ブロッコリー（素揚げ・炒め）	842	0.020	20	0.40
さやえんどう（素揚げ・炒め）	188	0.00093	393	0.37
芋けんぴ	67	0.0021	166	0.35
かぼちゃ（素揚げ・炒め）	370	0.017	20	0.34
きな粉	656	0.0039	75	0.29
飴（含みつ糖使用）	27	0.00024	1046	0.25
アスパラガス（素揚げ・炒め）	92	0.0020	95	0.19
さやいんげん（素揚げ・炒め）	417	0.0079	20	0.16
カレー粉	418	0.00033	423	0.14
クリームシチュールー	786	0.017	8.0	0.14
紅茶（浸出液）	1,880	0.39	0.29	0.11
フライビーンズ	19	0.00049	120	0.059
豆みそ	362	0.0035	9.0	0.032
イングリッシュマフィン・ナン	124	0.0083	3.3	0.027
ポーロ	29	0.0011	20	0.022
麦こがし	8	0.000040	236	0.0094
和三盆糖	14	0.000066	85	0.0056
ピスタチオ	15	0.00011	34	0.0037

推定アクリルアミド総摂取量 (ng/kg- bw/day)	158
----------------------------------	-----

(国立環境研究所 2015)

<別添3>

表1 アクリルアミド (AA) 摂取量の点推定結果 (別添2に計上されていない食品)

食品名	摂取者数 (人)	全体の平均摂取量 (g/kg-bw/day)	AA 濃度 (平均値) (ng/g)	AA 摂取量 (平均値) (ng/kg-bw/day)	AA 濃度データの試験条件 (200℃設定のホットプレート で炒めた時間、切り方、試験数 等)
れんこん (素揚げ・炒め)	848	0.0231	455	10.5	・炒め時間：6分 ・切り方：1～2mm薄切り ・試験数：4回反復×2条件(水 さらし有り、無し)
ごぼう (素揚げ・炒め)	1,684	0.0344	80	2.8	・炒め時間：7分 ・切り方：さがき ・試験数：4回反復
にんじん (素揚げ・炒め)	9,691	0.1443	16	2.3	・炒め時間：10分 ・切り方：2mm半月切り ・試験数：3回反復
にら (素揚げ・炒め)	738	0.0114	30	0.3	・炒め時間：3分 ・切り方：長さ約4cm ・試験数：3回反復
にんにく (素揚げ・炒め)	2,332	0.0031	173	0.5	・炒め時間：7分 ・切り方：厚さ1～2mm程度 ・試験数：3回反復
根深ねぎ (素揚げ・炒め)	1,979	0.0221	43	1.0	・炒め時間：6分 ・切り方：斜め薄切り (長さ4cm、厚さ5mm) ・試験数：3回反復

表2 アクリルアミド (AA) 摂取量の点推定結果 (別添2に計上されている食品)

食品名	摂取者数 (人)	全体の平均摂取量 (g/kg-bw/day)	AA 濃度 (平均値) (ng/g)	AA 摂取量 (平均値) (ng/kg-bw/day)	AA 濃度データの試験条件 (200℃設定のホットプレ ートで炒めた時間、切り方、 試験数等)
-----	-------------	---------------------------	--------------------------	-----------------------------------	----------------------------------------------------------

もやし (素揚げ・炒め)	2,385	0.088	752 ^{※1}	66.1	・炒め時間：2分、7分 ・切り方：丸ごと (ひげ根等除去しない) ・試験数：3回反復
ピーマン (素揚げ・炒め)	3,929	0.068	43	2.9	・炒め時間：6分 ・切り方：2mm薄切り ・試験数：3回反復
キャベツ (素揚げ・炒め)	3,739	0.18	50	9.0	・炒め時間：5分 ・切り方：3cm×3cm程度 ・試験数：3回反復
アスパラガス (素揚げ・炒め)	92	0.0020	400	0.8	・炒め時間：5分 ・切り方：長さ4.5cm程度 ・試験数：3回反復
さやいんげん (素揚げ・炒め)	417	0.0079	63	0.5	・炒め時間：6分 ・切り方：長さ4.5cm程度 ・試験数：3回反復
じゃがいも (炒め)	507	0.028	463 ^{※2}	13.0	・炒め時間：10分 ・切り方：5mm半月切り ・保存方法：室温、冷蔵 ・試験数：保存方法ごとに4回反復

※1 炒め時間2分及び7分の平均値

※2 じゃがいもの保存方法別（室温又は冷蔵）の割合は、平成27年度食品健康影響評価技術研究「食品由来の
アクリルアミド摂取量の推定に関する研究」（食品安全委員会委託研究）で得られた調査結果を用いた。

<別添 4>

表 1 推定対象食品からのアクリルアミド (AA) 摂取量の点推定結果

(2015 年 11 月農林水産省公表データを用いた点推定結果 (別添 3) を反映)

AA 摂取量推定対象食品グループ名	摂取者数	全体の平均摂取量 (g/kg-bw/day)	AA 濃度 (平均値) (ng/g)	AA 摂取量 (平均値) (ng/kg-bw/day)	備考
もやし (素揚げ・炒め)	2,385	0.088	752	66	代替
じゃがいも (炒め)	507	0.028	463	13	代替
レギュラーコーヒー (浸出液)	4,203	0.78	16	12	
インスタントコーヒー (粉末)	7,159	0.018	668	12	
れんこん (素揚げ・炒め)	848	0.0231	455	11	追加
小麦系菓子類	2,273	0.058	174	10	
ポテトチップス	568	0.020	471	9.4	
キャベツ (素揚げ・炒め)	3,739	0.18	50	9.0	代替
成形ポテトスナック	171	0.0066	1187	7.8	
じゃがいも (素揚げ)	497	0.028	269	7.5	
たまねぎ (下炒め)	3,914	0.18	37	6.7	
ハヤシ・カレー・ビーフシチュールウ	2,847	0.060	101	6.1	
緑茶・ウーロン茶 (浸出液)	12,497	4.40	1.2	5.3	
たまねぎ (素揚げ・炒め)	7,432	0.21	25	5.3	
米菓類	2,284	0.052	99	5.1	
炊飯米	23,605	6.6	0.59	3.9	
ほうじ茶 (浸出液)	1,329	0.41	7.6	3.1	
ピーマン (素揚げ・炒め)	3,929	0.068	43	2.9	代替
フライこころも	5,916	0.12	24	2.9	
ごぼう (素揚げ・炒め)	1,684	0.0344	80	2.8	追加
麦茶 (浸出液)	3,593	1.3	2.0	2.6	
麦茶 (PET)	955	0.36	7	2.5	
かりんとう (含みつ糖使用)	141	0.0033	731	2.4	
炒りごま	5,843	0.015	152	2.3	
にんじん (素揚げ・炒め)	9,691	0.1443	16	2.3	追加
コーヒー飲料	1,198	0.22	9.1	2.0	
ロールパン等 (トーストしない、含みつ糖不使用)	2,152	0.13	13	1.7	
じゃがいも (下炒め)	2,502	0.15	11	1.7	
インスタント麺	1,019	0.065	26	1.7	

コーンスナック	312	0.0097	142	1.4	
ロールパン等（トーストしない、含みつ糖使用）	239	0.014	91	1.3	
食パン（トースト、含みつ糖不使用）	5,459	0.33	3.3	1.1	
シリアル類	270	0.011	93	1.0	
ロールインパン・フランスパン等	1,117	0.062	16	1.0	
根深ねぎ（素揚げ・炒め）	1,979	0.0221	43	1.0	追加
含みつ糖（和三盆糖除く）	364	0.0025	387	0.97	
アーモンド	373	0.0029	324	0.94	
まんじゅう（含みつ糖使用）	100	0.0042	194	0.81	
ココア（粉末）	679	0.0065	123	0.80	
アスパラガス（素揚げ・炒め）	92	0.0020	400	0.80	代替
なす（素揚げ、炒め）	1,067	0.056	12	0.67	代替
かぼちゃ（素揚げ・炒め）	370	0.017	34	0.58	代替
米みそ	14,671	0.19	3.0	0.57	
菓子パン類	1,247	0.089	6.2	0.55	
乾燥果実	685	0.011	47	0.52	
さやいんげん（素揚げ・炒め）	417	0.0079	63	0.50	代替
にんにく（素揚げ・炒め）	2,332	0.0031	173	0.5	追加
しょうゆ	21,001	0.26	1.9	0.49	
食パン（トーストしない、含みつ糖不使用）	2,340	0.14	3.4	0.48	
落花生	496	0.0060	75	0.45	
ブロッコリー（素揚げ・炒め）	842	0.020	20	0.40	代替
さやえんどう（素揚げ・炒め）	188	0.00093	393	0.37	
芋けんぴ	67	0.0021	166	0.35	
にら（素揚げ・炒め）	738	0.0114	30	0.3	追加
きな粉	656	0.0039	75	0.29	
飴（含みつ糖使用）	27	0.00024	1046	0.25	
カレー粉	418	0.00033	423	0.14	
クリームシチュールウ	786	0.017	8.0	0.14	
紅茶（浸出液）	1,880	0.39	0.29	0.11	
フライビーンズ	19	0.00049	120	0.059	
豆みそ	362	0.0035	9.0	0.032	
イングリッシュマフィン・ナン	124	0.0083	3.3	0.027	
ボーロ	29	0.0011	20	0.022	

麦こがし	8	0.000040	236	0.0094	
和三盆糖	14	0.000066	85	0.0056	
ピスタチオ	15	0.00011	34	0.0037	

推定アクリルアミド総摂取量 (ng/kg- bw/day)	240
----------------------------------	-----

※備考欄に「追加」と記載しているれんこん、ごぼう、にんじん、にら、にんにく、根深ねぎについては、別添 2 に計上されていない品目であることから、別添 2 の点推定結果に別添 3 表 1 に示す AA 摂取量を追加した。

※備考欄に「代替」と記載している品目のうち、もやし、ピーマン、キャベツ、アスパラガス、さやいんげん、じゃがいも（炒め）については、別添 2 に計上されている品目であることから、別添 2 における同一品目の AA 摂取量の代わりに別添 3 表 2 に示す AA 摂取量を用いた。また、かぼちゃ、なす、ブロッコリーについては、IV. ヒトにおけるばく露 表 4-4 に示す AA 濃度の各々の平均値を用いた。

<別添 5>

表 1 雄ラットの坐骨神経軸索変性 (NTP 2012)

Model Name	Restrict	P 値	BMD ₁₀ (mg/kg 体重/日)	BMDL ₁₀ (mg/kg 体重/日)	BMDL ₁₀ /BMD ₁₀	BMDL ₁₀ /最低用量 (0.33 mg/kg 体重/日)
Gamma	ON	0.87	1.14	0.48	0.4	1.4
Logistic	/	0.97	0.96	0.79	0.8	2.4
Log-Logistic	ON	0.87	1.15	0.46	0.4	1.4
Multistage2	ON	0.90	1.08	0.48	0.4	1.5
Multistage3	ON	0.93	1.08	0.48	0.4	1.5
Probit	/	0.96	0.91	0.74	0.8	2.2
Log-Probit	ON	0.84	1.19	0.75	0.6	2.3
Quantal-Linear	/	0.64	0.61	0.43	0.7	1.3
Weibull	ON	0.88	1.12	0.48	0.4	1.5
Gamma	OFF	0.87	1.14	0.43	0.4	1.3
Log-Logistic	OFF	0.87	1.15	0.46	0.4	1.4
Multistage2	OFF	0.90	1.08	0.47	0.4	1.4
Multistage3	OFF	0.71	1.07	0.26	0.2	0.8
Log-Probit	OFF	0.84	1.19	0.48	0.4	1.5
Weibull	OFF	0.88	1.12	0.44	0.4	1.3

※Logistic、Probit、Quantal-Linear のモデルは、Restrict の有無が設定されていないモデルである。

表 2 雄マウスのハーダー腺腫/腺癌 (NTP 2012)

Model Name	Restrict	P 値	BMD ₁₀ (mg/kg 体重/日)	BMDL ₁₀ (mg/kg 体重/日)	BMDL ₁₀ /BMD ₁₀	BMDL ₁₀ /最低用量 (1.04 mg/kg 体重/日)
Gamma	ON	0.03	0.38	0.31	0.8	0.3
Logistic	/	0.00	0.93	0.78	0.8	0.7
Log-Logistic	ON	0.30	0.37	0.17	0.5	0.2
Multistage2	ON	0.03	0.38	0.31	0.8	0.3
Multistage3	ON	0.03	0.38	0.31	0.8	0.3
Probit	/	0.00	0.97	0.83	0.9	0.8
Log-Probit	ON	0.08	0.62	0.51	0.8	0.5
Quantal-Linear	/	0.03	0.38	0.31	0.8	0.3
Weibull	ON	0.03	0.38	0.31	0.8	0.3
Gamma	OFF	0.08	0.14	0.02	0.1	0.0
Log-Logistic	OFF	0.30	0.37	0.15	0.4	0.1
Multistage2	OFF	0.40	0.26	0.20	0.8	0.2
Multistage3	OFF	0.68	0.40	0.22	0.5	0.2
Log-Probit	OFF	0.25	0.39	0.16	0.4	0.2
Weibull	OFF	0.11	0.17	0.05	0.3	0.0

※Logistic、Probit、Quantal-Linear のモデルは、Restrict の有無が設定されていないモデルである。

表 3 雌ラットの乳腺線維腺腫 (NTP 2012)

Model Name	Restrict	P-value	BMD ₁₀ (mg/kg 体重/日)	BMDL ₁₀ (mg/kg 体重/日)	BMDL ₁₀ /BMD ₁₀	BMDL ₁₀ /最低用量 (0.44 mg/kg 体重/日)
Gamma	ON	0.58	0.71	0.44	0.6	1.0
Logistic	/	0.54	0.91	0.65	0.7	1.5
Log-Logistic	ON	0.61	0.55	0.30	0.5	0.7
Multistage2	ON	0.58	0.71	0.44	0.6	1.0
Multistage3	ON	0.58	0.71	0.44	0.6	1.0
Probit	/	0.54	0.91	0.65	0.7	1.5
Log-Probit	ON	0.41	1.31	0.85	0.6	1.9
Quantal-Linear	/	0.58	0.71	0.44	0.6	1.0
Weibull	ON	0.58	0.71	0.44	0.6	1.0
Gamma	OFF	0.42	0.38	0.00	0.0	0.0
Log-Logistic	OFF	0.41	0.41	0.01	0.0	0.0
Multistage2	OFF	0.39	0.58	0.24	0.4	0.5
Multistage3	OFF	0.31	0.24	0.10	0.4	0.2
Log-Probit	OFF	0.41	0.43	0.01	0.0	0.0
Weibull	OFF	0.42	0.40	0.00	0.0	0.0

※Logistic、Probit、Quantal-Linear のモデルは、Restrict の有無が設定されていないモデルである。

<略号等>

AAMA	N-アセチル-S- (3-アミノ-3-オキシプロピル) 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
AFSCA	Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire：ベルギー連邦フードチェーン安全庁
AFSSA	L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments：フランス食品衛生安全庁
ALARA	as low as reasonably achievable：合理的に達成可能な限り低く
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
3-APA	3-aminopropionamide：3-アミノプロピオンアミド
ATSDR	The Agency for Toxic Substances and Disease Registry：米国毒性物質疾病登録機関
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
BMDU	Benchmark dose upper confidence limit：ベンチマークドーズ信頼上限値
BMI	body mass index
BMR	benchmark response：ベンチマークレスポンス
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung：ドイツ連邦リスク評価研究所
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit：ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁
Cbl (I)	Cob(I)alamin：コバラミン (I)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention：米国疾病管理予防センター
CERHR	Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction：ヒト生殖リスク評価センター
CERI	Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan：化学物質評価研究機構
CFS	Centre for Food Safety：（香港）食品安全センター
CIAA	Confederation of the Food and Drink Industries of the EU：欧州食品・飲料工業連盟
Codex	Codex Alimentarius Commission：国際食品規格委員会

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
DTU Food	National Food Institute, Technical University of Denmark : デンマーク工科大学 国立食品研究所
EC	European Commission : 欧州共同体
ECL	enhanced chemiluminescent : 増強化学発光
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素標識免疫測定法
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
ER	Estrogen receptor : エストロゲン受容体
ESI	electrospray ionization : エレクトロスプレーイオン化
EU	European Union : 欧州連合
FFQ	Food Frequency Questionnaire : 食物摂取頻度調査
FPG	Formamidopyrimidine-DNA glycosylase : ホルムアミドピリミジン DNA グリコシラーゼ
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand : オーストラリア・ニュージーランド食品基準局
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
GC/MS	gas chromatography mass spectrometry : ガスクロマトグラフィーマス分析装置
GEMS/Food	Global Environment Monitoring System - Food Contamination Monitoring and Assessment Programme : 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
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 : ヒト等価用量
HPLC	high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィ
HR	Hazard Ratio : ハザード比
IC ₅₀ 値	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関

IPCS	International Programme on Chemical Safety : 国際化学物質安全性計画
IRIS	Integrated Risk Information System : 統合リスク情報システム
IRR	incidence rate ratio : 罹患率比
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC	liquid chromatography : 液体クロマトグラフ
LC/MS	liquid chromatography mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー質量分析法
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LGN	lateral geniculate nucleus : 外側膝状体
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
MOE	margin of exposure : ばく露マージン
MOS	margin of safety : 安全マージン
MS	mass spectrometry : 質量分析
NFA	National Food Administration : スウェーデン食品庁
NIn	Neurotoxicity Index : 神経毒性指標
NITE	National Institute of Technology and Evaluation : 独立行政法人 製品評価技術基盤機構
NOAEL	no observed adverse effect level : 無毒性量
NOEL	no observed effect level : 無作用量
NTP	National Toxicology Program : (米国) 国家毒性プログラム
OH-PA	2,3-dihydroxy-propionamide : 2,3-ジヒドロキシプロピオンアミド
OR	odds ratio : オッズ比
PBPK モデル	physiologically based pharmacokinetic : 生理学的薬物動態モデル
POD	point of departure : 出発点
PR	Progesterone receptor : プロゲステロン受容体
REL	recommended exposure limit : 推奨ばく露限度
RfD	reference doce : 参照用量
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : オランダ国立公衆衛生環境研究所
RR	rate ratios : 罹患率比
RR	relative risk : 相対リスク

RR	risk ratios : リスク比
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SMR	standardised mortality ratios : 標準化死亡比
SOD	Superoxide dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
UPLC	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

<参照>

Abernethy DJ, Boreiko CJ: Acrylonitrile and acrylamide fail to transform C3H/10T1/2 cells. *Environ Mutagen* 1987; 9: 2

Adler ID, Ingwersen I, Kliesch U, El-Tarras A: Clastogenic effects of acrylamide in mouse bone marrow cells. *Mutat Res* 1988; 206: 379-385

Adler ID: Clastogenic effects of acrylamide in different germ cell stages of male mice. *Biology of Mammalian Germ Cell Mutagenesis*. Eds Allen JW, Bridges BA, Lyon MF, Moses MJ, Russell LB. Banbury Report 34, Cold Spring Harbor Laboratory Press 1990; 115-131

Adler ID, Zouh R, Schmid E: Perturbation of cell division by acrylamide in vitro and in vivo. *Mutat Res* 1993; 301: 249-254

Adler ID, Reitmeir P, Schmöller R, Schriever-Schwemmer G: Dose response for heritable translocations induced by acrylamide in spermatids of mice. *Mutat Res* 1994; 309: 285-291

Adler ID, Baumgartner A, Gonda H, Friedman MA, Skerhut M: 1-Aminobenzotriazole inhibits acrylamide-induced dominant lethal effects in spermatids of male mice. *Mutagenesis* 2000; 15: 133-136

Adler ID, Gonda H, Hrabé de Angelis M, Jentsch I, Otten IS, Speicher MR: Heritable translocations induced by dermal exposure of male mice to acrylamide. *Cytogenet Genome Res* 2004; 104: 271-276

AFSCA (Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire): Réévaluation de l'ingestion d'acrylamide par la population belge (dossier Sci Com 2013/27, auto-saisine) 2014 (http://www.favv-afsca.be/comitescientifique/avis/_documents/AVIS18-2014_FR_DOSSIER2013-27.pdf)

AFSSA (L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments): Acrylamide: Point d'information n°3. Afssa – Saisine n° 2002-SA-0300. 2005 (http://www.labo-abioc.fr/abioc/base_documents/pdfs/residus/Acrylamide%20rapport%20AFSSA%202002.pdf)

- Allam A, El-Ghareeb AA, Abdul-Hamid M, Baikry A, Sabri MI: Prenatal and perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat: Biochemical and morphological studies. *Toxicol Ind Health* 2011; 27: 291-306
- Allam A, El-Gareeb A, Ajarem J, Abdul-Hamid M, El-Bakry A: Effect of acrylamide on the development of medulla oblongata in albino rat: Biochemical and morphological studies. *Afr J of Pharm Pharmacol* 2013; 7: 1320-1331.
- Amrein TM, Andres L, Escher F, Amado R: Occurrence of acrylamide in selected foods and mitigation options. *Food Addit Contam* 2007; 24: 13-25
- ANSES (L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail): Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Saisine n° 2006-SA-0361. 2011
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra2.pdf>)
- Ao L, Liu SX, Yang MS, Fong C-C, An H, Cao J: Acrylamide-induced molecular mutation spectra at HPRT locus in human promyelocytic leukaemia HL-60 and NB4 cell lines. *Mutagenesis* 2008; 23: 309-315
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry): Toxicological profile for acrylamide. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. 2012
(<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp203.pdf>)
- Auld RB, Bedwell SF: Peripheral neuropathy with sympathetic over activity from industrial contact with acrylamide. *Canad Med Ass J* 1967; 96: 652-654
- Aureli F, Di Pasquale MD, Lucchetti D, Aureli P, Coni E: An absorption study of dietary administered acrylamide in swine. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 1202-1209
- Bachmann M, Myers JE, Bezuidenhout BN: Acrylamide monomer and peripheral neuropathy in chemical workers. *Am J Ind Med* 1992; 21: 217-222

- Backer LC, Dearfield KL, Erexson GL, Campbell JA, Westbrook-Collins B, Allen JW: The effects of acrylamide on mouse germ-line and somatic cell chromosomes. *Environ Mol Mutagen* 1989; 13: 218-226
- Bandarra S, Fernandes AS, Magro I, Guerreiro PS, Pingarilho M, Churchwell MI et al.: Mechanistic insights into the cytotoxicity and genotoxicity induced by glycidamide in human mammary cells. *Mutagenesis* 2013; 28: 721-729
- Bandarra S, Fernandes AS, Magro I, Guerreiro PS, Pingarilho M, Churchwell MI et al.: Erratum. Mechanistic insights into the cytotoxicity and genotoxicity induced by glycidamide in human mammary cells. *Mutagenesis* 2014; 29: 97
- Banerjee S, Segal A: In vitro transformation of C3H/10T1/2 and NIH/3T3 cells by acrylonitrile and acrylamide. *Cancer Lett* 1986; 32: 293-304
- Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R: Genotoxicity studies with the unstable zeste-white (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: results with ten carcinogenic compounds. *Environ Mol Mutagen* 1991; 18: 120-125
- Becalski A, Lau BPY, Lewis D, Seaman SW: Acrylamide in foods: occurrence, sources, and modeling. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 802-808
- Beland FA, Mellick PW, Olson GR, Mendoza MCB, Marques MM, Doerge DR: Carcinogenicity of acrylamide in B6C3F1 mice and F344/N rats from a 2-year drinking water exposure. *Food Chem Toxicol* 2013; 51: 149-159
- Beland FA, Olson GR, Mendoza MCB, Marques MM, Doerge DR: Carcinogenicity of glycidamide in B6C3F1 mice and F344/N rats from a two-year drinking water exposure. *Food Chem Toxicol* 2015; pii: S0278-6915(15)30068-5. doi: 10.1016/j.fct.2015.09.017
- Bergmark E, Calleman CJ, Costa LG: Formation of hemoglobin adducts of acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 111: 352-363

- Bergmark E, Calleman CJ, He E, Costa LG: Determination of hemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicol appl Pharmacol* 1993; 120: 45-54
- Besaratinia A, Pfeifer GP: Genotoxicity of acrylamide and glycidamide. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1023-1029
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung): Acrylamid in Lebensmitteln. Stellungnahme Nr. 043/2011 des BfR vom 29 2011 (<http://www.bfr.bund.de/cm/343/acrylamid-in-lebensmitteln.pdf>)
- Biedermann M, Grob K: In GC-MS, acrylamide from heated foods may be coeluted with 3-hydroxy propionitrile. *Eur Food Res Technol* 2008; 227: 945-948
- Boettcher MI, Schettgen T, Kütting B, Pischetsrieder M, Angerer J: Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. *Mutat Res* 2005; 580: 167-176
- Boettcher MI, Bolt HM, Drexler H, Angerer J: Excretion of mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of deuterium-labelled acrylamide. *Arch Toxicol* 2006a; 80: 55-61
- Boettcher MI, Bolt HM, Angerer J: Acrylamide exposure via the diet: influence of fasting on urinary mercapturic acid metabolite excretion in humans. *Arch Toxicol* 2006b; 80: 817-819
- Bongers ML, Hogervorst JGF, Schouten LJ, Goldbohm RA, Schouten HC, van den Brandt PA: Dietary acrylamide intake and the risk of lymphatic malignancies: the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *PLoS One*, 7, e38016. 2012
- Bull RJ, Robinson M, Laurie RD, Stoner GD, Greisiger E, Meier JR et al.: Carcinogenic effects of acrylamide in Sencar and A/J mice. *Cancer Res* 1984; 44: 107-111

- Burek JD, Albee RR, Beyer JE, Bell TJ, Carreon RM, Morden DC et al.:
Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. *J Environ Pathol Toxicol* 1980; 4: 157-182
- Burley VJ, Greenwood DC, Hepworth SJ, Fraser LK, de Kok TM, van Breda SG et al.: Dietary acrylamide intake and risk of breast cancer in the UK women's cohort. *Br J cancer* 2010; 103: 1749-1754
- Butterworth BE, Eldridge SR, Sprankle CS, Working PK, Bentley KS, Hurtt ME:
Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environ Mol Mutagen* 1992; 20: 148-155
- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit): アクリルアミド含量シグナル値 2010
(http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/acrylamid/8te_SW_Berechnung/8te_SWB_Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile)
- Calleman CJ, Wu Y, He F, Tian G, Bergmark E, Zhang S et al.: Relationship between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 126: 361-371
- Calleman CJ: The metabolism and pharmacokinetics of acrylamide: implications for mechanisms of toxicity and human risk estimation. *Drug Metab Rev* 1996; 28: 527-590
- Camacho L, Latendresse JR, Muskhelishvili L, Patton R, Bowyer JF, Thomas M et al.: Effects of acrylamide exposure on serum hormones, gene expression, cell proliferation, and histopathology in male reproductive tissues of Fischer 344 rats. *Toxicol Lett* 2012; 211: 135-143
- Castle L, Eriksson S: Analytical methods used to measure acrylamide concentrations in foods. *J AOAC Int* 2005; 88: 274-284

CDC (Centers for Disease Control and Prevention): Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. population. 2012 (http://www.cdc.gov/nutritionreport/pdf/exesummary_web_032612.pdf)

CERI (化学物質評価研究機構): 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート 2002 (http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F96_32.pdf)

CFS (Centre for Food Safety): The First Hong King Total Diet Study: Acrylamide. 2013 (http://www.cfs.gov.hk/english/programme/programme_firm/files/The_first_HK_TDS_acrylamide_final_e.pdf)

Chapin RE, Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ, Harry GJ et al.: The reproductive and neural toxicities of acrylamide and three analogues in Swiss mice, evaluated using the continuous breeding protocol. *Fundan Appl Toxicol* 1995; 27: 9-24

Chen Q, Zhao W, Fung Y: Determination of acrylamide in potato crisps by capillary electrophoresis with quantum dot-mediated LIF detection. *Electrophoresis* 2011; 32: 1252-1257

Cho YM, Imai T, Hasumura M, Watanabe N, Ushijima T, Hirose M et al.: Increased H-ras mutation frequency in mammary tumors of rats initiated with N-methyl-N-nitrosourea (MNU) and treated with acrylamide. *J Toxicol Sci* 2009; 34: 407-412

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

Churchwell MI, Twaddle NC, Meeker LR, Doerge DR: Improving LC-MS sensitivity through increases in chromatographic performance: Comparisons of UPLC-ES/MS/MS to HPLC-ES/MS/MS. *J Chromatogr B* 2005; 825: 134-143

Cihák R, Vontorková M: Cytogenetic effects of acrylamide in the bone marrow of mice. *Mutat Res* 1988; 209: 91-94

Cihák R, Vontorková M: Activity of acrylamide in single-, double-, and triple-dose mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutat Res* 1990; 234: 125-127

Claus A, Weisz GM, Schieber A, Carle R: Pyrolytic acrylamide formation from purified wheat gluten and gluten-supplemented wheat bread rolls. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 87-93

CODEX (Codex Alimentarius Commission): Joint FAO/WHO Food Standards Programme Codex Alimentarius Commission. Thirty-second Session. Rome, Italy, 29 June - 4 July 2009
(<http://www.google.co.jp/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CBOQFjAAahUKEwjsxtrrk8vHAhUkY6YKHUQ9CTU&url=http%3A%2F%2Fwww.codexalimentarius.org%2Finput%2Fdownload%2Freport%2F728%2Fal32REPe.pdf&ei=WwDgVaytKKTGmQXE-qSoAw&usg=AFQjCNFHGLDG1Ss5-g-arW0yRcj4mObybA>)

Collins JJ, Swaen GMH, Marsh GM, Utidjian HMD, Caporossi JC, Lucas LJ: Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J Occup Med* 1989; 31: 614-617

Collins BW, Howard DR, Allen JW: Kinetochore-staining of spermatid micronuclei: studies of mice treated with X-radiation or acrylamide. *Mutat Res* 1992; 281: 287-294

Davenport JG, Farrell DF, Sumi SM: 'Giant axonal neuropathy' caused by industrial chemicals: Neurofilamentous axonal masses in man. *Neurology* 1976; 26: 919-923

Deng H, He F, Zhang S, Calleman CJ, Costa LG: Quantitative measurements of vibration threshold in healthy adults and acrylamide workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: 53-56

Dobrovolsky VN, Pacheco-Martinez MM, McDaniel PL, Pearce MG, Ding W: In vivo genotoxicity assessment of acrylamide and glycidyl methacrylate. *Food Chem Toxicol* 2015; doi: 10.1016/j.fct.2015.12.006

- Dobrzynska MM: Assessment of DNA damage in multiple organs from mice exposed to X-rays or acrylamide or a combination of both using the comet assay. *In Vivo* 2007; 21: 657-662
- Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI: Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005a; 202: 258-267
- Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI: Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005b; 208: 199-209
- Doerge DR, da Costa GG, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Beland FA: DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to mice and rats. *Mutat Res* 2005c; 580: 131-141
- Doerge DR, Twaddle NC, Boettcher MI, McDaniel LP, Angerer J: Urinary excretion of acrylamide and metabolites in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice administered a single dose of acrylamide. *Toxicol Lett* 2007; 169: 34-42
- Doerge DR, Young JF, Chen JJ, DiNoni MJ, Henry SH: Using dietary exposure and physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in human risk extrapolations for acrylamide toxicity. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 6031-6038
- Donovan JW, Pearson T: Ingestion of acrylamide with severe encephalopathy, neurotoxicity and hepatotoxicity. *Vet Hum Toxicol* 1987; 29: 462 (abstract)
- Doroshenko O, Fuhr U, Kunz D, Frank D, Kinzig M, Jetter A et al.: In vivo role of cytochrome P450 2E1 and glutathione-S-transferase activity for acrylamide toxicokinetics in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 433-443
- DTU (National Food Institute, Technical University of Denmark): 2013. Chemical contaminants 2004-2011. Food monitoring 2004-2011. National Food Institute, Technical University of Denmark.

(<http://www.food.dtu.dk/english/Publications/Food-safety/Chemical-contaminants>)

Duarte-Salles T, von Stedingk H, Granum B, Gützkow KB, Rydberg P, Törnqvist M et al.: Dietary acrylamide intake during pregnancy and fetal growth-results from the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Environ Health Perspect* 2013; 121: 374–379

Dunovská L, Cajka T, Hajslova J, Holadová K: Direct determination of acrylamide in food by gas chromatography – high-resolution time-of-flight mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 2006; 578: 234-240

EC (European Commission): Opinion of the Scientific Committee on Food on new findings regarding the presence of acrylamide in food. SCF 2002 (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out131_en.pdf)

EC (European Commission): Commission recommendation of 3 May 2007 on the monitoring of acrylamide levels in food. 2007 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007H0331&from=EN>)

EC (European Commission): Commission recommendation of 10.1.2011 on investigations into the levels of acrylamide in food. 2011 (http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/recommendation_10012011_acrylamide_food_en.pdf)

EC (European Commission): Commission recommendation of 8 November 2013 on investigations into the levels of acrylamide in food. *Official Journal of the European Union*. L 301 2013 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2013:301:FULL>)

EFSA (European Food Safety Authority): Statement of the scientific panel on contaminants in the food chain to a summary report on acrylamide in food of the 64th meeting of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. 2005 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/619>)

EFSA (European Food Safety Authority): Summary Report EFSA Scientific Colloquium No.11. Acrylamide Carcinogenicity New Evidence in Relation to Dietary Exposure. 2008
(<http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/colloque080522-m.pdf>)

EFSA (European Food Safety Authority): Scientific Opinion. Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the Scientific Committee. The EFSA Journal 2009; 1150: 1-72
(http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/sc_op_ej1150_bmd_en.pdf)

EFSA (European Food Safety Authority): Scientific Report of EFSA. Results on acrylamide levels in food from monitoring years 2007-2009 and exposure assessment. EFSA Journal 2011; 9: 2133
(<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2133.pdf>)

EFSA (European Food Safety Authority): Scientific Opinion on acrylamide in food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). EFSA Journal 2015; 13: 4104
(http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4104.pdf)

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

Ehling S, Hengel M, Shibamoto T: Formation of acrylamide from lipids. *Adv Exp Med Biol* 2005; 561: 223-233

El-Sayyad HI, Abou-Egla MH, El-Sayyad FI, El-Ghawet HA, Gaur RL, Fernando A et al.: Effects of fried potato chip supplementation on mouse pregnancy and fetal development. *Nutrition* 2011a; 27: 343-350

El-Sayyad HI, El-Gammal HL, Habak LA, Abdel-Galil HM, Fernando A, Gaur RL et al.: Structural and ultrastructural evidence of neurotoxic effects of fried potato chips on rat postnatal development. *Nutrition* 2011b; 27: 1066-1075

- EPA (Environmental Protection Agency): Toxicological review of acrylamide (CAS No. 79-06-1) In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). 2010
(<http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0286tr.pdf>)
- Eriksson S, Karlsson P: Alternative extraction techniques for analysis of acrylamide in food: influence of pH and digestive enzymes. *LWT* 2006; 39: 392-398
- Eskin TA, Lapham LW, Maurissen JPJ, Merigan WH: Acrylamide effects on the macaque visual system. II. Retinogeniculate morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 317-329
- Fang J, Liang CL, Jia XD, Li N: Immunotoxicity of Acrylamide in Female BALB/c Mice. *Biomed Environ Sci* 2014; 27: 401-409
- Feng CH, Lu CY: Modification of major plasma proteins by acrylamide and glycidamide: Preliminary screening by nano liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Analytica chimica Acta* 2011; 684: 80-86
- Fennell TR, Snyder RW, Krol WL, Sumner SCJ: Comparison of the Hemoglobin Adducts Formed by Administration of N-Methylolacrylamide and Acrylamide to Rats. *Toxicol Sci* 2003; 71: 164-175
- Fennell T, Snyder R, Burgess JP, Friedman MA: 2004 Metabolism and hemoglobin adducts of [1,2,3-¹³C₃] acrylamide in humans. Abstract 845. *Toxicologist* 2004 78(1-S): 173-174
- Fennell TR, Sumner SCJ, Snyder RW, Burgess J, Spicer R, Bridson WE et al.: Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicol Sci* 2005; 85: 447-459
- Fennell TR, Sumner SCJ, Snyder RW, Burgess J, Friedman MA: Kinetics of elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans. *Toxicol Sci* 2006; 93: 256-267

- Ferguson SA, Garey J, Smith ME, Twaddle NC, Doerge DR, Paule MG:
Prewaning behaviors, developmental landmarks, and acrylamide and
glycidamide levels after pre- and postnatal acrylamide treatment in rats.
Neurotoxicol Teratol 2010; 32: 373-382
- Ferrari P, Freisling H, Duell EJ, Kaaks R, Lujan-Barroso L, Clavel-Chapelon F
et al.: Challenges in estimating the validity of dietary acrylamide
measurements. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1503–1512
- Field EA, Price CJ, Sleet RB, Marr MC, Schwetz BA, Morrissey RE:
Developmental toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundam
Appl Toxicol* 1990; 14: 502-512
- Fohgelberg P, Rosén J, Hellenäs KE, Abramsson-Zetterberg L: The acrylamide
intake via some common baby food for children in Sweden during their first
year of life—an improved method for analysis of acrylamide. *Food Chem
Toxicol* 2005; 43: 951-959
- FoodDrinkEurope: FoodDrinkEurope Acrylamide Toolbox 2013. 2014
(http://www.fooddrinkeurope.eu/uploads/publications_documents/AcrylamideToolbox_2013.pdf)
- Friedman MA, Dulak LH, Stedham MA: A lifetime oncogenicity study in rats
with acrylamide. *Fundam. Fundam Appl Toxicol* 1995; 27: 95-105
- FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): 24th Australian total diet
study. 2014 (http://www.foodstandards.gov.au/publications/Documents/1778-FSANZ_AustDietStudy-web.pdf)
- Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig-Schippers M, Weyer A, Jetter A, Lazar A et al.:
Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a
test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. *Cancer
Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 266-271
- Fullerton PM, Barnes JM: Peripheral neuropathy in rats produced by
acrylamide. *Br J Ind Med* 1966; 23: 210-221

- Fullerton PM: Electrophysiological and histological observations on peripheral nerves in acrylamide poisoning in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32: 186-192
- Furne JK, Springfield JR, Ho SB, Levitt MD: Simplification of the end-alveolar carbon monoxide technique to assess erythrocyte survival. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 52-57
- Gamboa da Costa G, Churchwell MI, Hamilton LP, Von Tungeln LS, Beland FA, Marques MM et al.: DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 1328-1337
- Gao J, Zhao Y, Zhu F, Ma Y, Li X, Miao H, Wu Y: Dietary exposure of acrylamide from the fifth Chinese Total Diet Study. *Food Chem Toxicol* 2015; 87: 97-102. doi: 10.1016/j.fct.2015.11.013.
- Garabagiu S, Mihailescu G: Simple hemoglobin—gold nanoparticles modified electrode for the amperometric detection of acrylamide. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 2011; 659: 196-200
- Garey J, Ferguson SA, Paule MG: Developmental and behavioral effects of acrylamide in Fischer 344 rats. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 553-563
- Garey J, Paule MG: Effects of chronic low-dose acrylamide exposure on progressive ratio performance in adolescent rats. *Neurotoxicology* 2007; 28: 998-1002
- Garey J, Paule MG: Effects of chronic oral acrylamide exposure on incremental repeated acquisition (learning) task performance in Fischer 344 rats. *Neurotoxicol Teratol* 2010; 32: 220-225
- Garland TO, Patterson MWH: Six cases of acrylamide poisoning. *Br Med J* 1967; 4: 134-138
- Gertz C, Klostermann S: Analysis of acrylamide and mechanisms of its formation in deep-fried products. *Eur J Lipid Sci Technol* 2002; 104: 762-771

- Gertz C, Klostermann S, Kochhar S: Deep frying: the role of water from food being fried and acrylamide formation. *Oléagineux Corps Gras Lipides* 2003; 10: 297-303
- Ghanayem BI, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Snyder R, Fennell TR et al.: Role of CYP2E1 in the epoxidation of acrylamide to glycidamide and formation of DNA and hemoglobin adducts. *Toxicol Sci* 2005a; 88: 311-318
- Ghanayem BI, Witt KL, Kissling GE, Tice RR, Recio L: Absence of acrylamide-induced genotoxicity in CYP2E1-null mice: Evidence consistent with a glycidamide-mediated effect. *Mutat Res* 2005b; 578: 284-297
- Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffler U: Diet-induced obesity in male mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced reproductive toxicity. *Biol Reprod* 2010; 82: 96-104
- Goffeng LO, Heier MS, Kjuus H, Sjöholm H, Sørensen KA, Skaug V: Nerve conduction, visual evoked responses and electroretinography in tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *Neurotoxicol Teratol* 2008a; 30: 186-194
- Goffeng LO, Kjuus H, Heier MS, Alvestrand M, Ulvestad B, Skaug V: Colour vision and light sensitivity in tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *Neurotoxicology* 2008b; 29: 31-39
- Goffeng LO, Alvestrand M, Ulvestad B, Sørensen KA, Skaug V, Kjuus H: Self-reported symptoms and neuropsychological function among tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand J Work Environ Health* 2011; 37: 136-146
- Goldmann T, Perisset A, Bertholet MC, Stadler RH, Petersson EV, Hellenas KE: Impact of extraction conditions on the content of acrylamide in model systems and food. *Food Addit Contam* 2006; 23: 437-445

- Granvogl M, Jezussek M, Koehler P, Schieberle P: Quantitation of 3-aminopropionamide in potatoes—a minor but potent precursor in acrylamide formation. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 4751-4757
- Granvogl M, Schieberle P: Thermally generated 3-aminopropionamide as a transient intermediate in the formation of acrylamide. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 5933-5938
- Granvogl M, Schieberle P: Quantification of 3-aminopropionamide in cocoa, coffee and cereal products. *Eur Food Res Technol* 2007; 225:857-863
- Guo L, Shelton S, Moore M, Manjanatha M: Acrylamide and glycidamide induce cII gene mutations in lung tissue of Big Blue mice. Abstract. *Environ Mol Mutagen* 2009; 50: 570
- Gutierrez-Espeleta GA, Hughes LA, Piegorsch WW, Shelby MD, Generoso WM: Acrylamide: dermal exposure produces genetic damage in male mouse germ cells. *Fundam Appl Toxicol* 1992; 18: 189-192
- Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, Rosén I, Bruze M, Kautiainen A et al.: Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27: 219-226
- Hansen SH, Olsen AK, Søderlund EJ, Brunborg G: In vitro investigations of glycidamide-induced DNA lesions in mouse male germ cells and in mouse and human lymphocytes. *Mutat Res* 2010; 696: 55-61
- Hartmann EC, Boettcher MI, Schettgen T, Fromme H, Drexler H, Angerer J: Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and glycidamide in one study population. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 6061-6068
- Hasegawa K, Miwa S, Tajima T, Tsutsumiuchi K, Taniguchi H, Miwa J: A rapid and inexpensive method to screen for common foods that reduce the action of acrylamide, a harmful substance in food. *Toxicol Lett* 2007; 175: 82-88

Hashimoto K, Sakamoto J, Tanii H: Neurotoxicity of acrylamide and related compounds and their effects on male gonads in mice. *Arch Toxicol* 1981; 47: 179-189

Hashimoto K, Tanii H: Mutagenicity of acrylamide and its analogues in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1985; 158: 129-133

He F, Zhang S, Wang H, Li G, Zhang Z, Li F et al.: Neurological and electroneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 125-129

Health Canada: Health Canada's Revised Exposure Assessment of Acrylamide in Food. 2012 (<http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/acrylamide/rev-eval-exposure-exposition-eng.php>)

Heudorf U, Hartmann E, Angerer J: Acrylamide in children – exposure assessment via urinary acrylamide metabolites as biomarkers. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 135-141

Hirvonen T, Kontto J, Jesti M, Valsta L, Peltonen K, Pietinen P et al.: Dietary acrylamide intake and the risk of cancer among Finnish male smokers. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 2223-2229

Hochstenbach K, van Leeuwen DM, Gmuender H, Gottschalk RW, Løvik M, Granum B et al.: Global gene expression analysis in cord blood reveals gender-specific differences in response to carcinogenic exposure in utero. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1756-1767

Hoenicke K, Gatermann R, Harder W, Hartig L: Analysis of acrylamide in different foodstuffs using liquid chromatography – tandem mass spectrometry and gas chromatography – tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 2004; 520: 207-215

Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA: A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial,

- ovarian, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2304-2313
- Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2008a; 87: 1428-1438
- Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Dietary acrylamide intake is not associated with gastrointestinal cancer risk. *J Nutr* 2008b; 138: 2229-2236
- Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Lung cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. *J Natl Cancer Inst* 2009a; 101: 651-662
- Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Dietary acrylamide intake and brain cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009b; 18: 1663-1666
- Hogervorst JG, Fortner RT, Mucci LA, Tworoger SS, Eliassen AH, Hankinson SE et al.: Associations between dietary acrylamide intake and plasma sex hormone levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 2024-2036
- Hogervorst JGF, de Bruijn-Geraets D, Schouten LJ, van Engeland M, de Kok TCM, Goldbohm RA et al.: Dietary acrylamide intake and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1032-1038
- Hoorn AJW, Custer LL, Myhr BC, Brusick D, Gossen J, Vijg J: Detection of chemical mutagens using Muta® Mouse: a transgenic mouse model. *Mutagenesis* 1993; 8: 7-10
- Hułas-Stasiak M, Dobrowolski P, Tomaszewska E, Kostro K: Maternal acrylamide treatment reduces ovarian follicle number in newborn guinea pig offspring. *Reprod Toxicol* 2013; 42: 125-131
- IARC (International Agency for Research on Cancer): IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 60 Some Industrial

Chemicals. Acrylamide. 1994; 60: 389-433
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol60/mono60-16.pdf>)

ICSC (International Chemical Safety Cards : 国際化学物質安全性カード)－日本語版－ 2013
(<http://www.nihs.go.jp/ICSC/icssc/c/icss0091c.html>)

Igisu H, Goto I, Kawamura Y, Kato M, Izumi K, Kuroiwa Y: Acrylamide encephaloneuropathy due to well water pollution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 581-584

Imai T, Kitahashi T: A 13-week toxicity study of acrylamide administered in drinking water to hamsters. *J Appl Toxicol* 2012; 34: 57-65 doi: 10.1002/jat.2831

IPCS INCHEM: Acrylamide (PIM 652). 1999
(<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm>)

Ishii Y, Matsushita K, Kuroda K, Yokoo Y, Kijima A, Takasu S et al.: Acrylamide induces specific DNA adduct formation and gene mutations in a carcinogenic target site, the mouse lung. *Mutagenesis* 2015; 30: 227-235

Jangir BL, Mahaprabhu R, Rahangadale S, Bhandarkar AG, Kurkure NV: Neurobehavioral alterations and histopathological changes in brain and spinal cord of rats intoxicated with acrylamide. *Toxicol Ind Health* 2013; 1-15

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): JECFA Sixty-fourth meeting. Summary and Conclusions. Acrylamide. JECFA/64/SC 2005

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food contaminants. Sixty-fourth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO Technical Report Series 930. 2006a
(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43258/1/WHO_TRS_930_eng.pdf)

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Safety evaluation of certain contaminants in food. Prepared by the Sixty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

(JECFA). WHO Food Additives Series 55. 2006b
(<https://books.google.co.jp/books?isbn=9251054266>)

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain contaminants in food. Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 959. 2011a
(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44514/1/WHO_TRS_959_eng.pdf)

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Safety evaluation of certain contaminants in food. Prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8. 2011b
(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44520/1/9789241660631_eng.pdf)

Ji K, Kang S, Lee G, Lee S, Jo A, Kwak K et al.: Urinary levels of N-acetyl-S-(2-carbamoyl-ethyl)-cysteine (AAMA), an acrylamide metabolite, in Korean children and their association with food consumption. *Sci Total Environ* 2013; 456-457: 17-23

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

Johansson F, Lundell T, Rydberg P, Erixon K, Jenssen D: Mutagenicity and DNA repair of glycidamide-induced adducts in mammalian cells. *Mutat Res* 2005; 580: 81-89

Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman MA et al.: Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 85: 154-168

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

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

- Kadry AM, Friedman MA, Abdel-Rahman MS: Pharmacokinetics of acrylamide after oral administration in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 1999; 7: 127-133
- Karasek L, Szilagyi S, Wenzl T: Proficiency test on the determination of acrylamide in potato crisps. Final report. JRC Scientific and Technical Reports. EUR 23276 EN-2008. 2008
- Kermani-Alghoraishi M, Anvari M, Talebi AR, Amini-Rad O, Ghahramani R, Miresmaili SM: The effects of acrylamide on sperm parameters and membrane integrity of epididymal spermatozoa in mice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 52-55
- Kesson CM, Baird AW, Lawson DH: Acrylamide poisoning. *Postgrad Med J* 1977 53: 16-17
- Kim SH, Hwang JH, Lee KG: Analysis of acrylamide using gas chromatography – nitrogen phosphorus detector (GC-NPD). *Food Sci Biotechnol* 2011; 20: 835-839
- Kirman CR, Gargas ML, Deskin R, Tonner-Navarro L, Andersen ME: A physiologically based pharmacokinetic model for acrylamide and its metabolite, glycidamide, in the rat. *J Toxicol Environ Health* 2003; 66: 253-274
- Kjuus H, Goffeng LO, Heier MS, Sjöholm H, Øvrebø S, Skaug V et al.: Effects on the peripheral nervous system of tunnel workers exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand J Work Environ Health* 2004; 30: 21-29
- Kligerman AD, Atwater AL, Bryant MF, Erexson GL, Kwanyuen P, Dearfield KL: Cytogenetic studies of ethyl acrylate using C57BL/6 mice. *Mutagenesis* 1991; 6: 137-141
- Knaap AGAC, Kramers PGN, Voogd CE, Bergkamp WGM, Groot MG, Langebroek PG et al.: Mutagenic activity of acrylamide in eukaryotic systems but not in bacteria. *Mutagenesis* 1988; 3: 263-268

- Kopp EK, Dekant W: Toxicokinetics of acrylamide in rats and humans following single oral administration of low doses. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 235: 135-142
- Koyama N, Yasui M, Kimura A, Takami S, Suzuki T, Masumura K et al.: Acrylamide genotoxicity in young versus adult gpt delta male rats. *Mutagenesis* 2011a; 26: 545-549
- Koyama N, Yasui M, Oda Y, Suzuki S, Satoh T, Suzuki T et al.: Genotoxicity of acrylamide in vitro: acrylamide is not metabolically activated in standard in vitro systems. *Environ Mol Mutagen* 2011b; 52: 12-19
- Krebs O, Favor J: Somatic and germ cell mutagenesis in lambda lacZ transgenic mice treated with acrylamide or ethylnitrosourea. *Mutat Res* 1997; 388: 239-248
- Krishna G, Theiss JC: Concurrent analysis of cytogenetic damage in vivo: a multiple endpoint-multiple tissue approach. *Environ Mol Mutagen* 1995; 25: 314-320
- Lähdetie J, Suutari A, Sjöblom T: The spermatid micronucleus test with the dissection technique detects the germ cell mutagenicity of acrylamide in rat meiotic cells. *Mutat Res* 1994; 309: 255-262
- Larsson SC, Åkesson A, Wolk A: Dietary acrylamide intake and prostate cancer risk in a prospective cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009a; 18: 1939-1941
- Larsson SC, Håkansson N, Åkesson A, Wolk A: Long-term dietary acrylamide intake and risk of endometrial cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Int J Cancer* 2009b; 124: 1196-1199
- Larsson SC, Åkesson A, Bergkvist L, Wolk A: Dietary acrylamide intake and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of men. *Eur J Cancer* 2009c; 45: 513-516

- Larsson SC, Åkesson A, Wolk A: Long-term dietary acrylamide intake and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Epidemiol* 2009d; 169: 376-381
- Larsson SC, Åkesson A, Wolk A: Long-term dietary acrylamide intake and risk of epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009e; 18: 994-997
- Latzin JM, Schindler BK, Weiss T, Angerer J, Koch HM: Determination of 2,3-dihydroxypropionamide, an oxidative metabolite of acrylamide, in human urine by gas chromatography coupled with mass spectrometry. *Anal bioanal chem* 2012; 402: 2431-2438
- Levine RA, Smith RE: Sources of variability of acrylamide levels in a cracker model. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 4410-4416
- Lijinsky W, Andrews AW: Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen* 1980; 1: 259-267
- Lin Y, Lagergren J, Lu Y: Dietary acrylamide intake and risk of esophageal cancer in a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 2011; 128: 676-681
- Lucentini L, Ferretti E, Veschetti E, Achene L, Turrio-Baldassarri L, Ottaviani M: Determination of low-level acrylamide in drinking water by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *J AOAC Int* 2009; 92: 263-270
- Lujan-Barroso L, González CA, Slimani N, Obón-Santacana M, Ferrari P, Freisling H et al.: Dietary intake of acrylamide and esophageal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 639-646
- Ma Y, Shi J, Zheng M, Liu J, Tian S, He X et al. : Toxicological effects of acrylamide on the reproductive system of weaning male rats. *Toxicol Ind Health* 2011; 27: 617-627

- Manjanatha MG, Aidoo A, Shelton SD, Bishop ME, McDaniel LP, Lyn-Cook LE et al.: Genotoxicity of acrylamide and its metabolite glycidamide administered in drinking water to male and female Big Blue mice. *Environ Mol Mutagen* 2006; 47: 6-17
- Manjanatha MG, Guo LW, Shelton SD, Doerge DR: Acrylamide-induced carcinogenicity in mouse lung involves mutagenicity: cII gene mutations in the lung of big blue mice exposed to acrylamide and glycidamide for up to 4 weeks. *Environ Mol Mutagen* 2015; doi: 10.1002/em.21939
- Marchetti F, Lowe X, Bishop J, Wyrobek AJ: Induction of chromosomal aberrations in mouse zygotes by acrylamide treatment of male germ cells and their correlation with dominant lethality and heritable translocations. *Environ Mol Mutagen* 1997; 30: 410-417
- Marín JM, Pozo OJ, Sancho JV, Pitarch E, López FJ, Hernández F: Study of different atmospheric-pressure interfaces for LC-MS/MS determination of acrylamide in water at sub-ppb levels. *J Mass Spectrom* 2006; 41: 1041-1048
- Marlowe C, Clark MJ, Mast RW, Friedman MA, Waddell WJ: The distribution of [¹⁴C] acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by whole-body autoradiography. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 86: 457-465
- Maronpot RR, Thoolen RJMM, Hansen B: Two-year carcinogenicity study of acrylamide in Wistar Han rats within utero exposure. *Exp Toxicol Pathol* 2015; 67: 189-195
- Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Schall LC: Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: 1994 follow up. *Occup Environ Med* 1999; 56: 181-190
- Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Kant IJ, Swaen G: Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: Updated follow up. *J Occup Environ Med* 2007; 49: 82-95
- Martins C, Oliveira NG, Pingarilho M, da Costa GG, Martins V, Marques MM et al.: Cytogenic damage induced by acrylamide and glycidamide in mammalian cells: correlation with specific glycidamide-DNA adducts. *Toxicol Sci* 2007; 95: 383-390

- Mastovska K, Lehotay SJ: Rapid sample preparation method for LC-MS/MS or GC-MS analysis of acrylamide in various food matrices. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 7001-7008
- McCullister DD, Oyen F, Rowe VK: Toxicology of acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964; 6: 172-181
- Mei N, Hu J, Churchwell MI, Guo L, Moore MM, Doerge DR et al.: Genotoxic effects of acrylamide and glycidamide in mouse lymphoma cells. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 628-636
- Mei N, McDaniel LP, Dobrovolsky VN, Guo X, Shaddock JG, Mittelstaedt RA et al.: The genotoxicity of acrylamide and glycidamide in Big Blue rats. *Toxicol Sci* 2010; 115: 412-421
- Merck Index: The Merck Index fifteen edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ. 2013
- Mestdagh FJ, Meulenaer BD, Pouche CV, Detavernier C, Cromphout C, Peteghem CV: Influence of oil type on the amounts of acrylamide generated in a model system and in french fries. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 6170-6174
- Mestdagh F, Castelein P, Van Peteghem C, De Meulenaer B: Importance of oil degradation components in the formation of acrylamide in fried foodstuffs. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 6141-6144
- Miller MJ, Carter DE, Sipes IG: Pharmacokinetics of acrylamide in Fischer-334 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 63: 36-44
- Mizukami Y, Kohata K, Yamaguchi Y, Hayashi N, Sawai Y, Chuda Y et al.: Analysis of acrylamide in green tea by gas chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 7370-7377
- Moore MM, Amtower A, Doerr C, Brock KH, Dearfield KL: Mutagenicity and clastogenicity of acrylamide in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ Mutagen* 1987; 9: 261-267

- Motwani HV, Törnqvist M: Quantitative analysis by liquid chromatography—tandem mass spectrometry of glycidamide using the cob(D)alamin trapping method: Validation and application to in vitro metabolism of acrylamide. *J Chromatogr* 2011; 1218: 4389-4394
- Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K: Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: Absence of an association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 88: 84-89
- Mucci LA, Lindblad P, Steineck G, Adami HO: Dietary acrylamide and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 2004; 109: 774-776
- Mucci LA, Sandin S, Bälter K, Adami HO, Magnusson C, Weiderpass E: Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women. *JAMA* 2005; 293: 1326-1327
- Mucci LA, Adami HO, Wolk A: Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women. *Int J Cancer* 2006; 118: 169-173
- Müller W, Engelhart G, Herbold B, Jäckh R, Jung R: Evaluation of mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 33-36
- Mulloy KB: Two case reports of neurological disease in coal mine preparation plant workers. *Am J Ind Med* 1996; 30: 56-61
- Mustafa HN: Effect of acrylamide on testis of albino rats. Ultrastructure and DNA cytometry study. *Saudi Med J* 2012; 33: 722-731
- Myers JE, Macun I: Acrylamide neuropathy in a south african factory: an epidemiologic investigation. *Am J Ind Med* 1991; 19: 487-493
- Neafsey P, Ginsberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B: Genetic polymorphism in CYP2E1: population distribution of CYP2E1 activity. *J Toxicol Environ Health* 2009; 12: 362-388

Neuhäuser-Klaus A, Schmahl W: Mutagenic and teratogenic effects of acrylamide in the mammalian spot test. *Mutat Res* 1989; 226: 157-162

NFA (National Food Administration): Acrylamide is formed during the preparation of food and occurs in many foodstuffs. 2002

NITE (独立行政法人 製品評価技術基盤機構): 化学物質の初期リスク評価書. アクリルアミド. Ver.1.0, No.35 2007
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/data/pdf/risk/pdf_hyoukasyo/002riskdoc.pdf)

Nixon BJ, Stanger SJ, Nixon B, Roman SD: Chronic exposure to acrylamide induces DNA damage in male germ cells of mice. *Toxicol Sci* 2012; 129: 135-145

Nixon BJ, Stanger SJ, Nixon B, Roman SD: Erratum. Chronic exposure to acrylamide induces DNA damage in male germ cells of mice. *Toxicol Sci* 2013; 132: 250

Nixon BJ, Katen AL, Stanger SJ, Schjenken JR, Nixon B, Roman SD: Mouse spermatocytes express CYP2E1 and respond to acrylamide exposure. *PLoS ONE* 9(5): e94904. doi:10.1371/journal.pone.0094904 2014

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acrylamide (CAS No. 79-06-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed and drinking water studies). NTP TR 575. NIH Publication No. 12-5917. 2012
(http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr575_508.pdf)

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of glycidamide (CAS No. 5694-00-8) in F344/N Nctr rats and B6C3F1/Nctr mice (drinking water studies). NTP TR 588. 2014
(http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr588_508.pdf)

NTP-CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction): NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental

Effects of Acrylamide. NIH Publication No. 05-4472. 2005

(https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/acrylamide/acrylamide_monograph.pdf)

Nurullahoglu-Atalik E, Okudan N, Belviranlı M, Esen H, Yener Y, Celik I:
Responses of acrylamide-treated rat bladders. Bratisl Lek Listy 2013; 114: 7-11

Obón-Santacana M, Slimani N, Lujan-Barroso L, Travier N, Hallmans G, Freisling H et al.: Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *An Oncol* 2013; 24: 2645-2651

Ogawa B, Ohishi T, Wang L, Takahashi M, Taniai E, Hayashi H et al.: Disruptive neuronal development by acrylamide in the hippocampal dentate hilus after developmental exposure in rats. *Arch Toxicol* 2011; 85: 987-994

Ogawa B, Wang L, Ohishi T, Taniai E, Akane H, Suzuki K et al.: Reversible aberration of neurogenesis targeting late-stage progenitor cells in the hippocampal dentate gyrus of rat offspring after maternal exposure to acrylamide. *Arch Toxicol* 2012; 86: 779-790

Olesen PT, Olsen A, Frandsen H, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A: Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish Diet, Cancer and Health Study. *Int J Cancer* 2008; 122: 2094-2100

Oliveira NG, Pingarilho M, Martins C, Fernandes AS, Vaz S, Martins V et al.: Cytotoxicity and chromosomal aberrations induced by acrylamide in V79 cells: Role of glutathione modulators. *Mutat Res* 2009; 676: 87-92

Pacchierotti F, Tiveron C, Archivio MD, Bassani B, Cordelli E, Leter G et al.: Acrylamide-induced chromosomal damage in male mouse germ cells detected by cytogenetic analysis of one-cell zygotes. *Mutat Res* 1994; 309: 273-284

Park J, Kamendulis LM, Friedman MA, Klaunig JE: Acrylamide-induced cellular transformation. *Toxicol Sci* 2002; 65: 177-183

- Paulsson B, Grawé J, Törnqvist M: Hemoglobin adducts and micronucleus frequencies in mouse and rat after acrylamide or N-methylolacrylamide treatment. *Mutat Res* 2002; 516: 101-111
- Pedersen GS, Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Dietary acrylamide intake and estrogen and progesterone receptor-defined postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 199-210
- Pedersen M, von Stedingk H, Botsivali M, Agramunt S, Alexander J, Brunborg G et al.: Birth weight, head circumference, and prenatal exposure to acrylamide from maternal diet: the European prospective mother-child study (NewGeneris). *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1739-1745
- Pelucchi C, Franceschi S, Levi F, Trichopoulos D, Bosetti C, Negri E et al.: Fried potatoes and human cancer. *Int J Cancer* 2003; 105: 558-560
- Pelucchi C, Vecchia CL, Franceschi S, Levi F: Fried Potatoes and Human Cancer. *Int J Cancer* 2004; 108: 636-637
- Pelucchi C, Galeone C, Levi F, Negri E, Franceschi S, Talamini R et al.: Dietary acrylamide and human cancer. *Int J Cancer* 2006; 118: 467-471
- Pelucchi C, Galeone C, Dal Maso L, Talamini R, Montella M, Ramazzotti V et al.: Dietary acrylamide and renal cell cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1376-1377
- Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, Negri E, Polesel J, Serraino D et al.: Dietary acrylamide and pancreatic cancer risk in an Italian case-control study. *An Oncol* 2011a; 22: 1910-1915
- Pelucchi C, La Vecchia C, Bosetti C, Boyle P, Boffetta P: Exposure to acrylamide and human cancer – a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *An Oncol* 2011b; 22: 1487-1499
- Perez Locas C, Yaylayan VA: Further insight into thermally and pH-induced generation of acrylamide from glucose/asparagine model systems. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 6069-6074

- Petersson EV, Rosén J, Turner C, Danielsson R, Hellenäs KE: Critical factors and pitfalls affecting the extraction of acrylamide from foods: an optimisation study. *Analytica Chimica Acta* 2006; 557: 287-295
- Pingarilho M, Oliveira NG, Martins C, Gomes BC, Fernandes AS, Martins V et al.: Induction of sister chromatid exchange by acrylamide and glycidamide in human lymphocytes: Role of polymorphisms in detoxification and DNA-repair genes in the genotoxicity of glycidamide. *Mutat Res* 2013; 752: 1-7
- Quan Y, Chen M, Zhan Y, Zhang G: Development of an enhanced chemiluminescence ELISA for the rapid detection of acrylamide in food products. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 6895-6899
- Raju J, Roberts J, Sondagar C, Kapal K, Aziz SA, Caldwell D et al.: Negligible colon cancer risk from food-borne acrylamide exposure in male F344 rats and nude (nu/nu) mice-bearing human colon tumor xenografts. *PLoS ONE* 8(9): e73916. doi:10.1371/journal.pone.0073916 2013
- Rawi SM, Marie MAS, Fahmy SR, EL-Abied SA: Hazardous effects of acrylamide on immature male and female rats. *Afr J Pharm Pharmacol* 2012; 6: 1367-1386
- Recio L, Hobbs C, Caspary W, Witt KL: Dose-response assessment of four genotoxic chemicals in a combined mouse and rat micronucleus (MN) and comet assay protocol. *J Toxicol Sci* 2010; 35: 149-162
- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu): Risk assessment of the dietary exposure to contaminants and pesticide residues in young children in the Netherlands. RIVM report 350070002/2009. 2009 (<http://www.voedingscentrum.nl/assets/uploads/documents/risk%20assessment%20children.pdf>)
- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu): The intake of acrylamide, nitrate and ochratoxin A in people aged 7 to 69 living in the Netherlands. RIVM Letter report 2014-0002. 2014 (http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:261750&type=org&disposition=inline&ns_nc=1)

- Rosén J, Hellenäs KE: Analysis of acrylamide in cooked foods by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analyst* 2002; 127: 880-882
- Rüdiger W: Acrylamide in heated potato products—analytics and formation routes. *Eur J Lipid Sci Technol* 2004; 106: 786-792
- Rufián-Henares JA, Morales FJ: Determination of acrylamide in potato chips by a reverse-phase LC-MS method based on a stable isotope dilution assay. *Food Chem* 2006; 97: 555-562
- Russell LB, Hunsicker PR, Cacheiro NLA, Generoso WM: Induction of specific-locus mutations in male germ cells of the mouse by acrylamide monomer. *Mutat Res* 1991; 262: 101-107
- Russo A, Gabbani G, Simoncini B: Weak genotoxicity of acrylamide on premeiotic and somatic cells of the mouse. *Mutat Res* 1994; 309: 263-272
- Rydberg P, Eriksson S, Tareke E, Karlsson P, Ehrenberg L, Törnqvist M: Investigations of factors that influence the acrylamide content of heated foodstuffs. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 7012-7018
- Sakamoto J, Hashimoto K: Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice—effects on fertility and sperm morphology. *Arch Toxicol* 1986; 59: 201-205
- Sánchez J, Cabrer JM, Rosselló CA, Palou A, Picó C: Formation of hemoglobin adducts of acrylamide after its ingestion in rats is dependent on age and sex. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 5096-5101
- Schettgen T, Kütting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H et al.: Trans-placental exposure of neonates to acrylamide—a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 213-216
- Schouten LJ, Hogervorst JGF, Konings EJM, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Dietary acrylamide intake and the risk of head-neck and thyroid cancers:

- results from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 873-884
- Schulz MR, Hertz-Picciotto I, Van Wijngaarden E, Hernandez JC: Dose-response relation between acrylamide and pancreatic cancer. *Occup Environ Med* 2001; 58: 609
- Seale SM, Feng Q, Agarwal AK, El-Alfy AT: Neurobehavioral and transcriptional effects of acrylamide in juvenile rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 101: 77-84
- Sega GA, Generoso EE: Measurement of DNA breakage in specific germ-cell stages of male mice exposed to acrylamide, using an alkaline-elution procedure. *Mutat Res* 1990; 242: 79-87
- Sega GA, Generoso EE, Brimer PA: Acrylamide exposure induces a delayed unscheduled DNA synthesis in germ cells of male mice that is correlated with the temporal pattern of adduct formation in testis DNA. *Environ Mol Mutagen* 1990; 16: 137-142
- Segerbäck D, Calleman CJ, Schroeder JL, Costa LG, Faustman EM: Formation of N-7- (2-carbamoyl-2-hydroxyethyl) guanine in DNA of the mouse and the rat following intraperitoneal administration of [¹⁴C] acrylamide. *Carcinogenesis* 1995; 16: 1161-1165
- Shelby MD, Cain KT, Cornett CV, Generoso WM: Acrylamide: induction of heritable translocations in male mice. *Environ Mutagen* 1987; 9: 363-368
- Shiraishi Y: Chromosome aberrations induced by monomeric acrylamide in bone marrow and germ cells of mice. *Mutat Res* 1978; 57: 313-324
- Smith MK, Zenick H, Preston RJ, George EL, Long RE: Dominant lethal effects of subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat. *Mutat Res* 1986; 173: 273-277
- Sobel W, Bond GG, Parsons TW, Brenner FE: Acrylamide cohort mortality study. *Br J Ind Med* 1986; 43: 785-788

- Solomon JJ, Fedyk J, Mukai F, Segal A: Direct alkylation of 2'-deoxynucleosides and DNA following in vitro reaction with acrylamide. *Cancer Res* 1985; 45: 3465-3470
- Sörgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M, Hofmann A, Illauer M, Skott A et al.: Acrylamide: increased concentrations in homemade food and first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental and Breast milk transfer in humans. *Chemotherapy* 2002; 48: 267-274
- Stølevik SB, Nygaard UC, Namork E, Haugen M, Kvalem HE, Meltzer HM et al.: Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins is associated with increased risk of wheeze and infections in infants. *Food Chem Toxicol* 2011; 49: 1843-1848
- Sublet VH, Zenick H, Smith MK: Factors associated with reduced fertility and implantation rates in females mated to acrylamide-treated rats. *Toxicology* 1989; 55: 53-67
- Sumner SCJ, MacNeela JP, Fennell TR: Characterization and quantitation of urinary metabolites of [1,2,3-¹³C] acrylamide in rats and mice using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 1992; 5: 81-89
- Sumner SCJ, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzalez F, Ghanayem BI: Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chem Res Toxicol* 1999; 12: 1110-1116
- Sumner SCJ, Williams CC, Snyder RW, Krol WL, Asgharian B, Fennell TR: Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicol Sci* 2003; 75: 260-270
- Swaen GMH, Haidar S, Burns CJ, Bodner K, Parsons T, Collins JJ et al.: Mortality study update of acrylamide workers. *Occup Environ Med* 2007; 64: 396-401

- Sweeney LM, Kirman CR, Gargas ML, Carson ML, Tardiff RG: Development of a physiologically-based toxicokinetic model of acrylamide and glycidamide in rats and humans. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 668-685
- Takahashi M, Ohara T, Hashimoto K: Electrophysiological study of nerve injuries in workers handling acrylamide. *Int Arch Arbeitsmed* 1971; 28: 1-11
- Takahashi M, Shibutani M, Inoue K, Fujimoto H, Hirose M, Nishikawa A: Pathological assessment of the nervous and male reproductive systems of rat offspring exposed maternally to acrylamide during the gestation and lactation periods — a preliminary study. *J Toxicol Sci* 2008; 33: 11-24
- Takahashi M, Shibutani M, Nakahigashi J, Sakaguchi N, Inoue K, Morikawa T et al.: Limited lactational transfer of acrylamide to rat offspring on maternal oral administration during the gestation and lactation periods. *Arch Toxicol* 2009; 83: 785-793
- Takahashi M, Inoue K, Koyama N, Yoshida M, Irie K, Morikawa T et al.: Life stage-related differences in susceptibility to acrylamide-induced neural and testicular toxicity. *Arch Toxicol* 2011; 85: 1109-1120
- Takami S, Imai T, Cho YM, Ogawa K, Hirose M, Nishikawa A: Juvenile rats do not exhibit elevated sensitivity to acrylamide toxicity after oral administration for 12 weeks. *J Appl Toxicol* 2012; 32: 959-967
- Tardiff RG, Gargas ML, Kirman CR, Carson ML, Sweeney LM: Estimation of safe dietary intake levels of acrylamide for humans. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 658-667
- Tilson HA, Cabe PA: The effects of acrylamide given acutely or in repeated doses on fore- and hindlimb function of rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 47: 253-260
- Tripathy NK, Patnaik KK, Nabi MJ: Acrylamide is genotoxic to the somatic and germ cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 1991; 259: 21-27

- Tsuda H, Shimizu CS, Taketomi MK, Hasegawa M, Hamada A, Kawata KM et al.: Acrylamide: induction of DNA damage, chromosome aberrations and cell transformation without gene mutations. *Mutagenesis* 1993; 8: 23-29
- Tsukakoshi Y, Ono H, Kibune N, Isagawa S, Yamazaki K, Watai M et al.: Monitoring of acrylamide concentrations in potato chips in Japan between 2006 and 2012. *Food Addit Contam* 2012; 29: 1212-1218
- Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Fisher LC, Johnson KA, Strother DE et al.: Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water. *Reprod Toxicol* 2000a; 14: 385-401
- Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Ross WP, Friedman MA: Relationship between acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats. *Reprod Toxicol* 2000b; 14: 147-157
- Vesper HW, Slimani N, Hallmans G, Tjønneland A, Agudo A, Benetou V et al.: Cross-sectional study on acrylamide hemoglobin adducts in subpopulations from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 6046-6053
- Vikström AC, Eriksson S, Paulsson B, Karlsson P, Athanassiadis I, Törnqvist M: Internal doses of acrylamide and glycidamide in mice fed diets with low acrylamide contents. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 974-980
- Vikström AC, Abramsson-Zetterberg L, Naruszewicz M, Athanassiadis I, Granath FN, Törnqvist MA: In vivo doses of acrylamide and glycidamide in humans after intake of acrylamide-rich food. *Toxicol Sci* 2011; 119: 41-49
- Vikström AC, Warholm M, Paulsson B, Axmon A, Wirfält E, Törnqvist M: Hemoglobin adducts as a measure of variations in exposure to acrylamide in food and comparison to questionnaire data. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: 2531-2539

- von Stedingk H, Vikström AC, Rydberg P, Pedersen M, Nielsen JKS, Segerbäck D et al.: Analysis of hemoglobin adducts from acrylamide, glycidamide, and ethylene oxide in paired mother/cord blood samples from Denmark. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 1957-1965
- Von Tungeln LS, Churchwell MI, Doerge DR, Shaddock JG, McGarrity LJ, Heflich RH et al.: DNA adduct formation and induction of micronuclei and mutations in B6C3F1/Tk mice treated neonatally with acrylamide or glycidamide. *Int J Cancer* 2009; 124: 2006-2015
- Von Tungeln LS, Doerge DR, da Costa GG, Matilde Marques M, Witt WM, Koturbash I et al.: Tumorigenicity of acrylamide and its metabolite glycidamide in the neonatal mouse bioassay. *Int J Cancer* 2012; 131: 2008-2015
- Walker K, Hattis D, Russ A, Sonawane B, Ginsberg G: Approaches to acrylamide physiologically based toxicokinetic modeling for exploring child-adult dosimetry differences. *J Toxicol Environ Health* 2007; 70: 2033-2055
- Wang H, Huang P, Lie T, Li J, Hutz RJ, Li K et al.: Reproductive toxicity of acrylamide-treated male rats. *Reprod Toxicol* 2010; 29: 225-230
- Wang RS, McDaniel LP, Manjanatha MG, Shelton SD, Doerge DR, Mei N: Mutagenicity of acrylamide and glycidamide in the testes of Big Blue mice. *Toxicol Sci* 2010; 117: 72-80
- Warr TJ, Parry JM, Callander RD, Ashby J: Methyl vinyl sulphone: A new class of Michael-type genotoxin. *Mutat Res* 1990; 245: 191-199
- Wenzl T, de la Calle MB, Anklam E: Analytical methods for the determination of acrylamide in food products: a review. *Food Addit Contam* 2003; 20: 885-902
- Wenzl T, Karasel L, Rosen J, Hellenæs KE, Crews C, Castle L et al.: Collaborative trial validation study of two methods, one based on high performance liquid chromatography—tandem mass spectrometry and on gas chromatography—mass spectrometry for the determination of acrylamide in bakery and potato products. *J Chromatogr A* 2006; 1132: 211-218

- Wenzl T, Lachenmeier DW, Gökmen V: Analysis of heat-induced contaminants (acrylamide, chloropropanols and furan) in carbohydrate-rich food. *Anal Bioanal Chem* 2007; 389: 119-137
- Wenzl T, Szilagyí S, Rosén J, Karasek L: Validation by collaborative trial of an isotope dilution liquid chromatographic tandem mass spectrometric method to determine the content of acrylamide in roasted coffee. *Food Addit Contam* 2009; 26:1146-1152
- WHO (World Health Organization): Guidelines for Drinking-Water Quality. 2nd edition. Volume 2. Health criteria and other supporting information. 1996; ISBN 92 4 154480 5
(http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html)
- WHO (World Health Organization): Acrylamide in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2011; WHO/SDE/WSH/03.04/71/Rev/1
(http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/acrylamide/en/)
- Wilson KM, Bälter K, Adami HO, Grönberg H, Vikström AC, Paulsson B et al.: Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the cancer of the prostate in Sweden study. *Int J Cancer* 2009a; 124: 2384-2390
- Wilson KM, Mucci LA, Cho E, Hunter DJ, Chen WY, Willett WC: Dietary acrylamide intake and risk of premenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 2009b; 169: 954-961
- Wilson KM, Vesper HW, Tocco P, Sampson L, Rosén J, Hellenäs KE et al.: Validation of a food frequency questionnaire measurement of dietary acrylamide intake using hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide. *Cancer Causes Control* 2009c; 20: 269-278
- Wilson KM, Mucci LA, Rosner BA, Willett WC: A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2503-2515

- Wilson KM, Giovannucci E, Stampfer MJ, Mucci LA: Dietary acrylamide and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 479-487
- Wise LD, Gordon LR, Soper KA, Duchai DM, Morrissey RE: Developmental neurotoxicity evaluation of acrylamide in sprague-dawley rats. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17: 189-198
- Working PK, Bentley KS, Hurtt ME, Mohr KL: Dominant lethal assay of acrylonitrile and acrylamide in the male rat. *Abstract. Environ Mutagen* 1987; 9: 115
- Xiao Y, Tates AD: Increased frequencies of micronuclei in early spermatids of rats following exposure of young primary spermatocytes to acrylamide. *Mutat Res* 1994; 309: 245-254
- Xie J, Terry KL, Poole EM, Wilson KM, Rosner BA, Willett WC et al.: Acrylamide hemoglobin adduct levels and ovarian cancer risk: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 653-660
- Yamazaki K, Isagawa S, Kibune N, Urushiyama T: A method for the determination of acrylamide in a broad variety of processed foods by GC-MS using xanthidrol derivatization. *Food Addit Contam* 2012; 29: 705-715
- Yasuhara A, Tanaka Y, Hengel M, Shibamoto T: Gas chromatographic investigation of acrylamide formation in browning model systems. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 3999-4003
- Yener Y, Dikmenli M: Increased micronucleus frequency in rat bone marrow after acrylamide treatment. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 2120-2123
- Yener Y: Effects of long term low dose acrylamide exposure on rat bone marrow polychromatic erythrocytes. *Biotech Histochem* 2013; 88: 356-360
- Yener Y, Kalipci E, Oztas H, Aydin AD, Yildiz H: Possible neoplastic effects of acrylamide on rat exocrine pancreas. *Biotech Histochem* 2013; 88: 47-53

- Young JF, Luecke RH, Doerge DR: Physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for acrylamide and its metabolites in mice, rats, and humans. *Chem Res Toxicol* 2007; 20: 388-399
- Zamora R, Delgado RM, Hidalgo FJ: Model reactions of acrylamide with selected amino compounds. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 1708-1713
- Zangrando R, Gambaro A, De Pieri S, Gabrieli J, Barbaro E, Barbante C et al.: Acrylamide determination in atmospheric particulate matter by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Int J Environ Anal Chem* 2012; 92: 1150-1160
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W: Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen* 1987; 9: 1-109
- Zeiger E, Recio L, Fennell TR, Haseman JK, Snyder RW, Friedman M: Investigation of the low-dose response in the in vivo induction of micronuclei and adducts by acrylamide. *Toxicol Sci* 2009; 107: 247-257
- Zenick H, Hope E, Smith MK: Reproductive toxicity associated with acrylamide treatment in male and female rats. *J Toxicol Environ Health* 1986; 17: 457-472
- Zhang Y, Zhang G, Zhang Y: Occurrence and analytical methods of acrylamide in heat-treated foods: Review and recent developments. *J Chromatogr A* 2005; 1075: 1-21
- Zhang Y, Dong Y, Ren Y, Zhang Y: Rapid determination of acrylamide contaminant in conventional fried foods by gas chromatography with electron capture detector. *J Chromatogr A* 2006; 1116: 209-216
- Zhang Y, Jiao J, Cai Z, Zhang Y, Ren Y: An improved method validation for rapid determination of acrylamide in foods by ultra-performance liquid chromatography combined with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2007; 1142:194-198

Zhang Y, Ren YP, Zhang Y: New research developments on acrylamide: analytical chemistry, formation mechanism, and mitigation recipes. Chem Rev 2009; 109: 4375-4397

環境省：平成 17 年度要調査項目等測定結果 (1) (2)。2005
(<http://www.env.go.jp/water/chosa/>)

環境省：化学物質と環境。平成 22 年度化学物質分析法開発調査報告書。環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課 2011; 289-303 (http://db-out.nies.go.jp/emdb/pdfs/kurohon/2010/adoc2010_v2.pdf)

環境省：平成 24 年度版：化学物質と環境【詳細版】（平成 23 年度版：化学物質環境実態調査 調査結果報告書）。環境省環境保健部環境安全課 2013; 41-42
(<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/2012/shosai.html>)

厚生労働省：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 4 月）。2003
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/ken05.pdf>)

厚生労働省：食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について。2014 (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenu/0000065817.pdf>)

厚生労働省：水道水質基準について。2015a
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/kijunchi.html>)

厚生労働省：平成 26 年度水道水及び水道用薬品等に関する調査業務報告書。2015b (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000092639.pdf>)

国立医薬品食品衛生研究所：食品中のアクリルアミド分析結果。2002
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/11/tp1101-1a.html>)

国立環境研究所：平成 27 年度食品健康影響評価技術研究「食品由来のアクリルアミド摂取量の推定に関する研究」中間報告書。平成 28 年 1 月。国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク研究センター 2015

(<https://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920151507>)

食品総合研究所（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所）：家庭調理で実際に生成するアクリルアミドーフライドポテトとトーストにおける濃度頻度分布－。2013

(http://www.naro.affrc.go.jp/nfri/seikatenji/files/2013_p32.pdf)

高橋美津子，岡田展広，山本貴之，加藤正俊，本庄勉，堤内要，他：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演要旨集 2010; 99: 32

(<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201002260531077487>)

高橋美津子，境雅寿，加藤正俊，本庄勉，堤内要，古賀秀徳，他：食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集 2012; 103: 84

(<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201202255373163142>)

内閣府食品安全委員会：ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁(BVL)、第8訂アクリルアミド含量シグナル値を公表。食品安全関係情報 2010. 11.18

(<http://www.fsc.go.jp/fsciis/foodSafetyMaterial/show/syu03250010316>)

内閣府食品安全委員会：加工食品中のアクリルアミドについて。ファクトシート。2013

(<http://www.fsc.go.jp/topics/acrylamide-food170620.pdf>)

内閣府食品安全委員会：添加物評価書 *Aspergillus oryzae* NZYM-SP 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ。2015a

(<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20141017263>)

内閣府食品安全委員会：食品の安全性に関する用語集(第5版)。2015b

(http://www.fsc.go.jp/yougoshu/yougoshu_fsc_5_201504.pdf)

日本水道協会：上水試験方法（2011年版）、IV. 有機物編。アクリルアミド。2011; 192-196

農林水産省：食品の安全性及び機能性に関する総合研究－安全性－。農林水産省農
林水産技術会議事務局 2008；:445: 164-174

(<http://agriknowledge.affrc.go.jp/RN/2039014628.pdf>)

農林水産省：有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 15～22 年度）。 2012

(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/survei/pdf/chem_15-22.pdf)

農林水産省：食品中のアクリルアミドを低減するための指針（第 1 版）。 2013

(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylamide_full.pdf)

農林水産省：有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 23～24 年度）。 2014

(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/survei/pdf/chem_23-24_.pdf)

農林水産省：食品安全に関するリスクプロファイルシート（化学物質）。アクリルア
ミド。 2015a

(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/150202_aa.pdf)

農林水産省：食品中のアクリルアミドに関する情報、詳細編、アクリルアミドの食
品からの発見の経緯 ～アクリルアミド問題の背景について～。 2015b

(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/about/keii.html)

農林水産省：食品中のアクリルアミドに関する情報、詳細編、食品中のアクリルア
ミドができる仕組み。 2015c

(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/about/sikumi.html)

農林水産省：食品中のアクリルアミドに関する情報、詳細編、アクリルアミドに関
する情報提供、食品関連事業者を対象とした加工食品及び調理食品中のアクリル
アミド低減のための研究会、資料 1。 2015d

(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/nousui/info/pdf/150619_shiryou1.pdf)

農林水産省：食品中のアクリルアミドに関する情報、アクリルアミドとは何か。
2015e (http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_kiso/about.html)

農林水産省：レギュラトリーサイエンスに属する研究、「レギュラトリーサイエンス新技術開発事業」の研究成果報告会の資料、(3) 高温加熱により生成する有害化学物質を低減した調理法の評価・検証、小野上席研究員資料。2015f
(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/regulatory_science/27hokoku.html)

広瀬明彦：食品健康影響評価技術研究、用量反応性評価におけるベンチマークドーズ法の適用に関する研究（平成 22 年度～平成 24 年度）。2013
(<http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920121007>)

米谷民雄：加工食品中のアクリルアミドの測定・分析及びリスク評価等に関する研究、平成 14 年度総括・分担研究報告書、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業。2003

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

野菜茶業研究所（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 野菜茶業研究所）：炒麦に含まれるアクリルアミド—実態把握と保存による変化—。2014
(http://www.naro.affrc.go.jp/nfri/seikatenji/files/2014_p48.pdf)

吉田充，小野裕嗣，亀山眞由美，忠田吉弘，箭田浩士，小林秀誉，他：日本で市販されている加工食品中のアクリルアミドの分析。日本食品科学工学会誌 2002; 49: 822-825 (https://www.jstage.jst.go.jp/article/nskkk1995/49/12/49_12_822/_pdf)

吉田充，三好恵子，堀端薫，水上裕造，竹中真紀子，安井明美：日本における炊飯米由来のアクリルアミド摂取量評価。日本食品科学工学会誌 2011; 58: 525-530
(https://www.jstage.jst.go.jp/article/nskkk/58/11/58_11_525/_pdf)

吉田充：国立環境研究所 平成 27 年度食品健康影響評価技術研究「食品由来のアクリルアミド摂取量の推定に関する研究」中間報告書— 添付資料 1 家庭調理における炒めじゃがいも及びたまねぎのアクリルアミド濃度調査 2015