

(案)

化学物質・汚染物質評価書

加熱時に生じるアクリルアミド

20134年212月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

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

1	(6)生殖・発生毒性試験	34
2	(7)発達神経毒性試験	34
3	(8)遺伝毒性試験	34
4	3. ヒトにおける影響	34
5	V. 国際機関等の評価	34
6	1. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合 Joint FAO/WHO Expert Committee on	
7	Food Additives (JECFA)	34
8	2. 世界保健機関(WHO)飲料水水質ガイドライン及び根拠文書	36
9	3. 国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC)	36
10	4. 米国	37
11	(1)米国環境保護庁 United States Environmental Protection Agency (EPA)	37
12	5. 欧州	38
13	(1)欧州食品科学委員会 Scientific Committee for Food (SCF)	38
14	(2)欧州食品安全機関 European Food Safety Agency (EFSA)	39
15	(3)フランス食品衛生安全庁 L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments	
16	(AFSSA)	39
17	(4)フランス食品環境労働衛生安全庁 L'Agence nationale de sécurité sanitaire de	
18	l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)	40
19	(5)独連邦リスク評価研究所 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)	40
20	(6)オランダ国立公衆衛生環境研究所 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu	
21	(RIVM)	41
22	6. カナダ保健省 Health Canada	42
23	7. 日本	42
24	VI. 食品健康影響評価	42
25	<別紙:略号等>	43
26	<参考>	46
27		

1 <審議の経緯>

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

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

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

5

6

*1：2011 年 1 月 13 日から

7

1 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2012 年 11 月 26 日まで)

佐藤 洋^{*,◆} (座長[◆])

長谷川隆一 (座長代理)

2

青木康展[※]

白井智之^{*}

広瀬明彦^{*}

圓藤吟史^{※*}

祖父江友孝^{*}

増村健一

圓藤陽子

田中亮太^{*}

村田勝敬^{*}

香山不二雄^{*}

寺本敬子

安井明美^{*}

熊谷嘉人

遠山千春^{*}

吉永 淳^{*}

渋谷 淳[※]

中室克彦

鰐淵英機^{※*}

※：幹事会

*：汚染物質部会

3

◆：2012 年 6 月 30 日まで

4

(2013 年 9 月 30 日まで)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

5

青木康展^{※*}

祖父江友孝^{*}

福島哲仁

圓藤陽子^{*}

田中亮太

増村健一^{*}

香山不二雄

寺本敬子^{*}

村田勝敬[※]

熊谷嘉人^{*}

遠山千春

安井明美^{*}

渋谷 淳[※]

中室克彦^{*}

吉永 淳

白井智之

広瀬明彦

鰐淵英機^{※*}

※：幹事会

*：化学物質部会

6

(2013 年 10 月 1 日から)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

7

青木康展^{※*}

渋谷 淳^{※*}

村田勝敬

浅見真理^{*}

祖父江友孝^{*}

村山典恵^{*}

圓藤陽子*
香山不二雄
川西 徹**
川村 孝**
熊谷嘉人*

※：幹事会

*：化学物質部会

高橋 智
田中亮太
野原恵子*
福島哲仁
増村健一*

吉田 充*
吉永 淳
吉成浩一*
鰐淵英機**

1
2
3
4
5
6
7

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・情報の募集などを行った上で、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、2011年12月22日第413回食品安全委員会において、化学物質・汚染物質専門調査会において審議することとされたものである。

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ビニルモノマー化合物であり、食品中に含まれるアスパラギンと還元糖を高温加熱することなどにより生成される。また、アクリルアミドはタバコの煙にも含まれる。の成分でもあり、重合してポリアクリルアミドになる（JECFA 2011a）。

アクリルアミドを重合させるとはポリアクリルアミドが得られ、の原料であり、ポリアクリルアミドとしての工業用途としては、は、工業用途において、飲料水を浄化する凝集剤（水処理剤）、紙力増強剤、土壌凝固剤、接着剤、ダムやトンネル建設の充填剤、紙力増強剤、土壌凝固剤、接着剤、顔料、塗料、化粧品、石油回収剤等があるとして用いられている（内閣府食品安全委員会 2005、環境省 2011、農林水産省 2011c）。

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

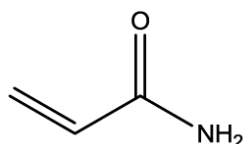
<英名>2-propenamide

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℃
- ・沸点*：87℃（0.267 kPa）、103℃（0.667 kPa）、125℃（3.33 kPa）
- ・蒸気圧：1 Pa（20℃）
- ・相対蒸気密度（空気＝1）：2.45
- ・引火点：138℃（密閉式）
- ・発火温度：424℃
- ・比重**：1.122（30℃）
- ・密度：1.13 g/cm³
- ・水への溶解度**：215.5 g/100 mL（30℃）
- ・オクタール/水分配係数（log Pow）：-1.65～-0.67
- ・生分解性**：良分解性（好氣的条件下で容易に生分解され、嫌氣的条件下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℃）：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℃を超える加熱又は光や酸化剤の影響により激しく重合する（ICSC 2000、*IPCS 1999、**The Merck Index 2013、***CERI 2002）

4. 分析方法

（1）大気

液体クロマトグラフィー/質量分析（LC/MS）法による分析法が知られている。大気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））で分析するとことで、検出下限 6.7 ng/m³ 及び定量下限 17 ng/m³ 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/m³ 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超高速液体クロマトグラフィー（UHPLC）を使用したアクリルアミドの分析（ESI、定量イオン m/z 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、検出限界（3σ）は 0.4 pg/m³（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に関する 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。

(2) 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ータンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法及びガスクロマトグラフー質量分析 (GC-MS (/MS)) 法が最も広範に使用されている (Wenzl and Anklam. 2003、Zhang et al. 2005、2009、Wenzl et al. 2006、2007、2009、Karasek et al. 2008)。LC をベースにした分析法はそのままアクリルアミドを直接同定できるが、GC をベースにした分析法では、一般的に追加処理や分析の前にアクリルアミドの誘導体化を必要とする。同位体希釈法は LC-MS/MS 法におけるイオン抑制 (ion suppression) を補正するため、又は GC-MS (/MS) 法における誘導体化効率の変動を補正するために一般的に必要とされ、内部標準物質として同位体標識アクリルアミドが用いられる。(JECFA 2011b)

市販食品の分析を目的とした方法では、以前は 50 g の試料を処理していたがが必要であったが (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。分析法の概要を図 2-1 に示す (農林水産省 2008)。

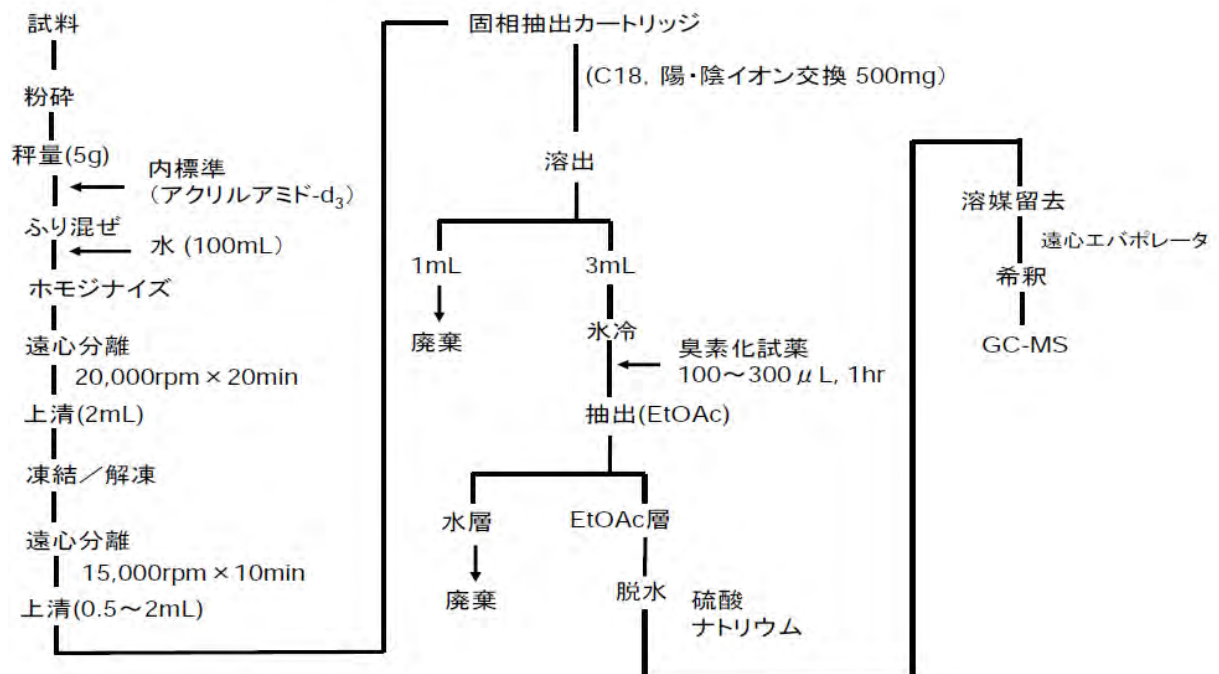


図 2-1 多検体アクリルアミド分析法 (農林水産省 2008)

①GC-MS (/MS) 法

GC をベースにした分析法では、一般に臭化水素酸と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。Castle and Eriksson (2005) においては、アクリルアミドの誘導体化をした場合と、及びしない場合のにおけるGC-MS 法について、系統的にレビューしてされている。最近では、誘導体化は、酸性の溶媒中で臭素酸カリウムと臭化カリウムを使用することにより改良されており (Zhang et al. 2006)、これらのこのような反応物質の利用はより分析は簡便で安全なものとなったのである。また、30 分ほど低温保存することで、反応の再現性が良くなることが報告されている。

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である。しかしながら、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嚴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同時に検出される可能性があり、3-ヒドロキシプロピオニトリルは、3-ヒドロキシプロピオニトリルは、アクリルアミドと共溶出する可能性があり、アクリルアミド分析値を実際よりも高くする要因とされている (Biedermann and Grob 2008)。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、組み合わせることによって、アクリルアミドの後で 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。 (JECFA 2011b)

②LC-MS/MS 法

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

確立している方法の多くは、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) を推奨している。この方法により、アクリルアミドの検出に対する感度を検出限界 (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減弱化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 (Zhang et al. 2007)。通常の LC-MS/MS と比較すると、UPLC-MS/MS 法は、測定時間がわずか 3 分と、で、アクリルアミドの定量に関する高速化処理を提供可能にしている。さらにその上、UPLC カラムに用いられている複合粒子 (hybrid particles) は、

従来の HPLC 充填剤と比較すると、しばしば、特異的な選択性を示している (Churchwell et al. 2005)。また、UPLC カラムの 1.7 μm サイズの粒子を UPLC カラムを用いることでは、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、測定効率 (run efficiency) 及び分解能 (resolution) において優位有意性があるを有している (JECFA 2011b)。

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、酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) やバイオセンサーなどの生物学的手法が検討されてきた。

Quan Ying ら (2011) は、*N*-アクリルオキシスクシンイミド (*N*-acryloxysuccinimide) をハプテンとして結合した ヒスカシガイヘモシアニン (keyhole limpet hemocyanin ; KLH) との複合体を用いて、ウサギを免疫して得られた アクリルアミドに対する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を 基にした増強された化学発光 (chemiluminescent, ECL) -ELISA 法を検討した。、抗体と酵素複合体の濃度及び競合時間などのアッセイ条件の最適化を行った。最適化された ECL-ELISA 系では、 IC_{50} 値は 60.6 ng/mL 、直線的な使用範囲は $26.3 \sim 221.1 \text{ ng/mL}$ であり、検出限界は 18.6 ng/mL であった。スパイクされた食品サンプルからの回収率の範囲は $74.4 \sim 98.1\%$ 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 (Quan Ying et al. 2011)。

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 ヒスカシガイヘモシアニンで に結合したものでウサギを免疫して得られた、3-CTBA のに対する ポリクローナル抗体を用いて、を得た。そして、試料中のアクリルアミドを 3-MBA (3-mercaptopbenzoic acid) と反応させ、て 3-CTBA に変換し、 上記の抗体を用いて間接競合 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 LC-MS 法や GC-MS 法での分析結果との相関は $R^2=0.98 \sim 0.99$ と良好で、 $180 \sim 12000 \text{ } \mu\text{g/kg}$ の食品中アクリルアミドを測定できた。この方法に基づいたアクリルアミドの検出キットが、2011 年より市販されている (森永生科学研究所 2011)。

また、 一般的な食品、例えば、抹茶、コーヒー、トマトジュース及びスポーツ飲料に含まれる おけ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 ら (2007) は、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、これらを用いた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（クリスプブレッド（crispbreads）、ビスケット）及びジャガイモ製品（ポテトチップス）中のアクリルアミド分析に関して、GC-MS 及び LC-MS/MS 分析手法（それぞれ 1 手法ずつ）について、欧州で研究室間共同試験による妥当性確認が実施された。測定対象におけるアクリルアミドの濃度範囲は、約 20～9,000 µg/kg であった。LC-MS/MS 法は、GC-MS 法に比較してより優れた性能を示し、合目的性があるとみなされた（Wenzl et al. 2006）。Wenzl ら（2009）は、さらに、この LC-MS/MS 法の改良法の妥当性確認を、炒ったコーヒーのアクリルアミドの分析の研究室間共同試験で行った。この方法における性能パラメータは、国際的に認められた基準を満たしている。（JECFA 2011b）

⑤前処理

食品からアクリルアミドを抽出するためには、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、短時間又は低温では抽出がにより不完全なことがある抽出が起こる（Petersson 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も、分析値に誤差を生じる原因となる（Hoenicke et al. 2004、Fohgelberg et al. 2005）。

最近、アクリルアミドは水と共沸できることが確認された（Rufián-Henares and Morales 2006、Chu and Metcalfe 2007）。また、高-pH 抽出により食物基質に潜在するアクリルアミドがを放出されること報告されたが確認されている（Eriksson and Karlsson 2006）が、この高-pH の作用効果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 et al. 2008）。（JECFA 2011b）

Mastovska and Lehotay（2006）は、以下のような迅速で簡便な溶媒抽出と精製処理法を開発した。食物試料をホモジネートをし、ヘキサン、水、アセトニトリル並びに硫酸マグネシウム及び塩化ナトリウムの混合液で抽出する簡便な溶媒抽出法と精製処理法を開発した。水はアクリルアミドの抽出を促進し、ヘキサンは試料を脱脂し、する。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をアセトニトリル層に移行させる。そこで、ヘキサン上層のヘキサンを廃棄され、アセトニトリル抽出液の一部を分散 SPE (dispersive SPE) によって精製し、された。この最終抽出物をは、LC-MS/MS 又は GC-MS により分析される。（JECFA 2011b）

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測定に関する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 ($\mu\text{g/mL}$) 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) を装備したキャピラリー電気泳動法について報告している。最適の化された測定条件であるのは、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、であった。アクリルアミドの直線定量範囲は 1.0~100 mg/kg であった。また、検出限界 (S/N=2) は 0.1 mg/kg であった。また、ポテトチップスのサンプルからの回収率は、相対標準偏差 (RSD) $< 5.7\%$ で、90~95% ($n=3$) であった。

~~Lu and Zheng (2012) は、ビスケット中のアクリルアミド含量評価に関する手法として、フラクタル色 (fractal color) と組み合わせた主成分分析 (PCA) 及び最小二乗サポートベクトルマシン (LS-SVM) 法を報告し、RGB、CMYK 及び $L^*a^*b^*$ のような他の色空間に基づいたカラーモデルと比較した。その結果、フラクタル色を用いる方法は、PCA による様々なレベルのアクリルアミドを含有するビスケットの分類に関して、最良の成績を示した。さらに、フラクタル色に基づく LS-SVM の予測能力 (平均平方誤差 (RMSE) = 15.70 ng/g, 決定係数 (R^2) = 0.99) は、RGB (RMSE = 26.08 ng/g, R^2 = 0.98) 及び CMYK (RMSE = 17.99 ng/g, R^2 = 0.99) に基づくよりも、はるかに良好であった。しかし、 $L^*a^*b^*$ (RMSE = 7.56 ng/g, R^2 = 1.00) と比べると良くはなかった。~~

(3) 尿中の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 (2,3-dihydroxy-propionamide, 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、GC-MS 分析の前に、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が検討された。本法の検出限界は $1 \mu\text{g/L}$ であり、一般的なヒトの尿サンプルの OH-PA を定量するのに十分な感度を有していた。この方法で一般的なヒトの 30 種類の尿サンプルを測定した。すべてのサンプルにおいて、OH-PA 濃度は、喫煙者及び非喫煙者の間に差はなく、 $6.8\sim 109.4 \mu\text{g/L}$ (中央値 $49.7 \mu\text{g/L}$) であった。この一方、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から推定される濃度よりも、およそ 10 倍高値であった。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、グリシドアミドに対応する経由するアクリルアミド以外の原因を検討する必要性があるとしている。

Motwani and Toernqvist (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) (cobalamin (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いため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 倍も早く、エポキシドのような親電子的な分子種と反応する。Cbl (I) によってグリシドアミドが捕捉されるとアルキルコバラミンが形成されるので、この化合物を ESI イオン化によるポジティブイオンモードの LC-MS/MS によって分析することでエポキシドの定量ができる。本 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現在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。

(4) バイオマーカーとしてのアクリルアミド代謝物付加体の測定

~~Motwani and Toernqvist (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) (cobalamin (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いため分析が困難である。そこで、グリシドアミドを捕捉するために、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 倍も早く、エポキシドのような親電子的な分子種と反応でき、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が形成されるので、この化合物を ESI イオン化によるポジティブイオンモードの LC-MS/MS によって分析することでエポキシドの定量ができる。本 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において検証され、その感度はグリシドアミド測定で現在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。~~

Garabagiu S and Mihailescu G (2011) は、ヘモグロビン付加体 (アクリルアミド) を測定するために使用される電気化学的装置 (Hb-Au-nanoparticles-ITO glass) のデザインを提案した。アクリルアミドは、ヘモグロビン付加体を形成する性質をもっているが、この装置 (ヘモグロビン-金ナノ粒子修飾電極) では、低濃度のアクリルアミドの添加により Hb-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している。本装置のアクリルアミドに対する感度は良好で 0.1μM であった。この電気化学的なセル構成は、食料品におけるアクリルアミドの検出に適していると考えられた。

Feng and Lu (2011) は、四重極飛行時間型 (Q-TOF) MS と組み合わせたナノ液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 μ L 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 (Feng and Lu 2011)。

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) はにおいて、アクリルアミドによる環境汚染の問題を
発端としてから、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
され、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。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 2009、農林水産省 2011、食品安全委員会 2011)。

(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、ブドウ糖などの還元糖とアミノカルボニル反応 (メイラード反応) と呼ばれる化学反応を起こ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もあることも指摘されてとされている。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-aminopropionamide, 3-APA)が脱アミノ反応する経路などが推定されている。しかし、食品中でアクリルアミドができる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 b、農林水産省 2011)

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 吉田 2004)。

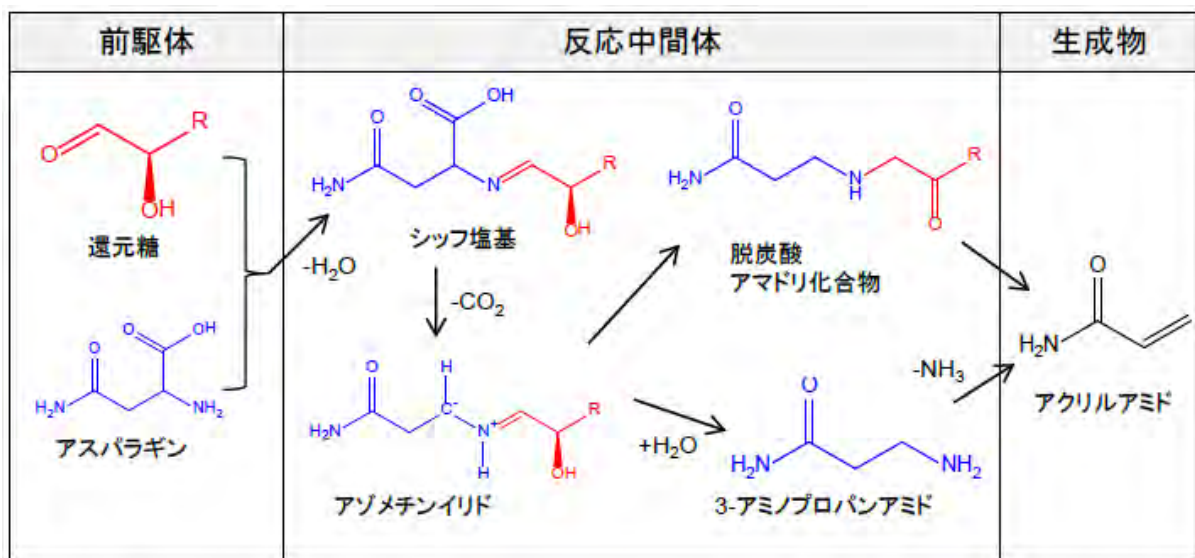


図 2-2 食品中のアクリルアミドの主な生成経路 (吉田 2004 農林水産省 2013)

②油の分解産物からの生成

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

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

Mestdagh ら (2005) によって複数の油の分解産物が調べられたが、アスパラギンとともにアクロレインを含んでいる加熱モデル系のみが、アクリルアミド生成に関して有意な増加を示した。この結果から、還元糖の代わりにアクロレインがアス

パラギンとメイラード反応を起こすことによりアクリルアミドが生成される可能性が考えられたが、アクリルアミド生成全体におけるアクロレインの寄与は、還元糖の存在下では無視できると考えられたことから、食品においては、アクロレイン及びその他の油の分解産物の重要性は低いことが示唆されている。（JECFA 2011b）

③3-アミノプロピオンアミド（3-APA）からの生成

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

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

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

④小麦グルテンからの生成

桂皮酸アミドが生成する電子環状ドミノ反応（electrocyclic domino reaction）を介したアラニン含有蛋白質の熱分解によるアクリルアミドの生成が示唆されている。この経路は、アスパラギンと還元糖からの生成と比較すると、より高い温度が必要である。糖及びアスパラギンが含まれないグルテンを練り粉試料（dough samples）に添加した場合、アクリルアミド生成が 20%増加するがもた（Claus et al. 2006）。しかしこの結果は、クラッカーにグルテンを添加した際にアクリルアミド含量が減少した初期の研究結果と対照的である（Levine and Smith 2005）。小麦グルテンからのアクリルアミド生成経路に関しては、2006 年にこのような結果が得られて以来、この経路に関する追加の研究は報告されていない。JECFA（2011）

は、この経路についての存在は、例えばパン製品におけるアスパラギナーゼの使用などによるアスパラギン除去により、どれほど効率的にアクリルアミドの低減が達成できるかの上限がを規定できるする可能性があるため、さらなる研究が必要であるとしている。（JECFA 2011b）

⑤食品中のアクリルアミド中間体及び反応生成物

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

Rydberg ら（2003）は、アミノ酸側鎖と反応するアクリルアミドの脱離反応を提案しているが、最近のモデル実験では、純粋なアクリルアミドとアミノ化合物を混合したアクリルアミドは、保存中に 35℃以上で低級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。それに続いて 180℃で 20 分間加熱すると、反応を逆戻させて幾分かのアクリルアミドを放出したとされている（Zamora et al. 2010）。（JECFA 2011b）

（３）アクリルアミド生成の低減

①低減対策

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

本採択においては、アクリルアミド生成原因物質であるアスパラギンをアスパラギナーゼによって特異的に分解することがアクリルアミド低減の方法の一つとし

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

欧州飲食業界連盟（Confederation of the Food and Drink Industries of the European Union : CIAA）は、アクリルアミド Toolbox を作成し、じゃがいも加工品、パン・ビスケット類、朝食用シリアル、コーヒー中のアクリルアミドについて、中小企業でも実行可能な様々な低減方法を包括的に収集、編纂し公表した。その後、2011 年に改訂され、「Food Drink Europe Acrylamide Toolbox 2011」として公表されている（Food Drink Europe 2011）。

なお、我が国においては、農林水産省が、2013 年 11 月 27 日、消費者の健康保護のために食品関連事業者が自主的に行う食品中のアクリルアミド低減の取組を支援するため、アクリルアミドに関してこれまで収集した情報や調査研究で得られた知見を整理し、食品関連事業者向けに「食品中のアクリルアミドを低減するための指針」及び Q&A をホームページに掲載している（農林水産省 2013）。また、Aspergillus niger ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼの食品添加物としての指定に向けて、2012 年 9 月 27 日に厚生労働大臣から食品安全委員会に対して食品健康影響評価の要請がなされ、2014 年 1 月 27 日に「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。」と答申された 2013 年 11 月 20 日にパブリックコメントが終了している段階である。

②低減対策の曝露に対する効果

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

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 1000 µg/kg を超える場合は、1000 µg/kg に設定する。シグナル値は、毎年（2008 年以降は 2～3 年ごと）更新されるが、引き上げられることはない。シグナル値を超過している又は含有量が 1000 µg/kg を超える製品については、製造者に対し低減策を指導する。

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るらうとしている（Tsukakoshi et al. 2012）。

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

6. 現行規制等

我が国における法令の規制値等

- ・化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質
- ・消防法：貯蔵等の届出を要する物質
- ・毒劇物取締法：劇物
- ・労働基準法：疾病化学物質
- ・労働安全衛生法：特定化学物質等第二類物質、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、管理濃度 0.3 ppm
- ・海洋汚染防止法：有害液体物質 D 類（含有量が 50 重量%以下のもの）
- ・船舶安全法：毒物類（水溶液、固体）
- ・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 2003a、2003b）

Ⅲ. ヒトにおける曝露

IV. 安全性にかかる知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

雄のSwiss-Websterマウス (SWマウス) に¹⁴C-アクリルアミド (116~120 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20分後に胃で検出されたが、胃からは3時間でほとんど検出されなくなった (Marlowe et al. 1986)。

Fischer344ラット (F344ラット) (雌雄、各投与群3匹) にアクリルアミド (0.1 mg/kg 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は雄で0.63時間、雌で0.34時間であった (Doerge et al. 2005b)。

ヒトでは、試験前の6か月間は喫煙していなかった無精子症の成人男性ボランティア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時間までに投与量の40~50%が吸収された (Fennell et al. 2005、2006)。また、健常なボランティア6名 (男性3名、女性3名、平均年齢26.6 ± 5.6歳) に0.94 mgのアクリルアミドが含まれた食事を摂取させたところ、72時間までに投与量の約60%が吸収された (Fuhr et al. 2006)。

(2) 分布

①全身への分布

雄のSWマウス及び妊娠13.5日及び17.5日のマウスに¹⁴C-アクリルアミド (116~120 mg/kg体重) を強制単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーで分析した結果、消化管、肝臓、脾臓、精巣、脳、胆嚢内容物、口腔、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日の胎児には大人と同様の分布がみられたが、特に肝臓及び消化器系に強い活性がみられた (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、アクリルアミド付加体又はグリシドアミド付加体により高濃度になった赤血球を除き、組織間で同程度であった。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 $\mu\text{g/g}$ であった (Ramsey et al. 1984; ATSDR 2012より引用)。

F344ラット (雌雄、各投与群3匹) にアクリルアミド (0.1 mg/kg体重) を単回強制経口投与したところ、投与2時間後に血清中のアクリルアミド濃度は最大 (雄で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、10匹) に ^{14}C -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 $\mu\text{g/mL}$) に到達した。投与28時間後の脳、甲状腺、精巣、副腎、脾臓、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。著者らは、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) 及び商用ポテトチップス (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 ^{14}C -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、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 µg/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 (483~897 ng/mL) に対する胎児側の濃度 (27.3~187 ng/mL) が5.5~23.2%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4-1に示す。

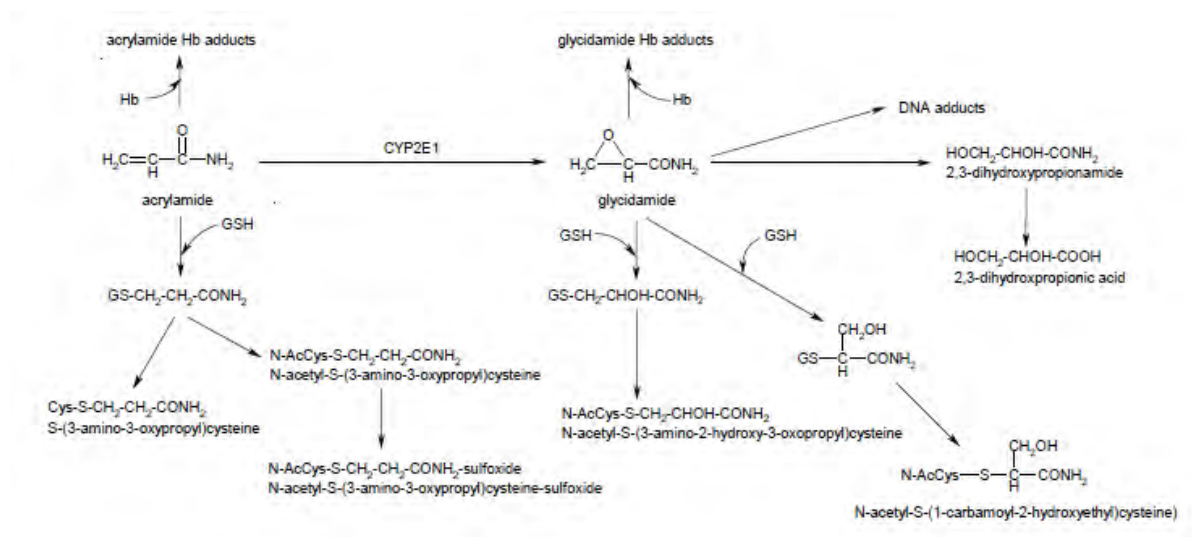


図4-1 アクリルアミドの代謝経路図

GSH = 還元型グルタチオン、Hb = ヘモグロビン、N-AcCys = N-acetylcysteine
Sources: Calleman 1996、Fennell et al. 2006、IARC 1994、Sumner et al. 1992、1999
(ATSDR 2012 より引用)

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が形成され、更に N-アセチル-S-(3-アミノ-3-オキソプロピル) システイン (AAMA) 又は S-(3-アミノ-3-オキソプロピル) システインに代

1 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
2 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)
3 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
4 (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
5 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
6 オン酸を形成する (Calleman 1996、IARC 1994、Sumner et al. 1992、1999)。ア
7 クリルアミド及びグリシドアミドは、いずれもヘモグロビン又はDNAなどの高分子
8 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.
9 1991、1993、Segerbäck et al. 1995、Solomon et al. 1985)。(ATSDR 2012、EPA
10 2010)

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

13 14 ①グリシドアミドの生成

15 アクリルアミド (50 mg/kg体重) を腹腔内投与した雄の野生型マウス (各投与群
16 3～5匹) 及びCYP2E1欠損マウス (各投与群3～5匹) では、投与後6時間のアクリ
17 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、
18 33.0 µM、CYP2E1欠損マウスではそれぞれ115、1.7 µMであった。また、野生型
19 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
20 濃度は約2倍であり、グリシドアミドのDNA付加体濃度は52～66倍低かった。著者
21 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
22 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

23 (Ghanayem et al. 2005a)。

24 SDラット (雄、各投与群3匹) にアクリルアミド (0、0.5、1.0、5.0、10.0、50.0、
25 100 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
26 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%
27 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、
28 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
29 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
30 al. 1991)。

31 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
32 29.8±5.9歳) にアクリルアミド (1 mg) 含有ポテトチップスを摂取させた後に
33 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
34 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
35 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
36 2.9%、65%及び1.7%を占めた。CYP2E1阻害期間に排泄されたアクリルアミド未
37 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 1.15倍となったが、GAMAは0.44倍であった。CYP2E1誘導期間では有意な変化は
2 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
3 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。著者らは、
4 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
5 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
6 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
7 (Doroshenko et al. 2009)。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 (中央値: 0.35 pmol/mgミクロソーム蛋白質)及び第3三半期の胎児(妊娠187日
13 目以降)の12/15例(中央値: 6.7 pmol/mgミクロソーム蛋白質)から検出可能な
14 CYP2E1が認められた。新生児のCYP2E1(中央値: 8.8 pmol/mgミクロソーム蛋
15 白質)は出生後31~90日の乳児のCYP2E1(中央値: 23.8 pmol/mgミクロソーム
16 蛋白質)より低く、出生後31~90日の乳児のCYP2E1は、出生後91日~18歳の
17 CYP2E1(中央値: 41.4 pmol/mgミクロソーム蛋白質)より低かった。著者らは、
18 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、
19 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.
20 2003)。

21 ②グルタチオン抱合

22 F344ラット(雄、各投与群3匹)に¹⁴C-アクリルアミド(1.0、10、100 mg/kg体
23 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
24 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%
25 だったことから、著者らはアクリルアミドの代謝は主に肝臓中でのグルタチオン抱
26 合によるされると考えられたとしている(Miller et al. 1982)。

27 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
28 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
29 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
30 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
31 物(*S*-oxide)として排出された。著者らは、ヒトでの主要な代謝経路が直接的な
32 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
33 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
34 (Fennell et al. 2005)。

35 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
36 (*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
37

1 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
2 加相 (phase) が、AAMAでは8~18時間に広いプラトーを示して18時間持続し、
3 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
4 ~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
5 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
6 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
7 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。
8 また、GAMA/AAMAの尿中比率は0.1であり、Sumnerら (1992) でのラット (0.2)
9 及びマウス (0.5) と比較して低かった (Boettcher et al. 2006a) 。

10
11 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、
12 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~
13 62歳、中央値35歳) において、AAMAの中央値がそれぞれ127、29 $\mu\text{g/L}$ 、GAMA
14 の中央値がそれぞれ19、5 $\mu\text{g/L}$ であった。GAMA/AAMA比は喫煙者で0.15、非喫
15 煙者で0.22であった (Boettcher et al. 2005b) 。

16 健常な非喫煙者3名 (男性2名、女性1名、27~32歳) に48時間絶食する試験を行
17 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
18 (平均値203 $\mu\text{g/L}$) より大幅に減少し (平均値11 $\mu\text{g/L}$)、Boettcherら (2005b)
19 の非喫煙者の中央値 (34 $\mu\text{g/L}$) 以下のレベルであった (Boettcher et al. 2006b) 。

20 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、
21 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
22 いて、AAMAの中央値及び95パーセンタイル値は、それぞれ36.0及び152.7 $\mu\text{g/L}$ 、
23 GAMAではそれぞれ13.4及び55.9 $\mu\text{g/L}$ であった。フライドポテト、ポテトチップ
24 ス及び様々な揚げたポテト製品、他の揚げ物類及びビスケットについて、週に3回
25 以上に摂取する子どもと月に1回未満しか摂取しない子どものAAMA及びGAMA
26 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
27 以上に摂取する子どもの値が高かった ($P < 0.001$)。受動喫煙の影響はみられなか
28 った。また、クリーム、シャンプー、ボディローションなどのケア製品の使用にお
29 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
30 のGAMA/AAMA比は0.42であり、Boettcherら (2005b) での成人で観察された値
31 (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
32 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
33 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
34 Johnsrudら (2003) の結果と異なるが、Neafseyら (2009) には、CYP2E1には4
35 ~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、各投与群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、各投与群6匹）にアクリルアミド（25、100 mg/kg体重）を水溶液として強制単回経口投与、また月齢の異なるWistarラット（雌、各投与群6匹）にアクリルアミド（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か月齢のラットの付加体濃度が30.1%高かった。著者らは、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（Sanchez 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、7.89 mg/kg体重/日以上投与群の母動物及び児動物の血中アクリルアミド濃度及びア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）をポテトチップスとして含んだ食事又は同用量のアクリルアミド水溶液として96日間摂取させ、投与142日までヘモグロビン付加体濃度を調べたところ、食事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、0.8 µg/kg体重/日投与：食事14 pmol/g globin、水溶液18 pmol/g globin、8 µg/kg体重/日：食事126 pmol/g globin、水溶液113 pmol/g globin）、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比例関係があった（Aureli F 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、アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体形成量は、各投与量を合わせた

（Combined）平均値でそれぞれ74.7及び28.9 nmol/g globin /mmolアクリルアミド/kgであった。また、アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体形成に直線的な用量反応性が観察されたことから、著者らは0.5～3 mg/kg体重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）。

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

b. DNA 付加体

（C3H $\times$ 101）F1 及び（C3H $\times$ BL10）F1の雄マウス（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。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。著者らは、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26 pmol/mgDNA及び27 pmol/mgDNAであった（Segeberback et al. 1995）。

B6C3F1マウス（雌雄、各投与群3匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg体重）及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、グリシドアミドの方がアクリルアミドより約40%多く付加体を形成することが報告されている（Doerge et al. 2005a）。また、F344ラット（雌雄、各投与群3匹）に同様の試験を行ったところ、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の付加体の方が約2倍多く形成されたが、雌では差はみられなかった。肝臓でのDNA付加体形成はグリシドアミドのAUCと比例関係を示した。著者らは、ア

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曝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、各投与群3～4匹）及びF344ラット（雌雄、各投与群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。アデニンのDNA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。

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、
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

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

また、ヘモグロビン付加体形成についても種差が報告されている。上述のFennell
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、グリシドアミド及び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

雌雄のB6C3F1マウス（雌雄、各投与群3匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg体重）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。F344ラット（雌雄、各投与群3匹）に同様の試験を行ったところ、ア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. 2005a、2005b）。

B6C3F1マウス（雌雄、各投与群4匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg体重）を強制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。また、F344ラット（雌雄、各投与群2匹）でも同様の試験を行ったところ、強制経口投与において、アクリルアミドで雄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、各投与群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）。

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
ら著者らは、アクリルアミドはラットで腸肝循環すると考えられたとしている
(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、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)。

健常なボランティア 6 名 (男性 3 名、女性 3 名、平均年齢 26.6±5.6 歳) に 0.94 mg
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、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曝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) (Kirman et al. 2003、Walker et al. 2007、Young et al. 2007、
Sweeney et al. 2010) が報告されており、これらのモデルによってアクリルアミドの
神経毒性及び発がん性に関するリスク評価における体内曝露量の比較が可能となっ
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4-2)。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、既存のアルゴ
リズム又は特定の化学的特性に基づき推定された。グリシドアミドの組織分配係数は、
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。(ATSDR
2012、JECFA 2011b)

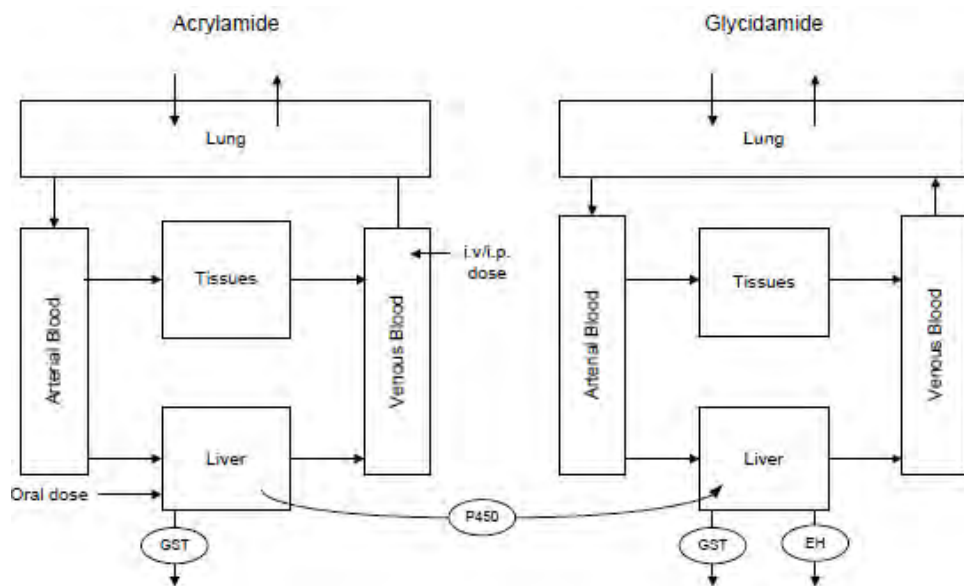


図4-2 アクリルアミド及びグリシドアミドの生理学的PBPKモデル

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

Walker ら (2007) は、Kirman ら (2003) のモデルパラメータのいくつかの不確実性を、ラット及びヒトのヘモグロビン付加体のデータ (Fennell et al. 2003)、ヒトの付加体データを用いた成人への外挿 (Fennell et al. 2004、2005) に基づき改良した。Walker ら (2007) のモデルはライフステージの特異性をパラメータとし、子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入れている。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。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。また、CYP2E1およびグルタチオン抱合の生後発達に伴う変動と個人間変動の影響につい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曝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より顕著であると考えられたとしている。(ATSDR 2012、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NCTRによって開発された (図4-3)。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、ラットの血清レベル、血漿中のアクリルアミド及びグリシドアミドレベル、DNA付加体及びヘモグロビン付加体レベル、尿中排泄プロファイルに関するデータを含めた多くの文献データが適合されている。（ATSDR 2012、JECFA 2011b）

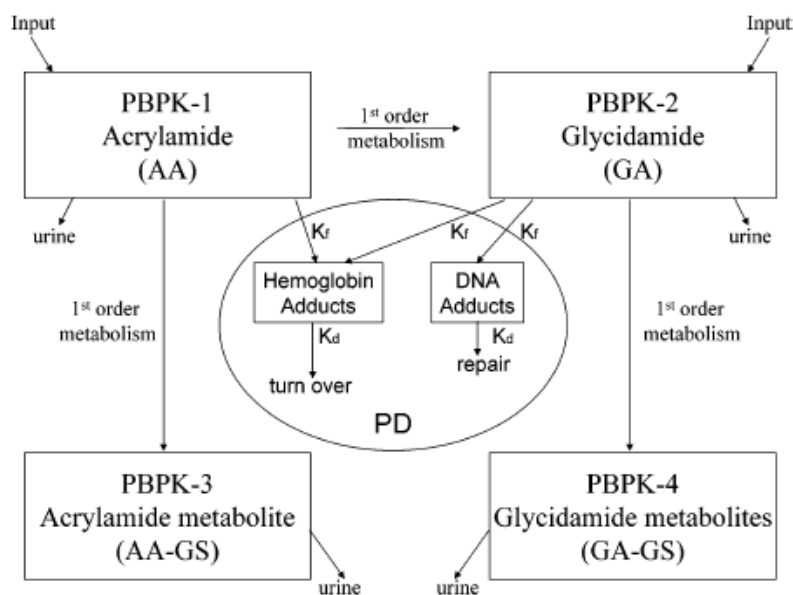


図4-3 アクリルアミド及びグリシドアミドのPBPK/PDモデル
(Young et L. 2007、JECFA 2011b)

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

X : 付加体濃度、 Y : j 臓器中の化合物の濃度、 K_f : 形成速度定数、 K_d : 分解速度定数 (K_f 及び K_d はいずれも一次定数)
(Young et al. 2007)

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した。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）

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曝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 $\mu\text{mol/L} \times \text{時間}$ 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。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曝露量からヒトの内部曝露量を予測することが可能であるとしている。Doergeら（2008）は、Youngらの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曝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）のモデルを用いてげっ歯類の慢性発がん試験から10%ベンチマークドーズ信頼下限値（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それぞれの曝露マージン（margin of exposure, MOE）を算出している（JECFA 2011b）。

（6）体内動態のまとめ

アクリルアミドは、マウスへの投与試験により、投与から20分後に胃で検出されたが、3時間では胃ではほとんど検出されなかった。ヒトにおける投与試験においても、24時間までに少なくとも投与量の40%が吸収された。

アクリルアミドは、マウスでは、消化管、肝臓、脾臓、精巣、脳、胆嚢内容物、口腔、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、アクリルアミドが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、グルタチオントランスフェラーゼ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、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り、ラット、マウス、ヒトの順に高かった。

2. 実験動物等における影響

（1）急性毒性

1 (2) 亜急性毒性試験

3 (3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

5 (4) 神経毒性試験

7 (5) 免疫毒性試験

9 (6) 生殖・発生毒性試験

11 (7) 発達神経毒性試験

13 (8) 遺伝毒性試験

15 3. ヒトにおける影響

17 V. 国際機関等の評価

18 1. FAO/WHO合同食品添加物専門家会合 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food 19 Additives (JECFA)

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

22 曝露評価については、アクリルアミドの推定一日摂取量を、各国における推定値及
23 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)
24 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。

25 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
26 みられた神経の形態学的変化 (電子顕微鏡で検出) の無作用量 (no observed effect
27 level : NOEL) を 0.2 mg/kg 体重/日、生殖発生への影響及びその他の非腫瘍性の病
28 変等を考慮した NOEL を 2 世代生殖・発生毒性試験 (Tyl et al. 2000a) 及びラット
29 2 年間飲水投与試験 (Johnson et al. 1986) に基づき 2.0 mg/kg 体重/日としている。
30 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
31 がん性の ~~10%ベンチマークドーズ信頼下限値 (BMDL₁₀)~~ をラットの 2 年間飲水投与
32 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/
33 日としている。

34 曝露評価及び用量反応評価の結果から曝露マージン (~~margin of exposure ÷ MOE~~)
35 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
36 者で 50 であった。また、生殖・発生毒性、その他の非腫瘍性病変における MOE は、

1 平均的摂取者で 2,000、高摂取者で 500 であった。JECFA は、これらの影響につい
2 ては結果から、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
3 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。

4 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、
5 遺伝毒性発がん性を有する物質としては MOE が小さく、健康への懸念を与えるもの
6 であるとしている。（JECFA 2006a、b）

7
8 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
9 なったデータを踏まえて再評価を行っている。

10 曝露評価については、2003 年以降、食品中のアクリルアミドの低減が報告されて
11 おり、一部の集団で曝露量が有意に低くなったと考えられたが、JECFA はすべての
12 国の一般的な集団の食品からの曝露にはほとんど影響はみられないであろうとし、ア
13 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
14 重/日）を第 64 回会合から変更していない。

15 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
16 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
17 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
18 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
19 （Beland et al. 2010）におけるハーダー腺の腺腫の BMDL₁₀ を 0.18 mg/kg 体重/日
20 としている。

21 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
22 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
23 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、
24 平均的摂取者及び高摂取者でそれぞれ 310 及び 78、マウスのハーダー腺腫に基づく
25 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
26 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
27 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
28 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
29 は、健康に対する懸念を与えるものであるとしている。また、これらの MOE の値は、
30 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
31 験、生理学的薬物動態モデル（PBPK モデル）による検討、多数の疫学研究及び新た
32 な食品からの曝露評価は以前の評価を支持するものである、としている。

33 JECFA は、ヒトにおいてアクリルアミドの食品からの推定摂取量とアクリルアミ
34 ド曝露の指標（アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体）との相関
35 が弱いこと、労働者を対象とした疫学研究ではアクリルアミド曝露と発がん率の増加
36 を示す証拠が得られないことから、食品からのアクリルアミド曝露によるリスクをよ
37 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

1 ヘモグロビン付加体の濃度と、同時点の食品からの曝露量との関連についての長期に
2 わたる研究を勧告している（JECFA 2011a、b）。

3 2. 世界保健機関（WHO）飲料水水質ガイドライン及び根拠文書

5 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
6 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
7 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
8 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
9 イドライン値として飲料水中のアクリルアミド濃度を $0.5 \mu\text{g/L}$ と設定している
10 （WHO 1996）。

11 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
12 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
13 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、
14 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
15 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
16 る懸念を示し、食品を通しての曝露を技術的に達成可能な限り低く（as low as
17 reasonably achievable, ALARA）すべきであると結論付けたこと（JECFA 2011a、
18 2011b）から、ガイドライン値 $0.5\mu\text{g/L}$ は「曝露を技術的に達成可能な限り低くすべ
19 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）。

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

22 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
23 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
24 2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある：Probably carcinogenic to humans）に
25 分類している。

26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 （IARC 1994）。

4. 米国

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

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を提供し、必要に応じて、経口曝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/IRIS 2010)

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

臨界影響	出発点 ^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} (Human equivalent dose) : 動物での用量から、ヒトで内部曝露量が同程度となる濃度に換算したもの。ラットでの 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 (EPA/IRIS 2010)

a. 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、雌に乳腺線維腫の有意な発生頻度の増加がみられたこと、(ii)アクリルアミドを経口投与、腹腔内投与又は経皮投与した ICR マウス及び SENCAR マウスに TPA でプロモーションされた皮膚腫瘍を誘発すること、(iii)アクリルアミドの腹腔内投与で A/J マウスに肺腺腫を引き起こすこと、F344 ラットのバイオアッセイにおいて中枢神経系に腫瘍がみられたこと、(v)アクリルアミドが哺乳類細胞において様々な遺伝毒性を引き起こすのに十分な証拠があることに基づいている。

b. 経口曝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 $BMDL_{10} 1.50 \times 10^{-1} \text{ mg/kg}$ 体重/日を求め、POD とした。この $BMDL_{10}$ から AUC を求め、 HED_{BMDL} を $1.94 \times 10^{-1} \text{ mg/kg}$ 体重/日と算出した。ヒトが生涯にわたり当該物質 1mg を体重 1 kg 当たり毎日経口摂取するときの過剰発がんリスク (経口傾斜係数) を $0.51 (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ 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、幼児期は曝露に対する感受性が高いと考えられるが、幼児期の曝露を分けて評価するデータは不十分であり、経口傾斜係数は成人の曝露から計算されたことから、16 歳以下の子どもに対するリスク評価に際しては、調整係数 (age dependent adjustment factors, ADAFs) を適用することとし、ADAFs として 2 歳未満の場合は 10 を、2 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. 欧州

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

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

1 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
2 でできるだけ低くすべきであると勧告している（EC 2002）。

3 4 （２）欧州食品安全機関 European Food Safety Agency (EFSA)

5 EFSA のフードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル（Scientific Panel
6 on Contaminants in the Food Chain : CONTAM パネル）は、2005 年に JECFA
7 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。
8 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
9 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
10 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
11 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
12 現時点では不要であると結論している（EFSA 2005）。

13
14 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
15 欧州の食品からの曝露についての新たな情報がにより、既存の食品中のアクリルアミ
16 ドの評価を修正するに値するべきかどうかについて議論を行っている。その結果、新
17 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
18 価の見直しを行う必要はないと結論している（EFSA 2008）。また、食事曝露と発が
19 んの最新疫学データに基づき、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎臓癌、大腸癌について、
20 アクリルアミドの食事からの摂取と発がんリスクとの間に明確な関連性はみられな
21 いとしている（EFSA 2008c、g）。

22
23 2011 年、EFSA は、EU 加盟国が EC の 2007 年 5 月の勧告（EC 2007）に従い、
24 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
25 査の結果の取りまとめを行っている。アクリルアミドの食品中の含有量と国別及び年
26 齢層別の推定曝露量並びに食品群ごとの寄与率から、欧州におけるアクリルアミド平
27 均曝露量を、成人（18 歳以上）で 0.31～1.1 µg/kg 体重/日、青年期（11～17 歳）で
28 0.43～1.4 µg/kg 体重/日、小児（3～10 歳）で 0.70～2.05 µg/kg 体重/日、幼児（1～3
29 歳）で 1.2～2.4 µg/kg 体重/日と推定している（EFSA 2011）。

30 31 （３）フランス食品衛生安全庁 L'Agence française de sécurité sanitaire des 32 aliments (AFSSA)

33 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
34 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
35 品からのアクリルアミド曝露評価から、2004 年のアクリルアミド推定摂取量は、子
36 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
37 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 μ g/kg 体重/日となり、2002 年の摂取量（子どもでそれぞれ 1.4 μ g/kg 体重/日、2.9 μ g/kg 体重/日、成人でそれぞれ 0.50 μ g/kg 体重/日、1.1 μ g/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にとどめ、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）。

（４）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ーの結果を報告した。フランス人の成人及び子どものアクリルアミドの推定平均摂取量はそれぞれ0.43及び0.69 μ g/kg体重/日、95 パーセンタイル値はそれぞれ1.02 及び 1.80 μ g/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値 (0.18 mg/kg 体重/日及び0.31mg/kg体重/日) からMOEを算出し、成人の平均的曝露で419及び721、95パーセンタイル値で176及び304、子どもの平均的曝露で261及び449、95パーセンタイル値で100及び172としている。この値は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ている (ANSES 2011)。

（５）独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 것도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 (2011) の F344 ラットの乳腺線維腺腫及び雄の B6C3F1 マウスのハーダー腺腫のデータに基づき、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曝露の評価に 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 歳のババリアの非喫煙者 91 名の血中ヘモグロビン付加体レベルからの推定値 (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曝露の確かなデータを得るための更なる研究が必要であるとしている。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)。

(6) 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 歳の子どもの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。長期曝露による 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 (2006 a,b) で報告された電子顕微鏡で検出されたラットの神経の形態学的変化の NOAEL 0.2 mg/kg 体重/日 (Burek et al. 1980) 及びラットの乳腺線維腺腫の 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 を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などの集団も含め、MOE が 100 以上であれば有害な健康影響を防止できるという 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曝露による健康リスクを定量化するため、アクリルアミドの毒性影響について更に理解を得るよう勧告している (RIVM 2009)。

6. 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曝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曝露量を推定している。推定平均曝露量は 1～18 歳で $0.356 \sim 0.609 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、19 歳以上で $0.157 \sim 0.288 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、曝露量の 90 パーセンタイル値は 1～18 歳で $0.910 \sim 1.516$ 、19 歳以上で $0.307 \sim 0.740$ であった。この値と JECFA (2011a) が示した NOAEL ($200 \mu\text{g/kg}$ 体重/日) 及び BMDL₁₀ ($180 \mu\text{g/kg}$ 体重/日) から MOE を算出すると、平均的曝露でそれぞれ 328～1,274 及び 296～1,146、90 パーセンタイル値でそれぞれ 132～651 及び 119～586 となった。カナダでの食品からのアクリルアミド曝露量は JECFA (2011) の報告より低いと推定されるため、カナダでの MOE は JECFA (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曝露はヒト健康に懸念を与えないという 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)。

7. 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。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

1 <別紙：略号等>

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

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

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

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

1 <参考>

2 【Ⅱ 評価対象物質の概要、Ⅴ 国際機関等の評価】

- 3 AFSSA (French Agency for Food Sanitary Security) 2005: Acrylamide : Point
4 d'information N3, Afssa – Saisine n 2002-SA-0300
- 5 Amrein TM, Andres L, Escher F, et al. 2007: Occurrence of acrylamide in selected foods
6 and mitigation options. Food Addit Contam ; 24: 13-25
- 7 ANSES (National Social Security Administration) Etude de l'alimentation totale
8 francaise 2 (EAT 2), June 2011;
9 <http://www.anses.fr/Documents/PASER2006sa0361Ra2.pdf>
- 10 Becalski A, et al. 2003: Acrylamide in foods: occurrence, sources, and modeling. Journal of
11 Agricultural and Food Chemistry ; 51: 802–808
- 12 Beland FA 2010: Technical report for experiment No. 2150.05 and 2150.07. Genotoxicity
13 and carcinogenicity of acrylamide and its metabolite, glycidamide, in rodents: two year
14 chronic study of acrylamide in B6C3F1 mice and F334 rats. Submitted to FAO/WHO
15 by the United States National Center for Toxicological Research, Jefferson, AK
16 (unpublished data)
- 17 BfR (The Federal Institute for Risk Assessment, Germany) 2011a: Acrylamid in
18 Lebensmitteln Stellungnahme Nr. 043/2011, Stellungnahme Nr. 043/2011 des BfR
- 19 Biedermann M, Grob K 2008: In GC-MS, acrylamide from heated foods may be coeluted
20 with 3-hydroxy propionitrile. European Food Research and Technology; 227: 945–948
- 21 Burek JD, Albee RR, Beyer JE, Bell TJ, Carreon RM, Morden DC, Wade CE, Hermann
22 EA, Gorzinski SJ 1980: Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the
23 drinking water followed by up to 144 days of recovery. J Environ Pathol Toxicol Oncol ;
24 4: 157-182
- 25 Castle L, Eriksson S 2005: Analytical methods used to measure acrylamide
26 concentrations in foods. J AOAC; Int 88: 274-284
- 27 CCCF (Codex Committee on Contaminants in Foods): Report of the Thirty-second Session
28 of the Codex Alimentarius Commission, Rome, Italy, 29 June – 4 July, 2009. Rome,
29 Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health
30 Organization (ALINORM 09/32/41),
31 http://www.codexalimentarius.net/download/report/722/al32_41e.pdf
- 32 CERi (化学物質評価研究機構) 2002: 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート;
33 http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F96_32.pdf
- 34 Chen Q, Zhao W, Fung Y 2011: Determination of acrylamide in potato crisps by capillary
35 electrophoresis with quantum dot-mediated LIF detection. Electrophoresis; 32: 1252-7

- 1 Chu SG, Metcalfe CD 2007: Analysis of acrylamide in water using a coevaporation
2 preparative step and isotope dilution liquid chromatography tandem mass
3 spectrometry. *Anal Chem*; 79: 5093-5096
- 4 Chuda Y, Ono H, Yada H, Ohara-Takada A, Matsuura-Endo C, Mori M 2003: Effects of
5 Physiological Changes in Potato Tubers (*Solanum tuberosum* L.) after Low
6 Temperature Storage on the Level of Acrylamide Formed in Potato Chips. *Bioscience,*
7 *Biotechnology, and Biochemistry*; 67: 1188-1190
- 8 Churchwell MI et al. 2005: Improving LC-MS sensitivity through increases in
9 chromatographic performance: comparisons of UPLC-ES/MS/MS to HPLC-ES/MS/MS.
10 *Journal of Chromatography B*; 825: 134–143
- 11 Claus A, et al. 2006: Pyrolytic acrylamide formation from purified wheat gluten and
12 glutensupplemented wheat bread rolls. *Molecular Nutrition and Food Research*: 50:
13 87–93
- 14 Dunovska L, et al. 2006: Direct determination of acrylamide in food by gas
15 chromatography–high-resolution time-of-flight mass spectrometry. *Analytica Chimica*
16 *Acta* ; 578: 234–240
- 17 EC (European Commission) 2002: Opinion of the Scientific Committee on Food (SCF)on
18 new findings regarding the presence of acrylamide in food. Available at
19 http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out131_en.pdf"
- 20 EFSA (European Food Safety Authority), 2005: Draft Opinion of the Scientific
21 Committee on a harmonised approach for risk assessment of compounds which are
22 both genotoxic and carcinogenic (in consultation process). Available at
23 http://www.efsa.eu.int/science/sc_committee/sc_consultations/882_en.html
- 24 EFSA: Summary Report EFSA Scientific Colloquium No. 11 Acrylamide Carcinogenicity
25 New Evidence in Relation to Dietary Exposure 22-23 May 2008, Tabiano (PR), Italy
26 2008c; <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/colloquiaacrylamide.pdf>
- 27 EFSA 2008g: Dietary exposure to acrylamide and cancer risk: a summary of recent
28 epidemiological evidence ;
29 <http://www.efsa.europa.eu/en/events/documents/colloque080522-p3.pdf>
- 30 EFSA 2011: Scientific Report of EFSA Results on acrylamide levels in food from
31 monitoring years 2007-2009 and exposure assessment,
32 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2133.pdf>
- 33 Ehling S, Hengel M, Shibamoto T 2005: Formation of acrylamide from lipids. *Advances in*
34 *Experimental Medicine and Biology* ; 561:223–233
- 35 EPA (United States Environmental Protection Agency) 2010: Toxicological review of
36 acrylamide (CAS No. 79-06-1) In support of summary information on the integrated
37 risk information system (IRIS), <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0286tr.pdf>

- 1 Eriksson S, Karlsson P 2006: Alternative extraction techniques for analysis of acrylamide
2 in food: influence of pH and digestive enzymes. *LWT – Food Science and Technology*;
3 39: 393–399
- 4 Feng CH, Lu CY 2011: Modification of major plasma proteins by acrylamide and
5 glycidamide: Preliminary screening by nano liquid chromatography with tandem mass
6 spectrometry, *Analytica chimica acta* ; 684: 80-6
- 7 Fohgelberg P, et al. 2005: The acrylamide intake via some common baby food for children
8 in Sweden during their first year of life—an improved method for analysis of
9 acrylamide. *Food and Chemical Toxicology* ; 43: 951–959
- 10 Friedman M, Dulak L, Stedham M 1995: A lifetime oncogenicity study in rats with
11 acrylamide. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27, 95-105
- 12 Gertz C, Klostermann S 2002: Analysis of acrylamide and mechanisms of its formation in
13 deep-fried products. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 104: 762–771
- 14 Gertz K, Kochhar 2003: Deep frying: the role of water from food being fried and
15 acrylamide formation. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides* ; 10: 297–303
- 16 Goldmann T, et al. 2006: Impact of extraction conditions on the content of acrylamide in
17 model systems and food. *Food Additives and Contaminants* ; 23: 437–445
- 18 Granvogl M, Schieberle P 2006: Thermally generated 3-aminopropionamide as a
19 transient intermediate in the formation of acrylamide. *Journal of Agricultural and*
20 *Food Chemistry* 54: 5933–5938
- 21 Granvogl M, Wieser H, Koehler P, Tocher von S, Schieberle P 2007: Influence of Sulfur
22 Fertilization on the Amounts of Free Amino Acids in Wheat. Correlation with Baking
23 Properties as well as with 3-Aminopropionamide and Acrylamide Generation during
24 Baking. *J. Agric. Food Chem.* 55, 4271-4277
- 25 Granvogl M, et al. 2004: Quantitation of 3-aminopropionamide in potatoes—a minor but
26 potent precursor in acrylamide formation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*
27 52: 4751–4757
- 28 Hartmann EC, Boettcher MI, Schettgen T, Fromme H, Drexler H, Angerer J 2008:
29 Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and glycidamide in
30 one study population. *J Agric Food Chem* ; 56: 6061-6068
- 31 Hasegawa K, Miwa S, Tajima T, et al. 2007: A rapid and inexpensive method to screen for
32 common foods that reduce the action of acrylamide, a harmful substance in food.
33 *Toxicol Lett* ; 175: 82-88
- 34 Health Canada 2012: Health Canada’s Revised Exposure Assessment of Acrylamide in
35 Food, Health Canada’s Revised Exposure Assessment of Acrylamide in Food.

1 Hoenicke K, et al. 2004: Analysis of acrylamide in different foodstuffs using liquid
 2 chromatography–tandem mass spectrometry and gas chromatography–tandem mass
 3 spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 520: 207–215
 4 IARC (International Agency for Research on Cancer) 1994: IARC Monographs on the
 5 Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 60 Some
 6 Industrial Chemicals ACRYLAMIDE, IARC Monographs on the Evaluation of the
 7 Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 60:
 8 389-433.<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol60/mono60-16.pdf>
 9 IPCS INCHEM Acrylamide(PIM 652 : 1999)
 10 <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm>
 11 IPCS 2000: ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
 12 <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm>
 13 m
 14 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)2005 : JECFA 64th
 15 meeting(JECFA/64/SC) Summary and Conclusions
 16 http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf
 17 JECFA 2006a; Evaluation of certain food contaminants (Sixty-fourth report of the Joint
 18 FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 930
 19 JECFA 2006b: Acrylamide. Monograph prepared for the 64th JECFA meeting. WHO
 20 Food Additives Series 55
 21 http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660554_ACR_eng.pdf
 22 JECFA 2011a: Evaluation of certain contaminants in food Seventy-second report of the
 23 Joint FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series
 24 959
 25 JECFA 2011b: WHO Food Additives Series: 63 FAO JECFA Monographs 8 Safety
 26 evaluation of certain contaminants in food Prepared by the Seventy-second meeting of
 27 the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Safety evaluation of certain
 28 contaminants in food. WHO Food Additives Series: 63 (FAO JECFA Monographs 8);
 29 1-152
 30 Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman MA, Mast RW
 31 1986: Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the
 32 drinking water of Fischer 344 rats , *Toxicol. appl. Pharmacol*; 85: 154-168
 33 Karasek L, Szilaguy S, Wenzl T 2008: Proficiency test on the determination of acrylamide
 34 in potato crisps. Final report. Luxembourg, Office for Official Publications of the
 35 European Communities JRC Scientific and Technical Reports, EUR 23276 EN-2008,;
 36 <http://irmm.jrc.ec.europa.eu/html/activities/acrylamide/EUR23276EN.pdf>

- 1 Kim SH, Hwang JH, Lee KG 2011: Analysis of acrylamide using gas
- 2 chromatography-nitrogen phosphorus detector (GC-NPD), Food Science and
- 3 Biotechnology; 20: 835-839
- 4 Latzin JM, Schindler Birgit K, Weiss Tobias, Angerer Jurgen, Koch Holger M 2012:
- 5 Determination of 2,3-dihydroxypropionamide, an oxidative metabolite of acrylamide,
- 6 in human urine by gas chromatography coupled with mass spectrometry. Analytical
- 7 and bioanalytical chemistry; 402: 2431-8
- 8 Levine RA, Smith RE 2005: Sources of variability of acrylamide levels in a cracker model.
- 9 Journal of Agricultural and Food Chemistry 53: 4410–4416
- 10 Lu H, Zheng H 2012: Fractal colour: A new approach for evaluation of acrylamide
- 11 contents in biscuits, Food Chemistry; 134: 2521-2525
- 12 Marín JM et al. 2006: Study of different atmospheric-pressure interfaces for LC-MS/MS
- 13 determination of acrylamide in water at sub-ppb levels. Journal of Mass Spectrometry;
- 14 41: 1041–1048
- 15 Mastovska K, Lehotay SJ 2006: Rapid sample preparation method for LC-MS/MS or
- 16 GC-MS analysis of acrylamide in various food matrices. Journal of Agricultural and
- 17 Food Chemistry; 54: 7001–7008
- 18 Merck: The Merck Index fifteen edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ. 2013
- 19 Mestdagh FJ et al. 2005: Influence of oil type on the amounts of acrylamide generated in
- 20 a model system and in french fries. Journal of Agricultural and Food Chemistry; 53:
- 21 6170–6174
- 22 Motwani HV, Toernqvist M 2011: Quantitative analysis by liquid
- 23 chromatography-tandem mass spectrometry of glycidamide using the cob (I) alamin
- 24 trapping method: Validation and application to in vitro metabolism of acrylamide.
- 25 Journal of Chromatography 1218: 4389-4394
- 26 NFA(スウェーデン食品庁) 2009
- 27 NTP 2011: Report of Carcinogens, Twelfth Edition :Acrylamide.
- 28 <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/Acrylamide.pdf>
- 29 Perez LC, Yaylayan V 2008: Further insight into thermally and pH-induced generation of
- 30 acrylamide from glucose/asparagine model systems. Journal of Agricultural and Food
- 31 Chemistry; 56: 6069–6074.
- 32 Petersson EV et al. 2006: Critical factors and pitfalls affecting the extraction of
- 33 acrylamide from foods: an optimisation study. Analytica Chimica Acta; 557:287–295
- 34 Quan Y, Chen M, Zhan Y, Zhang G 2011: Development of an enhanced
- 35 chemiluminescence ELISA for the rapid detection of acrylamide in food products.
- 36 Journal of agricultural and food chemistry; 59: 6895-9

1 RIVM (The National Institute for Public Health and the Environment, Netherlands)
2 2009: Risk assessment of the dietary exposure to contaminants and pesticide residues
3 in young children in the Netherlands. RIVM report
4 Rosén, J. Hellenäs KE 2002: Analysis of acrylamide in cooked foods by liquid
5 chromatography tandem mass spectrometry. 127: 880-882
6 Rüdiger W 2004: Acrylamide in heated potato products—analytics and formation routes.
7 European Journal of Lipid Science and Technology; 106:786–792
8 Rufián -Henares JA, Morales FJ 2006: Determination of acrylamide in potato chips by a
9 reverse-phase LC-MS method based on a stable isotope dilution assay. Food
10 Chemistry; 97: 555–562
11 Rydberg P, Eriksson S, Tareke E, Karlsson P, Ehrenberg L, Rnqvist MT 2003 :
12 Investigations of Factors That Influence the Acrylamide Content of Heated Foodstuffs:
13 J. Agric. Food Chem. 51, 7012-7018
14 SCF (European Commission Scientific Committee on Food) 2002a: Opinion of the
15 Scientific Committee on Food on new findings regarding the presence of acrylamide in
16 food, Scientific Committee on Food, European Commission Health & Consumer
17 Protection Directorate-General
18 Tsukakoshi Y, Ono H, Kibune N, Isagawa S, Yamazaki K, Watai M, Yoshida M 2012:
19 Monitoring of acrylamide concentrations in potato chips in Japan between 2006 and
20 2010. Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure &
21 risk assessment; 29: 1212-8
22 Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Fisher LC, Johnson KA, Strother DE, Wolf CH 2000a:
23 Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking
24 water. Reprod Toxicol, 14: 385-401
25 Vikstroem A, Eriksson S, Paulsson B, Karlsson P, Athanassiadis I, Tornqvist M 2008:
26 Internal doses of acrylamide and glycidamide in mice fed diets with low acrylamide
27 contents: Mol. Nutr. Food Res. 52, 974 – 980
28 Wenzl T, de la Calle MB, Anklam E 2003: Analytical methods for the determination of
29 acrylamide in food products: a review. Food Additives and Contaminants; 20:885–902
30 Wenzl T et al. 2006: Collaborative trial validation study of two methods, one based on
31 high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry and on gas
32 chromatography–mass spectrometry for the determination of acrylamide in bakery
33 and potato products. Journal of Chromatography 1132: 211–218
34 Wenzl T, Lachenmeier DW, Gokmen V 2007: Analysis of heat-induced contaminants
35 (acrylamide, chloropropanols and furan) in carbohydrate-rich food. Analytical and
36 Bioanalytical Chemistry 389:119–137

1 Wenzl T et al. 2009: Validation by collaborative trial of an isotope dilution liquid
 2 chromatographic tandem mass spectrometric method to determine the content of
 3 acrylamide in roasted coffee. Food Additives and Contaminants 26:1146–1152
 4 WHO (World Health Organization): Acrylamide 1996:
 5 PIM652 <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm>
 6 WHO 2011: Acrylamide in Drinking-water. Background document for development of
 7 WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/71/Rev/1
 8 Yasuhara A et al. 2003: Gas chromatographic investigation of acrylamide formation in
 9 browning model systems. Journal of Agricultural and Food Chemistry; 51:3999–4003
 10 Zamora R, Delgado RM, Hidalgo FJ 2010: Model reactions of acrylamide with selected
 11 amino compounds. Journal of Agricultural and Food Chemistry; 58:1708–1713
 12 Zangrando R, Gambaro A, De Pieri S, Gabrieli J, Barbaro E, Barbante C, Cescon P 2012:
 13 Acrylamide determination in atmospheric particulate matter by high-performance
 14 liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry.
 15 International Journal of Environmental Analytical Chemistry; 92: 1150-1160
 16 Zhang Y et al. 2006: Rapid determination of acrylamide contaminant in conventional
 17 fried foods by gas chromatography with electron capture detector. Journal of
 18 Chromatography A; 1116:209–216
 19 Zhang Y, Zhang GY, Zhang Y 2005: Occurrence and analytical methods of acrylamide in
 20 heat-treated foods: review and recent developments. Journal of Chromatography A,
 21 1075: 1–21
 22 Zyzak DV, Sanders RA, Stojanovics M, Tallmadge DH, Eberharte BL, Ewald DK,
 23 Gruber DC, Morsch TR, Strothers MA, Rizzi GP, Villagran MD 2003: Acrylamide
 24 Formation Mechanism in Heated Foods: J. Agric. Food Chem. 51, 4782-4787
 25 Zyzak DV, Robert AS, Marko S, Daniel HT, B. Loye E, Deborah KE, David CG, Thomas
 26 RM, Melissa A, George PR, Maria DV 2003: Acrylamide Formation Mechanism in
 27 Heated Foods. J. Agric. Food Chem. 51: 4782-4787
 28 環境省 2011: 総合環境政策局環境保健部環境安全課:化学物質と環境。平成 22 年度化学物質
 29 分析法開発調査報告書; 289-303
 30 厚生労働省 2003a: 水道水質基準について
 31 厚生労働省 2003b: 検 05 : アクリルアミド, 水質基準の見直しにおける検討概要 (平成 15 年
 32 4 月)
 33 高橋美津子, 岡田展広, 山本貴之, 加藤正俊, 本庄勉、堤内要, 古賀秀徳, 漆山哲生, 浮穴
 34 学宗 2010 : 食品中アクリルアミドの免疫測定系の開発, 日本食品衛生学会学術講演会講
 35 演要旨集, 99: 32

1 高橋美津子, 境雅寿, 加藤正俊, 本庄勉, 堤内要, 古賀秀徳, 漆山哲生, 浮穴学宗 2012: 食
2 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
3 集, 103: 84
4 NITE (独立行政法人 製品評価技術基盤機構) 2007: 独立行政法人 製品評価技術基盤機構,
5 財団法人 化学物質評価研究機構, 委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発
6 機構, 化学物質の初期リスク評価書 アクリルアミド, 化学物質排出把握管理促進法政令
7 号番号: 1-2,
8 内閣府食品安全委員会 2009: 加工食品中のアクリルアミドについて、ファクトシート
9 内閣府食品安全委員会 2011: アクリルアミドに関する情報整理シート
10 農林水産省 2008: 農林水産技術会議事務局: 食品の安全性及び機能性に関する総合研究,
11 445 号, 第 2 編 食品の安全性に関するリスク分析確立のための研究開発; 164-174,
12 <http://agriknowledge.affrc.go.jp/RN/2039014628.pdf>
13 農林水産省 2011a: 食品中のアクリルアミドができる仕組み。食品中のアクリルアミドに関す
14 る情報、詳細編
15 http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/about/sikumi.html
16 農林水産省 2011c: アクリルアミドとは何か。食品中のアクリルアミドに関する情報、基礎編
17 http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_kiso/about.html
18 農林水産省 2013: 食品中のアクリルアミドを低減するための指針 (第 1 版)
19 [http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylamide_full.p](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylamide_full.pdf)
20 [df](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylamide_full.pdf)
21 森永生科学研究所 2011: モリナガアクリルアミド EIA キット
22 <http://www.miobs.com/product/tokutei/acrylamide/>
23 吉田 2004: 調理食品中のアクリルアミド
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

1 **【IV 安全性にかかる知見の概要（体内動態、毒性試験）】**

- 2 Abernethy DJ, Boreiko CJ. 1987 Acrylonitrile and acrylamide fail to transform
3 C3H/10T1/2 cells. *Environ Mutagen* 9: 2
- 4 Adler I, Ingwersen I, Kliesch U, El-Tarras A. 1988 Clastogenic effects of acrylamide in
5 mouse bone marrow cells. *Mutat. Res* 206: 379-385
- 6 Adler ID. 1990 Clastogenic effects of acrylamide in different germ-cell stages of male mice.
7 In: Allen B, Bridges B, Lyon M, eds. *Biology of mammalian germ cell mutagenesis*.
8 Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press 115-131
- 9 Adler LD, Zouh R, Schmid E. 1993 Perturbation of cell division by acrylamide in vitro and
10 in vivo. *Mutat Res* 301: 249-254
- 11 Adler ID, Reitmeir P, Schmöller R, Schriever-Schwemmer G. 1994 Dose response for
12 heritable translocations induced by acrylamide in spermatids of mice. *Mutat Res* 309:
13 285-291
- 14 Adler ID, Baumgartner A, Gonda H, Friedman MA, Skerhut M. 2000.
15 1-Aminobenzotriazole inhibits acrylamide-induced dominant lethal effects in
16 spermatids of male mice. *Mutagenesis* 15: 133-136
- 17 Adler ID, Gonda H, Hrabé de Angelis M, Jentsch I, Otten IS, Speicher MR. 2004
18 Heritable translocations induced by dermal exposure of male mice to acrylamide.
19 *Cytogenetic and Genome Research* 104: 271-276
- 20 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 2012 Toxicological profile for
21 acrylamide.
- 22 Allam A, El-Ghareeb AA, Abdul-Hamid M, Baikry A, Sabri MI. 2011 Prenatal and
23 perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat: Biochemical and
24 morphological studies, *Toxicology and industrial health* 27: 291-306
- 25 Ao L, Liu SX, Yang MS, Fong C-C, An H, Cao J. 2008 Acrylamide-induced molecular
26 mutation spectra at HPRT locus in human promyelocytic leukaemia HL-60 and NB4
27 cell lines. *Mutagenesis* 23: 309-315
- 28 Aureli F, Di Pasquale M, Lucchetti D, Aureli P, Coni E. 2007 An absorption study of
29 dietary administered acrylamide in swine. *Food and Chemical Toxicology* 45: 1202–
30 1209.
- 31 Backer LC, Dearfield KL, Erexson GL, Campbell JA, Westbrook-Collins B, Allen JW.
32 1989 The effects of acrylamide on mouse germ-line and somatic cell chromosomes.
33 *Environ Mol Mutagen* 13: 218-226
- 34 Banerjee S, Segal A. 1986 In vitro transformation of C3H/10T1/2 and NIH/3T3 cells by
35 acrylonitrile and acrylamide. *Cancer Lett.* 32: 293-304

- 1 Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R. 1991 Genotoxicity studies with the
2 unstable zeste-white (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: results with ten
3 carcinogenic compounds. *Environ. mol. Mutag* 18: 120-125
- 4 Bergmark E, Calleman CJ, Costa LG. 1991 Formation of hemoglobin adducts of
5 acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*
6 111: 352-363
- 7 Bergmark E, Calleman CJ, He E, Costa LG. 1993 Determination of hemoglobin adducts
8 in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicol. appl Pharmacol* 120: 45-54
- 9 Besaratinia A, Pfeifer GP. 2004 Genotoxicity of acrylamide and glycidamide. *J. Natl.*
10 *Cancer Inst* 96: 1023-1029
- 11 Boettcher MI, Schettgen T, Kutting B, Pischetsrieder Jurgen Angerer J. 2005
12 Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal
13 exposure to acrylamide in the general population. *Mutation Research* 580: 167–176
- 14 Boettcher MI, Bolt HM, Drexler H, Angerer J. 2006a Excretion of mercapturic acids of
15 acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of
16 deuterium-labelled acrylamide. *Arch. Toxicol* 80: 55-61
- 17 Boettcher MI, Bolt HM, Angerer J. 2006b Acrylamide exposure via the diet: influence of
18 fasting on urinary mercapturic acid metabolite excretion in humans. *Arch Toxicol* 80:
19 817-819
- 20 Bull RJ, Robinson M, Laurie RD, Stoner GD, Greisiger E, Meier JR, Stober J. 1984a
21 Carcinogenic effects of acrylamide in Sencar and A/J mice. *Cancer Res.* 44: 107-111
- 22 Burek JD, Albee RR, Beyer JE, Bell TJ, Carreon RM, Morden DC, Wade CE, Hermann
23 EA, Gorzinski SJ. 1980 Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the
24 drinking water followed by up to 144 days of recovery. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.*
25 4: 157-182
- 26 Butterworth BE, Eldridge SR, Sprankle CS, Working PK, Bentley KS, Hurtt ME. 1992
27 Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environ Mol Mutagen*
28 20: 148-155
- 29 Calleman CJ. 1996 The metabolism and pharmacokinetics of acrylamide: implications for
30 mechanisms of toxicity and human risk estimation. *Drug Metabolism Reviews*, 28(4):
31 527–590
- 32 Camacho L, Latendresse JR, Muskhelishvili L, Patton R, Bowyer JF, Thomas M, Doerge
33 DR. 2012 Effects of acrylamide exposure on serum hormones, gene expression, cell
34 proliferation, and histopathology in male reproductive tissues of Fischer 344 rats,
35 *Toxicol Lett.* 211: 135-143

- 1 Chapin RE, Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ, Harry GJ, Collins BJ, Teague J.
2 1995 The reproductive and neuronal toxicities of acrylamide and three analogues in
3 Swiss mice, evaluated using the continuous breeding protocol. *Toxicol Sci* 27: 9-24
- 4 Cho YM, Imai T, Hasumura M, Watanabe N, Ushijima T, Hirose M, Nishikawa A. 2009
5 Increased H-ras mutation frequency in mammary tumors of rats initiated with
6 N-methyl-N-nitrosourea (MNU) and treated with acrylamide, *Journal of Toxicological*
7 *Sciences* 34: 407-412
- 8 Cihák R, Vontorková M. 1988 Cytogenetic effects of acrylamide in the bone marrow of
9 mice. *Mutat. Res.* 209: 91-94
- 10 Cihák R, Vontorková M. 1990 Activity of acrylamide in single-, double-, and triple-dose
11 mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutat Res* 234: 125-127
- 12 Collins BW, Howard DR, Allen JW. 1992 Kinetochore-staining of spermatid micronuclei:
13 studies of mice treated with X-radiation or acrylamide. *Mutat. Res* 281: 287-294
- 14 Dobrzynska MM. 2007 Assessment of DNA damage in multiple organs from mice exposed
15 to x-rays or acrylamide or a combination of both using the comet assay. *In Vivo* 21:
16 657-662
- 17 Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI. 2005a Toxicokinetics
18 of acrylamide and glycidamide in B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 202: 258-267
- 19 Doerge DR, Young, JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI. 2005b Toxicokinetics
20 of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 208:
21 199-209
- 22 Doerge DR, Gamboa da CG, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Beland FA.
23 2005c DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to
24 mice and rats. *Mutat. Res.* 580: 131-141
- 25 Doerge DR, Twaddle NC, Boettcher MI, McDaniel LP, Angerer J. 2007 Urinary excretion
26 of acrylamide and metabolites in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice administered a
27 single dose of acrylamide. *Toxicology Letters* 169: 34-42
- 28 Doerge DR, Young JF, Chen JJ. 2008 Using dietary exposure and physiologically based
29 pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in human risk extrapolations for
30 acrylamide toxicity. *J Agric Food Chem.* 56: 6031-6038
- 31 Doroshenko O, Fuhr U, Kunz D, et al. 2009 In vivo role of cytochrome P450 2E1 and
32 glutathione-S-transferase activity for acrylamide toxicokinetics in humans. *Cancer*
33 *Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 18:433-443
- 34 Ehling UH, Neuhauser-Klaus A. 1992 Reevaluation of the induction of specific-locus
35 mutations in spermatogonia of the mouse by acrylamide. *Mutat. Res.* 283: 185-191
- 36 El-Sayyad HI, Abou-Egla MH, El-Sayyad FI, El-Ghawet HA, Gaur RL, Fernando A, Raj
37 Madhwa HG, Ouhtit A. 2011a Effects of fried potato chip supplementation on mouse

pregnancy and fetal development. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 27: 343-350

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

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

Fennell T, Snyder R, Burgess JP, Friedman MA. 2004 Metabolism and hemoglobin adducts of [1,2,3-¹³C₃] acrylamide in humans. *Toxicologist* 78(1-S): 173-174.

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

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

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

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

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

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

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

Gamboa da Costa G, Churchwell MI, Hamilton LP, Von Tungeln LS, Beland FA, Marques MM, Doerge DR. 2003 DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chem. Res. Toxicol.* 16: 1328-1337

Garey J, Ferguson SA, Paule MG. 2005 Effect of low-dose acrylamide exposure on preweaning behavior of Fisher 344 rats. *Neurotoxicol Teratol* 27: 379-380

- 1 Garey J, Paule MG. 2007 Effects of chronic low-dose acrylamide exposure on progressive
2 ratio performance in adolescent rats. *Neurotoxicology* 28: 998-1002
- 3 Garey J, Paule MG. 2010 Effects of chronic oral acrylamide exposure on incremental
4 repeated acquisition (learning) task performance in Fischer 344 rats. *Neurotoxicology*
5 and *teratology* 32: 220-225
- 6 Ghanayem BI, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Snyder R, Fennell TR, Doerge
7 DR. 2005a Role of CYP2E1 in the epoxidation of acrylamide to glycidamide and
8 formation of DNA and hemoglobin adducts. *Toxicological Sciences* 88(2): 311-318
- 9 Ghanayem BI, Witt KL, Kissling GE, Tice RR, Recio L. 2005b Absence of
10 acrylamide-induced genotoxicity in CYP2E1-null mice: evidence consistent with a
11 glycidamide-mediated effect. *Mutation Res.* 578: 284-297
- 12 Ghanayem BI, Bai RK, Grace E, Travlos G, Hoffler U. 2010 Diet-induced obesity in male
13 mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced
14 reproductive toxicity. *Biology of Reproduction* 82: 96-104
- 15 Guo L, Shelton S, Moore M, Manjanatha M. 2009 Acrylamide and glycidamide induce cII
16 mutations in lung tissue of Big Blue mice. *Environ. Mol. Mutagen* 50: 570
- 17 Gutierrez-Espeleta GA, Hughes LA, Piegorsch WW, Shelby MD, Generoso WM. 1992
18 Acrylamide: dermal exposure produces genetic damage in male mouse germ cells.
19 *Fundam. appl. Toxicol.* 18: 189-192
- 20 Hansen SH, Olsen AK, Soderlund EJ, Brunborg G. 2010 In vitro investigations of
21 glycidamide-induced DNA lesions in mouse male germ cells and in mouse and human
22 lymphocytes. *Mutation research* 696: 55-61
- 23 Hashimoto K, Sakamoto I, Tanii H. 1981 Neurotoxicity of acrylamide and related
24 compounds and their effects on male gonads in mice. *Archives of Toxicology* 47: 179-
25 189
- 26 Hashimoto K, Tanii K. 1985 Mutagenicity of acrylamide and its analogues in *Salmonella*
27 *typhimurium*. *Mutat. Res.* 158: 129-133
- 28 Heudorf U, Hartmann E, Angerer J. 2009 Acrylamide in children - exposure assessment
29 via urinary acrylamide metabolites as biomarkers. *Int J Hyg Environ Health* 212:
30 135-141
- 31 Hoorn AJW, Custer LL, Myhr BC, Brusick D, Gossen J, Vijg J. 1993 Detection of
32 chemical mutagens using Muta® Mouse: a transgenic mouse model. *Mutagenesis* 8:
33 7-10
- 34 Imai T, Kitahashi T. 2012 A 13-week toxicity study of acrylamide administered in
35 drinking water to hamsters. *J Appl Toxicol.* 6: doi: 10.1002/jat.2831
- 36 Jiang L, Cao J, An Y, Geng C, Qu S, Jiang L, Zhong L. 2007 Genotoxicity of acrylamide in
37 human hepatoma G2 (HepG2) cells. *Toxicol In Vitro* 21: 1486-1492

- 1 Johansson F, Terry L, Per R, Klaus E, Dag J. 2005 Mutagenicity and DNA repair of
2 glycidamide-induced adducts in mammalian cells. *Mutation Research* 580:81–89
- 3 Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman MA, Mast RW.
4 1986 Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the
5 drinking water of Fischer 344 rats, *Toxicol. appl. Pharmacol.* 85: 154-168
- 6 Johnsrud EK, Koukouritaki SB, Divakaran K, Brunengraber LL, Hines RN, p McCarver
7 DG. 2003 Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J Pharmacol Exp*
8 *Ther* 307: 402-407
- 9 Jung R, Engelhart G, Herbolt B, Jäckh R, Müller W. 1992 Collaborative study of
10 mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 278: 265-270
- 11 Kadry AM, Friedman MA, Abdel-Rahman MS. 1999 Pharmacokinetics of acrylamide
12 after oral administration in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 7: 127-133
- 13 Kermani-Alghoraishi M, Anvari M, Talebi AR, Amini-Rad O, Ghahramani R,
14 Miresmaili SM. 2010 The effects of acrylamide on sperm parameters and membrane
15 integrity of epididymal spermatozoa in mice. *European journal of obstetrics,*
16 *gynecology, and reproductive biology* 153: 52-55
- 17 Kirman CR, Gargas ML, Deskin R, Tonner-Navarro L, Andersen ME. 2003 A
18 physiologically based pharmacokinetic model for acrylamide and its metabolite,
19 glycidamide, in the rat. *J Toxicol Environ Health A Curr Iss* 66: 253-274
- 20 Kligerman AD, Atwater AL, Bryant MF, Erexson GL, Kwanyuen P, Dearfield KL. 1991
21 Cytogenetic studies of ethyl acrylate using C57BL/6 mice. *Mutagenesis* 6: 137-141
- 22 Knaap A, Kramers P, Voogd C, Bergkamp W, Groot M, Langebroek P, Mout H, van der
23 Stel J, Verharen H. 1988 Mutagenic activity of acrylamide in eukaryotic systems but
24 not in bacteria. *Mutagenesis* 3: 263-268
- 25 Kopp EK, Dekant W. 2009 Toxicokinetics of acrylamide in rats and humans following
26 single oral administration of low doses. *Toxicology and Applied Pharmacology* 235:
27 135–142
- 28 Koyama N, Yasui M, Kimura A, Takami S, Suzuki T, Masumura K, Nohmi T, Masuda S,
29 Kinae N, Matsuda T, Imai T, Honma M. 2011a Acrylamide genotoxicity in young
30 versus adult gpt delta male rats. *Mutagenesis* 26: 545-549
- 31 Koyama N, Yasui M, Oda Y, Suzuki S, Satoh T, Suzuki T, Matsuda T, Masuda S, Kinae N,
32 Honma M. 2011b Genotoxicity of acrylamide in vitro: Acrylamide is not metabolically
33 activated in standard in vitro systems, *Environmental and Molecular Mutagenesis* 52:
34 12-19
- 35 Krebs O, Favor J. 1997 Somatic and germ cell mutagenesis in lambda lacZ transgenic
36 mice treated with acrylamide or ethylnitrosourea. *Mutat. Res.* 388: 239-248

- 1 Krishna G, Theiss JC 1995 Concurrent analysis of cytogenetic damage in vivo: a multiple
- 2 endpoint-multiple tissue approach. *Environ Mol Mutagen* 25: 314-320
- 3 Lähdetie J, Suutari A, Sjöblom T. 1994 The spermatid micronucleus test with the
- 4 dissection technique detects the germ cell mutagenicity of acrylamide in rat meiotic
- 5 cells. *Mutat Res* 309: 255-262
- 6 Lijinsky W, Andrews AW. 1980 Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella*
- 7 typhimurium. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 1: 259-267
- 8 Ma Y, Shi J, Zheng M, Liu J, Tian S, He X, Zhang D, Li G, Zhu J. 2011 Toxicological
- 9 effects of acrylamide on the reproductive system of weaning male rats. *Toxicology and*
- 10 *industrial health* 27: 617-627
- 11 Manjanatha MG, Aidoo A, Shelton SD, Bishop ME, McDaniel LP, Lyn-Cook LE, Doerge
- 12 DR. 2006 Genotoxicity of acrylamide and its metabolite glycidamide administered in
- 13 drinking water to male and female Big Blue mice. *Environ. Mol. Mutagen.* 47: 6-17
- 14 Marchetti F, Lowe X, Bishop J, Wyrobek AJ. 1997 Induction of chromosomal aberrations
- 15 in mouse zygotes by acrylamide treatment of male germ cells and their correlation with
- 16 dominant lethality and heritable translocations. *Environmental and Molecular*
- 17 *Mutagenesis* 30: 410-417
- 18 Marlowe C, Clark MJ, Mast RW, Friedman MA, Waddell WJ. 1986 The distribution of
- 19 (14C) acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by whole-body
- 20 autoradiography. *Toxicol. appl. Pharmacol* 86: 457-465
- 21 Martins C, Oliveira NG, Pingarilho M, Gamboa da Costa G, Martins V, Marques MM,
- 22 Beland FA, Churchwell MI, Doerge DR, Rueff J, Gaspar JF. 2007 Cytogenic damage
- 23 induced by acrylamide and glycidamide in mammalian cells: Correlation with specific
- 24 glycidamide-DNA adducts. *Toxicol Sci* 95: 383-390
- 25 McCollister DD, Oyen F, Rowe VK. 1964 Toxicology of acrylamide. *Toxicology and*
- 26 *Applied Pharmacology* 6:172-181
- 27 Mei N, Hu J, Churchwell MI, Guo L, Moore MM, Doerge DR, Chen T. 2008 Genotoxic
- 28 effects of acrylamide and glycidamide in mouse lymphoma cells. *Food Chem. Toxicol.*
- 29 46: 628-636
- 30 Mei N, McDaniel LP, Dobrovolsky VN, Guo XQ, Shaddock JG, Mittelstaedt RA, Azuma M,
- 31 Shelton SD, McGarrity LJ, Doerge DR, Heflich RH. 2010 The genotoxicity of
- 32 acrylamide and glycidamide in Big Blue rats. *Toxicol. Sci.* 115: 412-421
- 33 Miller MJ, Carter DE, Sipes IG. 1982 Pharmacokinetics of acrylamide in Fischer-334 rats.
- 34 *Toxicol Appl Pharmacol* 63: 36-44
- 35 Moore MM, Amtower A, Doerr C, Brock KH, Dearfield KL. 1987 Mutagenicity and
- 36 clastogenicity of acrylamide in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ Mutagen* 9:
- 37 261-267

- 1 Müller W, Engelhart G, Herbold B, Jäckh R, Jung R. 1993 Evaluation of mutagenicity
2 testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. *Environ*
3 *Health Perspect* 101: 33-36
- 4 Neafsey P, Ginberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B. 2009. Genetic
5 polymorphism in CYP2E1: population distribution of CYP2E1 activity. *Journal of*
6 *Toxicology and Environmental Health. Part B* 12: 362–388
- 7 Neuhäuser-Klaus A, Schmahl W. 1989 Mutagenic and teratogenic effects of acrylamide in
8 the mammalian spot test. *Mutat. Res.* 226: 157-162
- 9 NITE (独立行政法人 製品評価技術基盤機構) 2007 独立行政法人 製品評価技術基盤機構,
10 財団法人 化学物質評価研究機構, 委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発
11 機構, 化学物質の初期リスク評価書 アクリルアミド, 化学物質排出把握管理促進法政令
12 号番号 : 1-2
- 13 Ogawa B, Ohishi T, Wang L, Takahashi M, Taniai E, Hayashi H, Mitsumori K, Shibutani
14 M. 2011 Disruptive neuronal development by acrylamide in the hippocampal dentate
15 hilus after developmental exposure in rats. *Archives of toxicology* 85: 987-994
- 16 Ogawa B, Wang L, Ohishi T, Taniai E, Akane H, Suzuki K, Mitsumori K, Shibutani M.
17 2012 Reversible aberration of neurogenesis targeting late-stage progenitor cells in the
18 hippocampal dentate gyrus of rat offspring after maternal exposure to acrylamide.
19 *Arch Toxicol.* 86: 779-790
- 20 Oliveira NG, Pingarilho M, Martins C, Fernandes AS, Vaz S, Martins V, Rueff J, Gaspar
21 JF. 2009 Cytotoxicity and chromosomal aberrations induced by acrylamide in V79
22 cells: Role of glutathione modulators. *Mutation Resrarch* 676: 87-92
- 23 Pacchierotti F, Tiveron CD, Archivio M, Bassani B, Cordelli E, Leter G, Spano M. 1994
24 Acrylamide-induced chromosomal damage in male mouse germ cells detected by
25 cytogenetic analysis of one-cell zygotes. *Mutat. Res.* 309: 273-284
- 26 Park J, Kamendulis LM, Friedman MA, Klaunig JE. 2002 Acrylamide-induced cellular
27 transformation. *Toxicol. Sci.* 65: 177-183
- 28 Paulsson B, Grawé J, Törnqvist M. 2002 Hemoglobin adducts and micronucleus
29 frequencies in mouse and rat after acrylamide or N-methylolacrylamide treatment.
30 *Mutat Res.* 516: 101-111
- 31 Recio L, Hobbs C, Caspary W, Witt KL. 2010 Dose-response assessment of four genotoxic
32 chemicals in a combined mouse and rat micronucleus (MN) and comet assay protocol.
33 *The Journal of Toxicological Science* 35(2): 149-162
- 34 Russell L, Hunsicker P, Cacheiro N, Generoso W. 1991 Induction of specific-locus
35 mutations in male germ cells of the mouse by acrylamide monomer. *Mutat. Res.* 262:
36 101-107

- 1 Russo A, Gabbani G, Simoncini B. 1994 Weak genotoxicity of acrylamide on premeiotic
2 and somatic cells of the mouse. *Mutat Res* 309: 263-272
- 3 Sakamoto J, Hashimoto K. 1986 Reproductive toxicity of acrylamide and related
4 compounds in miceffects on fertility and sperm morphology. *Arch Toxicol* 59:
5 201-205
- 6 Sanchez J, Cabrer JM, Rossello CA, Palou A, Pico C. 2008 Formation of hemoglobin
7 adducts of acrylamide after its ingestion in rats is dependent on age and sex. *Journal of*
8 *Agricultural and Food Chemistry* 56: 5096–5101
- 9 Schettgen T, Kutting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H, Angerer J. 2004
10 Trans-placental exposure of neonates to acrylamide-a pilot study. *Int Arch Occup*
11 *Environ Health* 77: 213-216
- 12 Seale SM, Feng Q, Agarwal AK, El-Alfy Abir T. 2012 Eurobehavioral and transcriptional
13 effects of acrylamide in juvenile rats. *Pharmacology, biochemistry and behavior* 101:
14 77-84
- 15 Sega GA, Generoso EE, Brimer PA. 1990a Acrylamide exposure induces a delayed
16 unscheduled DNA synthesis in germ cells of male mice that is correlated with the
17 temporal pattern of adduct formation in testis DNA. *Environ Mol Mutagen* 16: 137-142
- 18 Sega GA, Generoso EE. 1990b Measurement of DNA breakage in specific germ-cell stages
19 of male mice exposed to acrylamide, using an alkaline-elution procedure. *Mutat Res*
20 242: 79-87
- 21 Segerback D, Faustman E, Costa L, Calleman, CJ. 1995 Formation of N-7-
22 (2-carbamonyl-2-hydroxyethyl) guanine in DNA of the mouse and the rat following
23 intraperitoneal administration of [14C] acrylamide. *Carcinogenesis* 16: 1161-1165
- 24 Shelby M, Cain K, Cornett C, Generoso W. 1987 Acrylamide: induction of heritable
25 translocations in male mice. *Environ. Mutagen* 9: 363-368
- 26 Shiraishi Y. 1978 Chromosome aberrations induced by monomeric acrylamide in bone
27 marrow and germ cells of mice. *Mutation Research* 57:313–324
- 28 Smith MK, Zenick H, Preston RL, George EL, Long RE. 1986 Dominant lethal effects of
29 subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat. *Mutat. Res.* 173:
30 273-277
- 31 Solomon JJ, Fedyk J, Muka F, Segal A. 1985 Direct alkylation of 2'-deoxynucleosides and
32 DNA following in vitro reaction with acrylamide. *Cancer Res.* 45: 3465-3470
- 33 Sörgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M, Hofmann A, Illauer M, Skott A,
34 Landersdorfer C. 2002 Acrylamide: Increased concentrations in homemade food and
35 first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental
36 and milk transfer in humans. *Chemotherapy* 48: 267-274

- 1 Sublet VH, Zenick H, Smith MK. 1989 Factors associated with reduced fertility and
2 implantation rates in females mated to acrylamide-treated rats. *Toxicology* 55: 53-67
- 3 Sumner SC, MacNeela JP, Fennell TR. 1992 Characterization and quantitation of
4 urinary metabolites of [1,2,3-¹³C]acrylamide in rats and mice using ¹³C nuclear
5 magnetic resonance spectroscopy. *Chemical Research in Toxicology* 5:81–89
- 6 Sumner SCJ, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzalez F, Ghanayem BI. 1999 Role of
7 cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chem.*
8 *Res. Toxicol.* 12: 1110-1116
- 9 Sumner SCJ, Williams CC, Snyder RW, Krol WL, Asgharian B, Fennell TR. 2003
10 Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following
11 dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicol. Sci.* 75: 260-270
- 12 Sweeney LM, Kirman CR, Gargas ML, Carson ML, Tardiff RG. 2010 Development of a
13 physiologically-based toxicokinetic model of acrylamide and glycidamide in rats and
14 humans. *Food and Chemical Toxicology* 48: 668–685
- 15 Takahashi M, Shibutani M, Inoue K, Fujimoto H, Hirose M, Nishikawa A. 2008
16 Pathological assessment of the nervous and male reproductive systems of rat offspring
17 exposed maternally to acrylamide during the gestation and lactation periods-a
18 preliminary study. *J Toxicol Sci* 33: 11-24
- 19 Takahashi M, Shibutani M, Nakahigashi J, Sakaguchi N, Inoue K, Morikawa T, Yoshida
20 M, Nishikawa A. 2009 Limited lactational transfer of acrylamide to rat offspring on
21 maternal oral administration during the gestation and lactation periods. *Archives of*
22 *Toxicology* 83:785–793
- 23 Takahashi M, Inoue K, Koyama N, Yoshida M, Irie K, Morikawa T, Shibutani M, Honma
24 M, Nishikawa A. 2011 Life stage-related differences in susceptibility to
25 acrylamide-induced neural and testicular toxicity. *Archives of toxicology* 85: 1109-1120
- 26 Takami S, Imai T, Cho YM, Ogawa K, Hirose M, Nishikawa A. 2012 Juvenile rats do not
27 exhibit elevated sensitivity to acrylamide toxicity after oral administration for 12
28 weeks. *J Appl Toxicol.* 32: 959-967
- 29 Tardiff RG, Gargas ML, Kirman CR, Carson ML, Sweeney LM. 2010 Estimation of safe
30 dietary intake levels of acrylamide for humans. *Food and Chemical Toxicology* 48: 658–
31 667
- 32 Tilson HA, Cabe PA. 1979 The effects of acrylamide given acutely or in repeated doses on
33 fore- and hindlimb function of rats. *Toxicology and applied pharmacology* 47: 253-260
- 34 Tripathy NK, Patnaik KK, Nabi MJ. 1991 Acrylamide is genotoxic to the somatic and
35 germ cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 259: 21-27

- 1 Tsuda H, Shimizu C, Taketomi M, Hasegawa M, Hamada A, Kawata K, Inui N. 1993
- 2 Acrylamide: induction of DNA damage, chromosome aberrations and cell
- 3 transformation without gene mutations. *Mutagenesis* 8: 23-29
- 4 Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Fisher LC, Johnson KA, Strother DE, Wolf CH. 2000a
- 5 Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking
- 6 water. *Reprod Toxicol* 14: 385-401
- 7 Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Ross WP, Friedman MA. 2000b Relationship between
- 8 acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats. *Reprod Toxicol* 14: 147-157
- 9 Vikstrom AC, Abramsson-Zetterberg L, Naruszewicz M, Athanassiadis I, Granath FN,
- 10 Tornqvist MA. 2011 In Vivo Doses of Acrylamide and Glycidamide in Humans after
- 11 Intake of Acrylamide-Rich Food. *Toxicological Science* 119(1): 41-49
- 12 Von Tungeln LS, Churchwell MI, Doerge DR, Shaddock JG, McGarrity LJ, Heflich RH,
- 13 Gamboa da CG, Marques MM, Beland FA. 2009 DNA adduct formation and induction
- 14 of micronuclei and mutations in B6C3F1/Tk mice treated neonatally with acrylamide
- 15 or glycidamide. *Int. J. Cancer* 124: 2006-2015
- 16 Walker K, Hattis D, Russ A, Sonawane B, Ginsberg G. 2007 Approaches to acrylamide
- 17 physiologically based toxicokinetic modeling for exploring child-adult dosimetry
- 18 differences. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A.* 70: 2033-2055
- 19 Wang H, Huang P, Lie T, Li J, Hutz RJ, Li K, Shi F. 2010 Reproductive toxicity of
- 20 acrylamide-treated male rats. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* 29: 225-230
- 21 Wang, RS. McDaniel LP, Manjanatha MG, Shelton SD, Doerge DR, Mei N. 2010
- 22 Mutagenicity of acrylamide and glycidamide in the testes of Big Blue mice. *Toxicol. Sci.*
- 23 117: 72-80
- 24 Warr TJ, Parry IM, Callander RD, Ashby J. 1990 Methyl vinyl sulphone: a new class of
- 25 Michael-type genotoxin. *Mutat. Res.* 245: 191-199
- 26 Wise LD, Gordon LR, Soper KA, Duchai DM, Morrissey RE. 1995 Developmental
- 27 neurotoxicity evaluation of acrylamide in sprague-dawley rats. *Neurotoxicology and*
- 28 *Reratology.* 17(2): 189-198.
- 29 Working PK, Bentley KS, Hurtt ME, Hurtt ME, Mohr KL. 1987 Dominant lethal assay of
- 30 acrylonitrile and acrylamide in the male rat. *Environ Mutagen* 9: 115
- 31 Xiao Y, Tates AD. 1994 Increased frequencies of micronuclei in early spermatids of rats
- 32 following exposure of young primary spermatocytes to acrylamide. *Mutat Res* 309:
- 33 245-254
- 34 Yener Y, Dikmenli M. 2009 Increased micronucleus frequency in rat bone marrow after
- 35 acrylamide treatment. *Food and Chemical Toxicology* 47:2120-2123

- 1 Young JF, Luecke RH, Doerge DR. 2007 Physiologically based
2 pharmacokinetic/pharmacodynamic model for acrylamide and its metabolites in mice,
3 rats, and humans. *Chem. Res. Toxicol.* 20: 388-399
- 4 Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. 1987 Salmonella
5 mutagenicity tests III: Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mol*
6 *Mutagen* 9: 61-109
- 7 Zeiger E, Recio L, Fennell TR, Haseman JK, Snyder RW, Friedman M. 2009 Investigation
8 of the low-dose response in the in vivo induction of micronuclei and adducts by
9 acrylamide. *Toxicol. Sci.* 107: 247-257
- 10 Zenick H, Hope E, Smith MK. 1986 Reproductive toxicity associated with acrylamide
11 treatment in male and female rats. *J Toxicol. environ. Health* 17: 457-472