

「食品健康影響評価(自ら評価)を行う  
ためのアクリルアミドに関する情報収集と分析」  
調査概要

2013年3月15日

株式会社三菱化学テクノロジー

## 検討委員会名簿

氏 名	所 属
今井 俊夫	国立がん研究センター研究所 動物実験支援施設長
武林 亨	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学 教授
西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長
広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究 センター 総合評価研究室長
吉田 充	農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所 食品分析研究領域長

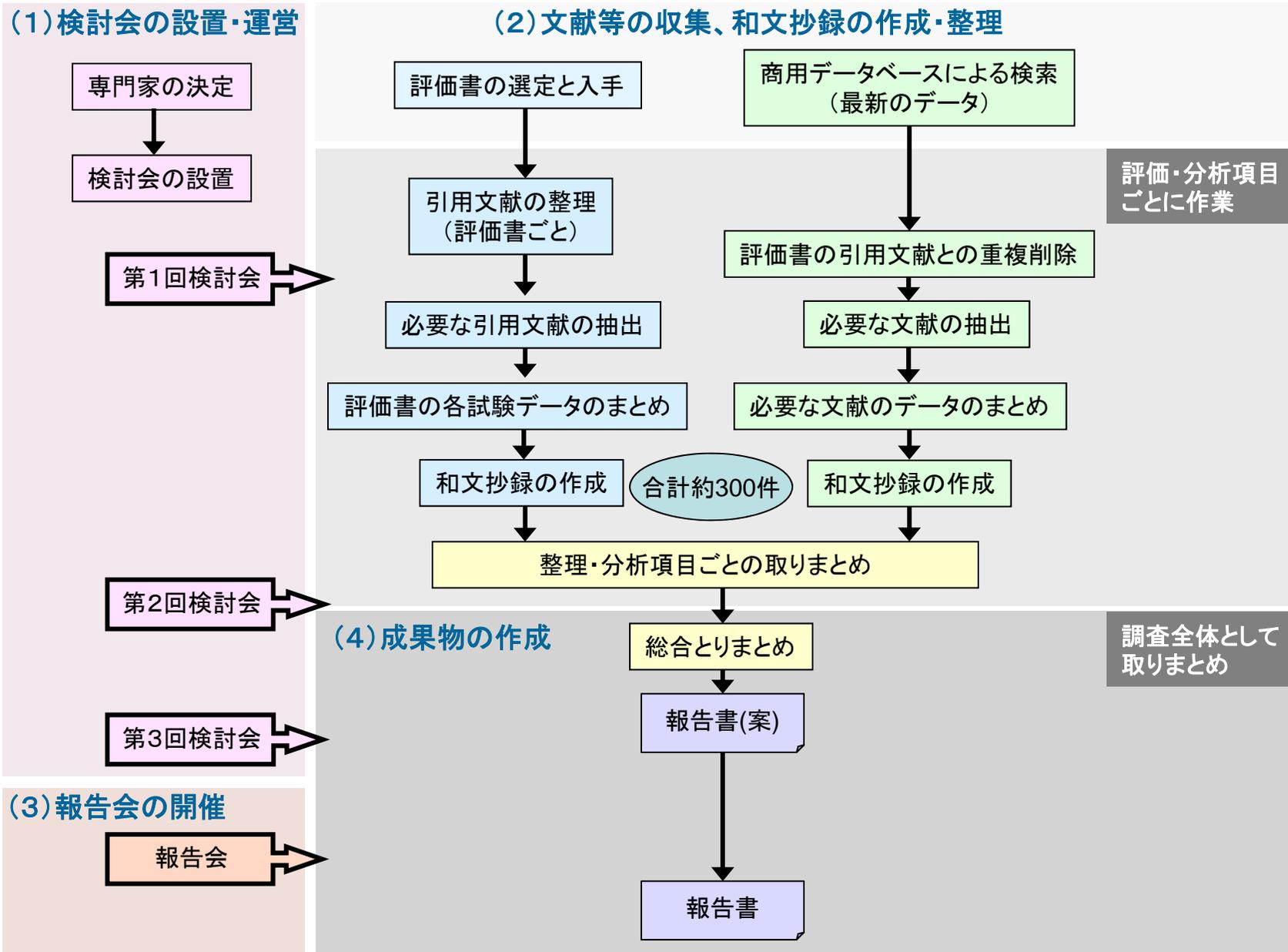
(50音順, 敬称略)

## 調査検討会検討事項

検討会	検討事項
第一回検討会	<ul style="list-style-type: none"> <li>・実施計画説明</li> <li>・文献等の収集・整理方法案</li> <li>・国際機関等の評価書情報案</li> <li>・科学的知見の取りまとめ方針案</li> </ul>
第二回検討会	<ul style="list-style-type: none"> <li>・実施計画修正</li> <li>・国際機関等の評価書情報案修正</li> <li>・引用文献収集結果報告</li> <li>・文献検索結果報告</li> <li>・取りまとめ対象文献案報告</li> <li>・和文抄録対象案報告</li> <li>・整理・分析項目ごとの取りまとめ案報告</li> </ul>
第三回検討会	<ul style="list-style-type: none"> <li>・文献等の選定結果修正</li> <li>・取りまとめ案報告</li> <li>・和文抄録報告</li> </ul>

アクリルアミドに関する食品健康影響評価(自ら評価)を行うに当たり、参考となる国際機関・諸外国のリスク評価書の翻訳・整理・分析を行うとともに、最新の文献等の収集及び既存の情報を含めたりスク評価に必要な情報について整理・分析を行う

# 調査全体のフロー



## 情報の整理・分析項目

整理・分析項目	整理・分析項目(試験項目等)、及び注意点(*)
(ア) 一般情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>・存在形態</li> <li>・物理化学的性質</li> <li>・主たる用途</li> <li>・環境中の挙動</li> <li>・使用実績</li> <li>・現行規制</li> <li>・食品、飲料水等からの検出状況</li> <li>・曝露状況(食品由来/由来以外、一日推定摂取量等)</li> <li>・測定方法と検出限界値</li> </ul>
(イ) 代謝 (生体内運命)	<p>ヒト又は実験動物がアクリルアミドに曝露された際の代謝等の体内運命</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・吸収</li> <li>・分布・蓄積</li> <li>・代謝</li> <li>・排泄</li> <li>・毒性発現メカニズム</li> </ul> <p>* 吸収及び分布・蓄積については、経口(曝露)投与の知見を中心に                      * 曝露(投与)経路及び投与量(体重当たり摂取量)が分かるように</p>
(ウ) 疫学調査 及び中毒事例 (ヒトへの影響)	<p>ヒトがアクリルアミドに曝露された際の健康影響</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・急性毒性</li> <li>・慢性毒性、発がん性</li> <li>・次世代影響(特に、胎児、乳幼児への影響等)</li> </ul> <p>* 経口曝露の知見を中心に、曝露経路及び曝露量(体重当たり摂取量)が分かるように                      * 吸入曝露等についても広く整理</p>
(エ) 実験動物 に対する毒性	<p>動物を用いた各種毒性試験等の毒性情報</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・急性毒性試験</li> <li>・反復投与毒性試験</li> <li>・生殖・発生毒性試験</li> <li>・遺伝毒性試験</li> <li>・発がん性試験</li> <li>・神経毒性試験</li> <li>・免疫毒性試験</li> <li>・その他</li> </ul> <p>* 経口摂取に関する知見について、投与量が分かるように                      * 飲水投与試験の場合は、飲水中濃度(ppm、mg/L等)を体重当たり摂取量(mg/kg 体重/日)に換算して併記                      * 該当する毒性試験がない場合には、その旨記載</p>
(オ) 国際機関 等の評価と その根拠	<p>耐容摂取量等の設定の有無とその科学的な根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・国際機関(FAO/WHO合同食品添加物専門家会合(JECFA))</li> <li>・WHO(飲料水水質ガイドライン、IARC)等)</li> <li>・諸外国(EU(EFSA、BfR、ANSES等の欧州各国における評価) ・米国(FDA、EPA)等) ・日本</li> </ul>

# アクリルアミドに関する情報の収集

## 1) 国際評価機関等の評価書

国際評価機関等のホームページや弊社データベースから、アクリルアミドの健康影響に関する評価書等を検索した。引用文献抽出として選定しなかった評価書は、必要に応じて文献に加えた。

国際評価機関等について

1	世界保健機関: World Health Organization (WHO)
2	コーデックス委員会: Codex Alimentarius Commission (CAC)
3	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)
4	国際癌研究機関: International Agency for Research Cancer (IARC)
5	欧州委員会: European Commission (EC)
6	欧州食品安全機関: European Food Safety Authority (EFSA)
7	米国食品医薬品庁: Food and Drug Administration (FDA)
8	米国環境保護庁: Environmental Protection Agency (EPA)
9	米国毒性物質疾病登録機関: The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)
10	米国産業衛生専門家会議: American Conferences of Governmental Industrial Hygimits (ACGIH)
11	英国環境・食料・農村地域省: Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA)
12	仏食品環境労働衛生安全庁: ANSES
13	独連邦リスク評価研究所: BfR
14	カナダ保健省: Health Canada
15	カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA)
16	オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関: Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)

## アクリルアミドに関する情報の収集

### 対象評価書：取りまとめ及び引用文献抽出に用いた評価書

機関	情報名	年	引用件数	内容
WHO	Acrylamide in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality	2011	44	飲料水中のAAの健康影響評価
JECFA	WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 63 FAO JECFA MONOGRAPHS 8 Safety evaluation of certain contaminants in food Prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA)	2011	224	食事からのAA摂取のリスク評価
IARC	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 60 (1994) Some Industrial Chemicals ACRYLAMIDE	1994	147	発がん性の定性的評価
EFSA	Dietary exposure to acrylamide and cancer risk: a summary of recent epidemiological evidence	2008	18	食事曝露と発がん：最新疫学データのまとめ
EPA	TOXICOLOGICAL REVIEW OF ACRYLAMIDE In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)	2010	429	AAの健康影響評価。曝露評価は含まず。
ATSDR	Draft Toxicological Profile for Acrylamide	2009	753	経口、吸入、経皮曝露と環境経由の曝露ハザード
NTP	TOXICOLOGY AND CARCINOGENESIS STUDIES OF ACRYLAMIDE (CAS No. 79-06-1) IN F344/N RATS AND B6C3F1 MICE	2012	104	発がん性試験
環境省	アクリルアミド 初期リスク評価	2007	25	AAの健康影響評価
NITE	アクリルアミド 初期リスク評価書	2007	170	AAの健康影響評価

## 2) 商用DBによる検索

### 国内の論文

- ・検索期間: 日本は2008年～現在
- ・データベース: JST

一般情報: 243 件

検出、分析、測定、曝露、生成、摂取

代謝関連: 87 件

動態、代謝、蓄積、分布、吸収、排泄、薬物動力学、動態

毒性(動物、ヒト): 80 件

毒性、発がん、催奇形、変異、中毒

### 海外の論文

- ・検索期間： 海外は2009年～現在（最も新しい評価書は2011年）
- ・データベース： Medline (PubMed)、CA (TOXLINE)

一般情報： 419件  
Detection、Exposure

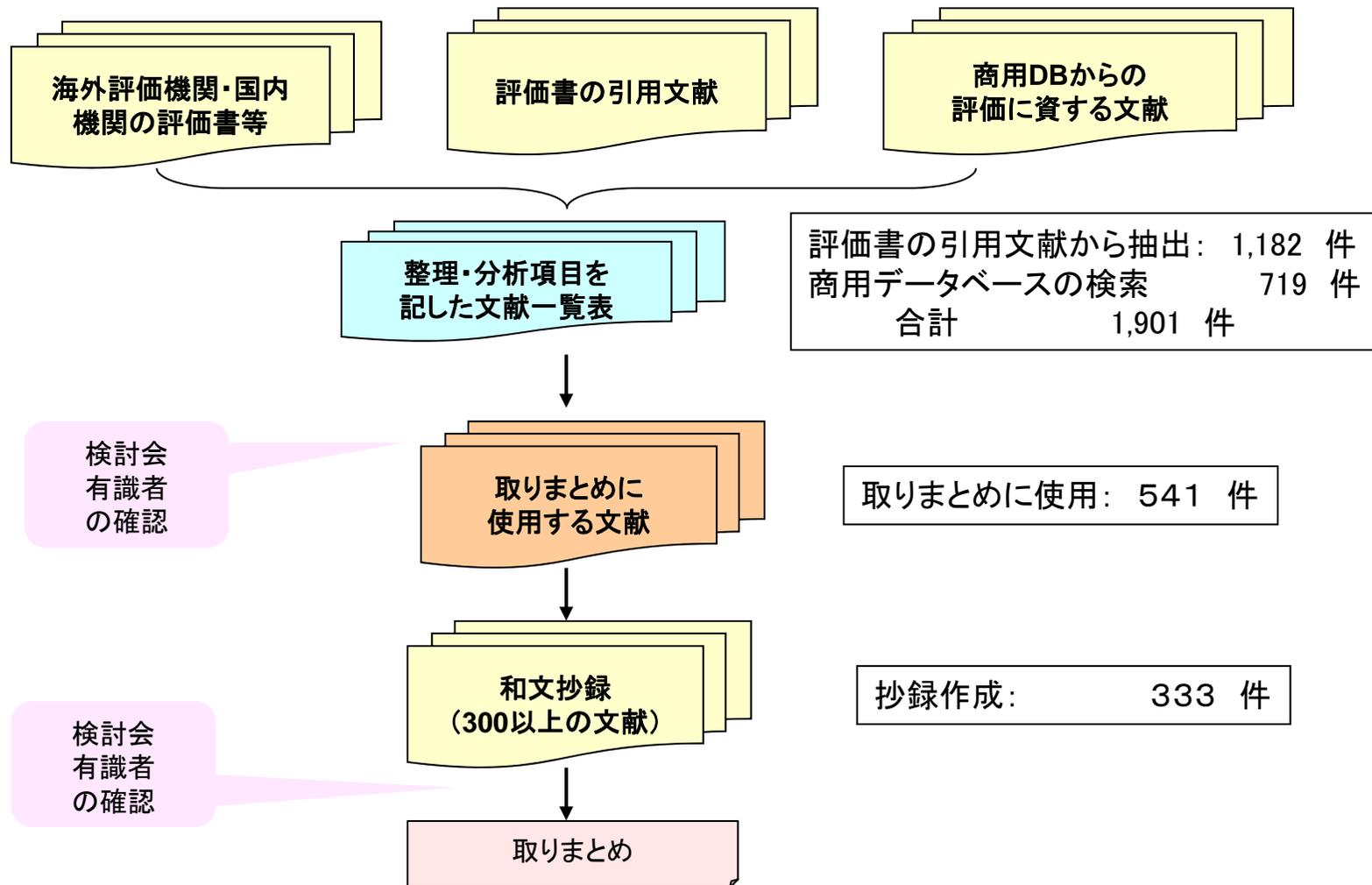
代謝関連： 141件  
Pharmacokinetics、ADME、Absorption、Distribution、  
Metabolism、Elimination

ヒトへの影響(毒性)： 161件  
Humanに限定  
Adverse Effects、Toxic、Carcinogen、Mutation、Mutagen、Poisoning

動物に対する毒性： 191件  
Human以外  
ヒトへの影響(毒性)と同様

# 情報の整理・分析

国際評価機関及び国内機関の評価書等、評価書引用文献、商用DBで得た文献のデータを統合し、重複を除いて、内容を整理・分析項目に合わせて整理した文献一覧表を作成。  
収集した文献から、アクリルアミドの評価に資する文献300件以上を選定。  
それらの文献について、400字程度の和文抄録を作成。



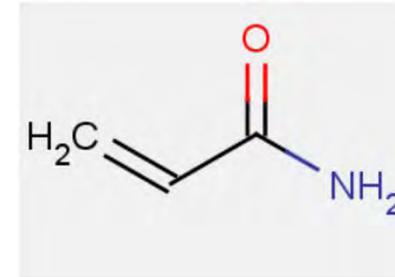
# 情報の整理・分析

収集した文献情報の一覧表(一部抜粋)

番号	一般情報	体内動態	疫学調査	動物実験	海外機関の評価					取りまとめ	和文抄録	タイトル	著者・発行年	PDFファイル名	雑誌名
					J E C F A	W H O	E P A	A T S D R	N I T E						
1				○	○	○	○	○	○	●	○	Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats	Johnson,K.A., S.J.Gorzinski, K.M.Bodner, R.A.Campbell, C.H.Wolf, M.A.Friedman and R.W.Mast 1986	Johnson KA et al. 1986	Toxicol. appl. Pharmacol. 85: 154-168.
2	○										○	Acute aquatic toxicity tests with acrylamide monomer and macroinvertebrates and fish.	Krautter, GR, Mast, RW, Alexander, HC, Wolf, CH, Friedman, MA, Koschier, FJ, Thompson, CM. 1986	Krautter GR et al. 1986	Environ. Toxicol. Chem., 5 , 373-377.
3		○					○	○	○	●	○	The distribution of (14C) acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by whole-body autoradiography.	Marlowe, C., Clark, M.J., Mast, RW, Friedman, M.A & Waddell, WJ. 1986	Marlowe C et al. 1986	Toxicol. appl. Pharmacol., 86, 457-465
4				○			○	○	○	●		Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice- effects on fertility and sperm morphology.	Sakamoto J; Hashimoto K 1986	Sakamoto J and Hashimoto K 1986	Arch Toxicol, 59: 201-205.
5				○				○				Acrylamide produces a direct, dose-dependent and specific inhibition of oxidative metabolism in motoneurons.	Sickles DW, Goldstein BD. 1986	Sickles DW and Goldstein BD 1986	Neurotoxicology 7(1):187-196.
6				○	○	○	○	○	○	●		Dominant lethal effects of subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat.	Smith, M.K, Zenick, H., Preston, RI., George, E.L. & Long, RE. 1986	Smith MK et al. 1986	Mutat. Res., 173,273-277
7			○		○		○	○	○	●	○	Acrylamide cohort mortality study.	Sobel, W., Bond, G., Parsons, T. and Brenner, F. 1986	Sobel W et al. 1986	Brit. J. Ind. Med., 43 , 785-788.

### (物理化学的性状)

アクリルアミド(CAS No.: 79-06-1、分子量: 71.08)は、常温では無色固体(融点84.5 °C)。水によく溶け、溶解度は2155 g/L(30°C)。加熱や紫外線の影響により重合することがある。



### (用途)

アクリルアミドは、国内では産業界において、広く使用されている。用途として、ポリアクリルアミドの原料として、紙力増強剤、繊維加工、沈殿物凝集剤、土壌改良剤、接着剤及び塗料などがある。高温で食品を調理する際に生成することがある。また、タバコの煙の成分でもある。

### (現行規制等)

アクリルアミドは、化学物質排出把握管理促進法では、第一種指定化学物質である。国内における水質基準値は、設定されていないが、目標値は 0.0005 mg/Lとされている。

### (存在形態)

アクリルアミドは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験において、生物化学的酸素消費量(BOD)測定での分解率は70%であり、良分解性と判定されている。

水に良く溶け、微生物によって分解されることから、生物濃縮性は低いと推定されている。

アクリルアミドの環境中での分布をフガシティモデル・レベルⅢにより推定すると、アクリルアミドが大気に排出された場合は、土壤に5割強、水域に約4割分布し、水域に排出された場合は主に水域に分布し、また、土壤に排出された場合は土壤に6割強、水域に3割強分布するものと推定されている。

アクリルアミドは、水環境中では、高度に流動的であり、容易に土壤に浸出する。粘土質土壤においてよりも砂質土では、高い移動性及び低い分解速度を有することから、地下水を汚染する可能性がある。

### (食品中での生成)

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、ジャガイモのようなデンプンなどの炭水化物を多く含む食材を高温で加熱した場合、高濃度のアクリルアミドが生成されることを発表した(2002年)。

その後、調理中の加熱(120℃以上)でアミノカルボニル反応(メイラード反応)により、食品中のアミノ酸の一種であるアスパラギンがブドウ糖、果糖などの還元糖と反応してアクリルアミドへ変化することが明らかになった。

その他にも、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-アミノプロパンアミドが脱アミノ反応する経路などの生成経路が推定されている。

## 調査の結果 (1)一般情報

### (食品、魚、飲料水及び環境等からの検出状況)

国内では、国立医薬品食品衛生研究所(加工食品:2002)、農林水産消費技術センター(茶葉などの飲料:2003)、農林水産省(加工食品、食パンなど、乳幼児用菓子など、みそ、しょう油、市販惣菜、外食料理:2004-2008)、環境庁(魚体内濃度:1992, 2007)、環境省(地下水中濃度:2001)によって、さまざまな食品中のアクリルアミドについて、実態調査が実施された。

### 加工食品:

- ・ポテトスナックは、全試料からアクリルアミドが検出され、最大値は4.7mg/kgと最高濃度。
- ・日本特有の食品である米菓、麦茶、ほうじ茶からも、全試料からアクリルアミドが検出。
- ・インスタント麺は、3割の試料からアクリルアミドが検出されず、検出されたとしても低濃度。(農林水産省、2004)

調査対象食品	調査点数	定量限界未満の点数		定量限界以上の点数	最大値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg)	中央値 (mg/kg)
			割合 (%)				
ポテトスナック	30	0	0	30	4.7	1.2	0.94
コーンスナック	30	2	6.7	28	0.32	0.14	0.15
米菓	30	0	0	30	0.50	0.13	0.08
麦茶	18	0	0	18	0.51	0.32	0.32
ほうじ茶	18	0	0	18	1.1	0.45	0.32
インスタント麺	30	9	30	21	0.08	0.03	0.03

## 調査の結果 (1)一般情報

### (食品、魚、飲料水及び環境等からの検出状況)

#### 加工食品:

- ・食パン、ロールパン、フライドポテト、ビスケット類及び乳幼児用ビスケット類の含有量は、食品の種類、試料によりばらつきはあるが、諸外国で報告されている測定結果の範囲内。
- ・アイスコーヒー及び缶コーヒーについて、米国食品医薬品庁(FDA)が実施したコーヒーの測定結果と比較したところ、米国における測定結果とおおむね同程度の濃度。(農林水産省、2005)。

調査対象食品		調査 点数	定量限 界未満 の点数	割合	定量限 界以上 の点数	最大値 (mg/kg)	平均値 <sup>1</sup> (mg/kg) 注	平均値 <sup>2</sup> (mg/kg) 注	平均値 <sup>3</sup> (mg/kg) 注	中央値 (mg/kg)
パン 類	食パン(耳)	15	15	100%	0	-	0	0.02	-	-
	食パン (中心部)	5	5	100%	0	-	0	0.02	-	-
	ロールパン	10	10	100%	0	-	0	0.02	-	-
ビスケット類		30	1	3%	29	0.46	-	-	0.18	0.16
フライドポテト		30	0	0%	30	0.91	-	-	0.38	0.38
アイスコーヒー		30	0	0%	30	0.020	-	-	0.0088	0.0089
缶コーヒー		30	0	0%	30	0.014	-	-	0.0094	0.0089

平均値<sup>1</sup>: 定量限界未満及び検出限界未満の濃度を「0」として算出。

平均値<sup>2</sup>: 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<sup>3</sup>: 定量限界未満の試料の濃度を定量限界の2分の1として算出。

## 調査の結果 (1)一般情報

### (食品、魚、飲料水及び環境等からの検出状況)

#### 加工食品:

- ・乳幼児用菓子類では、米菓、ボーロ、レンジケーキでは定量限界未満の濃度の試料の割合が多く、ビスケット類、ウエハース、スナック類に比べて濃度が低い傾向。
- ・みそでは50 点の試料すべてが定量限界未満、しょうゆは50 点のうち4 点を除いて定量限界未満の濃度(農林水産省、2006)。

調査対象食品	調査点数	定量限界未満の点数		定量限界以上の点数	最大値 (mg/kg)	平均値(1) (mg/kg)	平均値(2) (mg/kg)	平均値(3) (mg/kg)	中央値 (mg/kg)	
			割合							
乳幼児用菓子類	200	68	34%	132	1.0	-	-	0.11	0.047	
ビスケット類	ビスケット類	50	3	6%	47	0.80	-	-	0.21	0.17
	ウエハース	20	0	0%	20	0.34	-	-	0.17	0.15
	米菓	56	23	41%	33	0.52	-	-	0.054	0.021
	ボーロ	30	20	67%	10	0.083	0.013	0.025	-	-
	スナック類	24	3	13%	21	1.0	-	-	0.22	0.13
	レンジケーキ	20	19	95%	1	0.030	0.002	0.021	-	-
みそ		50	50	100%	0	-	0	0.009	-	-
	米みそ	30	30	100%	0	-	0	0.008	-	-
	麦みそ	10	10	100%	0	-	0	0.005	-	-
	豆みそ	10	10	100%	0	-	0	0.017		

平均値(1): 定量限界未満及び検出限界未満の濃度を「0」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。

18 平均値(3): 定量限界未満の試料の濃度を定量限界の2分の1として算出。

## 調査の結果 (1)一般情報

### (曝露状況)

日本人の食物からのアクリルアミドの摂取量は、加工食品中のアクリルアミド濃度(国立医薬品食品衛生研究所、2002a)及び厚生労働省国民栄養調査結果(厚生労働省、2002)に基づいて、算出された。

食品群別摂取量			食品及び代表濃度		各食物からの摂取量 <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	
分類		食物摂取量(kg/ 人/日)	食品名	代表濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		
穀類	米	米	0.35	ごはん	4.5	1.6
	小麦・加工品	小麦粉類	0.0038	天ぷら(ころも)、フライ(ころも)	46.7	0.18
		パン類	0.032	パン	4.5	0.14
		うどん・中華めん類	0.040	ゆでうどん	4.5	0.18
		即席中華めん	0.004	即席麺	144.4	0.58
		その他の小麦加工品	0.0051	パン粉、春巻き、春巻き(皮)	35	0.18
いも	いも加工品	さつまいも・加工品	0.0077	さつまいもスナック、大学いも等	336	2.6
		じゃがいも・加工品	0.030	ポテトチップス、ポテトスナック等	2517	76
豆類	大豆加工品	大豆・加工品	0.002	きな粉	118	0.24
	その他	その他の豆・加工品	0.0016	豆スナック	120	0.19
種実	種実類	種実類	0.0023	いりごま、落花生、アーモンド等	267	0.61
卵類	卵類	卵類	0.037	たまごやき、オムレツ	4.5	0.17

1) 各食物からの摂取量 = 食物摂取量 × 代表濃度。

## 調査の結果 (1)一般情報

(曝露状況)

表のつづき

食品群別摂取量			食品及び代表濃度			各食物からの摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )
分類	食物摂取量 ( $\text{kg}/\text{人}/\text{日}$ )		食品名	代表濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		
野菜	緑黄色野菜	にんじん	0.020	野菜チップ	4.5	0.09
	緑黄色野菜	その他の緑黄色野菜	0.033	野菜チップ	55	1.8
	その他の野菜類	たまねぎ	0.029	フライドオニオン、いため玉ねぎ	428	12
果実	生果	りんご	0.027	りんごチップス	4.5	0.12
	生果	バナナ	0.012	バナナチップス	65	0.78
	果汁(飲料)	果汁・果汁飲料	0.014	りんごジュース、オレンジジュース	4.5	0.06
魚介	生魚介類	あじ・いわし類	0.012	焼き魚、魚フライ	4.5	0.05
肉類	畜肉	豚肉	0.031	メンチカツ	4.5	0.14
	鶏肉	鶏肉	0.020	唐揚げ	36	0.72
乳類	牛乳・乳製品	牛乳	0.10	牛乳	4.5	0.45
菓子	菓子類	和菓子	0.012	かりんとう、麦こがし、せんべい、揚げもち	1439	17
		ビスケット類	0.0015	プレッツェル、ビスケット等	302	0.45
嗜好	アルコール飲料	ビール	0.059	ビール	1.5	0.09
	その他の嗜好飲料	茶	0.31	緑茶、ほうじ茶、紅茶、中国茶等	—	— <sup>2)</sup>
		コーヒー・ココア	0.065	コーヒー、ココア、コーヒー飲料	208	14 <sup>3)</sup>
調味香辛料類	調味料	しょうゆ	0.019	しょう油	11	0.21
		その他の調味料	0.049	カレールー	116	5.7
食物の摂取量合計			1.5	食物からのアクリルアミド摂取量合計		137

2) お茶は葉についての濃度から算出。浸出液についての濃度は別途算出。

3) コーヒー、ココアは、コーヒー豆、カカオ豆の濃度から算出。

### (曝露状況)

お茶からのアクリルアミドの摂取量は、日本食品分析センターの分析結果から浸出液の報告をもとに、浸出液中のアクリルアミドの最大濃度 14ug/kg、お茶の摂取量を0.30 kg/人/日を用いて算出された(化学物質の初期リスク評価書、2007)。

お茶からの摂取量:  $14 \text{ (ug/kg)} \times 0.30 \text{ (kg/人/日)} = 4.2 \text{ (ug/人/日)}$

食物からの摂取量は、食物からのアクリルアミド摂取量合計 137 (ug/人/日)とお茶からの摂取量 4.2 (ug/人/日)を足し合わせた141 (ug/人/日)とした。すなわち、

成人の体重を平均50 kg として、体重1kg あたりの摂取量を求めると次のようになった。

経口摂取量:  $141 \text{ (ug/人/日)} / 50 \text{ (kg/人)} = 2.8 \text{ (ug/kg/日)}$

## 調査の結果 (1)一般情報

### (曝露状況)

アクリルアミドは、主に食物から、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る。成人の体重を平均50 kg と仮定して、それぞれの経路からの1 日推定摂取量は、以下のように推定された(化学物質の初期リスク評価書、2007)。

摂取経路		摂取量推定に用いた採用濃度の種類	1 日推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	体重1 kg あたりの1 日推定摂取量( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	
吸入	大気	モデル推定値(AIST-ADMER)	0.10	$2.0 \times 10^{-3}$	
経口	飲料水	地下水中濃度 (検出限界の1/2)	0.020	$4.0 \times 10^{-4}$	2.8
	食物	食物中濃度	141	2.8	
全経路(合計)			141	2.8	

## 調査の結果 (2)代謝

### (吸収)

ヒト、及び動物におけるアクリルアミドの曝露経路は、飲料水及び食物の摂取による経口曝露、呼吸による大気からの吸入曝露、及び経皮曝露である。ヒトの服用事例やマウス、又はラットを用いた経口、吸入曝露、及び経皮曝露試験において、アクリルアミドが速やかに吸収されることが報告されている。アクリルアミドの曝露に関するバイオマーカーとしては、ヘモグロビン付加物が利用されている。

動物種	経路	摂取量 mg/kg	吸収率 %	文献
マウス	経口(強制)	0.1	32 ~ 52	Doerge et al. 2005a
マウス	経口(摂餌)	0.1	23	Doerge et al. 2005a
マウス	経皮(24時間)	2、50	25	Ramsey et al. 1984
ラット	経口(強制)	0.1	60 ~ 98	Doerge et al. 2005b
ラット	経口(摂餌)	0.1	32 ~ 44	Doerge et al. 2005b
ラット	経口	1、10、100	100 (静脈内投与との比較による)	Miller et al. 1982
ラット	経皮(24時間)	162	22	Sumner et al. 2003
ヒト (in vitro)	経皮(24時間)	1.28、2 ppm	33.2、26.7	Marty and Vincent 1998

### (分布)

ヒトにおけるアクリルアミドの分布に関するデータは確認されなかった。動物試験の結果では、放射性標識したアクリルアミドの放射活性が、吸収後、赤血球、及び後期精子細胞 (Sega et al. 1989)を除き、どの組織にも明確に蓄積することなく、広く分布することを示している。

### (代謝、排泄)

ラットとマウスの試験の結果から、アクリルアミドが速やかに代謝され、主に代謝物として尿中に排泄されることが示されている。アクリルアミドの代謝経路は、2通り考えられている。第1は、肝臓でグルタチオン-S-トランスフェラーゼにより、グルタチオン抱合体が形成され、代謝されて尿中排泄される経路である。第2は、アクリルアミドがチロクローームP450 2E1 (CYP2E1)によって反応性の高い代謝物であるグリシドアミドへ生体内変換される経路である。

グリシドアミドもグルタチオンと抱合体を形成し、代謝される。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ナミド、及び 2,3-ジヒドロキシプロピオン酸を形成する。

## 調査の結果 (3)疫学調査

### (ヒトへの影響)

アクリルアミドの中毒例として、中枢及び末梢神経系の障害が認められている。筋力低下、感覚異常、四肢の知覚麻痺、歩行異常といった神経障害がみられ、症例によっては異常な疲労感、嗜眠、記憶障害、めまい、手足の異常発汗、言語障害もみとめられる。また、アクリルアミドは皮膚や粘膜に対して刺激性を有しており、皮膚接触によってしびれ感や落屑がみられる。

対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結果	論文
女性 体重: 48 kg	経口曝露、単回 自殺目的で服用	約 18 g	幻覚、血圧低下、9時間後消化管出血、末梢神経障害、肝障害、それらに起因する発作	Donovan and Pearson 1987
家族 5 人(成人 3 人、児童 2 人)	経口曝露、1か月 薬液注入工事による汚 染井戸水の摂取中毒	500 ppm のアクリルアミドを 含む井戸水	歩行障害、記憶障害、幻覚、言語障害、四肢のしびれ感、手足の異常発汗、味覚異常	森本ら, 1975
工場労働者 71 人中国	経皮曝露 1-18か月	0.03 mg/m <sup>3</sup> 最大 410mg/l	手の皮膚の落屑、手足の麻痺、手足の冷え、疲労、眠気、筋力低下、食欲不振、	He et al., 1989
工場従業員 357 人	吸入曝露 1955-1982年 (曝露期間不明)	曝露量不明 8時間TWA値1957年以前: 0.1-1 mg/m <sup>3</sup> 1957-1970年 :0.1-0.6 mg/m <sup>3</sup> 1970年以降 :<0.1 mg/m <sup>3</sup>	20人死亡 がんによる死亡の増加は認められなかった	Sobel et al., 1986
工場従業員米国 男性8,508 人3 工場	吸入曝露 1925年1月1日-1973年1 月31日(1983年12月31 日まで追跡調査)	曝露群: >0.001 mg/m <sup>3</sup> / 年 (>0.03 mg/m <sup>3</sup> / 日 相当) 非曝露群: <0.001 mg/m <sup>3</sup> /年	2,148人死亡、513人追跡調査中に不明、死亡原因、因不明111人、がんによる死亡数の増加はみられなかった	Collins et al., 1989; Marsh et al., 1999
工場従業員オランダ 男性346 人、 1 工場			11人死亡、20人追跡調査中に不明、死亡原因、不明2人、がんによる死亡の増加はみられなかった	

### (ヒトへの影響)

アクリルアミドはIARCでは2A「ヒトにとっておそらく発がん性をもつ」と分類されており、SCFにより遺伝毒性発がん物質と認定されている(Codex CCFAC 2006)。

BfRは各種がんについてアクリルアミドの摂取量との関連を調べた13の疫学研究を評価した。これらの研究結果は矛盾している。一部の研究ではアクリルアミドの摂取量が多いこととがんリスクが増加することが関連し、別の研究ではそのような関連は見られない。従って、アクリルアミドの摂取量と発がんの関連はあるともないとも言えない。がんになるリスクが現実存在するとしても現在の摂取量では証明が困難である可能性もあるとしている。その後の疫学研究も同様の傾向である。

## 調査の結果 (3)疫学調査

### (ヒトへの影響) 最近の疫学研究

対象集団 性別・人数	がん症例数など	曝露量、曝露調査	結果
55-69歳の男女、5,000人 (オランダ)	16.3年の追跡期間中に解析対象として216例の脳腫瘍	AA摂取量の10 µg/日増加に伴う脳腫瘍の多変量調整ハザード比は1.02(95%CI=0.89-1.16)	(脳腫瘍)アクリルアミド摂取量は脳腫瘍のリスクと関連なし (Hogervorst et al. 2009a)
オランダコホート研究 (55-69歳の男性58,279人、女性62,573人)	13.3年の追跡期間後に確認された肺がん2,649例	肺がんのハザード比は男性で1.03(95% CI = 0.77-1.39, Ptrend = 0.85)女性では0.45(95%CI=0.27-0.76, Ptrend=0.01)	(肺がん)アクリルアミド摂取は男性では肺がんリスクと関連なし。女性では逆の関連が見られ、腺がんが最も強く見られた。 (Hogervorst et al. 2009b)
オランダコホート研究 (55-69歳の男性58,279人、女性62,573人)	16.3年の追跡期間中に口腔がん、口腔一下咽頭がん、喉頭がん、甲状腺がんがそれぞれ、101、83、180、66例	平均AA摂取量 男性: 22.5 ± 12.2 µg/日 女性: 21.1 ± 11.9 µg/日 平均: 21.8 ± 12.1 µg/日	(頭頸部及び甲状腺がん)アクリルアミド摂取は、女性非喫煙者における口腔がんのリスクを除いて、頭頸部及び甲状腺がんのリスクと関連なし (Schouten et al. 2009)
米国の女性(24-42歳) 90,628人	14年間の追跡期間中に1,179例の浸潤性乳がん	平均AA摂取量 低摂取量群: 10.8 µg/日 高摂取量群: 37.8 µg/日	(乳がん)AA摂取が閉経前の乳がんのリスク増加に関連なし (Wilson et al. 2009b)
スウェーデンの男性(45-79歳) 45,306人	-	平均AA摂取量 36.1 ± 9.6 µg/日	(前立腺がん)食事から摂取する量のAAが前立腺がんのリスクと関連しているという証拠なし(Larsson et al. 2009a)
スウェーデンの女性 (1914-1948年生まれ) 61,433人	17.4年の追跡期間中にコホート中に2,952例の浸潤性乳がんが診断	平均AA摂取量 24.6 ± 7.6 µg/日(0.38 ± 0.17 µg/kg体重/日に相当)	(乳がん)食事からのアクリルアミドが乳がんのリスクと正の関連を示すという仮説を支持していない(Larsson et al. 2009d)
スウェーデンの女性 (1914-1948年生まれ) 61,057人	平均17.5年の追跡期間中にコホート中に368例の浸潤性上皮性卵巣がんの発生	平均AA摂取量 24.6 ± 7.6 µg/日	(上皮性卵巣がん)食事からのアクリルアミドが卵巣がんのリスクと関連なし (Larsson et al. 2009d)

## 調査の結果 (3)疫学調査

### (ヒトへの影響) 最近の疫学研究

対象集団、性別・人数	がん症例数など	曝露量、曝露調査	結果
スウェーデンの女性 (1914-1948年生まれ) 61,226人	平均17.7年の追跡期間中に コホート中に687例の子宮内 膜腺がん	平均AA摂取量は24.6±7.6µg/ 日 (0.38±0.176 µg/kg体重/日)	(子宮内膜がん)食事からのアクリルアミド摂取 が子宮内膜がんとの関連を示すという仮説を 支持しない。(Larsson et al. 2009e)
米国の女性(30-55歳) 121,700人	最終対象者は乳がんで 88,672人、子宮内膜がんで 69,019人、卵巣がんで 80,011人	平均AA摂取量 低摂取量群: 8.7 µg/日 高摂取量群: 25.1 µg/日	(乳がん、子宮内膜がん及び卵巣がん)アクリ ルアミド摂取と乳がんには関連なし。子宮内膜 がん及びおそらく卵巣がんのリスクは高摂取者 で高かった。(Larsson et al. 2009b)
スウェーデンの男性	2001年、2002年診断前立腺 がん患者1,499人、 対照1,130人	平均AA摂取量 8 - 125 µg/日 (0.08-1.59 µg/kg体重/日)	(前立腺がん)アクリルアミド曝露は前立腺がん のリスクと関連なし (Wilson et al. 2009a)
米国男性47,896人	1986年から2006年まで、 5,025の前立腺がん症例、 642の致死がんの症例	前向きコホート 食物摂取頻度アンケート	(前立腺がん)アクリルアミド摂取量が前立腺がん リスクの増加と関連する証拠なし (Wilson KM et al. 2012)
デンマーク人の閉経後女 性24,697人1993年から 1997年	420人が2001年以前に乳がん を発症し、110人が2009年 以前に死亡	コホート ヘモグロビン付加体(診断前曝 露)	(乳がん)アクリルアミドへの曝露は乳がん患者 の死亡率に関連している可能性があり、特に、 大半の内分泌関連タイプの乳がんとの関連性が 示唆された(Olsen A et al. 2012)
主要大学付属総合病院 に入院した326人の偶発 的膵臓がん患者イタリア	すい臓がん患者326人(男 性174人、女性152人)	症例対照研究、AAに対するす い臓がんのオッズ比は1.49 (95%(±0.83-2.70))	(すい臓がん)アクリルアミド曝露と膵臓がんの 間に何ら関連なし (Pelucchi C et al. 2011a)
50才から69才の喫煙男 性27,111人 フィンランド	肺がん1,703、前立腺がん 799、尿路上皮がん365、大 腸がん316、胃がん224、す い臓がん192、腎細胞がん 184、及びリンパ腫175	食事に関するアンケート	男性喫煙者におけるアクリルアミドの高摂取は 肺がんのリスク増加と関連性があるが、他のがん との関連性はない (Hirvonen T et al. 2010)
35才から69才の英国女 性35才~69才33,731人	1,084の乳がん症例	コホート 食物摂取頻度調査	(乳がん)アクリルアミド摂取と乳がんの間に 関連性を示す証拠はない。閉経前の乳がんとは 弱い相関性が存在する可能性があるが、さらに 調査が必要(Burley VJ et al. 2010)

### 急性毒性:

アクリルアミドの実験動物を用いた経口投与によるでのLD<sub>50</sub>値は107-203 mg/kg。  
急性症状として神経障害、反射亢進、痙攣、振戦、瞳孔散大等がみられている。

### 亜急性毒性試験:

アクリルアミド又はグリシドアミドの投与により、マウス、ラット又はハムスターなどで、後肢麻痺や、末梢神経のミエリン変性や軸索変性などの神経への影響及び精子数の減少や精巣萎縮等の雄性生殖器に対する影響が発現。

## 調査の結果 (4) 実験動物に対する毒性

### 亜急性毒性試験:

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見
マウス B6C3F1	飲水	13週間	雄:3.2、6.9、13.3、32.8、70.0 mg/kg/日、雌:3.5、7.8、16.4、31.4、83.1 mg/kg/日	高用量で体重増加抑制、肝臓重量減少、脳重量減少、膀胱の拡張、軸索肥大/萎縮を伴うミエリン鞘の拡張、神経線維の変性、卵巣の黄体欠如、精巣の精子細胞上皮の欠如 (Beland et al. 2012)
マウス B6C3F1	混餌	13週間	雄:3.3、6.6、12.0、31.1、59.4 mg/kg/日、雌:3.7、7.5、13.9、35.1、64.0 mg/kg/日	雄31.1、雌35.1mg/kg以上で死亡発現、高用量で体重増加抑制、肝臓重量減少、脳重量減少、膀胱の拡張、軸索肥大/萎縮を伴うミエリン鞘の拡張、神経線維の変性、卵巣の黄体欠如、精巣の精子細胞上皮の欠如(Beland et al. 2012)
ラット F344/N	飲水	13週間	雄:0.8、2.1、4.5、8.6、22.3 mg/kg/日、雌:1.1、2.7、6.0、12.3、26.3 mg/kg/日	雄8.6、雌12.3mg/kg以上で後肢麻痺、体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量減少、雌雄の高用量で坐骨神経、脊髄、後肢骨格筋、精巣及び精巣上体脾臓及び骨髄に変化、神経根の軸索肥大/萎縮/ミエリン鞘拡張/神経線維変性、4.5mg/kgから精子細胞変性(Beland et al. 2012)
ラット F344/N	混餌	13週間	雄:0.5、1.4、2.8、5.5、14.2 mg/kg/日、雌:0.6、1.6、3.2、6.6、17.9 mg/kg/日	高用量で後肢麻痺、体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量減少、坐骨神経、脊髄、後肢骨格筋、精巣及び精巣上体に影響、神経根の軸索肥大/萎縮/ミエリン鞘拡張/神経線維変性、低用量から精子細胞変性(Beland et al. 2012)
ラット F344	飲水	93日間	0.05、0.2、1、5、20 mg/kg/日 (Burek et al. 1980)	20 mg/kgで体重増加抑制、飲水量減少、赤血球/ヘマトクリット/ヘモグロビン減少、骨格筋萎縮、後肢開脚幅の増加、つま先変形、後肢脆弱化、協調運動障害、5mg/kg以上で坐骨神経の脱ミエリン/軸索変性、軸索欠損、1mg/kg以上で細胞小器官及び濃密体による軸索鞘への陥入、NOAEL=0.2 mg/kg/日
ラット SD(幼弱、 成獣)	飲水	4週間	0、50、100、200 ppm (Takahashi et al. 2011)	幼若:100 ppm以上で神経毒性、精子細胞の変性及び剥離、精子細胞のDNA損傷、精子細胞小核誘発、精巣GST活性低下 成獣:100 ppm以上で神経毒性、精子細胞のDNA損傷
ハムス ター シリアン	飲水	13週間	0、20、30、50 mg/kg/日 (Imai T et al. 2012)	雄雌50で歩行異常、後肢麻痺、雄30以上、雌50で体重低値、雌30以上で赤血球数及びヘモグロビンの減少又は減少傾向、雄雌20以上で坐骨神経の軸索/ミエリンの変性(長期試験の最大耐量は20 mg/kg以下)
マウス B6C3F1, ラット F344/N	飲水	13週間	グリシドアミド0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52 mmol/L	マウス:3.53mmol/Lで体重増加抑制(雌雄) ラット:3.53mmol/Lで後肢麻痺(雄2/8例) 脊髄変性、膀胱拡張(雄1/8例) (Beland et al. 2010)

### 神経毒性の発現機序:

キネシン類に対する影響。アクリルアミド又はグリシドアミドはキネシン類と微小管との結合を阻害し、微小管の機能に高度に依存する器官に毒性を引き起こすものと推定されている。

アクリルアミド曝露に伴う、シグナル伝達障害、軸索輸送障害、脂質過酸化反応増強や抗酸化状態の低下などによる可能性や脳内神経伝達物質系と関連する遺伝子のmRNAレベル解析、トランスクリプトーム解析、小脳皮質のプルキンエ細胞の電顕検査、血液脳脊髄関門の透過性測定などの手法により解析が進められている。

### 雄性生殖器毒性の発現機序:

in vivoの遺伝毒性試験における優性致死、出生児精子細胞の形質転換、精子細胞の小核、不定期DNA合成、DNA損傷又はDNA付加体形成等の諸試験において陽性結果が以前から得られており、精子細胞の染色体異常等により精子数の減少や精子形態異常が発現すると考えられている。

### 慢性毒性試験及び発がん性試験:

#### (慢性毒性試験)

マウス及びラットにおいて、Johnsonら1986及びFriedmanら1995の試験と同様、生存率の低下及び末梢神経の変性が見られている。13週間試験よりも用量がかなり低いため、雄性生殖器に対する影響はほとんど認められていない。NOAELについては記載されていない。(NTP 2012年7月)

F344ラット(90匹/性/群)を用いてアクリルアミド(0.01、0.1、0.5、2.0 mg/kg/日)の2年間飲水投与による発がん試験では、雄では甲状腺濾胞細胞腺腫、精巣鞘膜(陰囊等)中皮腫、良性の副腎褐色細胞腫、雌では良性の乳腺腫瘍(腺腫、線維腺腫、線維腫)、グリア由来のCNS腫瘍、甲状腺濾胞細胞腺腫又は腺がん、口腔扁平上皮の乳頭腫、子宮腺がん、良性の陰核腺腺腫、下垂体腺腫の発現頻度がいずれも2.0 mg/kg/日で有意に増加した。(Johnsonら1986)

ラット106週間試験ではNOAELが公表されており、末梢神経の変性により雄で0.5、雌で1.0 mg/kg/dayであった。(Friedman、1995)

### 慢性毒性試験及び発がん性試験:

#### (発がん性試験)

マウスでは雌雄にハーダー腺腫又は腺がん、肺胞・気管支腺腫/腺がんが、雄に前胃扁平上皮細胞乳頭腫/腺がんが、雌に間葉系悪性皮膚腫瘍及び卵巣顆粒膜細胞腫瘍が認められている。

ラットによる過去の試験では雌雄に甲状腺濾胞細胞腫、雄に精巣鞘膜中皮腫、雌に乳腺腫瘍が認められていたが、NTP2012では雄に心臓悪性シュワン腫、睪島腺腫、雌に陰核腺がん、口腔粘膜扁平上皮乳頭腫瘍などが新たに見られている。

グリシドアミドにおいてもアクリルアミドと同様な腫瘍が見られており、いずれも発がん性物質とされている。なお、IARCではアクリルアミドを2A(ヒトに対して恐らく発がん性がある物質)に分類している。

## 調査の結果 (4) 実験動物に対する毒性

### 慢性毒性試験及び発がん性試験:

試験系	投与	投与期間	投与量	主な所見
マウス B6C3F1 (48匹/ 性/群)	飲水	2年間	0.0875, 0.175, 0.35, 0.70 mM/L(雄:1.05, 2.23, 4.16, 9.11mg/kg/日 雌:1.11, 2.25, 4.71, 9.97 mg/kg/日)	<b>慢性毒性:</b> 生存率の低下、白内障、前胃上皮過形成、脾臓造血細胞増生、包皮腺炎症 <b>腫瘍性変化:</b> 雄:ハーダー腺腫+腺がん、肺胞・気管支腺腫+腺がん、前胃扁平上皮細胞 乳頭腫+乳頭がん、雌:ハーダー腺腫、乳腺の腺棘細胞腫+細胞がん、乳腺がん、肺胞・ 気管支腺腫+腺がん、悪性間葉系皮膚腫瘍(線維がん、線維組織球腫、脂肪肉腫、粘液肉 腫、肉腫)、卵巣顆粒膜細胞腫瘍 (Beland 2012)
ラット F344 (48匹/ 性/群)	飲水	2年間	0.0875, 0.175, 0.35, 0.70 mM/L(雄:0.34, 0.67、 1.36, 2.78mg/kg/日、 雌:0.45, 0.90, 1.88、 4.09mg/kg/日)	<b>慢性毒性:</b> 生存率の低下、体重増加抑制、網膜変性、坐骨神経軸索変性、包皮腺拡張症、 脾臓造血細胞増生、副腎球状層又は索状層限局性肥大、副腎索状層又は網状層の細胞 質空胞化 <b>腫瘍性変化:</b> 雄:精巣上体悪性中皮腫、精巣上体/精巣皮膜の中皮腫、心臓悪 性シュワン腫、膵島腺腫、甲状腺濾胞細胞がん、甲状腺濾胞細胞腺腫/腺がん、雌:陰核腺 がん、乳腺線維腺腫、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/ がん、皮膚線維腫/線維がん、甲状腺濾胞細胞腺腫/腺がん(Beland 2012)
ラット F344 (90匹/ 性/群)	飲水	2年間 (3、6、12 、18ヶ月 と殺)	0.01、0.1、0.5、2.0 mg/kg/日	<b>慢性毒性:</b> 生存率低下、脛骨神経軸索鞘の陥入(電頭 3、6ヶ月;雄2.0)、脛骨神経変性(光 頭 24ヶ月;雌雄2.0) <b>腫瘍性変化:</b> 雄:甲状腺濾胞細胞腺腫(2.0)、精巣鞘膜中皮腫(陰囊な ど)(2.0)、副腎褐色細胞種(2.0)、雌:乳腺腫瘍(腺腫、線維腺腫、線維種)(2.0)、グリア由 来中枢神経系腫瘍(2.0)、甲状腺濾胞細胞腺腫/腺がん(2.0)、口腔扁平上皮乳頭腫(2.0)、子 宮腺がん(2.0)、陰核腺腺腫(2.0)、下垂体腺腫(2.0) (Jhonsonら1986)
ラット F344	飲水	106-108 週間	雄:0、0.1、0.5、2.0 mg/kg/日 雌:0、1.0、3.0 mg/kg/ 日	<b>慢性毒性:</b> 生存率低下(雄2.0)、平均体重低下(雄2.0)、坐骨神経変性(雄2.0、雌3.0)、 <b>雄</b> NOAEL=0.5 mg/kg/日、 <b>雌</b> NOAEL=1.0 mg/kg/日 <b>腫瘍性変化:</b> 雄:甲状腺濾胞細胞腺腫 /腺がん(2 mg/kg/日)、精巣鞘膜中皮種(2) <b>雌:</b> 乳腺線維腺腫/腺がん(1以上)、甲状腺濾 胞細胞腺腫/腺がん(3) (Friedmanら 1995)
マウス B6C3F1 48匹/性 /群	飲水 (グリシ ドアミド )	2年間	0.0875、0.175、0.35、0.7 mmol/L(雄:1.21、2.68、 5.81、9.68 mg/kg/日 雌:1.39、2.93、5.72、 13.13 mg/kg/日)	<b>慢性毒性:</b> 生存率低下(雌5.72以上)、飲水量増加(雌5.72以上)、肺胞上皮過形成(雄9.68)、 前胃上皮過形成(雄9.68、雌13.13) <b>腫瘍性変化:</b> 雄:ハーダー腺腺腫/腺がん(9.68mg/kg/ 日)、肺胞及び気管支腺腫/腺がん(9.68)、皮膚細胞上皮細胞乳頭腫(9.68)、前胃扁平上 皮細胞乳頭腫/がん(9.68)、雌:ハーダー腺腺腫+腺がん(13.13)、肺胞及び気管支腺腫/ 腺がん(13.13)、乳腺がん/棘細胞腺腫(13.13)、皮膚線維肉腫(13.13)、前胃扁平上皮細胞 乳頭腫(13.13) (Beland 2010)
ラット F344/N 48匹/性 /群	飲水 (グリシ ドアミド )	2年間	0.0875、0.175、0.35、0.7 mmol/L(雄:0.39、0.8、 1.59、3.40 mg/kg/日 雌:0.55、1.10、2.27、 4.72 mg/kg/日)	<b>慢性毒性:</b> 生存率低下、体重低値 <b>腫瘍性変化:</b> 雄:精巣中皮種(3.40)、心臓悪性シュワン 腫(3.40)、口腔扁平上皮がん/乳頭腫/扁平上皮乳頭腫(3.40)、甲状腺腺腫/腺がん(3.40)、 単核細胞白血病(3.40) <b>雌:</b> 陰核腺腺腫/腺がん(4.72)、乳腺線維腺腫/腺がん(4.72)、口腔扁平上皮がん/扁平上 皮乳頭腫/乳頭腫(4.72) 甲状腺腺腫/腺がん(4.72)、単核細胞白血病(4.72) (Beland 2010)

### 生殖発生毒性:

亜急性毒性試験等で見られたアクリルアミドの精子細胞への影響により、授精能の低下、着床前後の胚死亡数の増加が見られている。TyIらの2世代では高用量(5 mg/kg/日)でF0、F1世代を通して着床数の減少、着床前後の胚吸収数の増加が見られており生殖に対するNOAELを2 mg/kg/dayとしている。

### 発生毒性試験:

催奇形性は認められていないが、神経毒性に基づく母動物の歩行異常や後肢開脚などが見られている。また、妊娠期間中及び哺育期間を通してアクリルアミドを投与すると、生後の児動物の学習能力や運動協調性などに障害が見られている。

### 遺伝毒性:

in vitroでは代謝活性化しないAmes試験で全て陰性、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験や姉妹染色分体交換試験では代謝活性化の有無にかかわらず大部分の試験で陽性を示した。

in vivoでは雄性致死試験では全て陽性、種々の組織の特定遺伝子(HPRT、lac z、cII、gptなど)の変異体に関する遺伝子突然変異試験、骨髄や精子細胞を用いた染色体異常試験や小核試験では陰性と陽性が混在した。即ち、アクリルアミドは遺伝子突然変異物質としては非常に弱いですが、染色体異常誘発物質である。

## (5) 国際評価機関等の評価

### JECFA:

- ・アクリルアミドの1日摂取量を、各国における推定値に基づき、一般人口集団で1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、曝露の高い消費者で4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としてMOEを求めた。
  - ・この摂取量を、アクリルアミド投与されたラットにおける神経形態変化(電子顕微鏡で検出)のNOEL、0.2 mg/kg体重/日(Burekら1980。F344ラットの90日飲水投与試験)と比較したところ、MOEはそれぞれ、200及び50、となった。
  - ・摂取量をげっ歯類における生殖・発生その他の非発がん影響に対するNOEL、2 mg/kg体重/日(Thyら2002。F344ラットの2世代飲水投与試験)と比較したところ、MOEはそれぞれ2,000及び500となった。
- ・JECFAは、推定平均摂取量では有害影響は起こりそうにないが、非常に摂取量の多い人においては神経の形態変化の可能性が排除できないと結論した。(JECFA 2006, 2011)
- ・発がん影響は、平均曝露量及び高曝露量を、雌ラットの乳腺腫瘍のBMDL<sub>10</sub>である0.31 mg/kg体重/日と比較したところ、MOEはそれぞれ、310及び78となった。また、マウスのハーダ腺腫瘍のBMDL<sub>10</sub>は0.18 mg/kg体重/日であり(NCTR/NTPのF344ラット及びB6C3F1マウスの2年間飲水投与発がん試験)、MOEはそれぞれ、180及び45となった。(JECFA 2011)
- ・JECFAはこの値は遺伝毒性発がん物質に対しては低く、健康に対する懸念を与えるものであるとした。(JECFA 2006, 2011)

## (5) 国際評価機関等の評価

### WHO 2011 (WHO飲料水質ガイドライン):

- ・ラット飲水投与試験において雌ラットに見られた乳腺、甲状腺、及び子宮の腫瘍 (Johnson, 1986) をもとに、線形多段階モデルを用いて上限過剰生涯発がんリスクが  $10^{-5}$  となる値として  $0.5\mu\text{g}/\text{L}$  が推定された。(WHO 1996)
- ・ JECFA は、新たに得られた試験データ及び曝露データに基づき MOE の算出を行い、曝露を技術的に可能な限り低くすべきであると勧告した (FAO/WHO 2011a (WHO Technical Report Series 959)、FAO/WHO 2011b (WHO Food Additives Series: 63 (FAO JECFA Monograph 8)))。
- ・現在の WHO 飲料水質ガイドライン値  $0.5\mu\text{g}/\text{L}$  は、曝露を技術的に可能な限り低くすべきであるという但し書きを加えて維持される。

### IARC 1994:

- ・グループ2A: 恐らくヒトに対して発がん性を持つ。  
ヒトに対する発がん性の証拠は不十分である。  
実験動物に対する発がん性の証拠は十分である。

評価に当たって、作業グループは下記の補強的証拠を考慮した。

- (i) アクリルアミド及び代謝物(グリシドアミド)はマウス及びラットのDNA と共有結合付加体を形成する。
- (ii) アクリルアミド及びグリシドアミドは曝露されたヒト及びラットのヘモグロビンと共有結合付加体を形成する。
- (iii) アクリルアミドは、マウスの生殖細胞に遺伝子突然変異及び染色体異常、ラットの生殖細胞に染色体異常を誘導し、また、in vivoでマウスの生殖細胞でプロタミンと共有結合付加体を形成する。
- (iv) アクリルアミドはin vivoでげっ歯類の体細胞に染色体異常を誘導する。
- (v) アクリルアミドはin vitroで培養細胞に遺伝子突然変異及び染色体異常を誘導する。
- (vi) アクリルアミドはマウスの細胞株に細胞トランスフォーメーションを誘導する。

### EFSA 2011:

- ・加盟国が欧州委員会の2007年5月の勧告(2007/331/EC)に従い2007年、2008年、2009年に行った食品中のアクリルアミドレベルのモニタリング結果を取りまとめ、その結果と食品摂取量に基づき、異なる人口集団(国、年齢層)における曝露推定値を報告した。

- ・欧州全体での平均曝露レベル推定値は以下であった。

- 成人(>18歳)で0.31-1.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

- 思春期(11-17歳)で0.43-1.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

- 子供(3-10歳)で0.70-2.05  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

- 幼児(1-3歳)で1.2-2.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

## (5) 国際評価機関等の評価

### ANSES 2011:

・2006-2010年に実施した大規模なトータル・ダイエット・スタディーの結果を報告した。フランス人のアクリルアミドの平均摂取量は成人で0.43  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、子供で0.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、95パーセンタイル値はそれぞれ、1.02  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、1.80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。この値はJECFAが一般人口集団について推定した値(JECFA 2011)の1/2-1/4である。

・ANSESはこの値とJECFA (JECFA 2011)が示したBMDL<sub>10</sub>値(0.18 mg/kg/体重/日及び0.31mg/kg/体重/日)を比較し、MOEを、成人では平均的曝露で419及び721、95パーセンタイル値で176及び304、子供では平均的曝露で261及び449、95パーセンタイル値で100及び172とした。

・この値はJECFAが一般人口集団について報告している値(95パーセンタイル値でそれぞれ、45及び78)より高い。しかし、EFSA/WHO 2005の報告書は、実験動物で得られたBMDL<sub>10</sub>に基づくMOEが10,000より低い場合はヒトの健康に大きな懸念をもたらし、食品からの曝露低減の努力を継続すべきであるとしている。

・したがって、食品からのアクリルアミド曝露を低減する努力を継続し、アクリルアミド曝露の影響に関する疫学研究を進めることが必要であると結論した。

## (5) 国際評価機関等の評価

### BfR 2011: 食品中のアクリルアミドに関する意見書

- ・BfRはNTPのF344ラットの乳腺腫瘍データ及び雄のB6C3F1マウスのハーダー腺腫瘍データに基づき、BMDL<sub>10</sub>をそれぞれ、0.30、0.16とした。
- ・ドイツ人におけるアクリルアミド曝露評価として、EFSA 2011の95パーセンタイル値(0.83 µg/kg体重/日)及びHartmannら2008の最高値(1.04 µg/kg体重/日)を用い、MOEは154-361となった。
- ・BfRはこのMOEの値より、アクリルアミド摂取のさらなる低減が必要であるとした。
- ・ドイツの子供のアクリルアミド摂取量推定値は非常に高く、子供は大人の3-5倍であった(EFSA 2011)。一方バイオマーカーからは子供の摂取量は大人の1.3-1.5倍であった。BfRは、小さな子供では成人よりMOEが低くなることから、さらなるアクリルアミド摂取量の低減の必要性が強調されるとした。

## (5) 国際評価機関等の評価

### FDA 2006:

・食品中のアクリルアミドレベルの調査及びトータル・ダイエツト・スタディーの結果に基づき、2歳以上の米国人の平均アクリルアミド摂取量は0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、2003年以降変化は見られない。曝露評価結果の詳細な報告書は現在公開されていない。

### EPA/IRIS 2010:

#### ・経口参照用量 (RfD)

F344ラットの2年間飲水投与試験で観察された神経変性 (Johnsonら1986) を臨界影響とし (LOAEL: 2.0  $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日、NOAEL: 0.5  $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日)、不確実係数30 (3: 種間のトキシコダイナミクスの外挿の不確実性、10: 種内の変動を考慮する不確実性) で除して、RfDは0.002  $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日となった。

#### ・発がん性

F344ラットの2年間飲水投与試験で雄ラットに観察された甲状腺腫瘍及び精巣鞘膜中皮腫瘍のBMDL10 (0.15  $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日) をPODとして、経口傾斜係数 (1  $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日曝露当たりの過剰発がんリスク) は0.5 [ $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日]<sup>-1</sup>となった。

なお、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、16歳以下の子供に対するリスク評価に際しては、さらに調整係数 (ADAF) として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。

有識者検討会で、以下のような意見がまとめられた。

- ・国内の食品経由のアクリルアミド摂取量の推定に用いられている、食品中のアクリルアミド濃度の情報は初期の緊急調査において少ない検体数で試験したデータである。今後、アクリルアミド食品中濃度の検出試験を十分に行って代表値をもっと精密化した上で摂取量評価を実施する必要がある。

- ・アクリルアミドの毒性について、最近の情報は毒性メカニズムに関する内容が多く、これまで知られているNOAELの再設定が必要となるような新たな情報は得られなかった。そのため、海外評価機関における評価を参考にできると考えられる。