

(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

2014年710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	6
11	4. 分析方法	7
12	（1）食品	7
13	（2）大気	11
14	（3）水	12
15	（4）アクリルアミド代謝物の測定	12
16	（5）アクリルアミド及びグリシドアミド付加体の測定	13
17	5. 食品中での生成	13
18	（1）食品からの発見の経緯	13
19	（2）生成経路	13
20	（3）アクリルアミド生成の低減	17
21	6. 現行規制等	18
22	我が国における法令の規制値等	18
23	III. ヒトにおける曝露	19
24	IV. 安全性にかかる知見の概要	19
25	1. 体内動態	19
26	（1）吸収	19
27	（2）分布	19
28	（3）代謝	21
29	（4）排泄	28
30	（5）PBPK モデル	29
31	（6）体内動態のまとめ	32
32	2. 実験動物等における影響	33
33	（1）急性毒性	33
34	（2）亜急性毒性試験	33
35	（3）慢性毒性試験及び発がん性試験	43
36	（4）神経毒性試験	52

1	(5) 免疫毒性試験	53
2	(6) 生殖・発生毒性試験.....	53
3	(7) 発達神経毒性試験.....	61
4	(8) 遺伝毒性試験	68
5	3. ヒトにおける影響	93
6	V. 国際機関等の評価.....	94
7	1. 国際がん研究機関 (IARC)	94
8	2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合 (JECFA)	94
9	3. 世界保健機関 (WHO)	96
10	4. 米国環境保護庁 (EPA)	96
11	5. カナダ保健省 Health Canada	98
12	6. 欧州	98
13	(1) 欧州食品科学委員会 (SCF)	98
14	(2) 欧州食品安全機関 (EFSA)	99
15	(3) フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)	99
16	(4) 独連邦リスク評価研究所 (BfR)	100
17	(5) オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)	101
18	7. オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ)	102
19	8. 日本	102
20	VI. 食品健康影響評価.....	102
21	<別紙：略号等>.....	103
22	<参考>.....	106
23		

1 <審議の経緯>

2011年 3月31日	食品安全委員会第376回会合（自ら評価の決定）
2011年 12月22日	食品安全委員会第413回会合（専門調査会の決定）
2011年 12月22日	第3回化学物質・汚染物質専門調査会
2013年 3月15日	第5回化学物質・汚染物質専門調査会
2013年 12月 5日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
2014年 2月13日	第2回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
2014年 3月11日	第3回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
2014年 5月29日	第4回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
2014年 7月23日	第5回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
<u>2014年 10月 3日</u>	<u>第6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

7

8

9

10

11

12

(2013 年 10 月 1 日から)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

1

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*

高橋 智

吉田 充*

香山不二雄

田中亮太**

吉永 淳

川西 徹**

野原恵子*

吉成浩一*

川村 孝**

福島哲仁

鰐淵英機**

熊谷嘉人*

増村健一*

※：幹事会

*：化学物質部会

**：第 2 回から第 6 回化学物質部会

2

3

4

<第 1 回～第 6 回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

5

今井 俊夫 広瀬 明彦

6

7

8

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化合物である。また、タバコの煙にも含まれる（JECFA 2011a）。

アクリルアミドを重合させるとポリアクリルアミドが得られる。ポリアクリルアミドの工業用途としては、紙力増強剤、土壌凝固剤、接着剤、ダムやトンネル建設の充填剤、顔料、塗料、化粧品、石油回収剤等がある（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

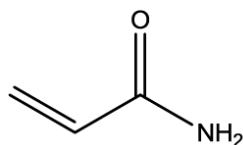
<英名>2-propenamide

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 °C
- ・沸点* : 87 °C (0.267 kPa) 、 103 °C (0.667 kPa) 、 125 °C (3.33 kPa)
- ・蒸気圧 : 1 Pa (20 °C)
- ・相対蒸気密度 (空気=1) : 2.45
- ・引火点 : 138 °C (密閉式)
- ・発火温度 : 424 °C
- ・比重** : 1.122 (30 °C)
- ・密度 : 1.13 g/cm³
- ・水への溶解度** : 215.5 g/100 mL (30 °C)
- ・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 °C) : メタノール 155、エタノール 86.2、アセトン 63.1、酢酸エチル 12.6、クロロホルム 2.66、ベンゼン 0.346
- ・その他*** : 85 °C 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) 食品

熱処理された食品におけるアクリルアミドの定量には、同位体希釈法を用いた液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法及びガスクロマトグラフィー質量分析 (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)。

Mastovska and Lehotay (2006) は、食物試料のホモジネートを、ヘキサン、水、アセトニトリル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、また、硫酸マグネシウム及び塩化ナトリウムの混合液は、水とアセトニトリル層の分離を促進して、大部分のアクリルアミドがアセトニトリル層に移行する。そこで、上層のヘキサンを廃棄し、アセトニトリル抽出液の一部を分散 SPE (dispersive SPE) によって精製し、この最終抽出物を、LC-MS/MS 又は GC-MS により分析する (JECFA 2011b)。

LC をベースにした分析法はアクリルアミドを直接同定できるが、GC をベースにした分析法では、一般的に分析の前にアクリルアミドの誘導体化を必要とする。同位体希釈法は 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 の試料が必要であったが（吉田ら 2002）、多検体の食品を分析する方法として、同位体希釈固相抽出-GC/MS 法がある。すなわち、試料にアクリルアミド同位体（アクリルアミド-d₃）を加えホモジナイズし、C18 及び陽・陰イオン交換固相カートリッジを用いて抽出し、溶媒を用いて溶出する。臭素化試薬を加え、酢酸エチルにより溶媒抽出を行い、遠心エバポレータで溶媒を留去した後、GC/MS で測定する（農林水産省 2008）。

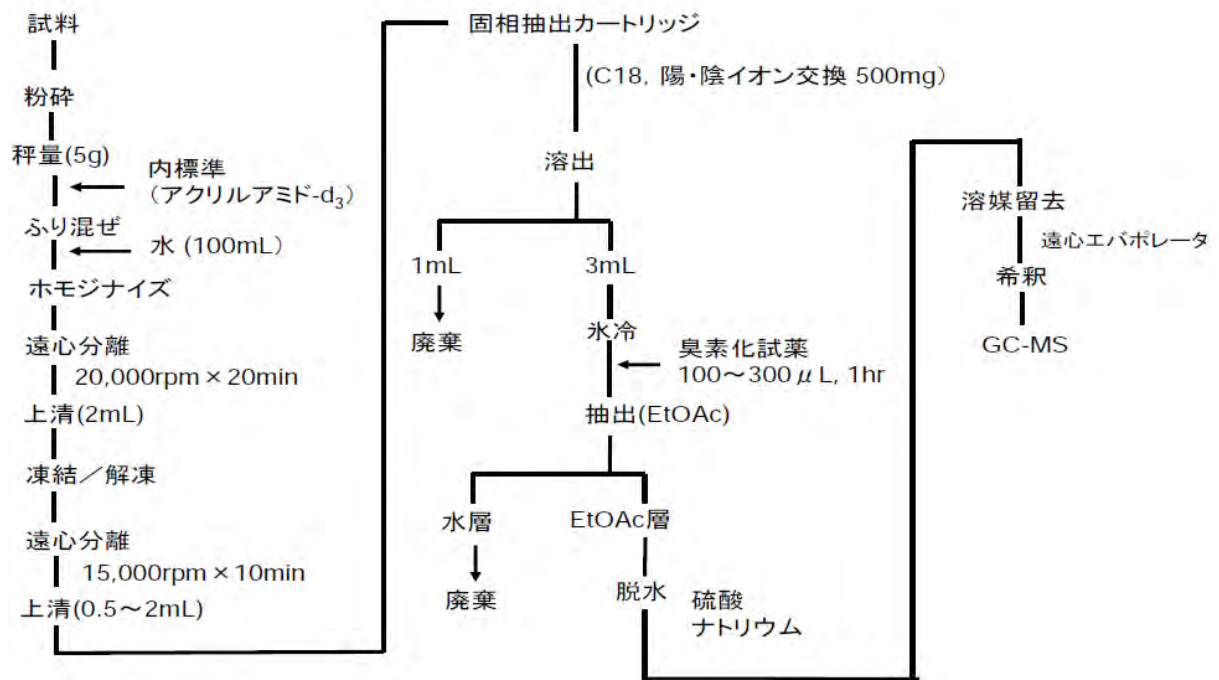


図 2-1 多検体アクリルアミド分析法 （農林水産省 2008）

①GC-MS (/MS) 法

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

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

また、アクリルアミドは同じ分子量をもつ 3-ヒドロキシプロピオニトリルと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、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することによって、アクリルアミドの後に 3-ヒドロキシプロピオニトリルを溶出させることが可能であると報告されている (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、さらに、様々な改良法が報告されている (Zhang et al. 2005、Wenzl et al. 2007) 。

確立している方法の多くは、イオン化に 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限界 (LOD) を 0.03 µg/L に改善し、ESI と比較して基質の影響をより減弱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、アクリルアミドの定量の高速化を可能にしている。さらに、UPLC カラ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、特異的な選択性を示し (Churchwell et al. 2005) 、また、1.7 µm サイズの粒子を UPLC カラムに用いることで、高い圧力とより早い流量でのクロマトグラフィー分析を可能にし、測定効率 (run efficiency) 及び分解能 (resolution) において優位性がある (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、アクリルアミドの構造類似体である *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スカシガイヘモシアニン (keyhole limpet hemocyanin ; KLH) で、ウサギを免疫して得られたポリクローナル抗体を用いてアクリルアミドを検出する増強化学発光 (enhanced chemiluminescent; ECL) -ELISA 法を検討した。最適化された ECL-ELISA 系では、IC₅₀ 値は 60.6 ng/mL、直線的な使用範囲は 26.3~221.1 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 74.4～98.1%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スカシガイヘモシアニンでウサギを免疫して得られた 3-CTBA に対するポリクローナル抗体を用いて、試料中のアクリルアミドを 3-MBA (3-mercaptopbenzoic acid) と反応させ、間接競合 ELISA 法で検出する方法を開発した。この方法によるアクリルアミドの分析結果と LC-MS 法や GC-MS 法での分析結果との相関は $R^2=0.98\sim0.99$ と良好で、180～12,000 $\mu\text{g/kg}$ の食品中の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 $\mu\text{g/kg}$ 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た (JECFA 2011b)。

⑤前処理等における留意点

食品からアクリルアミドを抽出するには、最も一般的には水が使用されるが、極性溶媒も用いられることがある (Karasek et al. 2008)。食品の不十分な浸漬、短時間又は低温では抽出が不完全となることがある (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)。

アクリルアミドは水と共沸するので、水溶液を濃縮する場合は完全に乾固させないようにする。そのための保持剤としてオリーブオイル等を用いることができる (Rufián-Henares and Morales 2006)。また、濃縮時の回収率低下の補正のためにも、同位体標識した内部標準物質の添加は有効であり、この同位体希釈法を使っ

て、ロータリーエバポレータを用いた共沸によって 50ml の水溶液を濃縮して分析する方法も報告されている (Chu and Metcalfe 2007)。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 (Ruñán-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放出されると報告されたが (Eriksson and Karlsson 2006)、この高 pH の作用はおそらくメイラード反応中間体からのアクリルアミド生成によるものであったことが示されている (Goldmann et al. 2006、Perez et al. 2008、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) 付きキャピラリー電気泳動法について報告している。最適の測定条件である、30 mmol/L SDS、0.1 mmol/L 量子ドット、40 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 8.0)、18 kV 泳動電圧、473 nm 励起及び 568 nm 蛍光でのレーザー誘起蛍光検出を用いると、アクリルアミドの直線定量範囲は 1.0～100 mg/kg、検出限界 (S/N=2) は 0.1 mg/kg であった。また、本法を用いた際のポテトチップスのサンプルからの回収率は、相対標準偏差 (RSD) $<5.7\%$ で、90～95% ($n=3$) と算定された。

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、Garabagiu and Mihailescu (2011) は、この性質を利用してアクリルアミドを測定するためのヘモグロビン-金ナノ粒子-酸化インジウムスズ-ガラス

(Hb-Au-nanoparticles-ITO glass) 電極を考案した。この装置では、アクリルアミドがヘモグロビン-修飾電極を不動態化することを利用して、アクリルアミドを検出する。本装置のアクリルアミドに対する感度は $0.1 \mu\text{M}$ と良好で、食品中のアクリルアミドの検出に適しているとしている。

(2) 大気

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)) で分析することで、検出下限 6.7 ng/m^3 及び定量下限 17 ng/m^3 で大気試料中のアクリルアミド

1 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
2 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）。

3 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
4 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
5 72.00/54.90）を実施している。野外大気の子状エアロゾル中のアクリルアミドの測
6 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
7 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 of 相対標準偏差）、
8 回収率は 52±4%であった。本法の精度（相対誤差）は - 2%であった。

9 10 （3）水

11 水の分析においては、誘導化－GC/MS 法と固相抽出－LC/MS 法が上水試験方法
12 （2011）に記載されている。

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

17 固相抽出－LC/MS 法は、検水中のアクリルアミドを活性炭固相カラムで抽出し、
18 メタノールで溶出した試験溶液を、LC/MS（ODS 系 LC カラムで分離し、負イオン
19 測定モードのエレクトロスプレーイオン化法）で測定し、アクリルアミドの濃度を求
20 める方法である。環境水のアクリルアミドの回収率は、マトリックスにより大きく変
21 動することがあるため、アクリルアミド-d₃を内部標準物質として補正する。本法の
22 定量下限値は、検水量 500 mL のときアクリルアミドとして 0.004 µg/L である。

23 Lucentini ら（2009）も同様の方法について、LC/MS/MS を用いて検討を行って
24 り、0.02 µg/L を検出限界、0.1 µg/L を定量限界としている。

25 26 （4）アクリルアミド代謝物の測定

27 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
28 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
29 （2,3-dihydroxy-propionamide, OH-PA）を、GC-MS で測定している。尿中の OH-PA
30 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
31 （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
32 法の検出限界は 1 µg/L であり、一般的なヒトの尿サンプルの OH-PA を定量するに十
33 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。
34 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、
35 6.8～109.4 µg/L（中央値 49.7 µg/L）であった。この OH-PA 濃度は、グリシドアミ
36 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
37 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、グリシドアミドを経由するアクリルアミド以外の原因を検討する必要性があるとしている。

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く分析が困難であるため、グリシドアミドの捕捉にビタミン B₁₂ の還元型である Cbl (I) が用いられた。Cbl (I) は、標準的な求核試薬よりも 105 倍も早く、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従来から用いられている分析法と比較すると 10~100 倍であり、より鋭敏であったと報告されている。

(5) アクリルアミド及びグリシドアミド付加体の測定

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 µL であった。著者らは、本法を用いてアクリルアミド及びグリシドアミドの代謝経路の解明が期待されるとしている (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、アクリルアミドによる環境汚染の問題を発端として、食品中のアクリルアミドに関する研究を 1998 年から開始したが、その結果、特定の食品に高濃度のアクリルアミドが含まれていることがわかった。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があることも指摘されている。例えば、食品に含まれる脂質が分解して生成するアクロレインの酸化による経路や、アスパラギン酸から生成したアクリル酸がアンモニアと反応して生成する経路、セリンやシステインといったアミノ酸から生成した乳酸がアンモニアと反応して生成する経路、アスパラギンの酵素的脱炭酸反応により生成した 3-アミノプロピオンアミド (3-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)。

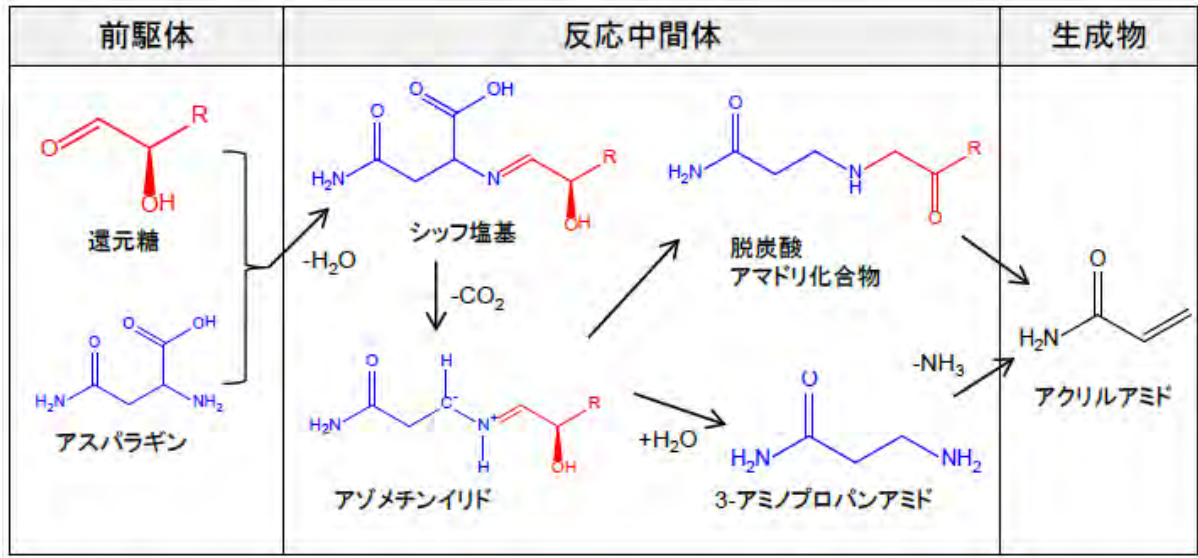


図 2-2 食品中のアクリルアミドの主な生成経路（農林水産省 2013）

②油の分解産物からの生成

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

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

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

③3-アミノプロピオンアミド（3-APA）からの生成

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

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

最近の研究では、アクリルアミドの二つの前駆体（*N*-(D-glucos-1-yl)-3'-aminopropionamide 又は *N*-(1-deoxy-D-fructos-1-yl)-3'-aminopropionamide）から、直接的又は 3-APA を経てアクリルアミドが生成されることが報告され、乾燥及び湿度下のいずれでも、*N*-(D-glucos-1-yl)-3'-aminopropionamide から、最も高いアクリルアミド収率が示されている（Perez Locas and Yaylayan 2008）。

JECFA (2011) は、この経路においては、基質や水分含量の影響が大きいことから、本研究の結果を食品の中で確認する必要があるとしている (JECFA 2011b)。

④小麦グルテンからの生成

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

⑤食品中のアクリルアミド中間体及び反応生成物

Perez Locas and Yaylayan (2008) は、モデル系における研究から、不完全反応によってある種の前駆体 (例えば、脱炭酸 Amadori 生成物 (decarboxylated Amadori product)) が食品中に蓄積し、これらが保存中にブドウ糖と反応し、その後、塩基性の環境下でホフマン型脱離反応 (base-catalysed Hofmann-type elimination) により最終的にアクリルアミドを生成する可能性があることを示した。ある種の食品では、高アルカリ性 (pH12) 条件で抽出すると、低 pH 条件と比較してはるかに多くのアクリルアミドが検出されることがあり、その原因がこのアクリルアミド生成メカニズムである可能性がある (Eriksson and Karlsson 2006、Goldmann et al. 2006)。なお、このアルカリ抽出によって生じるアクリルアミドは、体内に吸収されるアクリルアミドには相当しないことが、動物実験において示されている (Vikstrom et al. 2008) (JECFA 2011b)。

Rydberg ら (2003) は、ジャガイモをタンパク質を多く含む食品とともに加熱すると、ジャガイモのみの場合に比べて検出されるアクリルアミドが減少することを報告している。そしてその原因を、加熱により生じたアクリルアミドがタンパク質中のアミノ酸側鎖の-SH 基や-NH₂ 基と反応して消失するためかもしれないとしている。純粋なアクリルアミドとアミノ化合物を混合した最近のモデル実験では、アクリルアミドは、35 °C 以上で保存中に低分子アミノ化合物と反応し、マイケル付加体を生ずることが示されている。これを 180 °C で 20 分間加熱すると、逆反応が起こってアクリルアミドが放出されるので、保存中に生じるアクリルアミドのマ

イケル付加体は隠れたアクリルアミド源となり得るとされている（Zamora et al. 2010、JECFA 2011b）。

（３）アクリルアミド生成の低減

①低減対策

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

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

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

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

②低減対策の曝露に対する効果

ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁（BVL）は、2010 年 11 月から有効となる第 8 訂アクリルアミド含量シグナル値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、顕著な傾向がみられない食品群もあるとしている（BVL 2011、食品安全委員会 2010）。

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

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

6. 現行規制等

我が国における法令の規制値等

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

¹ シグナル値：食品群別にアクリルアミド含有量の検査結果を集計し、その上位 10% の下限の値をシグナル値とする。その値が 1,000 µg/kg を超える場合は、1,000 µg/kg に設定する。シグナル値は、毎年（2008 年以降は 2～3 年ごと）更新されるが、引き上げられることはない。シグナル値を超過している又は含有量が 1,000 µg/kg を超える製品については、製造者に対し低減策を指導する。

- ・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、b）

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

Fischer344ラット（F344ラット）（雌雄、各群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（half life for AA absorption）は雄で0.63時間、雌で0.34時間であった（Doerge et al. 2005b）。

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Swiss-Websterマウス（SWマウス）及び妊娠13.5日及び17.5日の雌マウスに¹⁴C-アクリルアミド（116～120 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 (^{14}C -アクリルアミド当量/g 組織) は、赤血球で383.7 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓で87.74 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で70.43 $\mu\text{g/g}$ 、精巣上体で70.60 $\mu\text{g/g}$ 、精巣で67.14 $\mu\text{g/g}$ 、坐骨神経で54.00 $\mu\text{g/g}$ 、脳で53.52 $\mu\text{g/g}$ 、皮膚で39.11 $\mu\text{g/g}$ 、血漿中で16.45 $\mu\text{g/g}$ であった。一方、低投与量群での赤血球中の平均濃度は1.26 $\mu\text{g/g}$ (総回収量の約61%)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 (0.1、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。

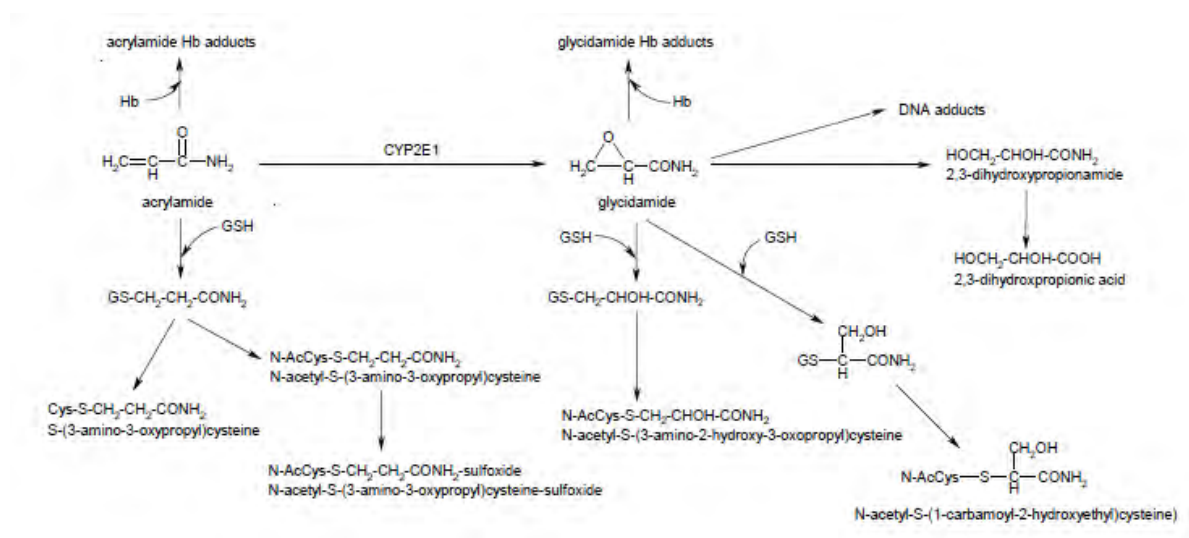


図4-1 アクリルアミドの代謝経路図

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

ヒト及びげっ歯類におけるアクリルアミドの代謝経路は、アクリルアミドがチトクロームP450 (CYP) 2E1によって反応性の高い代謝物であるグリシドアミドへ代謝される経路と、アクリルアミドが肝臓でグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST)

により、グルタチオン抱合体へと代謝され、更に *N*-アセチル-*S*-(3-アミノ-3-オキソプロピル) システイン (AAMA) 又は *S*-(3-アミノ-3-オキソプロピル) システインに代謝される経路の二つが考えられている。グリシドアミドもグルタチオンと抱合体を形成し、*N*-アセチル-*S*-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル) システイン (GAMA) 又は *N*-アセチル-*S*-(1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル) システインに代謝される (Kopp and Dekant 2009)。また、グリシドアミドは、エポキシド加水分解酵素による加水分解を受け、2,3-ジヒドロキシプロピオナミド及び 2,3-ジヒドロキシプロピオン酸を形成する (Calleman 1996、IARC 1994、Sumner et al. 1992、1999)。アクリルアミド及びグリシドアミドは、いずれもヘモグロビン又はDNAなどの高分子の求核部位とマイケル型の付加反応を起こすことが知られている (Bergmark et al. 1991、1993、Segerbäck et al. 1995、Solomon et al. 1985、ATSDR 2012、EPA 2010)。

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) システイン *S*-スルホキシドが検出されている (EPA 2010)。

①グリシドアミドの生成

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

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

ヒトでの知見としては、健常なボランティア16名 (男性8名、女性8名、平均年齢 29.8 ± 5.9 歳) にアクリルアミド (1 mg) 含有ポテトチップスを摂取させた後にCYP2E1阻害剤 (500 mgのジスルフィラム、単回) 又はCYP2E1誘導剤 (48 g/日のエタノール、1週間) を投与した結果が報告されている。尿中のアクリルアミド未変化体、AAMA及びGAMAは、アクリルアミドのみの投与ではそれぞれ投与量の2.9%、65%及び1.7%を占めた。CYP2E1阻害剤投与期間に排泄されたアクリルア

ミド未変化体及びAAMAはアクリルアミド単独投与時に比べて増加し、それぞれ1.34倍、1.15倍となったが、GAMAは0.44倍であった。CYP2E1誘導剤投与期間では有意な変化はみられなかった。また、対象者のCYP2E1の遺伝子型、GSTの遺伝子型の違いによるアクリルアミドのトキシコキネティクスに違いはみられなかった。著者らは、CYP2E1阻害剤によるアクリルアミドのトキシコキネティクスの変化は、CYP2E1がヒトの生体内においてアクリルアミドからグリシドアミドへのエポキシ化を媒介する主要な酵素ではあるが、唯一のものではないことを示唆している（Doroshenko et al. 2009）。

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

②グルタチオン抱合

F344ラット（雄、各群3匹）に¹⁴C-アクリルアミド（1.0、10、100 mg/kg 体重）を単回経口投与した試験では、尿中の主要代謝物として*N*-アセチル-*S*（3-アミノ-3-オキシプロピル）システインが投与量の48%を占めており、親化合物は2%だったことから、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合によると考えられたとしている（Miller et al. 1982）。

無精子症で試験の前6か月間は喫煙していなかった成人男性24名（26～68歳）を対象として、¹³C-アクリルアミド（0.5、1.0、3.0 mg/kg 体重）を水溶液として単回経口投与（各群6名）した試験では、尿中代謝物の約86%がグルタチオン抱合体に由来し、*N*-アセチル-*S*（3-アミノ-3-オキシプロピル）システイン及びその*S*-酸化物（*S*-oxide）として排出された。著者らは、ヒトでの主要な代謝経路が直接的なグルタチオン抱合による*N*-アセチル-*S*（3-アミノ-3-オキシプロピル）システイン及びその*S*-酸化物の形成を経由する経路であることが示されたとしている（Fennell et al. 2005）。

喫煙していない63歳の健康な男性1名に、約1 mgの重水素標識アクリルアミド (d₃-AA) (13 µg/kg 体重相当) の単回飲水投与を行い、投与前及び投与後46時間以内の尿試料中の、d₃-AAMA 及び d₃-GAMA を分析した。尿中濃度の最初の増加相 (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、GAMAでは22時間持続した。AAMA及びGAMAの尿中排泄半減期は、いずれも18～26時間で急激な減少が認められた第1相では約3.5時間、その後26～46時間で緩やかな減少が認められた第2相では10時間以上と推定された。AAMAの尿中回収率が46時間後にはアクリルアミド投与量の52%を占めたことから、AAMAがヒトでの主要な代謝物であり、5%と低かったGAMAは、マイナーな代謝物と考えられた。また、GAMA/AAMAの尿中比率は0.1であり、Sumnerら (1992) でのラットの値 (0.2) 及びマウスの値 (0.5) と比較して低かった (Boettcher et al. 2006a)。

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

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

ドイツで無作為に抽出された5～6歳の子ども110名 (男子63名、女子47名) に、食習慣及び受動喫煙の状況を調査し、尿中のAAMA及びGAMAを測定した試験において、AAMAの中央値及び95パーセンタイル値は、それぞれ36.0及び152.7 µg/L、GAMAではそれぞれ13.4及び55.9 µg/Lであった。フライドポテト、ポテトチップス及び様々な揚げたポテト製品、他の揚げ物類及びビスケットについて、週に3回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いても尿中のAAMA及びGAMA濃度との関連がみられないことが示された。子どものGAMA/AAMA比は0.42であり、Boettcherら (2005b) での成人で観察された値 (非喫煙者の中央値: 0.22) より2倍高く、子どもにおいてアクリルアミドの酸化的代謝が高いことが示唆されたとしている (Heudorf et al. 2009)。なお、Heudorfら (2009) の結果は、CYP2E1によるグリシドアミドへの代謝について前述のJohnsrudら (2003) の結果と異なるが、Neafseyら (2009) には、CYP2E1には4～20倍の個体差があると記載されている。

③付加体形成

a. ヘモグロビン付加体

Wistarラット（雌、各群6匹）にアクリルアミド（25、100 mg/kg 体重）を含む食物繊維及び脂肪を含有したクッキーを7日間混餌投与、Wistarラット（雌雄、各群6匹）にアクリルアミド（25、100 mg/kg 体重）を水溶液として強制単回経口投与、また月齢の異なるWistarラット（雌、各群6匹）にアクリルアミド（100 mg/kg 体重）を水溶液として強制単回経口投与し、ヘモグロビン付加体濃度を調べた。クッキーとして与えた場合、食品中の食物繊維と脂肪の含有量はヘモグロビン付加体濃度に影響しなかった。水溶液として投与すると、ヘモグロビン付加体濃度は雄ラットと比較して雌ラットで有意に高値を示した（25 mg/kg 体重投与で3.53倍、100 mg/kg 体重投与で2.55倍）。また、14か月齢のラットと比較して1.5か月齢のラットの付加体濃度が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 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 AA/kgであった。また、アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体形成に直線的な用量反応性が観察されたことから、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 AA/kg 体重/日となるよう 4 日間与えた高摂取群、又は 2.5 μg AA/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 AA/kg 体重、グリシドアミドに関しては 49 及び 21 nM 時間/ μg AA/kg 体重であった。

b. DNA 付加体

(C3H $\times$ 101) F1 及び (C3H $\times$ BL10) F1マウス (雄、4匹) に¹⁴C-アクリルアミド (46 mg/kg 体重) を単回腹腔内投与したところ、精巣及び肝臓にDNA付加体が形成された。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/mg DNA及び27 pmol/mg DNAであった (Segeberback et al. 1995)。

B6C3F1マウス (雌雄、各群3匹) にアクリルアミド (0.1 mg/kg 体重) 及び等モル量のグリシドアミドを単回強制経口投与した試験において、アクリルアミド及びグリシドアミドいずれの投与においても肝臓にDNA付加体が形成されたが、グリシドアミド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、各群3～4匹) 及びF344ラット (雌雄、各群3～4匹) に1 mg/kg 体重/日のアクリルアミドを反復飲水投与した試験では、肝臓にグリシドアミド由来のグアニン付加体が形成され、その付加体濃度は雌雄マウス及び雌ラットでは14日目に定常状態に達し42日目まで持続したが、雄ラットでは14日目をピークとしてそれ以降減少した。アデニンの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たところ、ヒトにおけるグリシドアミドを経由する代謝物は総代謝物の13.5%であり (Fennell et al. 2005)、Sumnerら (2003) でのラットの値 (28%) 及びマウスの値 (59%) と比較して少なかったと報告している。

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、グリシドアミドとアクリルアミドのヘモグロビン付加体比はラットの0.84に対してヒトでは0.44であったとしている。

1 (4) 排泄

2 B6C3F1マウス（雌雄、各群3匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg 体重）を強制経
3 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
4 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
5 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
6 た。F344ラット（雌雄、各群3匹）に同様の試験を行ったところ、アクリルアミドの
7 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、
8 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
9 雄3.0、雌3.9時間であった（Doerge et al. 2005a、b）。

10 B6C3F1マウス（雌雄、各群4匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg 体重）を強制経
11 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
12 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
13 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%、
14 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～
15 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%、
16 グリシドアミドが雄19～49%、雌13～21%、AAMAが雄20～31%、雌6～10%、GAMA
17 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
18 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
19 れなかったが、混餌投与においては雄で高かった。

20 また、F344ラット（雌雄、各群2匹）でも同様の試験を行ったところ、強制経口投
21 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%、
22 AAMAで雄31%、雌28～30%、GAMAで雄27～29%、雌20～22%、混餌投与でアク
23 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
24 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
25 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
26 （Doerge et al. 2007）。

27 F344ラット（雄、各群3匹）に¹⁴C-アクリルアミド（1.0、10、100 mg/kg 体重）
28 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～
29 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
30 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
31 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
32 合物の消失は一相性で血中半減期は1.7時間であった。尿中に排泄された未変化体量
33 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、
34 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
35 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）。

36 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
37 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)。

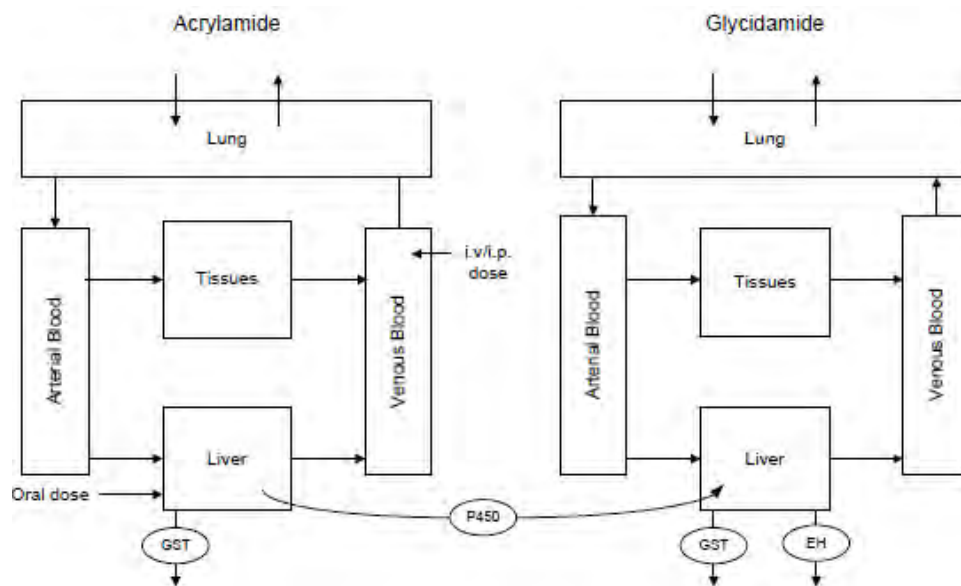
健常なボランティア 6 名 (男性 3 名、女性 3 名、平均年齢 26.6±5.6 歳) に 0.94 mg のアクリルアミドが含まれた食事を摂取させたところ、尿中にグリシドアミドは検出されなかったが、未変化体のアクリルアミド、AAMA 及び GAMA はそれぞれ摂取量の 4.4±1.5%、50.0±9.4%、5.9±1.2%を占めた。また、それぞれの尿中排泄半減期は 2.4±0.4、17.4±3.9、25.1±6.4 時間であった。排泄された GAMA/AAMA の比率は 0.12±0.02 であった (Fuhr et al. 2006)。

(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) が報告されており (Kirman et al. 2003、Walker et al. 2007、Young et al. 2007、Sweeney et al. 2010)、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)

1



2

3

4 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

5 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

6 (Kirman et al. 2003、ATSDR 2012)

7

8 Walker ら (2007) は、Kirmanら (2003) のモデルパラメータのいくつかの不確
 9 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
 10 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
 11 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
 12 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
 13 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
 14 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
 15 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
 16 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、
 17 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
 18 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
 19 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、
 20 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
 21 と考えられたとしている (ATSDR 2012、JECFA 2011b) 。

22 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
 23 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、
 24 PostNatalと呼ばれるPBPK/PD (pharmacodynamic) モデル化ソフトウェアプログ
 25 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、及び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活用されている（ATSDR 2012、JECFA 2011b）。

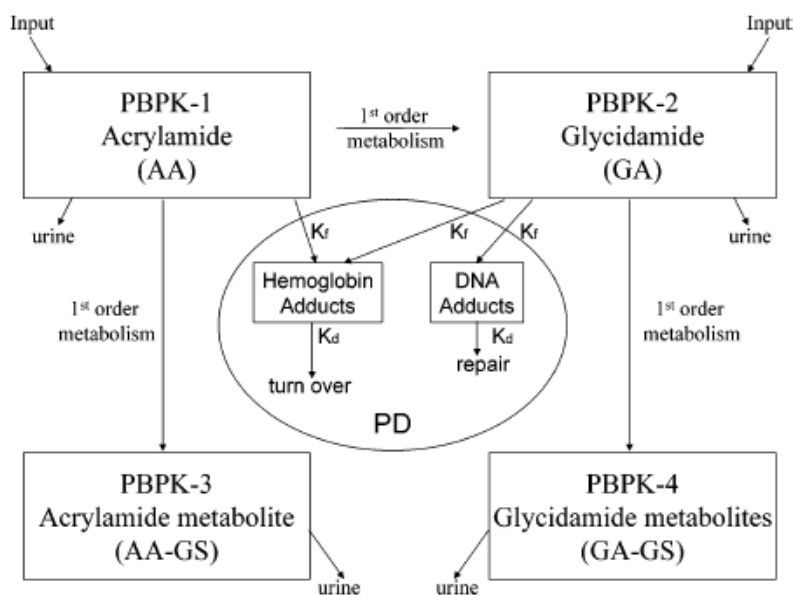


図4-3 アクリルアミド及びグリシドアミドのPBPK/PDモデル
(Young et al. 2007、JECFA 2011b)

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

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

1 ている。Youngらが予測したラットにおけるアクリルアミド及びグリシドアミドの
2 AUCは2.4及び1.1 $\mu\text{mol/L} \times \text{時間 (hour)}$ であり、Doergeら (2005b) の強制経口投
3 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
4 測した値は6.7及び5.0 $\mu\text{mol/L} \times \text{時間}$ で測定値より2～3倍高かった。また、Youngら
5 が予測したヒトにおけるアクリルアミド及びグリシドアミドのAUCは16.7及び1.6
6 $\mu\text{mol/L} \times \text{時間}$ であり、Walkerらが予測した値は25.0及び6.7 $\mu\text{mol/L} \times \text{時間}$ であった。
7 各モデルで得られる値には差があり、すべてのケースでWalkerらの予測は高く、
8 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
9 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
10 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、
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 (JECFA 2011b)。

18 19 (6) 体内動態のまとめ

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

22 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
23 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
24 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
25 では母乳からもアクリルアミドが検出された。

26 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
27 し、胎児に移行するとされている。

28 ヒト及びげっ歯類におけるアクリルアミドの代謝経路は、ほぼ共通しており、アク
29 リルアミドがCYP2E1により反応性の高い代謝物であるグリシドアミドへ代謝され
30 る経路と、GSTによりグルタチオン抱合され、更に代謝される経路の2つが考えられ
31 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
32 ヘモグロビン又はDNAと付加体を形成する。

33
34 なお、総代謝物に占めるグリシドアミド由来の尿中代謝物の比率が動物種によって
35 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
36 れている。また、ヒトにおけるCYP2E1の発現量に個体差があるとされている。

2. 実験動物等における影響

(1) 急性毒性

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

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

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

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

(2) 亜急性毒性試験

①アクリルアミド

a. 13 週間亜急性毒性試験 (マウス、飲水投与) (⊙⊙⊙)

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 8 匹) におけるアクリルアミド (0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52 mmol/L (雄: 0、3.2、6.9、13.3、32.8、70.0 mg/kg 体重/日、雌: 0、3.5、7.8、16.4、31.4、83.1 mg/kg 体重/日)) の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

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

雄の 70 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群に後肢麻痺、末梢神経軸索変性及び腰髄軸索変性がみられ、さらに雌に骨格筋萎縮がみられた。雄の 70 mg/kg 体重/日及び雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群では膀胱の拡張を併発していた。雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群の 6/8 例が発情休止期で、卵巣における種々の発達段階の黄体の欠如又は排卵後の黄体退縮がみられた。雄の 70 mg/kg 体重/日投与群では、精巣における精上皮細胞の脱落がみられた (NTP 2012)。

表 1 マウス13週間亜急性毒性試験

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
3.52 (雄 70.0、雌 83.1)	脳絶対重量減少、後肢麻痺、 膀胱拡張、末梢神経軸索変性、腰 髄軸索変性、	体重低値、脳絶対重量減少、 膀胱拡張、後肢麻痺、 末梢神経軸索変性、腰髄軸索変性、

	精巢精上皮細胞脱落	骨格筋萎縮、 卵巢発情休止期（卵巢黄体欠如）
1.41 以下 （雄 32.8、雌 31.4）	—	（毒性所見なし）
0.70 以上 （雄 13.3、雌 16.4）	体重低値	
0.35 以下 （雄 6.9、雌 7.8）	（毒性所見なし）	

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

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を、雄マウスの 13.3 mg/kg 体重/日以上投与群における体重低値に基づき 6.9 mg/kg 体重/日と判断した。

b. 13 週間亜急性毒性試験（マウス、混餌投与）—(◎◎◎)—

B6C3F1 マウス（雌雄、各群 8 匹）におけるアクリルアミド（0、18.5、37、74、185、370 mg/kg 飼料（雄：0、3.3、6.6、12.0、32.1、59.4 mg/kg 体重/日、雌：0、3.7、7.5、13.9、35.1、64.0 mg/kg 体重/日））の 13 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

雄では、32.1 mg/kg 体重/日投与群で 20 日目に、59.4 mg/kg 体重/日投与群で 61 日目にそれぞれ 1 匹ずつ死亡がみられた。雄の 59.4 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 64.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び最終体重低値、脳及び肝臓の絶対重量の減少がみられた。

雄の 59.4 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 64.0 mg/kg 体重/日投与群の全てのマウスに後肢麻痺がみられた。また、雄の 59.4 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 64.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に末梢神経軸索変性及び骨格筋萎縮がみられ、膀胱の拡張を併発していた。雌の 64.0 mg/kg 体重/日投与群では全例の卵巢が発情休止期を呈し、種々の発達段階の黄体の欠如、排卵後の黄体退縮がみられた。雄の 59.4 mg/kg 体重/日投与群では精巢の精上皮細胞の脱落が全例にみられ、精巢上体の精子減少（Hypospermia）が 3/7 例にみられた（NTP 2012）。

表2 マウス13週間亜急性毒性試験

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

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

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を、雄マウスの 59.4 mg/kg 体重/日投与群における体重増加抑制、神経毒性等に基づき 32.1 mg/kg 体重/日と判断した。

c. 14 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）—(△○○)—

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

表3 ラット14日間亜急性毒性試験

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

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を、雄ラットの 10 mg/kg 体重/日以上投与群における血清ホルモン値への影響に基づき 2.5 mg/kg 体重/日と判断した。

d. 4 週間亜急性毒性試験（幼若ラット、飲水投与）—(○○○)—

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

表4 ラット4週間亜急性毒性試験

投与群 ppm (mg/kg 体重/日)	雄	
	3 週齢	7 週齢

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

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

本専門調査会としては、本試験の LOAEL を、3 週齢の雄ラットの精巣毒性に基づき 8.27 mg/kg 体重/日と判断した。

e. 12 週間亜急性毒性試験（幼若ラット、飲水投与）—(○○○)—

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

表 5 ラット 12 週間亜急性毒性試験

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

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

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を、雌ラットの 2.5 mg/kg 体重/日以上投与群における心臓絶対重量減少に基づき 1.2 mg/kg 体重/日と判断した。

f. 13 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）—(◎◎◎)—

F344/N ラット（雌雄、各群 8 匹）におけるアクリルアミド（0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52 mmol/L（雄：0、0.8、2.1、4.5、8.6、22.3 mg/kg 体重/日、雌：0、1.1、2.7、6.0、12.3、26.3 mg/kg 体重/日））の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 12.3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び最終体重低値がみられた。雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群で脳の絶対重量の減少が、雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の絶対重量の減少がみられたが、雌雄の同投与群では肝臓の相対重量の増加がみられた。雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群において、有意な飲水量及び摂餌量の減少がみられた。

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

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

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

雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群において、全例の卵巣が発情休止期を呈し、種々の発達段階の黄体の欠如、排卵後の黄体退縮がみられ、子宮において性周期の停止を示唆する有糸分裂像の減少を伴う丈の低い立方上皮で覆われた子宮内膜及び子宮内膜腺がみられた（NTP 2012）。

表 6 ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
3.52 (雄 22.3、雌 26.3)	体重増加抑制及び最終体重低値、 脳絶対重量減少、肝臓絶対重量減少、 肝臓相対重量増加、 摂餌量減少、飲水量減少、 後肢麻痺、膀胱拡張、	脳絶対重量減少、 肝臓相対重量増加、摂餌量減少、 飲水量減少、膀胱拡張、 末梢神経軸索変性、 シュワン細胞変性、

	末梢神経軸索変性、 シュワン細胞変性、 腰髄軸索変性及び骨格筋萎縮、 脾臓うっ血及び色素沈着、 骨髄での赤芽球系造血増加、 精子減少	腰髄軸索変性及び骨格筋萎縮、 脾臓うっ血及び色素沈着、 骨髄での赤芽球系造血増加、 卵巣及び子宮内膜発情休止期所見 (黄体欠如、子宮内膜有糸分裂像減少を伴う丈の低い立法上皮化)
1.41 以上 (雄 8.6、雌 12.3)	精巣上体剥離変性細胞出現	体重増加抑制及び最終体重低値、 後肢麻痺
0.70 以上 (雄 4.5、雌 6.0)	精巣精上皮変性	(毒性所見なし)
0.35 以下 (雄 2.1、雌 2.7)	(毒性所見なし)	

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

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を、雄ラットの 4.5 mg/kg 体重/日以上投与群における精巣精上皮変性に基づき 2.1 mg/kg 体重/日と判断した。

g. 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）—(◎◎◎)—

F344/N ラット（雌雄、各群 8 匹）におけるアクリルアミド（0、7.4、18.5、37、74、185 mg/kg 飼料（雄：0、0.5、1.4、2.8、5.5、14.2 mg/kg 体重/日、雌：0.6、1.6、3.2、6.6、17.9 mg/kg 体重/日））の 13 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

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

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

精巣の精上皮細胞変性が 2.8 mg/kg 体重/日投与群からみられ、精巣上体の剥離・変性細胞の出現が 5.5 mg/kg 体重/日投与群から、精子減少が 14.2 mg/kg 体重/日投与群でみられた（NTP 2012）。

表 7 ラット 13 週間亜急性毒性試験

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

(雄 5.5、雌 6.6)		
37 以上 (雄 2.8、雌 3.2)	精巣精上皮変性	
18.5 以下 (雄 1.4、雌 1.6)	(毒性所見なし)	

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を、雄ラットの 2.8 mg/kg 体重/日以上投与群における精巣精上皮変性に基づき 1.4 mg/kg 体重/日と判断した。

h. 90 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）—(○○○)—

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

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

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

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

表 8 ラット 90 日間亜急性毒性試験

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

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

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

i. 13 週間亜急性毒性試験（ハムスター、飲水投与）—(△○◎)—

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

表 9 ハムスター13 週間亜急性毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	雄	雌
50	歩行異常、後肢麻痺、精細管萎縮	歩行異常、後肢麻痺、 坐骨神経神経線維欠損
30 以上	体重増加抑制、 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) 減少、 アルカリフォスファターゼ上昇	赤血球数及びヘモグロビン減少、平 均赤血球容積 (MCV) 増加、 腰髄軸索変性、 大腿筋筋線維萎縮
20 以上	坐骨神経軸索/ミエリン変性	γ-GTP 増加、 坐骨神経軸索/ミエリン変性

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

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

②グリシドアミド

JECFA（2011b）によると、NTP において、アクリルアミド飲水投与試験と平行してグリシドアミドについても同一プロトコールで飲水投与による以下の二つの 13 週間亜急性毒性試験が実施されている。

a. 13 週間亜急性毒性試験（マウス、飲水投与）—(◎——採用)—

JECFA（2011b）における引用によれば、Beland（2010）らは、B6C3F1 マウス（雌雄、各群 8 匹）におけるグリシドアミド（0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52 mmol/L）の 13 週間飲水投与試験を実施している。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

表 10 マウス 13 週間亜急性毒性試験（グリシドアミド）

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
3.52 (雄 81.5、雌 96.5)	体重低値	体重低値
1.41 以下 (雄 36.0、雌 45.3)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

(JECFA 2011b)

＜参考＞NTP DRAFT Technical Report (2013) における所見
(マウス 13 週間亜急性毒性試験：グリシドアミド)

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

b. 13 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）（◎——採用）

JECFA (2011b) における引用によれば、Beland (2010) らは、F334 ラット（雌雄、各群 8 匹）におけるグリシドアミド（0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52 mmol/L）の 13 週間飲水投与する試験を実施している。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

表 11 ラット 13 週間亜急性毒性試験（グリシドアミド）

投与群mmol/L (mg/kg体重/日)	雄	雌
3.52 (雄26.9、雌33.8)	後肢麻痺	後肢麻痺
1.41以上 (雄10.1、雌13.5)	体重低値	体重低値
0.7以下 (雄5.0、雌6.6)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

(JECFA 2011b)

＜参考＞NTP DRAFT Technical Report (2013) における所見
(ラット 13 週間亜急性毒性試験：グリシドアミド)

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

(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

①アクリルアミド

a. 2年間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）—(◎◎◎)—

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

雄の 8.93 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 4.65 mg/kg 体重/日以上投与群において生存率の低下がみられた。

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

表 12-1 マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

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

腫瘍性変化としては、雄でハーダー腺腫及びハーダー腺腫/腺癌（腺腫又は腺癌）が全投与群で用量依存的に発生頻度が増加した。また、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌（腺腫又は癌）の発現頻度が 2.2 及び 8.93 mg/kg 体重/日投与群で増加し、前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び前胃扁平上皮細胞乳頭腫/癌の発現頻度が 4.11 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。雌では、ハーダー腺腫の発現頻度が全投与群で増加し、乳腺腺棘細胞腫/腺癌の発現頻度が 2.23 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。乳腺腺癌の発現頻度が 2.23 及び 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加し、乳腺腺棘細胞腫が 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加した。また、肺の肺胞/細気管支腺腫及び間葉系皮膚腫瘍（線維肉腫、血管肉腫、脂肪肉腫、

粘液肉腫、神経線維肉腫又は肉腫)の発現頻度が 4.65 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。前胃扁平上皮細胞乳頭腫の発現頻度が 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加傾向を示した。卵巣の良性顆粒膜細胞腫瘍の発現頻度が 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加した。

表 12-2 マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (発がん性)

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

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

※雌の乳腺の腺癌は 0.35 mmol/L では有意ではなかった。

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

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

Beland ら (2013) は、NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん性試験のデータから、マウスの腫瘍発生において最も感受性の高い組織をハーダー腺とし、BMDL₁₀ を雄で 0.159～0.173、雌で 0.230～0.282 mg/kg 体重/日と算出 ³ している (Beland et al. 2013)。

本専門調査会としては、本試験の非発がん毒性についての NOAEL を、雄マウスの 4.11 mg/kg 体重/日以上投与群における包皮腺炎に基づき 2.20 mg/kg 体重/

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

³ BMDL 値の数値の幅は、モデルの最大値と最小値を示している。

日と判断した。また、発がんについては、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雄マウスのハーダー腺腫で 1.04 mg/kg 体重/日であった。

b. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）—(○◎○)—

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

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

表 13-1 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

投与群 mg/kg 体重/日	雄	雌
2.0	生存率低下、体重低値、 脛骨神経変性、口腔粘膜上皮過形成	生存率低下、脛骨神経変性
0.5 以下	（毒性所見なし）	（毒性所見なし）

表 13-2 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）

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

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

本専門調査会としては、本試験の非発がん毒性についての NOAEL を、雌雄ラットの 2.0 mg/kg 体重/日投与群における生存率低下及び神経変性等に基づき 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がんについては、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雄ラットの精巣鞘膜中皮腫で 0.5 mg/kg 体重/日であった。

c. 106 週間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）—(◎◎◎)—

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

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

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

表 14-1 ラット 106 週間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

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

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

表 14-2 ラット 106 週間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）

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

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

本専門調査会としては、本試験の非発がん毒性についての NOAEL を、雄ラットの 2.0 mg/kg 体重/日投与群における生存率低下及び体重増加抑制に基づき 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がんについては、発がん頻度の有意な増

加がみられた最低用量は、雌ラットの乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌で 1.0 mg/kg 体重/日であった。

d. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）—(◎◎◎)—

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

生存率については、雄では投与による影響はみられなかったが、雌では 0.88 mg/kg 体重/日以上投与群で生存率の低下がみられた。2.71 mg/kg 体重/日投与群の雄で 80 週目から、4.02 mg/kg 体重/日投与群の雌で 8 週目から体重増加抑制がみられた。

非腫瘍性病変として、雄の 2.71 mg/kg 体重/日及び雌の 1.84 mg/kg 体重/日以上投与群において網膜変性、雄の 2.71 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 4.02 mg/kg 体重/日投与群で坐骨神経の軸索変性、雄の 0.66 mg/kg 体重/日以上投与群で包皮腺の腺管拡張の頻度増加、雌の 4.02 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の髓外造血の亢進（Hematopoietic Cell Proliferation）及び骨髓造血亢進、副腎皮質での球状帯又は束状帯の限局性肥大及び限局性/びまん性細胞質空胞化、雌の 1.84 mg/kg 体重/日以上投与群で卵巣の萎縮が増加した。

表 15-1 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

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

腫瘍性病変として、雄で精巣上体の悪性中皮腫及び精巣上体/精巣の悪性中皮腫、心臓の悪性神経鞘腫、膵島腺腫、甲状腺濾胞細胞癌及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌の発現頻度が 2.71 mg/kg 体重/日投与群で増加した。雌では陰核腺癌の発現頻度が

0.44、0.88、4.02 mg/kg 体重/日投与群で増加し、乳腺線維腺腫が 0.88 mg/kg 体重/日以上投与群で、4.02 mg/kg 体重/日投与群では口腔粘膜扁平上皮乳頭腫及び口腔粘膜/舌扁平上皮乳頭腫/癌、皮膚（皮下）線維腫/線維肉腫/肉腫、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌の発現頻度の増加がみられた。

表 15-2 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）

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

※雌の陰核腺癌は 0.35 mmol/L では有意ではなかった。

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

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

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

本専門調査会としては、本試験の非発がん毒性についての NOAEL を、雄ラットの 0.66 mg/kg 体重/日以上投与群における包皮腺の腺管拡張に基づき 0.33

⁴ JECFA (2011b) では、NTP より提供された未発表の研究として Beland ら (2010) に基づき評価をしているが、本評価書案では NTP (2012) の最終報告書を参照している。

mg/kg 体重/日と判断した。また、発がんについては、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雌ラットの陰核腺癌で 0.44 mg/kg 体重/日であった。

②グリシドアミド

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

a. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (マウス) (採用)

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

表 16-1 マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (慢性毒性)

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

(JECFA 2011b)

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

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

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

※雄の肺胞上皮過形成は 0.35 mmol/L では有意ではなかった。

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

※雌の前胃上皮過形成は 0.70 mmol/L では有意ではなかった。

表 16-2 マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）

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

(JECFA 2011b)

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

(マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験：グリシドアミド（発がん性）)

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

b. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）—(◎——採用)—

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

表 17-1 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

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

(JECFA 2011b)

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

(ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験：グリシドアミド (慢性毒性))

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

表 17-2 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (発がん性)

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

(JECFA 2011b)

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

(ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験：グリシドアミド (発がん性))

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

(4) 神経毒性試験

①90 日間飲水試験 (ラット) ((2) 亜急性毒性試験①h. と同じ試験)

前述の Burek ら (1980) による F344 ラットの 90 日間飲水投与試験において、一般状態の変化として、20 mg/kg 体重/日投与群に後肢開脚幅の増加、つま先変形、後肢脆弱及び協調運動障害がみられ、投与期間中に重症度が進行した。形態学的変化として、20 mg/kg 体重/日投与群において神経変性に伴う二次的障害と思われる骨格筋の萎縮、膀胱拡張がみられた。電子顕微鏡所見として、20 mg/kg 体重/日投与群の雄において坐骨神経におけるシュワン細胞におけるミエリン変性及び脂質蓄積、ミエリン変性に伴う軸索変性及び欠損消失、細胞小器官や微小体を包含するミエリンの軸索鞘膜への陥入及び脱髄がみられた。これら 20 mg/kg 体重/日投与群においてみられた所見の多くは 144 日間の回復期間中に完全又は部分的に回復した。5 mg/kg 体重/日投与群の雄で 20 mg/kg 体重/日投与群と同様の軽度の軸索変性が坐骨神経でみられたが、回復期 111 日には完全に回復した。1 mg/kg 体重/日投与群の雄において、非常に軽度な末梢神経の軸索鞘膜の陥入のみが坐骨神経で観察されたが、回復期 25 日には完全に回復した。0.05 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群で電子顕微鏡所見として影響はみられなかった。

電子顕微鏡での検査は投与 7 日間及び 33 日間でも行われたが、7 日間では末梢神経に対する変化はみられなかった。33 日間では 90 日間と同様の軸索変性が 20 mg/kg 体重/日投与群でみられた (Burek et al. 1980)。

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

②2年間飲水試験（ラット）（（3）慢性毒性試験①b.と同じ試験）

前述の Johnson ら（1986）による F344 ラットの 2 年間飲水投与試験において、電子顕微鏡検査で 2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄にミエリン及び軸索の断片化を伴う神経線維の局所的腫脹腫大並びに好酸球及びマクロファージを含む空胞形成からなるの浸潤を伴う脛骨神経変性の頻度増加が認められた（Johnson et al. 1986）。

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

③106週間飲水試験（ラット）（（3）慢性毒性試験①c.と同じ試験）

前述の Friedman ら（1995）による F344 ラットの 106～108 週間飲水投与試験において、電子顕微鏡検査で神経線維の空胞化を特徴とした末梢神経（坐骨神経）の変性が 2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた（Friedman et al. 1995）。

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

（5）免疫毒性試験

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

（6）生殖・発生毒性試験

①生殖毒性試験（マウス）—(◎◎◎)—

ddY マウス（雄、各群 9～14 匹）にアクリルアミド（0、0.3、0.6、0.9、1.2 mmol : 0、3.3、9.0、13.3、16.3 mg/kg 体重/日）を 4 週間飲水投与する試験が行われた。投与終了後に 8 日間アクリルアミド未投与の雌と交配を行い、妊娠 13 日目及び分娩時の影響を調べた（Sakamoto and Hashimoto 1986）。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

表 18 マウス生殖毒性試験

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

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

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を、雄マウスの 13.3 mg/kg 体重/日以上投与群における胎児数の減少に基づき 9.0 mg/kg 体重/日と判断した。

②生殖毒性試験 (マウス) —(○○○)—

NMRI マウス (8~10 週齢の雄、各群 10 匹) における、アクリルアミド (0、5、10 mg/kg 体重/日) の 2 か月間飲水投与試験が行われた (Kermani-Alghoraishi et al. 2010)。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

表 19 マウス生殖毒性試験

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

本専門調査会としては、本試験の LOAEL を、雄マウスの精子の前進性運動率の減少及び非前進性運動率の増加等に基づき 5 mg/kg 体重/日と判断した。

③生殖毒性試験 (ラット) —(○○○)—

SD ラット (雄、各群 12 匹) にアクリルアミド (0、5、15、30 mg/kg 体重/日) を離乳した生後 3 週齢から 4 週間 (週 5 日) 強制経口投与する試験が行われた (Ma et al. 2011)。各投与群で認められた毒性所見を表 20 に示す。なお、30 mg/kg 体重/日投与群におけるテストステロン濃度の増加については有意ではなかったが、黄体形成ホルモン及びライディッヒ細胞の減少から、テストステロンを産生できなかったことによると考えられる。

表 20 ラット生殖毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	雄
30 (週 5 日を週 7 日に換算すると 21.4)	飼料効率 (food availability) 減少、後肢開脚幅増加、歩行障害、体重低値、精細管上皮細胞変性、精子数減少、ライディッヒ細胞減少
15 以上 (10.7)	精囊臓器指標減少、卵胞刺激ホルモン濃度増加

5 以上 (3.6)	精巣及び前立腺の臓器指標 (organ index) 減少、 精子運動能減少、精子生存率減少、異常精子数増加、 テストステロン濃度増加、黄体形成ホルモン濃度減少
---------------	--

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

本専門調査会としては、本試験の LOAEL を、雄ラットの精巣及び前立腺の臓器指標の減少等に基づき 5 mg/kg 体重/日 (週 5 日投与) と判断した。

④生殖毒性試験 (ラット) —(△○○)—

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

表 21 ラット生殖毒性試験

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

本専門調査会としては、本試験の LOAEL を、雄ラットの体重増加抑制及び精巣上体尾部の精子濃度の減少に基づき 5 mg/kg 体重/日と判断した。

⑤生殖毒性試験 (ラット) —(○○○)—

Long-Evans ラット (雌雄、各群 15 匹) にアクリルアミド (雄 : 0、50、100、200 ppm (0、4.6、7.9、11.9 mg/kg 体重/日) 、雌 : 0、25、50、100 ppm (0、5.1、8.8、14.6 mg/kg 体重/日)) を雄に 70 日齢から 10 週間、雌に 80~90 日齢から妊娠期を経て授乳期まで飲水投与する試験が行われた。投与開始 3 週間後にそれぞれアクリルアミド未投与の雌雄と交配を行った (Zenick et al. 1986) 。各投与群で認められた毒性所見を表 22 に示す。

表 22 ラット生殖毒性試験

投与群 ppm (mg/kg 体重/日)	雄	雌
200 (雄 11.9)	体重増加抑制、飲水量減少 (精子数検査及び受胎能検査は行われていない)	
100 (雄 7.9、雌 14.6)	精子数減少、 受胎率低下、着床後胚損失率増加	体重増加抑制、飲水量減少、 児動物出生時体重低値

50 (雄 4.6、雌 8.8)	(毒性所見なし:但し受胎能検査は行われていない)	体重増加抑制、飲水量減少、児動物体重増加抑制
25 (雌 5.1)		児動物体重増加抑制 (一過性)

※体重換算値は原著には記載がなく、EPA(2010)の算出による。

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

本専門調査会としては、本試験の LOAEL を、雌ラットの児動物の体重増加抑制に基づき 5.1 mg/kg 体重/日と判断した。

⑥生殖毒性試験 (ラット) —(○○○)—

Long-Evans ラット (雄、各群 10~11 匹) にアクリルアミド (0、15、30、60 ppm : 0、1.5、2.8、5.8 mg/kg 体重/日) を 80 日間飲水投与する試験が行われた (Smith et al. 1986)。各投与群で認められた毒性所見を表 23 に示す。

表 23 ラット生殖毒性試験

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

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

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を、雄ラットの 2.8 mg/kg 体重/日以上投与群における交配した雌の着床後の胚損失率の増加に基づき 1.5 mg/kg 体重/日と判断した。

⑦2 世代生殖・発生毒性試験 (マウス) —(○○○)—

CD-1マウス (雌雄、各群20匹) にアクリルアミド (0、3、10、30 ppm : 0、0.81、3.19、7.22 mg/kg体重/日) を7日間飲水投与する試験が行われた。その後、98日間交配のために雌雄 (F0) を同居させ投与を継続し、その後雌マウスは分娩まで投与

を継続した。得られたF1マウスを一腹の匹数を雌雄2匹ずつに選別し、親マウスと同量（0、3、10、30 ppm：0、0.86、2.9、7.7 mg/kg体重/日）の飲水投与を行った。生後74日目に雌のF1マウスを同腹でない雄マウスと交配させ、F2マウスへの影響が観察された。また、F0雄は投与98日目にアクリルアミド未投与の雌と交配させ、優性致死について調べられた。神経毒性を評価するために握力テストを行った。各投与群で認められた毒性所見を表24に示す。

F0の30 ppm投与群で、一腹当たりの生存児数が減少し、雄の30 ppm投与群で前肢及び後肢握力、雌の10 ppm以上投与群で前肢握力の低下がみられた。優性致死試験において、30 ppm投与群で早期胚吸収数及び総胚損失数の増加がみられ、生存胎児数の減少がみられた。F1の30 ppm投与群で、一腹当たりの生存児数の減少がみられ、雄の10 ppm以上投与群で前肢握力の低下がみられた（Chapin et al. 1995）。

表 24 マウス 2 世代生殖・発生毒性試験

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

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

本専門調査会としては、本試験の F0 マウスの生殖発生毒性の NOAEL を、雌の 3.19 mg/kg 体重/日以上投与群における前肢握力の低下に基づき 0.81 mg/kg 体重/日、F1 マウスの NOAEL を、雄の 2.9 mg/kg 体重/日以上投与群における前肢握力の低下に基づき 0.86 mg/kg 体重/日と判断した。

⑧2 世代生殖・発生毒性試験（ラット）—(◎◎◎)—

F344ラット（F0、雌雄、各群30匹）におけるアクリルアミド（0、0.5、2.0、5.0 mg/kg体重/日）の飲水投与試験が行われた。10週間の投与後に交配を行い、雌ラットは分娩後、授乳1週間後まで投与が継続された。得られたF1ラット（雌雄、各群30匹）にも親ラットと同量の飲水投与を行い、11週間後に交配させ、F2ラットへの影響が観察された。また、F0雄は交配を終えて雌と離れた後も投与を継続し、64日後に2日間あけてからアクリルアミド未投与の雌と交配させ、優性致死について調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表25に示す。0.5 mg/kg体重/日以上投与群のF0雄に体重増加抑制がみられ、雌では交配前のF0で0.5 mg/kg体重/日以上投与群、妊娠期のF1で2.0 mg/kg体重/日以上投与群、交配前のF1、妊娠期のF0、授乳期のF0及びF1で5.0 mg/kg体重/日投与群に体重増加抑制がみられた。頭位傾斜がF1雄の5.0 mg/kg体重/日投与群にみられたが、継続的に観察されておらず、標準的な観察方法でなかったため、毒性所見としなかった。F0及びF1において、着床数及び一腹当たりの出生時生存児数の減少、着床後胚損失率の増加が5.0 mg/kg体重/日投与群でみられた。授乳期の影響として、F1及びF2の5.0 mg/kg体重/日投与群で生後4日目までの生存率が減少した。5.0 mg/kg体重/日投与群のF1雄において、神経毒性として軽度から中度の末梢神経軸索の断片化及び腫大がみられたが、F1雌では脊髄に変化はみられなかった。優性致死試験において、5.0 mg/kg体重/日投与群で一腹当たりの総着床数及び生存着床胚数（live implants/litter）の減少、着床前後胚損失数の増加がみられた（Tyl et al. 2000a）。

表 25 ラット 2 世代生殖・発生毒性試験

投与群 mg/kg体重/ 日	親動物		児動物	
	F0	F1	F1	F2
5.0	体重増加抑制（妊娠期及び授乳期）（雌）、着床数減少（/腹）（雌）、着床後胚損失率増加（雌）、生存児数減少（/腹）（雌）＜優性致死試験＞（雄）総着床数減少（/腹）、着床前後胚損失率増加、生存着床胚数減少（/腹）、非生存（nonlive）着床胚数増加（/腹）	体重増加抑制（交配前及び授乳期）（雌）、着床数減少（/腹）（雌）、生存児数減少（/腹）（雌）、末梢神経軸索断片化及び腫大（軽度～中度）（雄）	児動物体重増加抑制（一過性）（雄）、生存率減少（～生後4日）（雌雄）	児動物体重増加抑制（一過性）（雌雄）、生存率減少（～生後4日）（雌雄）
2.0以上	摂餌量減少（雌雄）	体重増加抑制（妊娠期）（雌）、	（毒性所見なし）	

		飲水量減少(雌)	
0.5以上	体重増加抑制(交配前) (雌雄)	(毒性所見なし)	

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

本専門調査会としては、本試験の F0 ラットの LOAEL を、雌雄の体重増加抑制に基づき 0.5 mg/kg 体重/日、F1 ラットの生殖発生毒性の NOAEL を、雄の 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群における摂餌量減少及び雌の体重増加抑制等に基づき 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。

⑨発生毒性試験(マウス)―(◎◎◎)―

CD-1マウス(雌、各群30匹)にアクリルアミド(0、3、15、45 mg/kg体重/日)を妊娠6～17日まで強制経口投与する試験が行われた(Field et al. 1990)。各投与群で認められた毒性所見を表26に示す。

表 26 マウス発生毒性試験

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

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

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

⑩発生毒性試験(ラット)―(◎◎◎)―

SDラット(雌、各群29～30匹)にアクリルアミド(0、2.5、7.5、15 mg/kg体重/日)を妊娠6～20日まで強制経口投与する試験が行われた。各投与群で認められた

毒性所見を表27に示す。15 mg/kg体重/日投与群で母動物の体重増加抑制がみられ、雌の胎児の2.5 mg/kg体重/日以上で過剰肋骨の発現頻度の増加がみられたが有意差は認められず、奇形も認められなかった（Field et al. 1990）。

表 27 ラット発生毒性試験

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

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

本専門調査会としては、本試験の F0 ラットの NOAEL を、雌の 15 mg/kg 体重/日投与群における体重増加抑制に基づき 7.5 mg/kg 体重/日、F1 ラットの NOAEL を、最高用量の 15 mg/kg 体重/日と判断した。

<参考>

1 用量の生殖・発生毒性試験（マウス）で認められた毒性所見を表 28 に示す。

表 28 その他の生殖・発生毒性試験（1 用量の試験）

試験系	投与方法	投与期間	投与量及び主な所見 (mg/kg 体重/日)	文献
マウス C57Bl/6J 雄 16-22 匹/ 群	強制 経口	5 日間	25(雄): 肥満及び痩せマウスと交配させた雌の受胎率、着床数及び生存児率低下、胚吸収率増加（いずれも肥満マウスで顕著）	Ghanayem ら 2010 △△△
マウス 雌 F0: 20-40 匹/群	強制 経口 又は 混餌	妊娠 6 日～分 娩	○F0 25(雌): 肝臓、腎臓、心筋、骨端軟骨に異常、流産率増加（強制経口） ○F1 25(雌): 新生児死亡率増加、胎児及び新生児総数減少、頭殿長及び体重低値、脊柱後弯症、片側及び両側の前肢及び後肢の奇形、頸部短縮、尾のねじれ、頭部、体幹及び頸部の皮膚出血による表面上の斑点、軸性及び四肢骨化遅延（14 日目の胎児）、骨化中心欠落（混餌）	El-Sayyad ら 2011a △△×

(7) 発達神経毒性試験

①発達神経毒性試験（ラット）—(○○○)—(○○○)—

F344 ラットの雌にアクリルアミド（0、0.1、0.3、1.0、5.0 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日目から分娩まで強制経口投与する試験が行われた。生後 1 日目に、一腹当たりの雌雄を 4 匹ずつに分け、生後 1～21 日目に母動物と同じ用量を児動物に強制経口投与した。生後 22 日目に離乳させ、同腹同性の児動物をまとめて飼育し、強制経口投与と同じ用量で飲水投与する試験に変更し、85 日まで継続した。レバー押しの試験期間中は食物強化刺激⁵（固形飼料）を得る動機付けのために給餌の量を制限し、一腹当たり雌雄各 1 匹の児動物を用いて、約 6～12 週齢の児動物に強化刺激を得るレバー押しの累進比率スケジュールによる試験を行った。累進比率スケジュールを 14 セッション設け、約 6 週間で完了した（Garey and Paule 2007）。各投与群で認められた毒性所見を表 29 に示す。

また、上述の試験と同様のプロトコールでレバー押しの増分反復獲得（IRA：incremental repeated acquisition）課題を 52 セッション設け、生後 36～240 日目まで行った（Garey and Paule 2010）。各投与群で認められた毒性所見を表 30 に示す。

表 29 ラット発達神経毒性試験

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

(Garey and Paule 2007)

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

表 30 ラット発達神経毒性試験

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

(Garey and Paule 2010)

⁵ 強化刺激（Reinforcer）：ある反応の自発に後続して起こる環境事象。たとえば、反応の直後に提示される餌や水（提示に伴う環境事象の変化を含む）。

本専門調査会としては、本試験 (Garey and Paule 2010) の F1 ラットの NOAEL を、雌雄の 5.0 mg/kg 体重/日投与群における課題完了率及び反応率の低下に基づき 1.0 mg/kg 体重/日と判断した。

②発達神経毒性試験 (ラット) —(〇〇〇)—(〇〇〇)—

F344 ラットの雌 (88 匹) にアクリルアミド (0、0.5、1.0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日) を妊娠 7 日目から分娩まで強制経口投与する試験が行われた。生後 1 日目に、一腹当たりの児動物を性比が同じになるよう最低 7 匹ずつに選別し、生後 1～22 日目まで児動物 (各群 5～10 匹) に母動物と同じ用量を強制経口投与し、児動物の行動に及ぼす影響について調べた (Garey et al. 2005)。各投与群で認められた毒性所見を表 31 に示す。

また、上述の試験結果を踏まえ、F344 ラット (雌、各群 48～58 匹) にアクリルアミド (0、0.1、0.3、1.0、5.0 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日目から分娩まで強制経口投与する試験が行われた。生後 1 日目に、一腹当たりの児動物を性比が同じになるよう最低 7 匹ずつに選別し、生後 1～21 日まで児動物に母動物と同じ用量を強制経口投与した (Ferguson et al. 2010)。各投与群で認められた毒性所見を表 32 に示す。

表 31 ラット発達神経毒性試験

投与群 mg/kg体重/日	母動物 (F0)	児動物 (F1)
10.0	(毒性所見なし)	耳介の開展遅延 (雌雄)、 背地走性 ⁶ 低下 (雌雄)
1.0以上		体重低値 (雌雄)
0.5		(毒性所見なし)

(Garey et al. 2005)

本専門調査会としては、本試験 (Garey et al. 2005) の F0 ラットの NOAEL を、最高用量の 10.0 mg/kg 体重/日、F1 ラットの NOAEL を、雌雄の 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群における体重低値に基づき 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。

表 32 ラット発達神経毒性試験

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

⁶背地走性 (Negative Geotaxis) : 動物を傾斜板上に頭を下に向けて置いたときに発現する上方に向き直る運動または上方に登る運動を評価する。

1.0以下	(毒性所見なし)
-------	----------

(Ferguson et al. 2010)

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

③発達神経毒性（ラット）—(○○○)—

SD ラット（雌、各群 12 匹）にアクリルアミド（0、5、10、15、20 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日目から分娩後 10 日目まで強制経口投与する試験が行われた。生後 0 日目に一腹の匹数を雌雄 6 匹ずつとした。また、一腹当たり雌雄各 1 匹を用いて生後 13、17、21 及び 59 日目に神経行動学テストを行った（Wise et al. 1995）。各投与群で認められた毒性所見を表 33 に示す。

表 33 ラット発達神経毒性試験

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

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

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

本専門調査会としては、本試験の F0 ラットの NOAEL を、雌の 10 mg/kg 体重/日以上投与群における体重増加抑制に基づき 5 mg/kg 体重/日、F1 ラットの LOAEL を、雌の体重増加抑制（離乳前）に基づき 5 mg/kg 体重/日と判断した。

④発達神経毒性試験（ラット）—(○○△)—(○○◎)—

SD ラット（雌、各群 3 匹）にアクリルアミド（0、50、100、200 ppm : 0、9.9、16.7、22.2 mg/kg 体重/日）を妊娠 10 日目から分娩後 21 日目まで飲水投与する試験が行われた。生後 3 日目に一腹当たりの児動物を 8 匹（雌雄各 4 匹）に選別した（Takahashi et al. 2008）。各投与群で認められた毒性所見を表 34 に示す。

また、上述の試験を踏まえ、SD ラット（雌、各群 4 匹）にアクリルアミド（0、25、50、100 mg/L : 0、3.72、7.89、14.56 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日目から分娩後 21 日目まで飲水投与する試験が行われた。生後 4 日目に大部分が雌雄各 4 匹になるよう一腹当たりの児動物を 8 匹に選別した（Takahashi et al. 2009）。各投与群で認められた毒性所見を表 35 に示す。

表 34 ラット発達神経毒性試験

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

(Takahashi et al. 2008)

本専門調査会としては、本試験（Takahashi et al. 2008）の F0 ラットの LOAEL を、雌の三叉神経での神経節細胞の中心性染色質融解に基づき 9.9 mg/kg 体重/日、F1 ラットの LOAEL を、雄の体重低値に基づき 9.9 mg/kg 体重/日と判断した。

表 35 ラット発達神経毒性試験

投与群 ppm (mg/kg 体重/日)	母動物 (F0)	児動物 (F1)
100 (14.56)	歩行異常、坐骨神経軸索変性及び直径 3μm 未満の有髄神経増加、小脳分子層での点状シナプトフィジン免疫反応構造増加	体重低値（雌雄）

50(7.89)以上	三叉神経での神経節細胞中心性染色質溶解	(毒性所見なし)
20 (3.72)	(毒性所見なし)	

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

(Takahashi et al. 2009)

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

⑤発達神経毒性試験 (ラット) —(△○○)—

SD ラット (雌、各群 6 匹) に、アクリルアミド (0、4、20、100 ppm) を妊娠 10 日目から分娩後 21 日目に児動物が離乳するまで飲水投与する試験が行われた。生後 4 日目に一腹当たりの児動物を雄 8 匹 (足りない場合には雌も) に選別した。生後 21 日目及び 77 日目に雄の児動物 (各群 10～12 匹) を用いて免疫組織化学的検査を行った。(Ogawa B et al. 2012)。各投与群で認められた毒性所見を表 36 に示す。

表 36 ラット発達神経毒性試験

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

本専門調査会としては、本試験の F0 ラットの NOAEL を、最高用量の 100 ppm、F1 ラットの NOAEL を、雄の 20 ppm 以上投与群における NeuN 陽性細胞の密度の増加等に基づき 4 ppm と判断した。

⑥発達神経毒性試験 (ラット) —(○○○)—

SD ラット (雌、各群 4 匹) にアクリルアミド (0、25、50、100 ppm : 0、3.72、7.89、14.56 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から分娩後 21 日目に児動物が離乳するまで

飲水投与する試験が行われた。生後 3 日目に一腹の匹数を 8 匹とし、大部分が雌雄各 4 匹になるように選別した (Ogawa B et al. 2011)。各投与群で認められた毒性所見を表 37 に示す。

表 37 ラット発達神経毒性試験

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

本専門調査会としては、本試験の F0 ラットの NOAEL を、14.56 mg/kg 体重/日投与群における歩行障害に基づき 7.89 mg/kg 体重/日、F1 ラットの LOAEL を、雄の PCNA 陽性増殖細胞の減少に基づき 3.72 mg/kg 体重/日と判断した。

<参考>

1 用量の発達神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見を表 38 に示す。

表 38 その他の発達神経毒性試験 (1 用量の試験)

試験系	投与方法	投与期間	投与量及び主な所見 (mg/kg 体重/日)	文献
ラット Albino F0 : 雌 F1 : 雌雄 F1 : 6 匹/ 群	強制 経口	妊娠 7 日～分 娩 (出生 前) 妊娠 7 日～分 娩後 28 日 (周産 期)	○F0 10(雌) : 運動失調、後肢開脚幅増加、後肢脆弱、後肢麻痺 ○F1 10(雌雄) : 栄養失調 (周産期)、体重増加抑制、毛生、耳介の開展及び開眼の遅延、小脳でのチオバルビツール酸-反応性物質増加及び酸化ストレス増加に伴う還元型グルタチオン (GSH)、総チオール、SOD 及びペルオキシダーゼ活性減少、顆粒細胞層増殖遅延、細胞移動及び細胞分化の遅延及びプルキンエ細胞消失 (出生前、周産期)、プルキンエ細胞微小空胞化及び細胞消失 (周産期)	Allam ら 2011 △△△

試験系	投与方法	投与期間	投与量及び主な所見 (mg/kg 体重/日)	文献
ラット Albino F0：雌 F1：雌雄 F0：20-40 匹/群	強制 経口 又は 混餌	妊娠 6 日～分 娩後 4 週間	○F1 30(雌)：体重増加抑制、脳重量減少、小脳皮質表面 の未熟な襞の減少、小脳の内及び外顆粒細胞 層の崩壊による組織構造変化、核融解又は 核濃縮を伴うプルキンエ細胞数減少、内 顆粒細胞層崩壊（混餌で顕著）、プルキン エ細胞でのヘテロクロマチンの凝集を伴 う核の萎縮、細胞小器官での構造及び分布 の異常、粗面小胞体崩壊、ポリリボソーム の正常配列の欠如、ミトコンドリアの膨張 及び内部構造消失、ゴルジ装置の伸張及び 拡大、腓腹筋での筋原線維変性（混餌で顕 著）	El-Sayyad ら 2011b △△△
ラット SD 雌雄 4-5 匹/群	腹腔 内	生後 2～ 21 日（3 回/週）	50（雌雄）：歩行異常、体重低値、坐骨神経軸索変性 及び直径 3 μm 未満の有髄神経 (myelinated nerves) 増加	Takahashi ら 2009 △△△
ラット SD 雌雄 12 匹/群	腹腔 内	生後 4～ 21 日（3 回/週）	50（雌雄）：体重及び脳の絶対重量の減少、海馬 歯状回門での reelin 陽性細胞及び NeuN 陽性細胞密度増加（生後 21 日）、NeuN 陽性細胞密度増加（生後 77 日）、顆粒細胞層下帯での PCNA 陽性増殖細胞減少（生後 21 日）	Ogawa ら 2012 △△△
ラット SD 雄 4 匹、雌 5 匹	腹腔 内	生後 2～ 21 日（3 回/週）	50（7.89）： 雌雄：歩行異常、体重低値 雄：glutamic acid decarboxylase 67 陽性細胞密度 増加 雌：海馬歯状回門での reelin 陽性細胞密度増加、 顆粒細胞層下帯でのアポトーシス小体減少	Ogawa ら 2011 △△△
ラット Wistar outbred 雄 18 匹/群	強制 経口	生後 21 ～46 日	30(雄)：体重増加抑制、後肢開脚幅増加、後肢握力 低下、自発運動低下、Mylpf 遺伝子、オピ オイド受容体遺伝子 Oprk 1、核受容体遺 伝子 Nr4a2 発現抑制	Seale ら 2012 △△△

1
2
3
4
5
6
7
8
9

(8) 遺伝毒性試験

① *in vitro* 試験 (ヒト細胞を含む)

アクリルアミドの *in vitro* 試験の結果を表○39に示す。

a. 微生物遺伝子突然変異

Salmonella typhimurium (*S. typhimurium*) の複数の菌株又は *Escherichia coli* WP2uvrA-を用いた復帰突然変異試験においては、代謝活性化-S9の有無にかかわらず陰性であった (Knaap et al. 1988、Tsuda et al. 1993、Zeiger et al. 1987、Bull et al. 1984a)。

b. 微生物 DNA 損傷/修復

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

c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異

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

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

d. 哺乳類細胞染色体異常

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

陽性反応、ラット精子細胞 (Lähdetie et al. 1994) では陰性反応が示された。

e. 哺乳類細胞姉妹染色分体交換

チャイニーズハムスターV79 細胞において、姉妹染色分体交換が誘発された (Knaap et al. 1988、Tsuda et al. 1993、Martins et al. 2007)。

f. 哺乳類細胞 DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成

ヒトHep G2細胞を用いたコメット試験は陽性であり、8-OHdGの増加が認められた (Jiang et al. 2007)。マウス精巣細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いたコメット試験は陰性であった (Hansen et al. 2010)。また、ヒト乳腺上皮細胞を用いた不定期DNA合成試験は陽性であったが、ラットの培養肝細胞を用いた試験では陰性であった (Butterworth et al. 1992)。

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

g. 哺乳類細胞細胞形質転換

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

h. グリシドアミドの *in vitro* 試験 (ヒト細胞を含む)

グリシドアミドの *in vitro* 試験の結果を表○40 に示す。

＜参考＞

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

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

チャイニーズハムスターV79細胞を用いた試験において、染色体異常及び姉妹染色分体交換が誘発され (Martins et al. 2007)、ヒトTK6細胞を用いた小核試験においても陽性であった (Koyama et al. 2011b)。

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

DNA鎖切断が確認された (Johansson et al. 2005)。ヒト乳腺上皮細胞及びラットの培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験は陽性であり (Butterworth et al. 1992)、チャイニーズハムスターV79細胞 (Martins et al. 2007)、マウスリンパ腫細胞 (Mei et al. 2008) 及びヒトTK6細胞 (Koyama et al. 2011b) においてDNA付加体が形成検出された。

② *in vivo* 試験

アクリルアミドの *in vivo* 試験の結果を表④1に示す。

a. 遺伝子突然変異

マウスに腹腔内投与した試験において、リンパ球の TK (thymidine kinase) 遺伝子座及び HPRT 遺伝子座 (Von Tungeln et al. 2009) に突然変異の増加がみられた。マウススポット試験出生児被毛色遺伝子座 (Neuhaeuser-Klaus and Schmahl 1989) 及び精原細胞 (~~Ehling and Neuhaeuser-Klaus 1992, Russell et al. 1991~~) において突然変異の増加がみられたが、トランスジェニック (TG) マウス (Muta マウス) に腹腔内投与した試験では、肝臓の *lac Z* 遺伝子座 (Krebs and Favor 1997) に突然変異の増加はみられなかった。TG マウス (Big Blue マウス) に飲水投与した試験においては、リンパ球の HPRT 遺伝子座 (Manjanatha et al. 2006)、肝臓、精巣の *c II* 遺伝子座 (Manjanatha et al. 2006、Wang RS et al. 2010) に突然変異の増加がみられた。また、TG ラットに飲水投与した試験において、*gpt delta* ラットでは、精巣の *gpt* 遺伝子座に突然変異の増加がみられたが、肝臓の *gpt* 遺伝子座には増加がみられなかった (Koyama et al. 2011a)。また、Big Blue ラットでは、リンパ球の HPRT 遺伝子座、骨髄及び甲状腺の *c II* 遺伝子座に突然変異の増加がみられたが、精巣、乳腺及び肝臓の *c II* 遺伝子座には増加はみられなかった (Mei et al. 2010)。

b. 染色体異常

マウスに腹腔内投与した染色体異常試験においては、精母細胞及び一次分裂受精卵で陽性 (Adler 1990、Pacchierotti et al. 1994、Marchetti et al. 1997)、脾臓で陰性 (Backer et al. 1989、Kligerman et al. 1991)、骨髄及び精原細胞では陽性 (Shiraishi 1978、Adler et al. 1988、Čihák and Vontorková 1988) 及び陰性 (Shiraishi 1978、Adler et al. 1988、Backer et al. 1989、Adler 1990) の両方の結果が示された。また、マウスに混餌投与した試験では、精原細胞で陽性、骨髄で陰性の結果が示された (Shiraishi 1978)。ラットに腹腔内投与した試験では骨髄で陰性であった (Krishna and Theiss 1995)。

また、マウスの腹腔内投与試験において、骨髄及び精原細胞で倍数性及び異数性 (Shiraishi 1978) が誘発されたが、骨髄での紡錘体障害は誘発されなかった

(Adler et al. 1993)。また、マウスに混餌投与した試験でも倍数性及び異数性が誘発された (Shiraishi 1978)。

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

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

c. 優性致死

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

d. ~~遺伝性転座~~

~~マウスに腹腔内又は皮下投与した試験において、精子細胞又は精母細胞に遺伝性転座がみられた (Shelby et al. 1987、Adler 1990、Adler et al. 1994、2004)。~~

Ed. 姉妹染色分体交換

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

Fe. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成

マウス及びラットに腹腔内、強制経口及び飲水投与した試験において、多くの

臓器で DNA 損傷 (Sega and Generoso 1990、Ghanayem et al. 2005b、Dobrzynska 2007、Recio et al. 2010、Koyama et al. 2011a) 及び不定期 DNA 合成 (Sega et al. 1990、Butterworth et al. 1992) が誘発されたが、一部で陰性の結果もみられた (Butterworth et al. 1992、Ghanayem et al. 2005b、Recio et al. 2010)。

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

f. 経世代遺伝子突然変異

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

g. 非哺乳類遺伝子突然変異

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

h. グリシドアミドの *in vivo* 試験

グリシドアミドの *in vivo* 試験の結果を表 42 に示す。

＜参考＞

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

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

1 (Manjanatha et al. 2006)。ラットに飲水投与した試験では、網状赤血球で陰
 2 性であった (Mei et al. 2010)。
 3 マウス及びラットの多くの臓器で DNA 付加体が形成検出された (Gamboa da
 4 Costa et al. 2003、Doerge et al. 2005c、Von Tungeln et al. 2009)。

5
6

7 表○39 遺伝毒性試験結果 (*in vitro*)

試験名	対象	試験結果		試験条件	著者名、 発行年	
		代謝活性化	用量			
		(S9)				
		あり	なし			
微生物						
a. 微生物遺伝子突然変異						
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA97	—	—	10,000 μg/plate	10～ 10,000 μg/plate	Zeiger et al. 1987
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、 TA100、TA102、 TA1535、TA1537	—	—	100 mg/plate	1～100 mg/plate	Knaap et al. 1988
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537	—	—	50 mg/plate	0.5～50 mg/plate	Tsuda et al. 1993
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	—	—	1,000 μg/plate	～1,000 μg/plate	Lijinsky and Andrews 1980
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA102	—	—	5,000 μg/plate	～5,000 μg/plate	Muller et al. 1993 Jung et al. 1992
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	—	—	5,000 μg/plate	0.5～5,000 μg/plate	Hashimoto and Tanii 1985
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537	—	—	30 mg/plate	0.001～3.0 mg/plate 又は 3.0～ 30 mg/plate	Bull et al. 1984a
復帰突然変異	<i>Escherichia coli</i>	—	—	50 mg/plate	0.5～50	Tsuda et al. 1993

試験名	対象	試験結果		試験条件	著者名、 発行年
		代謝活性化 (S9)	用量		
		あり	なし		
	WP2 <i>uvrA</i> ⁻			mg/plate	
fluctuation test	<i>Klebsiella.pneumoniae</i> <i>ur</i> ⁻ <i>pro</i> ⁻	ND	—	10 mg/mL 2~10 mg/mL	Knaap et al. 1988
b. DNA 損傷/修復					
umu 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535/pSK1002	—	—	10 mM ~10 mM	Koyama et al. 2011b
umu 試験	<i>S. typhimurium</i> OY1002/2E1 (ヒト CYP2E1 発現株)	ND	—	10 mM ~10 mM	Koyama et al. 2011b
rec アッセイ	<i>Batillus subtilis</i> H17 (rec ⁺)及び M45 (rec ⁻)	+	+	10 mg/disk 1~50 mg/disk	Tsuda et al. 1993
培養細胞					
c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+}	ND	+	600 µg/mL 600~850 µg/mL	Moore et al. 1987
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、tk 座	ND	+	14 mM 8~18 mM	Mei et al. 2008
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、HPRT 座、tk 座	—	—	7.5 mg/mL (生存率 10% 以下の細胞 毒性濃度の みで増加)	Knaap et al. 1988
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、HPRT 座 (ラッ ト初代肝細胞又はハムス ター胚細胞添加)	+	+	0.3 mg/mL 0.1~0.5 mg/mL	Knaap et al. 1988
遺伝子突然変異	チャイニーズハムスター V79H3、HPRT 座	ND	—	7.0 mM 1.0~7.0 mM	Tsuda et al. 1993
遺伝子突然変異	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	(+)	(+)	15 mM (相対生存率 20%以下の 細胞毒性濃	Koyama et al. 2011b

試験名	対象	試験結果		試験条件	著者名、 発行年	
		代謝活性化 (S9)	用量			
		あり	なし			
				度、ヒトミクロソーム添加では±S9よりも増加弱陽性)		
遺伝子突然変異	ヒトリンパ芽球株化細胞 (AHH-1)	ND	(+)	3.0 mM	～3.0 mM	Koyama et al. 2011b
遺伝子突然変異	ヒトリンパ芽球株化細胞 (h2E1v2) (ヒト CYP2E1 発現株)	ND	(+)	3.0 mM	～3.0 mM	Koyama et al. 2011b
遺伝子突然変異	ヒト前骨髄球性白血病 HL-60 及び NB4 株化細胞、HPRT 座	ND	+	700 mg/L (コロニー形成率 1.2～2.3%の細胞毒性濃度)	50～700 mg/L	Ao et al. 2008
d. 哺乳類細胞染色体異常						
染色体異常	チャイニーズハムスター V79H3	ND	+	2.0 mM	0.5～5.0 mM	Tsuda et al. 1993
染色体異常	チャイニーズハムスター V79	+	+	0.1mg/mL	0.1～3 mg/mL	Knaap et al. 1988
染色体異常	チャイニーズハムスター V79	ND	+	2.0 mM	2.0 mM	Oliveira et al. 2009
染色体異常	チャイニーズハムスター V79	ND	(+)	2,000 μM	250～2,000 μM	Martins et al. 2007
倍数性	チャイニーズハムスター V79H3	ND	+	1.0 mM	0.5～5.0 mM	Tsuda et al. 1993
倍数性	チャイニーズハムスター 肺 LUC2 p5	ND	+	500 μg/mL	12.5～500 μg/mL	Warr et al. 1990
紡錘体障害	チャイニーズハムスター 肺 LUC2 p5	ND	+	10 μg/mL	10～1,000 μg/mL	Warr et al. 1990
紡錘体障害	チャイニーズハムスター 肺 DON:Wg3h	ND	+	200 μg/mL	200～2,000	Warr et al. 1990

試験名	対象	試験結果		試験条件	著者名、 発行年	
		代謝活性化	用量			
		<u>(S9)</u>				
		あり	なし			
					μg/mL	
紡錘体障害	チャイニーズハムスター V79	ND	+	0.01 mg/mL	0.01～1.0 mg/mL	Adler et al. 1993
小核	SD 雄ラット精細管切片	ND	－	50 μg/mL	5～50 μg/mL	Lahdetie et al. 1994
小核	ヒト Hep G2	ND	+	0.625 mM	0.625～2.5 mM	Jiang et al. 2007
小核	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	－	+	15 mM (相対生存率 20%以下の 細胞毒性濃 度、ヒトミク ロソーム添 加では+S9 よりも増加 弱陽性)	5～15 mM	Koyama et al. 2011b
小核	ヒトリンパ芽球株化細胞 (AHH-1)	ND	(+)	3 mM	～3 mM	Koyama et al. 2011b
小核	ヒトリンパ芽球株化細胞 (h2E1v2) (ヒト CYP2E1 発現株)	ND	(+)	3 mM	～3 mM	Koyama et al. 2011b
e. 姉妹染色分体交換						
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター V79	+	+	0.3 mg/mL	0.01～1 mg/mL	Knaap et al. 1988
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター V79H3	ND	+	1.0 mM	0.5～2.5 mM	Tsuda et al. 1993
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター V79	ND	+	2,000 μM	250～ 2,000 μM	Martins et al. 2007
f. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成						
DNA 鎖切断(コ メット試験)	マウス精巣細胞及びヒト 末梢血リンパ球	ND	－	5 mM	0.2～5 mM	Hansen et al. 2010
DNA 鎖切断(コ	ヒト Hep G2	ND	+	2.5 mM	2.5～20	Jiang et al. 2007

試験名 	対象	試験結果		試験条件	著者名、 発行年	
		代謝活性化	用量			
		<u>(S9)</u>				
		あり	なし			
メット試験)					mM	
酸化的 DNA 損傷	ヒト Hep G2	ND	+	5 mM	1.25～20 mM	Jiang et al. 2007
不定期 DNA 合成	F344 雄ラット初代培養肝細胞	ND	－	1 mM (10 mM は毒性濃度)	0.01～10 mM	Butterworth et al. 1992
不定期 DNA 合成	ヒト乳腺上皮	ND	+	1 mM	1.0、10.0 mM	Butterworth et al. 1992
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	チャイニーズハムスター V79	ND	(+)	2,000 μM	500～2,000 μM	Martins et al. 2007
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+}	ND	－	20 mM	8～20 mM	Mei et al. 2008
DNA 付加体 (Terminal transferase-dependent PCR 法(TD-PCR))	Big blue マウス胚線維芽細胞 (λファージ cⅡ導入遺伝子)	ND	+	0.0032 mM	0.0032～16 mM	Besaratinia and Pfeifer 2004
DNA 付加体 (TD-PCR)	ヒト気管支上皮細胞 (TP53)	ND	+	0.32 mM	0.32、3.2 mM	Besaratinia and Pfeifer 2004
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	(+)	(+)	15 mM	～15 mM	Koyama et al. 2011b
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	ヒトリンパ芽球株化細胞 (AHH-1)	ND	－	2.8 mM	0.7～2.8 mM	Koyama et al. 2011b
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	ヒトリンパ芽球株化細胞 (h2E1v2) (ヒト CYP2E1 発現株)	ND	－	2.8 mM	0.7～2.8 mM	Koyama et al. 2011b
g. 哺乳類細胞細胞形質転換						
形態学的形質転換	マウス C3H/10T1/2 clone 8	ND	+	50 μg/mL	25～200 μg/mL	Banerjee and Segal 1986

試験名	対象	試験結果		試験条件	著者名、 発行年	
		代謝活性化	用量			
		<u>(S9)</u>				
		あり	なし			
形態学的形質転換	マウス NIH/3T3	ND	+	12.5 μg/mL	2～200 μg/mL	Banerjee and Segal 1986
形態学的形質転換	マウス C3H/10T1/2	ND	－	300 μg/mL	10～300 μg/mL	Abernethy and Boreiko 1987
形態学的形質転換	マウス BALB/c3T3	ND	+	1.0 mM	0.5～2.0 mM	Tsuda et al. 1993
形態学的形質転換	シリアンハムスター胚	ND	+	0.5 mM	0.1～0.7 mM	Park et al. 2002

1 ND:データなし、—:陰性、+:陽性、(+):弱陽性

2

3

4 表〇41 遺伝毒性試験結果 (*in vivo*)

試験名		対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
a. 遺伝子突然変異						
遺伝子突然変異		B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (tk 座、HPRT 座))	—	0.70 mmol/kg 体重/日	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日、生後 1、8、15 日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
遺伝子突然変異		B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (tk 座、HPRT 座))	+	0.14 mmol/kg 体重/日	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日、生後 1～8 日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
マウス特定座位試験	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)	±	100 mg/kg	単回、100、125 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	Ehling and Neuhaeuser-Klaus 1992	
マウススポット試験	(T×HT)F1 マウス (出生児被毛色遺伝子座)	+	50 mg/kg	単回、50、75 mg/kg、妊娠雌に腹腔内投与	Neuhaeuser-Klaus and Schmahl 1989	
マウススポット試験	(T×HT)F1 マウス (出生児被毛色遺伝子座)	+	50 mg/kg	3 日間、50、75 mg/kg、妊娠雌に腹腔内投与	Neuhaeuser-Klaus and Schmahl 1989	
マウス特定座位試験	(101/R1×	±	50 mg/kg	5 日間、50 mg/kg、無処置雌	Russell et al.	

試験名		対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
試験		C3H/R1)F1 雄マウス (精原細胞)			との交配前に雄に腹腔内投与	1991
遺伝子突然変異		TG Muta®マウス (肝臓 (lacZ 座))	－	100 mg/kg	単回、50、100 mg/kg、腹腔内投与	Krebs and Favor 1997
遺伝子突然変異		TG Muta®マウス (骨髄 (lacZ 座))	＋	50 mg/kg	5 日間、50 mg/kg、腹腔内投与	Hoorn et al. 1993
遺伝子突然変異		Big Blue TG 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (HPRT 座))	＋	100 mg/L	3～4 週間、100、500 mg/L (19～25、98～107 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Manjanatha et al. 2006
遺伝子突然変異		Big Blue TG 雌雄マウス (肝臓 (cII 座))	＋	500 mg/L	3～4 週間、100、500 mg/L (19～25、98～107 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Manjanatha et al. 2006
遺伝子突然変異		Big Blue TG 雄マウス (精巣 (cII 座))	＋	1.4 mM	4 週間、1.4、7.0 mM (19、98 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Wang RS et al. 2010
遺伝子突然変異		Big Blue TG マウス (肺 (cII 座))	＋	7.1 mM	3～4 週間、1.4、7.1 mM、飲水投与	Guo et al. 2009
遺伝子突然変異		gpt delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(精巣 (gpt 座))	＋	80 ppm	4 週間、20～80 ppm (3.01～12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
遺伝子突然変異		gpt delta TG F344 雄ラット(11 週齢)(精巣 (gpt 座))	(＋)	80 ppm	4 週間、20～80 ppm (1.83～7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
遺伝子突然変異		gpt delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(肝臓 (gpt 座))	－	80 ppm	4 週間、20～80 ppm (3.01～12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
遺伝子突然変異		gpt delta TG F344 雄ラット(11 週齢)(肝臓 (gpt 座))	－	80 ppm	4 週間、20～80 ppm (1.83～7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
遺伝子突然変異		Big Blue TG 雌雄ラット (脾臓リンパ球 (HPRT 座))	＋	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9～5.2、7.7～10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雄ラット（骨髄及び甲状腺（cⅡ座））	(+)	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9、7.7 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌ラット（骨髄及び甲状腺（cⅡ座））	+	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (5.2、10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌雄ラット（肝臓、精巣(雄)及び乳腺(雌)（cⅡ座））	－	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9～5.2、7.7～10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	SD 雌ラット（乳腺腫瘍の H-ras 遺伝子）	+	40 ppm	30 週間、20、40 ppm、飲水投与（MNU 50 mg/kg を単回腹腔内投与でイニシエートした後に投与）	Cho et al. 2009
b. 染色体異常					
染色体異常	ddY 雄マウス（骨髄）	－	500 ppm (78 mg/kg 体重/日)	7～21 日間、500ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	Shiraishi 1978
染色体異常	ddY 雄マウス（骨髄）	－	200 mg/kg	単回、100～200 mg/kg、腹腔内投与	Shiraishi 1978
染色体異常	ddY 雄マウス（精原細胞）	+	500 ppm (78 mg/kg 体重/日)	7～21 日間、500ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	Shiraishi 1978
染色体異常	ddY 雄マウス（精原細胞）	+	100 mg/kg	単回、100～200 mg/kg、腹腔内投与	Shiraishi 1978
染色体異常	(101/E1×C3H/E1)F1 雌雄マウス（骨髄）	+	50 mg/kg	単回、50～150 mg/kg、腹腔内投与	Adler et al. 1988
染色体異常	ICR-SPF 雄マウス（骨髄）	+	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	Cihak and Vontorkova 1988

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
染色体異常	C57BL/6J 雄マウス (脾臓リンパ球)	－	125 mg/kg	単回、50～125 mg/kg、腹腔 内投与	Backer et al. 1989
染色体異常	C57BL/6 雄マウス (脾細胞)	－	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投 与	Kligerman et al. 1991
染色体異常	(102/E1× C3H/E1)F1 雄マウス (精母細胞)	＋	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投 与	Adler 1990
染色体異常	(102/E1× C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)	－	50 mg/kg	5 日間、50 mg/kg、腹腔内投 与	Adler 1990
染色体異常	(101/E1× C3H/E1)F1 雌雄マウ ス (精原細胞)	－	150 mg/kg	単回、50～150 mg/kg、腹腔 内投与	Adler et al. 1988
染色体異常	C57BL/6J 雄マウス (精原細胞)	－	125 mg/kg	単回、50～125 mg/kg、腹腔 内投与	Backer et al. 1989
染色体異常	B6C3F1 雄マウス(一 次分裂受精卵)	＋	75 mg/kg	単回、75、125 mg/kg 又は 5 日間、50 mg/kg を無処置雌と の交配前に雄に腹腔内投与	Pacchierotti et al. 1994
染色体異常	B6C3F1 雄マウス(一 次分裂受精卵)	＋	50 mg/kg 体重/日	5 日間、50 mg/kg 体重/日を無 処置雌との交配前に雄に腹腔 内投与	Marchetti et al. 1997
染色体異常	ラット (骨髄)	－	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投 与	Krishna and Theiss 1995
倍数性、異数性	ddY 雄マウス (骨髄、 精原細胞)	＋	500 ppm	7～21 日間、500ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	Shiraishi 1978
倍数性、異数性	ddY 雄マウス (骨髄、 精原細胞)	＋	100 mg/kg	単回、100～200 mg/kg、腹腔 内投与	Shiraishi 1978
紡錘体障害	(102/E1× C3H/E1)F1 雄マウス (骨髄)	－	120 mg/kg	単回、120 mg/kg、腹腔内投 与	Adler et al. 1993
小核	(101/E1× C3H/E1)F1 雌雄マウ ス (骨髄)	＋	50 mg/kg	単回、50～125 mg/kg、腹腔 内投与	Adler et al. 1988

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
小核	ICR-SPF 雄マウス (骨髄)	+	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投 与	Cihak & Vontorkova 1988
小核	Swiss NIH 雌雄マウ ス(骨髄)	+	136 mg/kg	単回、136 mg/kg、腹腔内投 与	Knaap et al. 1988
小核	ICR-SPF 雄マウス (骨髄)	+	25 mg/kg	2 日間、25～100 mg/kg、腹 腔内投与	Cihak & Vontorkova 1988
小核	ICR-SPF 雌雄マウス (骨髄)	+	雄 : 55 mg/kg 雌 : 42.5 mg/kg	1～3 日間、42.5～100 mg/kg、 腹腔内投与	Cihak & Vontorkova 1990
小核	BALB/c 雄マウス(網 状赤血球)	+	50 mg/kg	単回、50、100 mg/kg、腹腔 内投与	Russo et al. 1994
小核	CBA 雄マウス (網状 赤血球)	+	25 mg/kg	単回、25～100 mg/kg、腹腔 内投与	Paulsson et al. 2002
小核	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マ ウス (網状赤血球、正 染性赤血球)	—	0.70 mmol/kg (50 mg/kg)	0.14、0.70 mmol/kg (10、50 mg/kg) を生後 1、8、15 日に 腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
小核	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マ ウス (網状赤血球、正 染性赤血球)	—	0.70 mmol/kg (50 mg/kg)	0.14、0.70 mmol/kg (10、50 mg/kg) を生後 1～8 日に腹腔 内投与	Von Tungeln et al. 2009
小核	Big Blue TG 雄マウ ス雄 (網状赤血球)	+	500 mg/L	3～4 週間、500 mg/L (98 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Manjanatha et al., 2006
小核	B6C3F1 雄マウス (網 状赤血球)	+	6 mg/kg 体重/日	28 日間、0.125～24 mg/kg 体 重/日、強制経口投与	Zeiger et al. 2009
小核	B6C3F1 雄マウス (正 染性赤血球)	+	4 mg/kg 体重/日	28 日間、0.125～24 mg/kg 体 重/日、強制経口投与	Zeiger et al. 2009
小核	雌マウス (野生型又 は CYP2E1 欠損 型)(赤血球)	+	25 mg/kg (野生型の み陽性)	5 日間、25、50 mg/kg、腹腔 内投与	Ghanayem et al. 2005b

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
小核	C57BL/6J 雄マウス (脾臓リンパ球)	+	50 mg/kg	単回、50～125 mg/kg、腹腔 内投与	Backer et al. 1989
小核	C57BL/6 雄マウス (脾細胞)	+	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投 与	Kligerman et al. 1991
小核	C57BL/6J 雄マウス (精子細胞)	+	50 mg/kg	単回、10～100 mg/kg、腹腔 内投与	Collins et al. 1992
小核	BALB/c 雄マウス(精 子細胞)	+	50 mg/kg	単回、50、100 又は 4 日間、 50 mg/kg、腹腔内投与	Russo et al. 1994
小核	Lewis 雄ラット (精子 細胞)	+	100 mg/kg	単回、50、100 又は 4 日間、 50 mg/kg、腹腔内投与	Xiao and Tates 1994
小核	SD 雄ラット (精子細 胞)	+	4 日間× 50 mg/kg	単回、50、100 又は 4 日間、 50 mg/kg、腹腔内投与	Lahdetie et al. 1994
小核	SD 雄ラット (骨髄)	+	125 mg/kg	単回、125～175 mg/kg、強制 経口投与	Yener and Dikmenli 2009
小核	SD 雄ラット (骨髄)	—	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投 与	Paulsson et al. 2002
小核	ラット (骨髄)	—	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投 与	Krishna and Theiss 1995
小核	gpt delta TG F344 雄 ラット (3 週齢)(骨髄)	+	80 ppm	4 週間、20～80 ppm (3.01～ 12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投 与	Koyama et al., 2011a
小核	gpt delta TG F344 雄 ラット (11 週齢)(骨 髄)	—	80 ppm	4 週間、20～80 ppm (1.83～ 7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投 与	Koyama et al., 2011a
小核	Big Blue TG 雌雄ラ ット (網状赤血球)	—	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9～ 5.2、7.7～10.3 mg/kg 体重/ 日)、飲水投与	Mei et al. 2010
シナプトネマ構 造異常	C57BL/6J 雄マウス (生殖細胞、減数分裂 前期)	(+)	50 mg/kg	単回、50～150 mg/kg、腹腔 内投与	Backer et al. 1989
シナプトネマ構 造異常	C57BL/6J 雄マウス (生殖細胞)	—	150 mg/kg	単回、50～150 mg/kg、腹腔 内投与	Backer et al. 1989
c. 優性致死					

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
優性致死	(102/E1× C3H/E1)F1 雄マウス	+	125 mg/kg 体 重/日	単回、125 mg/kg 体重/日、無 処置雌との交配前に雄に腹腔 内投与	Adler et al. 2000
優性致死	(102/E1× C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)	+	75 mg/kg	単回、50～125 mg/kg、無処 置雌との交配前に雄に腹腔内 投与	Ehling and Neuhaeuser-Kl aus 1992
優性致死	(C3H/R1× 101/R1)F1 雄マウス	+	25 mg/kg 体重/日	5 日間、25～125 mg/kg 体重 /日、無処置雌との交配前に雄 に皮下投与	Gutierrez-Espe leta et al. 1992
優性致死	(C3H/101)F1 雄マウ ス	+	40 mg/kg 体重/日	5 日間、40、50 mg/kg 体重/ 日、無処置雌との交配前に雄 に腹腔内投与	Shelby et al. 1987
優性致死	ddY 雄マウス	+	1.2 mM	4 週間、0.3～1.2 mM、無処 置雌との交配前に雄に飲水投 与	Sakamoto and Hashimoto 1986
優性致死	CD-1 雄マウス	+	30 ppm	14 週間、3～30 ppm (0.81～ 7.22 mg/kg 体重/日)、無処置 雌との交配前に雄に飲水投与	Chapin et al. 1995
優性致死	Long-Evans 雄ラット	+	15 mg/kg 体重/日	5 日間、5～60 mg/kg 体重/ 日、無処置雌との交配前に雄 に強制経口投与	Sublet et al. 1989
優性致死	F344 雄ラット	+	30 mg/kg 体重/日	5 日間、30 mg/kg 体重/日、 無処置雌との交配前に雄に強 制経口投与	Working et al. 1987a
優性致死	F344 雄ラット	+	5.0 mg/kg 体 重/日	64 日間、0.5～5.0 mg/kg 体 重/日、無処置雌との交配前に 雄に飲水投与	Tyl et al. 2000a、2000b
優性致死	Long-Evans 雄ラット	+	100 ppm	10 週間、50、100ppm、無処 置雌との交配前に雄に飲水投 与	Zenick et al. 1986
優性致死	Long-Evans 雄ラット	+	30 ppm (2.8 mg/kg 体	80 日間、15～60ppm (1.5～ 5.8 mg/kg 体重/日)、無処置雌 との交配前に雄に飲水投与	Smith et al. 1986

試験名		対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
				重/日)		
d. 遺伝性転座						
遺伝性転座		C3H/E1 雄マウス (出生児精子細胞)	+	50 mg/kg 体重/日	単回、50、100 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	Adler et al. 1994
遺伝性転座		(C3H/101)F1 雄マウス (出生児精母細胞)	+	40 mg/kg 体重/日	5日間、40、50 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	Shelby et al. 1987
遺伝性転座		C3H/E1 雄マウス (出生児精母細胞)	+	50 mg/kg 体重/日	5日間、50 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に皮下投与	Adler et al. 2004
遺伝性転座		C3H/E1 雄マウス (出生児精母細胞)	+	50 mg/kg	5日間、50 mg/kg/日を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	Adler 1990
ed. 姉妹染色分体交換						
姉妹染色分体交換		BALB/c 雄マウス (精原細胞)	+	50 mg/kg	単回、50、100 mg/kg、腹腔内投与	Russo et al. 1994
姉妹染色分体交換		C57BL/6J 雄マウス (脾臓リンパ球)	+	50 mg/kg	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投与	Backer et al. 1989
姉妹染色分体交換		C57BL/6 雄マウス (脾細胞)	+	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	Kligerman et al. 1991
姉妹染色分体交換		ddY 雄マウス (骨髄、精原細胞)	—	200 mg/kg	単回、100～200 mg/kg、腹腔内投与	Shiraishi 1978
fe. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成						
DNA 鎖切断 (アルカリ溶出法)		(C3H×C57BL/10)F1 雄マウス (パキテ中期精母細胞、早期精子細胞)	+	25 mg/kg	単回、25～125 mg/kg、腹腔内投与	Sega and Generoso 1990
DNA 鎖切断 (コメット試験)		Pzh:SFIS 雄マウス (骨髄、脾臓、肝臓、腎臓、肺、精巣)	+	50 mg/kg	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投与	Dobrzynska 2007
DNA 鎖切断		雌マウス (野生型又	+	25 mg/kg	5日間、25、50 mg/kg、腹腔	Ghanayem et

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
(コメット試験)	は CYP2E1 欠損型)(白血球、肝臓)		(野生型の み陽性)	内投与	al. 2005b
DNA 鎖切断 (コメット試験)	雌マウス (野生型又は CYP2E1 欠損型)(肺)	—	50 mg/kg	5 日間、25、50 mg/kg、腹腔内投与	Ghanayem et al. 2005b
DNA 鎖切断 (コメット試験)	B6C3F1 雄マウス(白血球、肝臓、十二指腸、精巣生殖細胞、精巣体細胞)	+	12.5 mg/kg	4 日間、12.5～50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	Recio et al. 2010
DNA 鎖切断 (コメット試験)	F344/N 雄ラット(白血球、甲状腺、十二指腸、精巣体細胞)	+	12.5 mg/kg	4 日間、12.5～50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	Recio et al. 2010
DNA 鎖切断 (コメット試験)	F344/N 雄ラット(肝臓、精巣生殖細胞)	—	50 mg/kg	4 日間、12.5～50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	Recio et al. 2010
DNA 鎖切断 (コメット試験)	gpt delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(肝臓)	+	80 ppm	4 週間、20～80 ppm (3.01～12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
DNA 鎖切断 (コメット試験)	gpt delta TG F344 雄ラット (11 週齢)(肝臓)	+	40 ppm	4 週間、20～80 ppm (1.83～7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
不定期 DNA 合成	(C3H×101)F1 及び (C3H×BL10)F1 のハイブリッドマウス (胚細胞)	+	7.8 mg/kg	単回、7.8～125 mg AA/kg、腹腔内投与	Sega et al. 1990
不定期 DNA 合成	F344 雄ラット (精母細胞)	+	5 日間×30 mg/kg	単回、100 mg/kg 又は 5 日間、30 mg/kg、強制経口投与	Butterworth et al. 1992
不定期 DNA 合成	F344 雄ラット (肝細胞)	—	100 mg/kg 又は 5 日間×30 mg/kg	単回、100 mg/kg 又は 5 日間、30 mg/kg、強制経口投与	Butterworth et al. 1992
DNA 付加体	(C3H×101)F1 及び (C3H×BL10)F1 のハ	+	46 mg/kg	単回、46 mg AA/kg、腹腔内投与	Sega et al. 1990

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
	イブリッド雄マウス (精巣、肝臓)				
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	Balb/c 雄マウス (肝 臓、腎臓、脳)	+	53 mg/kg 体重/日	単回、53 mg/kg 体重/日、腹 腔内投与	Segeberback et al. 1995
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	C3H/HeNMTV 雄マ ウス (肝臓、肺)	+	1 mg/kg	単回、1~50 mg/kg、腹腔内 投与	Gamboa da Costa et al. 2003
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	C3H/HeNMTV 雄マ ウス及び C57B1/CN 雌マウス (肝臓、肺、 腎臓)	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	Gamboa da Costa et al. 2003
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1 マウス新生 児 (全身)	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	Gamboa da Costa et al. 2003
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1 雌雄マウス (肝臓、肺、腎臓、白 血球、精巣(雄))	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	B6C3F1 雌雄マウス (肝臓)	+	1 mg/kg 体重/日	14 日間、1 mg/kg 体重/日、飲 水投与	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N3-GA-Ade)	B6C3F1 雌雄マウス (肝臓)	-	1 mg/kg 体重/日	14 日間、1 mg/kg 体重/日、飲 水投与	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マ ウス (肺、肝臓、脾臓、 骨髄)	+	0.14 mmol/kg (10 mg/kg) (骨髄での N3 付加 体は-)	0.14、0.70 mmol/kg (10、50 mg/kg) を生後 1、8、15 日に 腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マ ウス (肺、肝臓、脾臓)	+	0.14 mmol/kg (10 mg/kg)	0.14、0.70 mmol/kg (10、50 mg/kg) を生後 1~8 日に腹腔 内投与	Von Tungeln et al. 2009
DNA 付加体	B6C3F1 雄マウス(肝	+	0.125	28 日間、0.125~24 mg/kg 体	Zeiger et al.

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
(N7-GA-Gua)	臓)		mg/kg 体重/日	重/日、強制経口投与	2009
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	SD 雄ラット (肝臓、肺、腎臓、脾臓、脳、精巣)	+	46 mg/kg 体重/日	単回、46 mg/kg 体重/日、腹腔内投与	Segeber et al. 1995
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	F344 雌雄ラット (肝臓、脳、甲状腺、白血球、乳腺、精巣(雄))	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	F344 雌雄ラット (肝臓)	+	1 mg/kg 体重/日	14 日間、1 mg/kg 体重/日、飲水投与	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	gpt delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(肝臓、精巣、乳腺、甲状腺)	+	20 ppm	4 週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	gpt delta TG F344 雄ラット(11 週齢)(肝臓、精巣、乳腺、甲状腺)	+	20 ppm	4 週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
<u>d. 経世代遺伝子突然変異</u>					
<u>マウス特定座位試験</u>	<u>(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)</u>	<u>+</u>	<u>100 mg/kg</u>	<u>単回、100、125 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与</u>	<u>Ehling and Neuhaeuser-Klaus 1992</u>
<u>マウス特定座位試験</u>	<u>(101/R1×C3H/R1)F1 雄マウス (精原細胞)</u>	<u>+</u>	<u>50 mg/kg</u>	<u>5 日間、50 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与</u>	<u>Russell et al. 1991</u>
<u>相互転座</u>	<u>C3H/E1 雄マウス (出生児精子細胞)</u>	<u>+</u>	<u>50 mg/kg 体重/日</u>	<u>単回、50、100 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与</u>	<u>Adler et al. 1994</u>
<u>相互転座</u>	<u>(C3H/101)F1 雄マウス (出生児精母細胞)</u>	<u>+</u>	<u>40 mg/kg 体重/日</u>	<u>5 日間、40、50 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与</u>	<u>Shelby et al. 1987</u>
<u>相互転座</u>	<u>C3H/E1 雄マウス (出生児精母細胞)</u>	<u>+</u>	<u>50 mg/kg 体重/日</u>	<u>5 日間、50 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に皮下投与</u>	<u>Adler et al. 2004</u>

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
<u>相互転座</u>	<u>C3H/E1 雄マウス (出生児精母細胞)</u>	<u>+</u>	<u>50 mg/kg</u>	<u>5 日間、50 mg/kg/日 を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与</u>	<u>Adler 1990</u>
g. 非哺乳類遺伝子突然変異					
伴性劣性致死	キイロショウジョウバエ	—	50 mM	単回、40、50mM、腹腔内注入投与	Knaap et al. 1988
伴性劣性致死	キイロショウジョウバエ	+	1 mM	48 時間、0.25～5.0mM、幼虫に混餌投与	Tripathy et al. 1991
体細胞突然変異及び組換え	キイロショウジョウバエ	+	1 mM	48 時間、0.25～5.0mM、幼虫に混餌投与	Tripathy et al. 1991
体細胞突然変異及び組換え	キイロショウジョウバエ	+	1.0	1.0、1.5、蛹化（困蛹殻形成）まで幼虫に混餌投与	Knaap et al. 1988
体細胞突然変異及び組換え	キイロショウジョウバエ	+	1.0 mM	1.0、1.5mM、蛹化まで幼虫に混餌投与	Batiste-Alentorn et al. 1991

1 ND:データなし、—:陰性、+:陽性、(+): 弱陽性

2

3 ~~—(参考) グリシドアミドの遺伝毒性試験~~

4 表〇40 グリシドアミド 遺伝毒性試験結果 (*in vitro*)

試験名	対象	試験結果		試験条件	著者名、 発行年
		代謝活性化 あり	なし		
微生物					
微生物遺伝子突然変異					
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA100、 TA1535	+	+	500 μg/plate	5～5,000 μg/plate Hashimoto and Tanii 1985
DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
umu 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535/pSK1002	ND	+	3 mM	0.3～10 mM Koyama et al. 2011b
培養細胞					
哺乳類遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/-} 、 tk 座	ND	+	2 mM	0.25～4 mM Mei et al. 2008
遺伝子突然変異	ヒトリンパ芽球株化	+	+	0.5 mM	0.5～2 mM Koyama et al. 2011b

試験名		対象	試験結果		試験条件	著者名、 発行年
			代謝活性化 あり	なし		
		細胞（TK6）				
d.哺乳類細胞染色体異常						
染色体異常		チャイニーズハムス ターV79	ND	+	250 μM	1～1,000 μM Martins et al. 2007
小核		ヒトリンパ芽球株化 細胞（TK6）	+	+	1.5mM	0. 5～2 mM Koyama et al. 2011b
e.姉妹染色分体交換						
姉妹染色分体交 換		チャイニーズハムス ターV79	ND	+	10 μM	1～1,000 μM Martins et al. 2007
f.DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成						
DNA 鎖切断 （コメット試験）		マウス精巣細胞及び ヒト末梢血リンパ球	ND	+	0.5 mM	0.2～5 mM Hansen et al. 2010
DNA 鎖切断		チャイニーズハムス ター株化細胞 AA8	ND	+	0.5 mM	0.5～8 mM Johansson et al. 2005
不定期 DNA 合 成		F344 雄ラット初代培 養肝細胞	ND	+	1 mM	0.01～10 mM Butterworth et al. 1992
不定期 DNA 合 成		ヒト乳腺上皮	ND	+	1 mM	1、10 mM Butterworth et al. 1992
DNA 付加体 （N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade）		チャイニーズハムス ターV79	ND	+	1 μM	1～2,000 μM Martins et al. 2007
DNA 付加体 （N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade）		マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+}	ND	+	0.5 mM	0.5～4 mM Mei et al. 2008
DNA 付加体 （N7-GA-Gua）		ヒトリンパ芽球株化 細胞（TK6）	ND	+	2.4 mM	2.4、4.8 mM Koyama et al. 2011b

1 ND:データなし、-:陰性、+:陽性、(+):弱陽性

2

3 **表〇-42 グリシドアミド遺伝毒性試験結果 (*in vivo*)**

試験名		対象		試験結果/用量		試験条件		著者名、 発行年	
a. 遺伝子突然変異									
遺伝子突然変異		B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マ		+	0.70 mmol/kg	0.14、0.70		Von Tungeln et	

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
	ウス（脾臓リンパ球 (tk 座、HPRT 座))		(HPRT 座のみ)	mmol/kg、生後 1、8、 15 日に腹腔内投与	al. 2009
遺伝子突然変異	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マ ウス（脾臓リンパ球 (tk 座、HPRT 座))	+	0.14 mmol/kg (tk 座のみ)	0.14、0.70 mmol/kg、生後 1～8 日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌雄マ ウス（脾臓リンパ球 (HPRT 座))	+	120 mg/L	3～4 週間、120、600 mg/L (25～35、88～ 111 mg/kg 体重/ 日)、飲水投与	Manjanatha et al. 2006
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌雄マ ウス（肝臓 (cⅡ 座))	+	600 mg/L	3～4 週間、120、600 mg/L (25～35、88～ 111 mg/kg 体重/ 日)、飲水投与	Manjanatha et al. 2006
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雄マウ ス雄（精巣 (cⅡ 座))	+	1.4 mM	4 週間、1.4、7.0 mM (25、88 mg/kg 体重 /日)、飲水投与	Wang RS et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG マウス (肺 (cⅡ 座))	+	7.1 mM	3～4 週間、1.4、7.1 mM、飲水投与	Guo et al. 2009
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌雄ラ ット（脾臓リンパ球 (HPRT 座))	+	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (4.6～5.9、8.9 ～12.1 mg/kg 体重/ 日)、飲水投与	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雄ラッ ト（骨髄及び甲状腺(c Ⅱ 座))	(+)	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (4.6、8.9 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌ラッ ト（骨髄及び甲状腺(c Ⅱ 座))	+	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (5.9、12.1 mg/kg 体重/日)、飲 水投与	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌雄ラ ット（精巣(雄)、乳腺 (雌)及び肝臓(cⅡ 座))	—	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (4.6～5.9、8.9 ～12.1 mg/kg 体重/ 日)、飲水投与	Mei et al. 2010
b. 染色体異常					

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、 発行年
小核	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス（網状赤血球、正染性赤血球）	+	0.70 mmol/kg	0.14、0.70 mmol/kg を生後 1、8、15 日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
小核	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス（網状赤血球、正染性赤血球）	+	0.14 mmol/kg (正染性のみ)	0.14、0.70 mmol/kg を生後 1～8 日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
小核	Big Blue TG 雄マウス雄（網状赤血球）	+	600 mg/L	3～4 週間、600 mg/L (88 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Manjanatha et al. 2006
小核	Big Blue TG 雌雄ラット（網状赤血球）	—	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (4.6～5.9、8.9～12.1 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010
e.—DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	C3H/HeNMTV 雄マウス及び C57B1/CN 雌マウス(肝臓、肺、腎臓)	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	Gamboa da Costa et al. 2003
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1 マウス新生児（全身）	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	Gamboa da Costa et al. 2003
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1 雌雄マウス（肝臓、肺、腎臓、白血球、精巣(雄)）	+	61 mg/kg	単回、61 mg/kg、腹腔内投与	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス(肺、肝臓、脾臓、骨髄)	+	0.14 mmol/kg (骨髄での N3 付加体は 0.70 で+)	0.14、0.70 mmol/kg を生後 1、8、15 日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス（肺、肝臓、脾臓）	+	0.14 mmol/kg	0.14、0.70 mmol/kg を生後 1～8 日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	F344 雌雄ラット（肝臓、脳、甲状腺、白血球、乳腺、精巣(雄)）	+	61 mg/kg	単回、61 mg/kg、腹腔内投与	Doerge et al. 2005c

1 ND:データなし、—:陰性、+:陽性、(+): 弱陽性

2

(9) 実験動物等における影響のまとめ(案)

アクリルアミドの非発がん性の毒性については、ラット及びマウス等のげっ歯類を用いた試験において、神経毒性、雄の生殖毒性等の影響がみられている。亜急性毒性試験で得られた最も低い NOAEL は、ラットの 90 日間飲水投与試験における、電子顕微鏡検査でみられた末梢神経障害（坐骨神経の軸索膜陥入）に基づいた値であった。また、慢性毒性試験で得られた最も低い NOAEL は、ラットの 2 年間飲水投与試験における、包皮腺の腺管拡張に基づいた値であった。

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

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

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

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

また、グリシドアミドの投与試験において、アクリルアミドと同等の投与量で同等の臓器に発がん性がみられていることから、グリシドアミドは発がん物質であると考えられ、グリシドアミドの遺伝毒性試験の結果とあわせ、アクリルアミドは、代謝物であるグリシドアミドを経由して発がん性を示すものと考えられる。

従って、本専門調査会としては、アクリルアミドは遺伝毒性を有する発がん物質であると判断した。

3. ヒトにおける影響

V. 国際機関等の評価

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

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

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

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

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

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び地球環境モニタリングシステム-食品汚染モニタリングプログラム (GEMS/Food) に基づき、平均的摂取者で 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、高摂取者で 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としている。

用量反応評価については、ラットの 90 日間飲水投与試験 (Burek et al. 1980) でみられた神経の形態学的変化 (電子顕微鏡で検出) の無作用量 (no observed effect 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変等を考慮した NOEL を 2 世代生殖・発生毒性試験 (Tyl et al. 2000a) に基づき 2.0 mg/kg 体重/日としている。また、アクリルアミドのリスク評価における重要な影響を遺伝毒性発がん性とし、発がん性の BMDL₁₀ をラットの 2 年間飲水投与試験

(Johnson et al. 1986) における乳腺線維腺腫の形成に基づき 0.30 mg/kg 体重/日としている。

曝露評価及び用量反応評価の結果から MOE を算出したところ、神経の形態変化における MOE は、平均的摂取者で 200、高摂取者で 50 であった。また、生殖・発生毒性、その他の非腫瘍性病変における MOE は、平均的摂取者で 2,000、高摂取者で 500 であった。JECFA は、これらの結果から、平均的な摂取量では有害影響はない

1 と考えられるが、一部の高摂取者では神経に形態学的変化が生じる可能性を排除でき
2 ないと結論している。

3 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、
4 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
5 であるとしている。（JECFA 2006a、b）

7 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
8 なったデータを踏まえて再評価を行っている。

9 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
10 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
11 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
12 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
13 重/日）を第 64 回会合から変更していない。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 （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
19 としている。

20 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
21 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
22 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、
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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、
29 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
30 験、PBPK モデルによる検討、多数の疫学研究及び新たな食品からの曝露評価は以前
31 の評価を支持するものである、としている。

32 JECFA は、ヒトにおけるアクリルアミドの食品からの推定摂取量と、アクリルア
33 ミド曝露の指標（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
34 関が弱いこと、また、労働者を対象とした疫学研究ではアクリルアミド曝露と発がん
35 率の増加を示す証拠が得られないことから、食品からのアクリルアミド曝露によるリ
36 スクをより正確に評価するためには、各個人の生体内のアクリルアミド及びグリシド

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

3. 世界保健機関（WHO）飲料水水質ガイドライン及び根拠文書

WHO は、1996 年の飲料水水質ガイドライン第 2 版において、アクリルアミドは遺伝毒性発がん物質であり、閾値が設定できないことから、Johnson ら（1986）の雌ラットの 2 年間飲水投与試験における乳腺、甲状腺及び子宮の各腫瘍発生の結果に線形マルチステージモデルを適用し、生涯過剰発がんリスク 10^{-5} の上限に相当するガイドライン値として飲料水中のアクリルアミド濃度を $0.5 \mu\text{g/L}$ と設定している（WHO 1996）。

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

4. 米国環境保護庁 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、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、 BMD_5 を 0.58 mg/kg 体重/日、 BMDL_5 を 0.27 mg/kg 体重/日としている。 BMDL_5 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（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)

①発がん性分類

2005 年の発がんリスク評価のガイダンスに従い、アクリルアミドを「おそらくヒト発がん性物質である (likely to be carcinogenic to humans)」とみなしている。この評価は、(i)アクリルアミドを飲水投与した F344 ラットにおいて、雌雄に甲状腺の濾胞上皮細胞腺腫及び癌が、雄に陰嚢中皮腫が、雌に乳腺線維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、(iv)アクリルアミドが哺乳類細胞において様々な遺伝毒性を引き起こすのに十分な証拠があることに基づいている。

②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 BMDL₁₀ 1.50×10⁻¹ mg/kg 体重/日を求め、POD とした。この BMDL₁₀ から AUC を求め、HED_{BMDL} を 1.94×10⁻¹ mg/kg 体重/日と算出した。ヒトが生涯にわたり当該物質 1 mg を体重 1 kg 当たり毎日経口摂取するときの過剰発がんリスク (経口傾斜係数) を 0.51 (mg/kg 体重/日) ⁻¹ と算出した。

EPA はアクリルアミドによる発がんの作用機序は突然変異によるとし、幼児期は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. 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 0.356～0.609 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、19 歳以上で 0.157～0.288 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、曝露量の 90 パーセンタイル値は 1～18 歳で 0.910～1.516、19 歳以上で 0.307～0.740 であった。この値と JECFA (2011a) が示した NOAEL (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) 及び BMDL₁₀ (180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) から MOE を算出すると、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るという JECFA の意見に同意している。また、カナダ保健省は、家庭において調理の際にアクリルアミドの生成を抑える方法を実践し、カナダ食品ガイドに従って様々な食品を摂取するよう勧告している (Health Canada 2012)。

6. 欧州

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

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

1 **（２）欧州食品安全機関 European Food Safety Agency (EFSA)**

2 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
3 on Contaminants in the Food Chain : CONTAM パネル) は、2005 年に JECFA
4 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。
5 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
6 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
7 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
8 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
9 現時点では不要であると結論している (EFSA 2005) 。

11 2008 年、EFSA は疫学研究、ヒトのバイオマーカー、発がん性メカニズム及び欧
12 州の食品からの曝露についての新たな情報により、既存の食品中のアクリルアミドの
13 評価を修正すべきかどうかについて議論を行っている。その結果、新しい情報は不確
14 実性を減らし、評価をより確実にするものではあるが、現段階では評価の見直しを行
15 う必要はないと結論している (EFSA 2008)。また、食事曝露と発がんの最新疫学デ
16 ータに基づき、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎臓癌、大腸癌について、アクリルアミ
17 ドの食事からの摂取と発がんリスクとの間に明確な関連性はみられないとしている
18 (EFSA 2008c、g) 。

20 2011 年、EFSA は EU 加盟国が EC の 2007 年 5 月の勧告 (EC 2007) に従い、2007、
21 2008 及び 2009 年に行った食品中のアクリルアミド含有量のモニタリング調査結果
22 の取りまとめを行っている。アクリルアミドの食品中の含有量と国別及び年齢層別の
23 推定曝露量並びに食品群ごとの寄与率から、欧州におけるアクリルアミド平均曝露量
24 を、成人 (18 歳以上) で 0.31~1.1 µg/kg 体重/日、青年期 (11~17 歳) で 0.43~1.4
25 µg/kg 体重/日、小児 (3~10 歳) で 0.70~2.05 µg/kg 体重/日、幼児 (1~3 歳) で 1.2
26 ~2.4 µg/kg 体重/日と推定している (EFSA 2011) 。

29 **（３）フランス食品環境労働衛生安全庁 L' Agence nationale de sécurité 30 sanitaire de l' alimentation, de l' environnement et du travail (ANSES)**

31 ANSES の前身であるフランス食品衛生安全庁 (L'Agence française de sécurité
32 sanitaire des aliments (AFSSA)) は 2005 年、食品加工中に生成されるアクリルア
33 ミドの潜在的リスクの評価に必要な知見及び入手可能なデータについて総括してい
34 る。フランス人における食品からのアクリルアミド曝露評価から、2004 年のアクリル
35 アミド推定摂取量は、子ども (3~14 歳) の平均値が 1.25 µg/kg 体重/日、95 パーセン
36 タイル値が 2.54 µg/kg 体重/日、成人 (15 歳以上) の平均値が 0.50 µg/kg 体重/日、95
37 パーセンタイル値が 0.98 µg/kg 体重/日となり、2002 年の摂取量 (子どもでそれぞれ

1 1.4 µg/kg体重/日、2.9 µg/kg体重/日、成人でそれぞれ0.50 µg/kg体重/日、1.1 µg/kg
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 ている (AFSSA 2005)。

8
9 ANSESは2011年、2006～2010年に実施した大規模なトータルダイエツトスタディ
10 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
11 量はそれぞれ0.43及び0.69 µg/kg 体重/日、95パーセンタイル値はそれぞれ1.02 及び
12 1.80 µg/kg 体重/日であった。この値は2005年の値より低く、JECFA (2011a) が推
13 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
14 (2011a) が示したBMDL₁₀値 (0.18 mg/kg 体重/日及び0.31 mg/kg 体重/日) から
15 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、
16 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。
17 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
18 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
19 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、
20 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
21 いる (ANSES 2011)。

22 23 (4) 独連邦リスク評価研究所 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

24 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。ラツト及び
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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、
33 全くないとするともできず、発がん性のリスクが実際にあるとしても、現在の摂取
34 量では証明できないであろうとしている。

35 BfR は、NTP (2011) の雌の F344 ラツトの乳腺線維腺腫及び雄の B6C3F1 マウ
36 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
37 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濃度からの推定値 (中央値 0.43 µg/kg 体重/日、最高値 1.04 µg/kg 体重/日) を用いて MOE を算出したところ、高摂取群において 154~361 となった。MOE が 10,000 より低いことから、BfR はアクリルアミド摂取の更なる低減が必要であるとしている。子どもについては、2011 年に EFSA から報告されているアクリルアミド推定摂取量は大人の 3~5 倍と高く、バイオマーカーから推定した子どもの摂取量は大人の 1.3~1.5 倍であったとしているが、BfR は子どもに対する MOE は算出せず、子どものアクリルアミド及びグリシドアミド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)。

(5) オランダ国立公衆衛生環境研究所 Rijksofinstituut 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)。

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

FSANZ は 2014 年、オーストラリアの消費者の食事からのアクリルアミド曝露を調査した第 24 回オーストラリアトータルダイエツトスタディ (ATDS) を公表している。94 項目の食品及び飲料について分析した結果、アクリルアミド濃度は一般的にオーストラリア及び国際機関で報告されている濃度と同等又はそれ以下であった。1995 年及び 2007 年の食事調査の結果から、9 か月の乳児から 17 歳以上の成人 (5 分類) の平均曝露量は下限値⁷で 10~50 µg/日 (1~2 µg/kg 体重/日)、上限値⁸で 30~110 µg/日 (2~4 µg/kg 体重/日) であった。また、90 パーセンタイル値は下限値で 20~90 µg/日 (1~3 µg/kg 体重/日)、上限値で 70~170 µg/日 (2~8 µg/kg 体重/日) であった。この値と JECFA (2011a) が示した神経毒性の NOAEL (0.2 mg/kg 体重/日) から MOE を算出すると、平均的曝露で 50~310、90 パーセンタイル値で 30~150 であった。これらの値から、FSANZ は JECFA と同様アクリルアミドの高曝露による有害な神経影響を排除できないとした。また、ラットの試験の BMDL₁₀ (0.31 mg/kg 体重/日) からの MOE は、平均的曝露で 80~480、90 パーセンタイル値で 40~240 であり、マウスの試験の BMDL₁₀ (0.18 mg/kg 体重/日) からの MOE は、平均的曝露で 50~280、90 パーセンタイル値で 20~140 であり、遺伝毒性及び発がん性を有する化合物としてヒトの健康に懸念を与えるものであるとしている。そのため、さらに調査を継続し、低減対策を行っていくこととしている (FSANZ 2014)。

8. 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

⁷ 下限値：検出できなかった食品の濃度を 0 とする。

⁸ 上限値：検出できなかった食品の濃度を検出限界の値とする。

1 <別紙：略号等>

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

GEMS	Global Environmental Monitoring System : 地球環境モニタリングシステム
GSH	glutathione : グルタチオン
GST	glutathione S-transferase : グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin : ヘモグロビン
HED	human equivalent dose : ヒトに相当する換算用量
HPLC	high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
IC 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

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
6 foods and mitigation options. Food Addit Contam ; 24: 13-25
- 7 ANSES (National Social Security Administration) Etude de l'alimentation totale
8 française 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.
11 Journal of Agricultural and Food Chemistry ; 51: 802–808
- 12 Beland FA 2010: Technical report for experiment No. 2150.05 and 2150.07.
13 Genotoxicity and carcinogenicity of acrylamide and its metabolite, glycidamide,
14 in rodents: two year chronic study of acrylamide in B6C3F1 mice and F334 rats.
15 Submitted to FAO/WHO by the United States National Center for Toxicological
16 Research, Jefferson, AK (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
19 BfR
- 20 Biedermann M, Grob K 2008: In GC-MS, acrylamide from heated foods may be
21 coeluted with 3-hydroxy propionitrile. European Food Research and
22 Technology; 227: 945–948
- 23 Burek JD, Albee RR, Beyer JE, Bell TJ, Carreon RM, Morden DC, Wade CE,
24 Hermann EA, Gorzinski SJ 1980: Subchronic toxicity of acrylamide
25 administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of
26 recovery. J Environ Pathol Toxicol Oncol ; 4: 157-182
- 27 Castle L, Eriksson S 2005: Analytical methods used to measure acrylamide
28 concentrations in foods. J AOAC; Int 88: 274-284
- 29 CCCF (Codex Committee on Contaminants in Foods): Report of the Thirty-second
30 Session of the Codex Alimentarius Commission, Rome, Italy, 29 June – 4 July,
31 2009. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations and
32 World Health Organization (ALINORM 09/32/41),
33 http://www.codexalimentarius.net/download/report/722/al32_41e.pdf
- 34 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;
35 http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F96_32.pdf

- 1 Chen Q, Zhao W, Fung Y 2011: Determination of acrylamide in potato crisps by
2 capillary electrophoresis with quantum dot-mediated LIF detection.
3 Electrophoresis; 32: 1252-7
- 4 Chu SG, Metcalfe CD 2007: Analysis of acrylamide in water using a coevaporation
5 preparative step and isotope dilution liquid chromatography tandem mass
6 spectrometry. Anal Chem; 79: 5093-5096
- 7 Chuda Y, Ono H, Yada H, Ohara-Takada A, Matsuura-Endo C, Mori M 2003:
8 Effects of Physiological Changes in Potato Tubers (*Solanum tuberosum* L.)
9 after Low Temperature Storage on the Level of Acrylamide Formed in Potato
10 Chips. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry; 67: 1188-1190
- 11 Churchwell MI et al. 2005: Improving LC-MS sensitivity through increases in
12 chromatographic performance: comparisons of UPLC-ES/MS/MS to
13 HPLC-ES/MS/MS. Journal of Chromatography B; 825: 134–143
- 14 Claus A, et al. 2006: Pyrolytic acrylamide formation from purified wheat gluten
15 and glutensupplemented wheat bread rolls. Molecular Nutrition and Food
16 Research; 50: 87–93
- 17 Dunovska L, et al. 2006: Direct determination of acrylamide in food by gas
18 chromatography–high-resolution time-of-flight mass spectrometry. Analytica
19 Chimica Acta ; 578: 234–240
- 20 EC (European Commission) 2002: Opinion of the Scientific Committee on Food
21 (SCF) on new findings regarding the presence of acrylamide in food. Available
22 at http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out131_en.pdf
- 23 EFSA (European Food Safety Authority), 2005: Draft Opinion of the Scientific
24 Committee on a harmonised approach for risk assessment of compounds which
25 are both genotoxic and carcinogenic (in consultation process). Available at
26 http://www.efsa.eu.int/science/sc_committee/sc_consultations/882_en.html
- 27 EFSA: Summary Report EFSA Scientific Colloquium No. 11 Acrylamide
28 Carcinogenicity New Evidence in Relation to Dietary Exposure 22-23 May 2008,
29 Tabiano (PR), Italy 2008c;
30 <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/colloquiaacrylamide.pdf>
- 31 EFSA 2008g: Dietary exposure to acrylamide and cancer risk: a summary of
32 recent epidemiological evidence ;
33 <http://www.efsa.europa.eu/en/events/documents/colloque080522-p3.pdf>
- 34 EFSA 2011: Scientific Report of EFSA Results on acrylamide levels in food from
35 monitoring years 2007-2009 and exposure assessment,
36 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2133.pdf>

- 1 FoodDrinkEurope The FoodDrinkEurope Acrylamide Toolbox 2013 [Online] // The
- 2 FoodDrinkEurope Acrylamide Toolbox. -10 Jan 2014-
- 3 http://www.fooddrink europe.eu/uploads/publications_documents/AcrylamideTo
- 4 [olbox_2013.pdf](http://www.fooddrink europe.eu/uploads/publications_documents/AcrylamideTo)
- 5 Ehling S, Hengel M, Shibamoto T 2005: Formation of acrylamide from lipids.
- 6 *Advances in Experimental Medicine and Biology* ; 561:223–233
- 7 EPA (United States Environmental Protection Agency) 2010: Toxicological review
- 8 of acrylamide (CAS No. 79-06-1) In support of summary information on the
- 9 integrated risk information system (IRIS),
- 10 <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0286tr.pdf>
- 11 Eriksson S, Karlsson P 2006: Alternative extraction techniques for analysis of
- 12 acrylamide in food: influence of pH and digestive enzymes. *LWT – Food Science*
- 13 *and Technology*; 39: 393–399
- 14 Feng CH, Lu CY 2011: Modification of major plasma proteins by acrylamide and
- 15 glycidamide: Preliminary screening by nano liquid chromatography with
- 16 tandem mass spectrometry, *Analytica chimica acta* ; 684: 80-6
- 17 Fohgelberg P, et al. 2005: The acrylamide intake via some common baby food for
- 18 children in Sweden during their first year of life—an improved method for
- 19 analysis of acrylamide. *Food and Chemical Toxicology* ; 43: 951–959
- 20 Friedman M, Dulak L, Stedham M 1995: A lifetime oncogenicity study in rats
- 21 with acrylamide. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27, 95-105
- 22 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand) 2014: 24th Australian total diet
- 23 study,
- 24 http://www.foodstandards.gov.au/publications/Documents/1778-FSANZ_AustD
- 25 [ietStudy-web.pdf](http://www.foodstandards.gov.au/publications/Documents/1778-FSANZ_AustD)
- 26 Gertz C, Klostermann S 2002: Analysis of acrylamide and mechanisms of its
- 27 formation in deep-fried products. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 104: 762–771
- 28 Gertz K, Kochhar 2003: Deep frying: the role of water from food being fried and
- 29 acrylamide formation. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides* ; 10: 297–303
- 30 Goldmann T, et al. 2006: Impact of extraction conditions on the content of
- 31 acrylamide in model systems and food. *Food Additives and Contaminants* ; 23:
- 32 437–445
- 33 Granvogl M, Schieberle P 2006: Thermally generated 3-aminopropionamide as a
- 34 transient intermediate in the formation of acrylamide. *Journal of Agricultural*
- 35 *and Food Chemistry* 54: 5933–5938
- 36 Granvogl M, Wieser H, Koehler P, Tocher von S, Schieberle P 2007: Influence of
- 37 Sulfur Fertilization on the Amounts of Free Amino Acids in Wheat. *Correlation*

with Baking Properties as well as with 3-Aminopropionamide and Acrylamide Generation during Baking. *J. Agric. Food Chem.* 55, 4271-4277

Granvogl M, et al. 2004: Quantitation of 3-aminopropionamide in potatoes—a minor but potent precursor in acrylamide formation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 52: 4751–4757

Hartmann EC, Boettcher MI, Schettgen T, Fromme H, Drexler H, Angerer J 2008: Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and glycidamide in one study population. *J Agric Food Chem* ; 56: 6061-6068

Hasegawa K, Miwa S, Tajima T, et al. 2007: A rapid and inexpensive method to screen for common foods that reduce the action of acrylamide, a harmful substance in food. *Toxicol Lett* ; 175: 82-88

Health Canada 2012: Health Canada’s Revised Exposure Assessment of Acrylamide in Food, ~~Health Canada’s Revised Exposure Assessment of Acrylamide in Food.~~

Hoenicke K, et al. 2004: Analysis of acrylamide in different foodstuffs using liquid chromatography–tandem mass spectrometry and gas chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 520: 207–215

IARC (International Agency for Research on Cancer) 1994: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 60 Some Industrial Chemicals ACRYLAMIDE, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 60: 389-433.<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol60/mono60-16.pdf>

IPCS INCHEM Acrylamide(PIM 652 : 1999)
<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm>

IPCS 2000: ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm>

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)2005 : JECFA 64th meeting(JECFA/64/SC) Summary and Conclusions
http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf

JECFA 2006a; Evaluation of certain food contaminants (Sixty-fourth report of the Joint FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 930

JECFA 2006b: Acrylamide. Monograph prepared for the 64th JECFA meeting. WHO Food Additives Series 55
http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660554_ACR_eng.pdf

- 1 JECFA 2011a: Evaluation of certain contaminants in food Seventy-second report
- 2 of the Joint FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical
- 3 Report Series 959
- 4 JECFA 2011b: WHO Food Additives Series: 63 FAO JECFA Monographs 8 Safety
- 5 evaluation of certain contaminants in food Prepared by the Seventy-second
- 6 meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Safety
- 7 evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additives Series: 63
- 8 (FAO JECFA Monographs 8); 1-152
- 9 Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman
- 10 MA, Mast RW 1986: Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide
- 11 incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats , Toxicol. appl.
- 12 Pharmacol; 85: 154-168
- 13 Karasek L, Szilaguy S, Wenzl T 2008: Proficiency test on the determination of
- 14 acrylamide in potato crisps. Final report. Luxembourg, Office for Official
- 15 Publications of the European Communities JRC Scientific and Technical
- 16 Reports, EUR 23276 EN-2008,;
- 17 <http://irmm.jrc.ec.europa.eu/html/activities/acrylamide/EUR23276EN.pdf>
- 18 Kim SH, Hwang JH, Lee KG 2011: Analysis of acrylamide using gas
- 19 chromatography-nitrogen phosphorus detector (GC-NPD), Food Science and
- 20 Biotechnology; 20: 835-839
- 21 Latzin JM, Schindler Birgit K, Weiss Tobias, Angerer Jurgen, Koch Holger M
- 22 2012: Determination of 2,3-dihydroxypropionamide, an oxidative metabolite of
- 23 acrylamide, in human urine by gas chromatography coupled with mass
- 24 spectrometry. Analytical and bioanalytical chemistry; 402: 2431-8
- 25 Levine RA, Smith RE 2005: Sources of variability of acrylamide levels in a cracker
- 26 model. Journal of Agricultural and Food Chemistry 53: 4410–4416
- 27 Lu H, Zheng H 2012: Fractal colour: A new approach for evaluation of acrylamide
- 28 contents in biscuits, Food Chemistry; 134: 2521-2525
- 29 Lucentini L, Ferretti E, Veschetti E, Turrio-Baldassarri L, Ottaviani M, Bogialli S.
- 30 2009 Determination of low-level acrylamide in drinking water by Liquid
- 31 Chromatography/ Tandem Mass Spectrometry. Journal of AOAC
- 32 International, 92(1):263–270
- 33 Marín JM et al. 2006: Study of different atmospheric-pressure interfaces for
- 34 LC-MS/MS determination of acrylamide in water at sub-ppb levels. Journal of
- 35 Mass Spectrometry; 41: 1041–1048

- 1 Mastovska K, Lehotay SJ 2006: Rapid sample preparation method for LC-MS/MS
2 or GC-MS analysis of acrylamide in various food matrices. *Journal of*
3 *Agricultural and Food Chemistry*; 54: 7001–7008
- 4 Merck: The Merck Index fifteen edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ.
5 2013
- 6 Mestdagh FJ et al. 2005: Influence of oil type on the amounts of acrylamide
7 generated in a model system and in french fries. *Journal of Agricultural and*
8 *Food Chemistry*; 53: 6170–6174
- 9 Motwani HV, Toernqvist M 2011: Quantitative analysis by liquid
10 chromatography-tandem mass spectrometry of glycidamide using the cob (I)
11 alamin trapping method: Validation and application to in vitro metabolism of
12 acrylamide. *Journal of Chromatography* 1218: 4389-4394
- 13 NFA (スウェーデン食品庁) 2009
- 14 NTP 2011: Report of Carcinogens, Twelfth Edition :Acrylamide.
15 <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/Acrylamide.pdf>
- 16 Perez LC, Yaylayan V 2008: Further insight into thermally and pH-induced
17 generation of acrylamide from glucose/asparagine model systems. *Journal of*
18 *Agricultural and Food Chemistry*; 56: 6069–6074.
- 19 Petersson EV et al. 2006: Critical factors and pitfalls affecting the extraction of
20 acrylamide from foods: an optimisation study. *Analytica Chimica Acta*;
21 557:287–295
- 22 Quan Y, Chen M, Zhan Y, Zhang G 2011: Development of an enhanced
23 chemiluminescence ELISA for the rapid detection of acrylamide in food
24 products. *Journal of agricultural and food chemistry*; 59: 6895-9
- 25 RIVM (The National Institute for Public Health and the Environment,
26 Netherlands) 2009: Risk assessment of the dietary exposure to contaminants
27 and pesticide residues in young children in the Netherlands. RIVM report
- 28 Rosén, J. Hellenäs KE 2002: Analysis of acrylamide in cooked foods by liquid
29 chromatography tandem mass spectrometry. 127: 880-882
- 30 Rüdiger W 2004: Acrylamide in heated potato products—analytics and formation
31 routes. *European Journal of Lipid Science and Technology*; 106:786–792
- 32 Rufián -Henares JA, Morales FJ 2006: Determination of acrylamide in potato
33 chips by a reverse-phase LC-MS method based on a stable isotope dilution
34 assay. *Food Chemistry*; 97: 555–562
- 35 Rydberg P, Eriksson S, Tareke E, Karlsson P, Ehrenberg L, Rnqvist MT 2003 :
36 Investigations of Factors That Influence the Acrylamide Content of Heated
37 Foodstuffs: *J. Agric. Food Chem.* 51, 7012-7018

- 1 SCF (European Commission Scientific Committee on Food) 2002a: Opinion of the
2 Scientific Committee on Food on new findings regarding the presence of
3 acrylamide in food, Scientific Committee on Food, European Commission
4 Health & Consumer Protection Directorate-General
- 5 Tsukakoshi Y, Ono H, Kibune N, Isagawa S, Yamazaki K, Watai M, Yoshida M
6 2012: Monitoring of acrylamide concentrations in potato chips in Japan
7 between 2006 and 2010. Food additives & contaminants. Part A, Chemistry,
8 analysis, control, exposure & risk assessment; 29: 1212-8
- 9 Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Fisher LC, Johnson KA, Strother DE, Wolf
10 CH2000a: Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of
11 acrylamide in drinking water. Reprod Toxicol, 14: 385-401
- 12 Vikstroem A, Eriksson S, Paulsson B, Karlsson P, Athanassiadis I, Tornqvist M
13 2008: Internal doses of acrylamide and glycidamide in mice fed diets with low
14 acrylamide contents: Mol. Nutr. Food Res. 52, 974 – 980
- 15 Wenzl T, de la Calle MB, Anklam E 2003: Analytical methods for the
16 determination of acrylamide in food products: a review. Food Additives and
17 Contaminants; 20:885–902
- 18 Wenzl T et al. 2006: Collaborative trial validation study of two methods, one based
19 on high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry and
20 on gas chromatography–mass spectrometry for the determination of
21 acrylamide in bakery and potato products. Journal of Chromatography 1132:
22 211–218
- 23 Wenzl T, Lachenmeier DW, Gokmen V 2007: Analysis of heat-induced
24 contaminants (acrylamide, chloropropanols and furan) in carbohydrate-rich
25 food. Analytical and Bioanalytical Chemistry 389:119–137
- 26 Wenzl T et al. 2009: Validation by collaborative trial of an isotope dilution liquid
27 chromatographic tandem mass spectrometric method to determine the content
28 of acrylamide in roasted coffee. Food Additives and Contaminants 26:1146–
29 1152
- 30 WHO (World Health Organization): Acrylamide 1996:
31 PIM652 <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm>
- 32 WHO 2011: Acrylamide in Drinking-water. Background document for
33 development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
34 WHO/SDE/WSH/03.04/71/Rev/1
- 35 Yasuhara A et al. 2003: Gas chromatographic investigation of acrylamide
36 formation in browning model systems. Journal of Agricultural and Food
37 Chemistry; 51:3999–4003

1 Zamora R, Delgado RM, Hidalgo FJ 2010: Model reactions of acrylamide with
2 selected amino compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*;
3 58:1708–1713

4 Zangrando R, Gambaro A, De Pieri S, Gabrieli J, Barbaro E, Barbante C, Cescon
5 P 2012: Acrylamide determination in atmospheric particulate matter by
6 high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass
7 spectrometry. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*;
8 92: 1150-1160

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

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

15 Zyzak DV, Sanders RA, Stojanovics M, Tallmadge DH, Eberharte BL, Ewald DK,
16 Gruber DC, Morsch TR, Strothers MA, Rizzi GP, Villagran MD 2003:
17 Acrylamide Formation Mechanism in Heated Foods: *J. Agric. Food Chem.* 51,
18 4782-4787

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

22 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
23 学物質分析法開発調査報告書; 289-303

24 厚生労働省 2003a: 水道水質基準について

25 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
26 成 15 年 4 月)

27 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,
28 浮穴学宗 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
29 術講演会講演要旨集, 99: 32

30 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 :
31 食品中アクリルアミドの免疫測定系の開発 第二報, 日本食品衛生学会学術講演会
32 講演要旨集, 103: 84

33 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
34 機構, 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
35 業技術総合開発機構, 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
36 出把握管理促進法政令号番号 : 1-2,

- 1 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
2 ト
3 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
4 日本水道協会 2011: アクリルアミド, 上水試験方法 IV. 有機物編 ; 192-196
5 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
6 研究, 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;
7 164-174, <http://agriknowledge.affrc.go.jp/RN/2039014628.pdf>
8 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
9 ドに関する情報、詳細編 [http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/about/sikumi.html)
10 [syosai/about/sikumi.html](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/about/sikumi.html)
11 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、
12 基礎編 http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_kiso/about.html
13 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)
14 [http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylamide](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylamide_full.pdf)
15 [e_full.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylamide_full.pdf)
16 森永生科学研究所 2011: モリナガアクリルアミド EIA キット
17 <http://www.miohs.com/product/tokutei/acrylamide/>
18 吉田 2004: 調理食品中のアクリルアミド
19

20 【IV 安全性にかかる知見の概要 (体内動態、毒性試験)】

- 21 Abernethy DJ, Boreiko CJ. 1987 Acrylonitrile and acrylamide fail to transform
22 C3H/10T1/2 cells. *Environ Mutagen* 9: 2
23 Adler I, Ingwersen I, Kliesch U, El-Tarras A. 1988 Clastogenic effects of
24 acrylamide in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res* 206: 379-385
25 Adler ID. 1990 Clastogenic effects of acrylamide in different germ-cell stages of
26 male mice. In: Allen B, Bridges B, Lyon M, eds. *Biology of mammalian germ*
27 *cell mutagenesis*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory
28 Press 115-131
29 Adler LD, Zouh R, Schmid E. 1993 Perturbation of cell division by acrylamide in
30 vitro and in vivo. *Mutat Res* 301: 249-254
31 Adler ID, Reitmeir P, Schmöller R, Schriever-Schwemmer G. 1994 Dose response
32 for heritable translocations induced by acrylamide in spermatids of mice. *Mutat*
33 *Res* 309: 285-291
34 Adler ID, Baumgartner A, Gonda H, Friedman MA, Skerhut M. 2000.
35 1-Aminobenzotriazole inhibits acrylamide-induced dominant lethal effects in
36 spermatids of male mice. *Mutagenesis* 15: 133-136

- 1 Adler ID, Gonda H, Hrabé de Angelis M, Jentsch I, Otten IS, Speicher MR. 2004
- 2 Heritable translocations induced by dermal exposure of male mice to
- 3 acrylamide. *Cytogenetic and Genome Research* 104: 271-276
- 4 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 2012 Toxicological
- 5 profile for acrylamide.
- 6 Allam A, El-Ghareeb AA, Abdul-Hamid M, Baikry A, Sabri MI. 2011 Prenatal and
- 7 perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat:
- 8 Biochemical and morphological studies, *Toxicology and industrial health* 27:
- 9 291-306
- 10 Ao L, Liu SX, Yang MS, Fong C-C, An H, Cao J. 2008 Acrylamide-induced
- 11 molecular mutation spectra at HPRT locus in human promyelocytic leukaemia
- 12 HL-60 and NB4 cell lines. *Mutagenesis* 23: 309-315
- 13 Aureli F, Di Pasquale M, Lucchetti D, Aureli P, Coni E. 2007 An absorption study
- 14 of dietary administered acrylamide in swine. *Food and Chemical Toxicology* 45:
- 15 1202–1209.
- 16 Backer LC, Dearfield KL, Ereuxon GL, Campbell JA, Westbrook-Collins B, Allen
- 17 JW. 1989 The effects of acrylamide on mouse germ-line and somatic cell
- 18 chromosomes. *Environ Mol Mutagen* 13: 218-226
- 19 Banerjee S, Segal A. 1986 In vitro transformation of C3H/10T1/2 and NIH/3T3
- 20 cells by acrylonitrile and acrylamide. *Cancer Lett.* 32: 293-304
- 21 Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R. 1991 Genotoxicity studies
- 22 with the unstable zeste-white (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: results
- 23 with ten carcinogenic compounds. *Environ. mol. Mutag* 18: 120-125
- 24 Beland FA, Mellick PW, Olson GR, Mendoza MCB, Marques MM, Doerge DR.
- 25 2013. Carcinogenicity of acrylamide in B6C3F1 mice and F344/N rats from a
- 26 2-year drinking water exposure. *Food and Chemical Toxicology* 51: 149-159
- 27 Bergmark E, Callemann CJ, Costa LG. 1991 Formation of hemoglobin adducts of
- 28 acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat. *Toxicol Appl*
- 29 *Pharmacol* 111: 352-363
- 30 Bergmark E, Callemann CJ, He E, Costa LG. 1993 Determination of hemoglobin
- 31 adducts in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicol. appl*
- 32 *Pharmacol* 120: 45-54
- 33 Besaratinia A, Pfeifer GP. 2004 Genotoxicity of acrylamide and glycidamide. *J.*
- 34 *Natl. Cancer Inst* 96: 1023-1029
- 35 Boettcher MI, Schettgen T, Kutting B, Pischetsrieder Jurgen Angerer J. 2005
- 36 Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal

exposure to acrylamide in the general population. *Mutation Research* 580: 167–176

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

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

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

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

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

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

Camacho L, Latendresse JR, Muskhelishvili L, Patton R, Bowyer JF, Thomas M, Doerge DR. 2012 Effects of acrylamide exposure on serum hormones, gene expression, cell proliferation, and histopathology in male reproductive tissues of Fischer 344 rats, *Toxicol Lett.* 211: 135-143

Chapin RE, Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ, Harry GJ, Collins BJ, Teague J. 1995 The reproductive and neuronal toxicities of acrylamide and three analogues in Swiss mice, evaluated using the continuous breeding protocol. *Toxicol Sci* 27: 9-24

Cho YM, Imai T, Hasumura M, Watanabe N, Ushijima T, Hirose M, Nishikawa A. 2009 Increased H-ras mutation frequency in mammary tumors of rats initiated with N-methyl-N-nitrosourea (MNU) and treated with acrylamide, *Journal of Toxicological Sciences* 34: 407-412

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

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

- 1 Collins BW, Howard DR, Allen JW. 1992 Kinetochore-staining of spermatid
2 micronuclei: studies of mice treated with X-radiation or acrylamide. *Mutat. Res*
3 281: 287-294
- 4 Dobrzynska MM. 2007 Assessment of DNA damage in multiple organs from mice
5 exposed to x-rays or acrylamide or a combination of both using the comet assay.
6 *In Vivo* 21: 657-662
- 7 Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI. 2005a
8 Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in B6C3F1 mice. *Toxicol Appl*
9 *Pharmacol.* 202: 258-267
- 10 Doerge DR, Young, JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI. 2005b
11 Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl*
12 *Pharmacol.* 208: 199-209
- 13 Doerge DR, Gamboa da CG, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Beland
14 FA. 2005c DNA adducts derived from administration of acrylamide and
15 glycidamide to mice and rats. *Mutat. Res.* 580: 131-141
- 16 Doerge DR, Twaddle NC, Boettcher MI, McDaniel LP, Angerer J. 2007 Urinary
17 excretion of acrylamide and metabolites in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice
18 administered a single dose of acrylamide. *Toxicology Letters* 169: 34–42
- 19 Doerge DR, Young JF, Chen JJ. 2008 Using dietary exposure and physiologically
20 based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in human risk
21 extrapolations for acrylamide toxicity. *J Agric Food Chem.* 56: 6031-6038
- 22 Doroshenko O, Fuhr U, Kunz D, et al. 2009 In vivo role of cytochrome P450 2E1
23 and glutathione-S-transferase activity for acrylamide toxicokinetics in humans.
24 *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 18:433–443
- 25 Ehling UH, Neuhäuser-Klaus A. 1992 Reevaluation of the induction of
26 specific-locus mutations in spermatogonia of the mouse by acrylamide. *Mutat.*
27 *Res.* 283: 185-191
- 28 El-Sayyad HI, Abou-Egla MH, El-Sayyad FI, El-Ghawet HA, Gaur RL, Fernando
29 A, Raj Madhwa HG, Ouhtit A. 2011a Effects of fried potato chip
30 supplementation on mouse pregnancy and fetal development. *Nutrition*
31 (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 27: 343-350
- 32 El-Sayyad HI, El-Gammal Hekmat L, Habak Lotfy A, Abdel-Galil Heba M,
33 Fernando Augusta, Gaur Rajiv L, Ouhtit Allal. 2011b Structural and
34 ultrastructural evidence of neurotoxic effects of fried potato chips on rat
35 postnatal development. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 27(10):
36 1066-1075

- 1 Fennell TR, Snyder RW, Krol WL, Sumner SCJ. 2003 Comparison of the
2 Hemoglobin Adducts Formed by Administration of N-Methylolacrylamide and
3 Acrylamide to Rats. *Toxicological Sciences* 71: 164–175
- 4 Fennell T, Snyder R, Burgess JP, Friedman MA. 2004 Metabolism and
5 hemoglobin adducts of [1,2,3-13C3] acrylamide in humans. *Toxicologist* 78(1-S):
6 173-174.
- 7 Fennell TR, Sumner SCJ, Snyder RW, Burgess J, Spicer R, Bridson WE,
8 Friedman MA. 2005 Metabolism and hemoglobin adduct formation of
9 acrylamide in humans. *Toxicol. Sci.* 85: 447-459
- 10 Fennell TR, Sumner SC, Snyder RW, Burgess J, Friedman MA. 2006 Kinetics of
11 elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans. *Toxicological*
12 *Sciences* 93: 256–267
- 13 Ferguson, SA, Garey J, Smith ME, Twaddle NC, Doerge DR, Paule MG. 2010
14 Prewaning behaviors, developmental landmarks, and acrylamide and
15 glycidamide levels after pre- and postnatal acrylamide treatment in rats,
16 *Neurotoxicology and Teratology* 32: 373-382
- 17 Field EA, Priece C1, Sleet RB, Marr MC, Schwetz BA, Morrissey RE. 1990
18 Developmental toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundam.*
19 *appl. Toxicol.* 14: 502-512
- 20 Friedman M, Dulak L, Stedham M. 1995 A lifetime oncogenicity study in rats
21 with acrylamide. *Fundam.Appl. Toxicol.* 27: 95-105
- 22 Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig Schippers M, Weyer A, Jetter A, Lazar A, Taubert
23 D, Tomalik Scharte D, Pournara P, Jakob V, Harlfinger S, Klaassen T,
24 Berkessel A, Angerer J, Sorgel F, Schomig E. 2006 Toxicokinetics of acrylamide
25 in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk
26 assessment for acrylamide carcinogenicity. *Cancer Epidemiology, Biomarkers*
27 *& Prevention* 15: 266–271
- 28 Fullerton PM, Barnes JM. 1966 Peripheral neuropathy in rats produced by
29 acrylamide. *Br J Ind Med* 23: 210-221
- 30 Gamboa da Costa G, Churchwell MI, Hamilton LP, Von Tungeln LS, Beland FA,
31 Marques MM, Doerge DR. 2003 DNA adduct formation from acrylamide via
32 conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chem. Res. Toxicol.* 16:
33 1328-1337
- 34 Garey J, Ferguson SA, Paule MG. 2005 Effect of low-dose acrylamide exposure on
35 preweaning behavior of Fisher 344 rats. *Neurotoxicol Teratol* 27: 379-380
- 36 Garey J, Paule MG. 2007 Effects of chronic low-dose acrylamide exposure on
37 progressive ratio performance in adolescent rats. *Neurotoxicology* 28: 998-1002

- 1 Garey J, Paule MG. 2010 Effects of chronic oral acrylamide exposure on
2 incremental repeated acquisition (learning) task performance in Fischer 344
3 rats. *Neurotoxicology and teratology* 32: 220-225
- 4 Ghanayem BI, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Snyder R, Fennell TR,
5 Doerge DR. 2005a Role of CYP2E1 in the epoxidation of acrylamide to
6 glycidamide and formation of DNA and hemoglobin adducts. *Toxicological*
7 *Sciences* 88(2): 311–318
- 8 Ghanayem BI, Witt KL, Kissling GE, Tice RR, Recio L. 2005b Absence of
9 acrylamide-induced genotoxicity in CYP2E1-null mice: evidence consistent
10 with a glycidamide-mediated effect. *Mutation Res.* 578: 284-297
- 11 Ghanayem BI, Bai RK, Grace E, Travlos G, Hoffler U. 2010 Diet-induced obesity
12 in male mice is associated with reduced fertility and potentiation of
13 acrylamide-induced reproductive toxicity. *Biology of Reproduction* 82: 96-104
- 14 Guo L, Shelton S, Moore M, Manjanatha M. 2009 Acrylamide and glycidamide
15 induce cII mutations in lung tissue of Big Blue mice. *Environ. Mol. Mutagen* 50:
16 570
- 17 Gutierrez-Espeleta GA, Hughes LA, Piegorsch WW, Shelby MD, Generoso WM.
18 1992 Acrylamide: dermal exposure produces genetic damage in male mouse
19 germ cells. *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
22 human 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:
25 179–189
- 26 Hashimoto K, Tanii K. 1985 Mutagenicity of acrylamide and its analogues in
27 *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 158: 129-133
- 28 Heudorf U, Hartmann E, Angerer J. 2009 Acrylamide in children - exposure
29 assessment via urinary acrylamide metabolites as biomarkers. *Int J Hyg*
30 *Environ Health* 212: 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.
33 *Mutagenesis* 8: 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

- 1 Jiang L, Cao J, An Y, Geng C, Qu S, Jiang L, Zhong L. 2007 Genotoxicity of
2 acrylamide in human hepatoma G2 (HepG2) cells. *Toxicol In Vitro* 21:
3 1486-1492
- 4 Johansson F, Terry L, Per R, Klaus E, Dag J. 2005 Mutagenicity and DNA repair
5 of glycidamide-induced adducts in mammalian cells. *Mutation Research*
6 580:81–89
- 7 Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman
8 MA, Mast RW. 1986 Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide
9 incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats, *Toxicol. appl.*
10 *Pharmacol.* 85: 154-168
- 11 Johnsrud EK, Koukouritaki SB, Divakaran K, Brunengraber LL, Hines RN, p
12 McCarver DG. 2003 Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J*
13 *Pharmacol Exp Ther* 307: 402-407
- 14 Jung R, Engelhart G, Herbolt B, Jäckh R, Müller W. 1992 Collaborative study of
15 mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 278: 265-270
- 16 Kadry AM, Friedman MA, Abdel-Rahman MS. 1999 Pharmacokinetics of
17 acrylamide after oral administration in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol*
18 7: 127-133
- 19 Kermani-Alghoraishi M, Anvari M, Talebi AR, Amini-Rad O, Ghahramani R,
20 Miresmaili SM. 2010 The effects of acrylamide on sperm parameters and
21 membrane integrity of epididymal spermatozoa in mice. *European journal of*
22 *obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 153: 52-55
- 23 Kirman CR, Gargas ML, Deskin R, Tonner-Navarro L, Andersen ME. 2003 A
24 physiologically based pharmacokinetic model for acrylamide and its metabolite,
25 glycidamide, in the rat. *J Toxicol Environ Health A Curr Iss* 66: 253-274
- 26 Kligerman AD, Atwater AL, Bryant MF, Erexson GL, Kwanyuen P, Dearfield KL.
27 1991 Cytogenetic studies of ethyl acrylate using C57BL/6 mice. *Mutagenesis*
28 6: 137-141
- 29 Knaap A, Kramers P, Voogd C, Bergkamp W, Groot M, Langebroek P, Mout H,
30 van der Stel J, Verharen H. 1988 Mutagenic activity of acrylamide in
31 eukaryotic systems but not in bacteria. *Mutagenesis* 3: 263-268
- 32 Kopp EK, Dekant W. 2009 Toxicokinetics of acrylamide in rats and humans
33 following single oral administration of low doses. *Toxicology and Applied*
34 *Pharmacology* 235: 135–142
- 35 Koyama N, Yasui M, Kimura A, Takami S, Suzuki T, Masumura K, Nohmi T,
36 Masuda S, Kinae N, Matsuda T, Imai T, Honma M. 2011a Acrylamide

genotoxicity in young versus adult gpt delta male rats. *Mutagenesis* 26: 545-549

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1 Mei N, Hu J, Churchwell MI, Guo L, Moore MM, Doerge DR, Chen T. 2008
2 Genotoxic effects of acrylamide and glycidamide in mouse lymphoma cells.
3 Food Chem. Toxicol. 46: 628-636
- 4 Mei N, McDaniel LP, Dobrovolsky VN, Guo XQ, Shaddock JG, Mittelstaedt RA,
5 Azuma M, Shelton SD, McGarrity LJ, Doerge DR, Heflich RH. 2010 The
6 genotoxicity of acrylamide and glycidamide in Big Blue rats. Toxicol. Sci. 115:
7 412-421
- 8 Miller MJ, Carter DE, Sipes IG. 1982 Pharmacokinetics of acrylamide in
9 Fischer-334 rats. Toxicol Appl Pharmacol 63: 36-44
- 10 Moore MM, Amtower A, Doerr C, Brock KH, Dearfield KL. 1987 Mutagenicity and
11 clastogenicity of acrylamide in L5178Y mouse lymphoma cells. Environ
12 Mutagen 9: 261-267
- 13 Müller W, Engelhart G, Herbold B, Jäckh R, Jung R. 1993 Evaluation of
14 mutagenicity testing with Salmonella typhimurium TA102 in three different
15 laboratories. Environ Health Perspect 101: 33-36
- 16 Neafsey P, Ginberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B. 2009.
17 Genetic polymorphism in CYP2E1: population distribution of CYP2E1 activity.
18 Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B 12: 362-388
- 19 Neuhäuser-Klaus A, Schmahl W. 1989 Mutagenic and teratogenic effects of
20 acrylamide in the mammalian spot test. Mutat. Res. 226: 157-162
- 21 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
22 機構, 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
23 技術総合開発機構, 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
24 把握管理促進法政令号番号: 1-2
- 25 Ogawa B, Ohishi T, Wang L, Takahashi M, Taniai E, Hayashi H, Mitsumori K,
26 Shibutani M. 2011 Disruptive neuronal development by acrylamide in the
27 hippocampal dentate hilus after developmental exposure in rats. Archives of
28 toxicology 85: 987-994
- 29 Ogawa B, Wang L, Ohishi T, Taniai E, Akane H, Suzuki K, Mitsumori K,
30 Shibutani M. 2012 Reversible aberration of neurogenesis targeting late-stage
31 progenitor cells in the hippocampal dentate gyrus of rat offspring after
32 maternal exposure to acrylamide. Arch Toxicol. 86: 779-790
- 33 Oliveira NG, Pingarilho M, Martins C, Fernandes AS, Vaz S, Martins V, Rueff J,
34 Gaspar JF. 2009 Cytotoxicity and chromosomal aberrations induced by
35 acrylamide in V79 cells: Role of glutathione modulators. Mutation Resarch
36 676: 87-92

- 1 Pacchierotti F, Tiveron CD, Archivio M, Bassani B, Cordelli E, Leter G, Spano M.
2 1994 Acrylamide-induced chromosomal damage in male mouse germ cells
3 detected by cytogenetic analysis of one-cell zygotes. *Mutat. Res.* 309: 273-284
- 4 Park J, Kamendulis LM, Friedman MA, Klaunig JE. 2002 Acrylamide-induced
5 cellular transformation. *Toxicol. Sci.* 65: 177-183
- 6 Paulsson B, Grawé J, Törnqvist M. 2002 Hemoglobin adducts and micronucleus
7 frequencies in mouse and rat after acrylamide or N-methylolacrylamide
8 treatment. *Mutat Res.* 516: 101-111
- 9 Recio L, Hobbs C, Caspary W, Witt KL. 2010 Dose-response assessment of four
10 genotoxic chemicals in a combined mouse and rat micronucleus (MN) and
11 comet assay protocol. *The Journal of Toxicological Science* 35(2): 149-162
- 12 Russell L, Hunsicker P, Cacheiro N, Generoso W. 1991 Induction of specific-locus
13 mutations in male germ cells of the mouse by acrylamide monomer. *Mutat. Res.*
14 262: 101-107
- 15 Russo A, Gabbani G, Simoncini B. 1994 Weak genotoxicity of acrylamide on
16 premeiotic and somatic cells of the mouse. *Mutat Res* 309: 263-272
- 17 Sakamoto J, Hashimoto K. 1986 Reproductive toxicity of acrylamide and related
18 compounds in miceffects on fertility and sperm morphology. *Arch Toxicol* 59:
19 201-205
- 20 Sanchez J, Cabrer JM, Rossello CA, Palou A, Pico C. 2008 Formation of
21 hemoglobin adducts of acrylamide after its ingestion in rats is dependent on
22 age and sex. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56: 5096–5101
- 23 Schettgen T, Kutting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H, Angerer J.
24 2004 Trans-placental exposure of neonates to acrylamide-a pilot study. *Int*
25 *Arch Occup Environ Health* 77: 213-216
- 26 Schulz MR, Hertz-Picciotto I, Van Wijngaarden E, Hernandez JC. 2001
27 Dose-response relation between acrylamide and pancreatic cancer. *Occuup*
28 *Environ Med* 58: 609
- 29 Seale SM, Feng Q, Agarwal AK, El-Alfy Abir T. 2012 Eurobehavioral and
30 transcriptional effects of acrylamide in juvenile rats. *Pharmacology,*
31 *biochemistry and behavior* 101: 77-84
- 32 Sega GA, Generoso EE, Brimer PA. 1990a Acrylamide exposure induces a delayed
33 unscheduled DNA synthesis in germ cells of male mice that is correlated with
34 the temporal pattern of adduct formation in testis DNA. *Environ Mol Mutagen*
35 16: 137-142

- 1 Segal GA, Generoso EE. 1990b Measurement of DNA breakage in specific
2 germ-cell stages of male mice exposed to acrylamide, using an alkaline-elution
3 procedure. *Mutat Res* 242: 79-87
- 4 Segerback D, Faustman E, Costa L, Calleman, CJ. 1995 Formation of N-7-
5 (2-carbamonyl-2-hydroxyethyl) guanine in DNA of the mouse and the rat
6 following intraperitoneal administration of [¹⁴C] acrylamide. *Carcinogenesis*
7 16: 1161-1165
- 8 Shelby M, Cain K, Cornett C, Generoso W. 1987 Acrylamide: induction of
9 heritable translocations in male mice. *Environ. Mutagen* 9: 363-368
- 10 Shiraishi Y. 1978 Chromosome aberrations induced by monomeric acrylamide in
11 bone marrow and germ cells of mice. *Mutation Research* 57:313-324
- 12 Smith MK, Zenick H, Preston RL, George EL, Long RE. 1986 Dominant lethal
13 effects of subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat.
14 *Mutat. Res.* 173: 273-277
- 15 Solomon JJ, Fedyk J, Muka F, Segal A. 1985 Direct alkylation of
16 2'-deoxynucleosides and DNA following in vitro reaction with acrylamide.
17 *Cancer Res.* 45: 3465-3470
- 18 Sörgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M, Hofmann A, Illauer M, Skott A,
19 Landersdorfer C. 2002 Acrylamide: Increased concentrations in homemade food
20 and first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and
21 placental and milk transfer in humans. *Chemotherapy* 48: 267-274
- 22 Sublet VH, Zenick H, Smith MK. 1989 Factors associated with reduced fertility
23 and implantation rates in females mated to acrylamide-treated rats. *Toxicology*
24 55: 53-67
- 25 Sumner SC, MacNeela JP, Fennell TR. 1992 Characterization and quantitation of
26 urinary metabolites of [1,2,3-¹³C]acrylamide in rats and mice using ¹³C
27 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chemical Research in Toxicology*
28 5:81-89
- 29 Sumner SCJ, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzalez F, Ghanayem BI. 1999
30 Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile
31 in mice. *Chem. Res. Toxicol.* 12: 1110-1116
- 32 Sumner SCJ, Williams CC, Snyder RW, Krol WL, Asgharian B, Fennell TR. 2003
33 Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents
34 following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicol. Sci.* 75:
35 260-270

- 1 Sweeney LM, Kirman CR, Gargas ML, Carson ML, Tardiff RG. 2010 Development
2 of a physiologically-based toxicokinetic model of acrylamide and glycidamide in
3 rats and humans. *Food and Chemical Toxicology* 48: 668–685
- 4 Takahashi M, Shibutani M, Inoue K, Fujimoto H, Hirose M, Nishikawa A. 2008
5 Pathological assessment of the nervous and male reproductive systems of rat
6 offspring exposed maternally to acrylamide during the gestation and lactation
7 periods-a preliminary study. *J Toxicol Sci* 33: 11-24
- 8 Takahashi M, Shibutani M, Nakahigashi J, Sakaguchi N, Inoue K, Morikawa T,
9 Yoshida M, Nishikawa A. 2009 Limited lactational transfer of acrylamide to rat
10 offspring on maternal oral administration during the gestation and lactation
11 periods. *Archives of Toxicology* 83:785–793
- 12 Takahashi M, Inoue K, Koyama N, Yoshida M, Irie K, Morikawa T, Shibutani M,
13 Honma M, Nishikawa A. 2011 Life stage-related differences in susceptibility to
14 acrylamide-induced neural and testicular toxicity. *Archives of toxicology* 85:
15 1109-1120
- 16 Takami S, Imai T, Cho YM, Ogawa K, Hirose M, Nishikawa A. 2012 Juvenile rats
17 do not exhibit elevated sensitivity to acrylamide toxicity after oral
18 administration for 12 weeks. *J Appl Toxicol.* 32: 959-967
- 19 Tardiff RG, Gargas ML, Kirman CR, Carson ML, Sweeney LM. 2010 Estimation
20 of safe dietary intake levels of acrylamide for humans. *Food and Chemical*
21 *Toxicology* 48: 658–667
- 22 Tilson HA, Cabe PA. 1979 The effects of acrylamide given acutely or in repeated
23 doses on fore- and hindlimb function of rats. *Toxicology and applied*
24 *pharmacology* 47: 253-260
- 25 Tripathy NK, Patnaik KK, Nabi MJ. 1991 Acrylamide is genotoxic to the somatic
26 and germ cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 259: 21-27
- 27 Tsuda H, Shimizu C, Taketomi M, Hasegawa M, Hamada A, Kawata K, Inui N.
28 1993 Acrylamide: induction of DNA damage, chromosome aberrations and cell
29 transformation without gene mutations. *Mutagenesis* 8: 23-29
- 30 Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Fisher LC, Johnson KA, Strother DE, Wolf CH.
31 2000a Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of
32 acrylamide in drinking water. *Reprod Toxicol* 14: 385-401
- 33 Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Ross WP, Friedman MA. 2000b Relationship
34 between acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats. *Reprod*
35 *Toxicol* 14: 147-157
- 36 Vikstrom AC, Abramsson-Zetterberg L, Naruszewicz M, Athanassiadis I, Granath
37 FN, Tornqvist MA. 2011 In Vivo Doses of Acrylamide and Glycidamide in

Humans after Intake of Acrylamide-Rich Food. *Toxicological Science* 119(1): 41–49

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

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

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

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

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

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

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

Xiao Y, Tates AD. 1994 Increased frequencies of micronuclei in early spermatids of rats following exposure of young primary spermatocytes to acrylamide. *Mutat Res* 309: 245-254

Yener Y, Dikmenli M. 2009 Increased micronucleus frequency in rat bone marrow after acrylamide treatment. *Food and Chemical Toxicology* 47:2120–2123

Young JF, Luecke RH, Doerge DR. 2007 Physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for acrylamide and its metabolites in mice, rats, and humans. *Chem. Res. Toxicol.* 20: 388-399

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. 1987 Salmonella mutagenicity tests III: Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 9: 61-109

- 1 Zeiger E, Recio L, Fennell TR, Haseman JK, Snyder RW, Friedman M. 2009
- 2 Investigation of the low-dose response in the in vivo induction of micronuclei
- 3 and adducts by acrylamide. *Toxicol. Sci.* 107: 247-257
- 4 Zenick H, Hope E, Smith MK. 1986 Reproductive toxicity associated with
- 5 acrylamide treatment in male and female rats. *J Toxicol. environ. Health* 17:
- 6 457-472
- 7
- 8 **【IV 安全性にかかる知見の概要（ヒトにおける影響）】**
- 9 Auld RB, Bedwell SF 1967 Peripheral neuropathy with sympathetic over activity
- 10 from industrial contact with acrylamide. *Can Med Assoc J* 96: 652-654
- 11 Burley VJ, Greenwood DC, Hepworth SJ, Fraser LK, de Kok TM, van Breda SG,
- 12 Kyrtopoulos SA, Botsivali M, Kleinjans J, McKinney PA, Cade JE. 2010
- 13 Dietary acrylamide intake and risk of breast cancer in the UK women's cohort.
- 14 *British journal of cancer* 103: 1749-54
- 15 Calleman CJ, Wu Y, He F, Tian G, Bergmark E, Zhang S, Deng H, Wang Y,
- 16 Crofton KM, Fennell T, Costa G. 1994 Relationship between biomarkers of
- 17 exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide.
- 18 *Toxicol Appl Pharmacol* 126: 361-371
- 19 Collins IJ, Swaen GMH, Marsh GM, Utidjian HMD, Caporossi IC, Lucas LL. 1989
- 20 Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J occup. Med.* 31:
- 21 614-617
- 22 Davenport JG, Farrell DF, Sumi SM. 1976 'Giant axonal neuropathy' caused by
- 23 industrial chemicals: Neurofilamentous axonal masses in man. *Neurology* 26:
- 24 919-923
- 25 Donovan JW, Pearson T. 1987 Ingestion of acrylamide with severe
- 26 encephalopathy, neurotoxicity and hepatotoxicity. *Veterinary and Human*
- 27 *Toxicology* 29:462 (abstract)
- 28 Fullerton PM. 1969 Electrophysiological and histological observations on
- 29 peripheral nerves in acrylamide poisoning in man. *J Neurol Neurosurg*
- 30 *Psychiatry* 32: 186-192
- 31 Garland TO, Patterson MWH. 1967 Six cases of acrylamide poisoning. *Br Med J* 4:
- 32 134-138
- 33 Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, Rosén I, Bruze M, Kautiainen A,
- 34 Magnusson AL, Malmberg B, Aprea P, Granath F, Axmon A. 2001 Health
- 35 effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as
- 36 biomarkers of internal dose. *Scand J Work Environ Health* 27: 219-226

1 He F, Zhang S, Wang H, Li G, Zhang Z, Li F, Dong X, Hu F. 1989 Neurological
2 and electroneuromyographie assessment of the adverse effects of acrylamide on
3 oocupationally exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 15: 125-129

4 Hirvonen T, Kontto J, Jestoi M, Valsta L, Peltonen K, Pietinen P, Virtanen SM,
5 Sinkko H, Kronberg-Kippila C, Albanes D, Virtamo J. 2010 Dietary acrylamide
6 intake and the risk of cancer among Finnish male smokers. *Cancer causes &*
7 *control* 21: 2223-2229

8 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. 2007
9 A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial,
10 ovarian, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 2304-2313

11 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA.
12 2008 Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate
13 cancer. *Am J Clin Nutr* 87: 1428-1438

14 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA.
15 2008 Dietary Acrylamide Intake Is Not Associated with Gastrointestinal
16 Cancer Risk. *J. Nutr.* 138: 2229–2236

17 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA.
18 2009a Lung cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. *Journal of the*
19 *National Cancer Institute* 101: 651–662

20 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA.
21 2009b Dietary acrylamide intake and brain cancer risk. *Cancer Epidemiology,*
22 *Biomarkers & Prevention* 18: 1663–1666

23 Igisu H, Goto I, Kawamura Y, Kato M, Izumi K, Kuroiwa Y. 1975 Acrylamide
24 encephaloneuropathy due to well water pollution. *Journal of Neurology.*
25 *Neurosurgery and Psychiatry* 38: 581–584

26 Larsson SC Åkesson A and Wolk A. 2009a Dietary acrylamide intake and prostate
27 cancer risk in a prospective cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiology,*
28 *Biomarkers & Prevention* 18: 1939–1941

29 Larsson, S.C. Håkansson, N. Åkesson, A. and Wolk, A. 2009b Long-term dietary
30 acrylamide intake and risk of endometrial cancer in a prospective cohort of
31 Swedish women. *Int. J. Cancer* 124: 1196-1199

32 Larsson SC, Kesson A, Bergkvist L, Wolk A. 2009c Dietary acrylamide intake and
33 risk of colorectal cancer in a prospective cohort of men. *Eur J Cancer* 45:
34 513-516

35 Larsson SC, Akesson A, Wolk A. 2009d Long-term dietary acrylamide intake and
36 breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Epidemiol*
37 169: 376-381

- 1 Larsson SC, Akesson A, Wolk A. 2009e Long-term dietary acrylamide intake and
2 risk of epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women.
3 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 994-997
- 4 Lin Y, Lagergren J, Lu Y. 2010 Dietary acrylamide intake and risk of esophageal
5 cancer in a population-based case-control study in Sweden, *International*
6 *Journal of Cancer* 128: 676-681
- 7 Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Schall LC. 1999. Mortality patterns among
8 workers exposed to acrylamide: 1994 follow up. *Occup Environ Med* 56: 181-190
- 9 Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Kant IJ, Swaen G. 2007 Mortality patterns
10 among workers exposed to acrylamide: Updated follow up. *J Occup Environ*
11 *Med* 49: 82-95
- 12 Michels KB, Rosner BA, Chumlea WC, Colditz GA, Willett WC. 2006 Preschool
13 diet and adult risk of breast cancer. *Int J Cancer* 118: 749-754
- 14 Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K. 2003 Dietary
15 acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: Absence of an
16 association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 88: 84-89
- 17 Mucci LA, Lindblad P, Steineck G, Adami HO. 2004 Dietary acrylamide and risk
18 of renal cell cancer. *Int J Cancer* 109: 774-776
- 19 Mucci LA, Sandin S, Bälter K, Adami HO, Magnusson C, Weiderpass E. 2005
20 Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women. *JAMA* 293:
21 1326-1327
- 22 Mucci LA, Adami HO, Wolk A. 2006 Prospective study of dietary acrylamide and
23 risk of colorectal cancer among women. *Int J Cancer* 118: 169-173
- 24 Olesen PT, Olsen A, Frandsen H, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. 2008
25 Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal
26 women in the Danish Diet, Cancer and Health Study. *International Journal of*
27 *Cancer* 122: 2094-2100
- 28 Olsen A, Christensen J, Outzen M, Olesen PT, Frandsen H, Overvad K, Halkjær
29 J. 2012 Pre-diagnostic acrylamide exposure and survival after breast cancer
30 among postmenopausal Danish women. *Toxicology* 296: 67-72
- 31 Pedersen GS, Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van
32 den Brandt PA. 2010 Dietary acrylamide intake and estrogen and progesterone
33 receptor-defined postmenopausal breast cancer risk. *Breast cancer research*
34 *and treatment* 122: 199-210
- 35 Pelucchi C, Franceschi S, Levi F, Trichopoulos D, Bosetti C, Negri E, Vecchia CL.
36 2003 Fried potatoes and human cancer. *Int. J. Cancer*. 105: 558-560

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

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