

## ヒトにおける影響 評価書（案）

## 1 ヒトにおける影響

## 2 (1) 急性及び亜急性影響経口曝露（事故的な曝露）

## 3 ①経口曝露

4 急性影響として、体重 48 kg の女性がアクリルアミド約 18 g を意図的に服用  
 5 し、5 時間後に幻覚、血圧低下、9 時間後にけいれん症状、また 3 日後には消化  
 6 管出血、成人型呼吸窮迫症候群、末梢神経障害及び肝毒性が報告されている  
 7 (Donovan and Pearson 1987、WHO 2011)。(EPA 2010、ATSDR 2012)

8  
 9 亜急性影響として、福岡県の家族 5 名が 400 ppm 前後のアクリルアミドに汚  
 10 染された井戸水を約 1 か月間飲用し、歩行障害、記憶障害、幻覚、言語障害、  
 11 四肢のしびれ等がみられたが、4 か月後には回復したと報告されている (Igisu et  
 12 al. 1975、WHO 2011)。(EPA 2010、ATSDR 2012)

## 14 ②(2) 吸入及び経皮曝露（職業曝露）

## 15 ①神経影響

16 職業的に吸入及び経皮曝露された労働者に中枢又は末梢神経系の機能障害に  
 17 よる四肢のしびれ、感覚異常、知覚麻痺、筋力低下、歩行障害、また疲労感、  
 18 眠気、記憶障害、めまい、手足の異常発汗、言語障害等が報告されている (Auld  
 19 and Bedwell 1967、Garland and Patterson 1967、Fullerton 1969、Davenport  
 20 et al. 1976、Takahashi et al. 1971、Kesson et al. 1977、Mulloy 1996~~He et al.~~  
 21 ~~1989~~)。(EPA 2010、ATSDR 2012、WHO 2011)

	判定	コメント
圓藤先生	×	個々の文献内容の記述は不要。まとめで OK。
川村先生	△	ケース・レポートやケース・シリーズ、記述疫学資料。
祖父江先生	△	

23  
 24  
 25 中国でアクリルアミドに 1~18 か月間吸入及び経皮曝露された、アクリルア  
 26 ミドのモノマー及びポリマーの生産に従事した 71 名（男性 45 名、女性 26 名）  
 27 の労働者（17~41 歳）と、同都市のアクリルアミドに曝露されていない 51 名  
 28 （男性 33 名、女性 18 名）の対照群（17~35 歳）に対し調査が行われた。アク  
 29 リルアミドのモノマー及びポリマーの生産は 1984 年 5 月から開始され、1985  
 30 年 5~6 月には作業場のアクリルアミド濃度は最高で 5.56~9.02 mg/m<sup>3</sup> まで達  
 31 したが、作業場の改修後 0.0324 mg/m<sup>3</sup> まで減少した。労働者は 8 時間/日、6  
 32 日/週で従事していた。3 名の労働者の手洗いした水から、410 mg/L のアクリル

1 アミドが検出された。3名は重度のアクリルアミド中毒になり（小脳への影響、  
 2 多発神経障害）、6名は中等度、43名は軽度の中毒になった。アクリルアミド曝  
 3 露された労働者に手の皮膚剥離、手足のしびれ、筋力低下、手のもたつき  
 4 （clumsiness）、手足の冷感（coldness）、把握困難（difficulty in grasping）、  
 5 疲労感、眠気、食欲不振、不安定歩行、つまずき、転倒の症状がみられた。神  
 6 経筋電図検査では、運動単位電位の延長（prolonged duration of motor unit  
 7 potentials）が40名、多層電位の増加が29名にみられた。くるぶしの腱反射の  
 8 潜時が48名で有意に延長した。また、感覚性の活動電位の振幅が有意に低下し  
 9 た（He et al. 1989）。（EPA 2010、ATSDR 2012、EFSA Draft 2014）  
 10

	判定	コメント
圓藤先生	△	高濃度曝露の影響データであるが、経皮曝露もあり、評価には不可
川村先生	△	二集団比較研究。参考程度。
祖父江先生	△	個人曝露量なし。経皮的慢性曝露の Endpoint と発生頻度を提示。

11  
 12  
 13 中国河南省でアクリルアミド及びアクリロニトリルに平均3年間（1か月～  
 14 11.5年間）重度に吸入及び経皮曝露された、アクリルアミドのモノマー及びポ  
 15 リマーの生産に従事した41名の労働者（男性34名、女性7名）に対して、神  
 16 経影響とバイオマーカーとの関連が調べられた。バイオマーカーとして、血漿  
 17 中のアクリルアミド、尿中のメルカプツール酸及びアクリルアミドのヘモグロ  
 18 ビン付加体（AA-Hb）を測定した。合成及び重合する部屋のアクリルアミド濃  
 19 度はそれぞれ平均1.07及び3.27 mg/m<sup>3</sup>であった。

20 同都市の対照群と比較して、曝露した労働者に、振動感覚閾値の上昇、神経  
 21 筋電図検査での運動遠位潜時の遅延、また四肢のしびれ、疲労感、手足の異常  
 22 発汗、皮膚剥離、痛覚の麻痺の症状及び徴候の頻度の増加がみられた。尿中の  
 23 メルカプツール酸濃度及びAA-Hbへモグロビン付加体濃度に曝露群で有意な増  
 24 加がみられた。神経影響とメルカプツール酸濃度及びAA-Hbへモグロビン付加  
 25 体濃度に相関がみられ、特に AA-Hbへモグロビン付加体に強くみられた（r=  
 26 0.67）（Calleman CJ et al. 1994）。（JECFA 2006a、EPA 2010、ATSDR 2012、  
 27 IARC 1994、WHO 2011、EFSA Draft 2014）  
 28

	判定	コメント
圓藤先生	○	概要は不熟だが、論文は量－反応が明白が必要。

川村先生	△	症状と付加体濃度等に相関が認められるが、異質な 2 集団を併合した点が疫学的に問題。
祖父江先生	○	曝露生体指標と神経症状の関連を観察している点で重要。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

スウェーデンでアクリルアミド及びN-メチロールアクリルアミドに2か月間吸入及び経皮曝露された、トンネル建設に従事した210名の労働者（男性207名、女性3名）に対し調査が行われた。労働を終えてから1～5週間後に、内部曝露量を推定するバイオマーカーとしてAA-Hbアクリルアミドのヘモグロビン付加体を測定したところ、18名の非喫煙の対照群とAA-Hbヘモグロビン付加体濃度で3群に分けた曝露群を比較すると、自己申告した曝露程度とAA-Hbヘモグロビン付加体濃度との間に有意な関連がみられた（ $P < 0.0001$ ）。また、210名の労働者において、脚の知覚麻痺又は刺痛、目、鼻、喉の刺激、咳、頭痛及び吐き気とAA-Hbヘモグロビン付加体濃度との間に有意な用量反応相関がみられた（ $p < 0.001$ ）。23名の作業員に6、12、18か月後に追跡調査を行ったところ、2名を除き全員の症状が回復した。著者らはこの結果から、NOAELの代わりとなる閾値線量の信頼上限値を0.51 nmol/g グロビン（脚の知覚麻痺又は刺痛）としており（Hagmar et al. 2001）（JECFA 2006a、EPA 2010、ATSDR 2012、EFSA Draft 2014）、EPA（2010）はNOAELを0.08～0.29、LOAELを0.30～1.00 nmol/g グロビン（自己申告したアクリルアミド由来の末梢神経障害）としている（EPA 2010）。

	判定	コメント
圓藤先生	○	Hb-adduct と PNS との Dose-Res あり。NOAEL あり。
川村先生	○	量反応関係が認められる。カテゴリー区分に疑問。
祖父江先生	○	曝露生体指標と神経症状の関連を観察。NOAEL の記述有。

20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

南アフリカでアクリルアミドに平均24か月間曝露されたアクリルアミドのポリマーの生産に従事した66名の労働者（平均年齢30歳）に対し調査が行われた。曝露濃度は、NIOSH（the U.S. National Institute of Occupational Safety and Health）の推奨曝露限度（REL）0.3 mg/m<sup>3</sup>よりも0.07～2.50倍高かった。労働者をRELと同等又は超えていた曝露群22名と、超えていなかった対照群41名に分類して解析したところ、症状として感覚異常及び指先の皮膚の異常、徴候として指先の皮膚の変色、剥離及び異常発汗が曝露群で有意に増加した。アクリルアミドに関連した異常の発生頻度は、曝露群で全体の66.7%、対照群

1 で 14.3%であった (Myers and Macum 1991)。(EPA 2010、ATSDR 2012、EFSA  
 2 Draft 2014)

	判定	コメント
圓藤先生	△	曝露が分類されているが、n が小さいのと、経皮曝露があるので、評価には問題がある。
川村先生	△	横断研究。量反応関係がなく、参考程度。
祖父江先生	△	個人曝露量なし。経皮的慢性曝露の Endpoint と発生頻度を提示。

4  
 5  
 6 上述の Myers and Macum (1991) の追加調査として、75 名の労働者を曝露  
 7 群 33 名 (平均年齢 35.0 歳、平均従事期間 5.18 年、平均曝露濃度 0.33 (0.06～  
 8 2.39) mg/m<sup>3</sup>) と対照群 42 名 (平均年齢 36.5 歳、平均従事期間 5.79 年、平均  
 9 曝露濃度 0.02 (0.02～0.61) mg/m<sup>3</sup>) に分類して調査が行われた。自覚症状と  
 10 して手足のしびれ、腕及び脚の痛み、手の皮膚剥離及び異常発汗、医師による  
 11 検査では手の皮膚剥離及び異常発汗が曝露群で有意に高かった (Bachmann et  
 12 al. 1992)。(EPA 2010、ATSDR 2012、EFSA Draft 2014)

	判定	コメント
圓藤先生	○	振動覚検査結果と曝露濃度有り、曝露は AA のみ。
川村先生	△	追跡というより追加調査 (コホートのような追跡はしていない)。やはり参考程度。
祖父江先生	△	個人曝露量なし。経皮的慢性曝露の Endpoint と発生頻度を提示。

14  
 15  
 16 中国でアクリルアミドに 0.5～8 年職業曝露された 41 名 (男性 34 名、女性 7  
 17 名) の労働者 (18～42 歳) と、アクリルアミドに曝露されていない 105 名 (男  
 18 性 51 名、女性 54 名) の対照群 (20～60 歳) に対して振動感覚閾値 (vibration  
 19 threshold) の調査が行われた。曝露濃度は 0.20～1.58 mg/m<sup>3</sup> であった。対照  
 20 群に対して曝露群では手の人差し指及び足の親指の振動感覚閾値が有意に上昇  
 21 した (P<0.01) (Deng et al. 1993)。(EPA 2010)

	判定	コメント
圓藤先生	△	曝露が不明確

川村先生	△	横断研究。量反応関係がなく、参考程度。
祖父江先生	△	個人曝露量なし。経皮的慢性曝露の Endpoint と発生頻度を提示。

1  
2  
3 ノルウェーでアクリルアミド及び N-メチロールアクリルアミドに平均 19.3±  
4 7.8 年曝露された 24 名（平均年齢 43.1±8.6（31~62）歳）と対照群 50 名（平  
5 均年齢 43.9±9.6（23~60）歳）のトンネル建設に従事した労働者に対して調査  
6 された。曝露終了後 2~5 か月（平均 84 日）後に測定した血中の平均 AA-Hb  
7 濃度は、曝露群 23 名で 156 pmol/g ヘモグロビン、対照群 8 名 63 pmol/g ヘモ  
8 グロビンであり、非喫煙者では曝露群 11 名で 82 pmol/g ヘモグロビン、対照群  
9 6 名で 33 pmol/g ヘモグロビンであった（P<0.01）。曝露群と対照群に神経症  
10 状の有意差はみられなかった。神経生理学的検査では、曝露終了後 4 か月後に  
11 曝露群に尺骨神経の感覚神経伝導速度の減少及び運動遠位遅延（motor distal  
12 delay）がみられた（P=0.001）。いずれの症状も 1 年後には有意に改善した。  
13 （Kjuus et al. 2004）。（EFSA Draft 2014）  
14

	判定	コメント
圓藤先生	○	Hb-AA 濃度があり、検査結果もあるので必要だが、混合曝露に注意
川村先生	△	横断研究。量反応関係がなく、参考程度。
祖父江先生	△	AA-Hb で個人曝露量を推定しているが、endpoint は曝露群と対照群との 2 群比較。

15  
16  
17 ノルウェーでアクリルアミド及び N-メチロールアクリルアミドに過去（2~  
18 10 年前まで）に平均 24.6±12.5 年曝露されていた 44 名の労働者と、より最近  
19 （16 か月前まで）に平均 19.3±7.8 年曝露されていた 24 名の労働者と、曝露さ  
20 れていない 49 名のトンネル建設に従事した労働者を対象に調査が行われた。ア  
21 クリルアミド曝露量は質問票で推定した（曝露量の記載なし）。腓腹神経の感覚  
22 神経伝導速度の減少がみられ（P=0.005）、視覚誘発反応潜時が延長し（P<0.05）、  
23 網膜電図検査ではより最近曝露されていた群に振幅の減少がみられた（P<0.05）  
24 （Goffeng et al. 2008a）。（EFSA Draft 2014）  
25

	判定	コメント
圓藤先生	×	曝露情報なし

川村先生	△	二（～三） 集団比較研究。参考程度。
祖父江先生	△	endpoint は曝露群と対照群との 2 群比較。

1  
2  
3 上述と同じ集団において、過去（2～10年前まで）の曝露群と44名の対照群  
4 に、色覚及び光感性の調査が行われた。対照群と比較して、曝露群にわずか  
5 な光感性及び色識別の低下がみられた（Goffeng et al. 2008b）。（EFSA Draft  
6 2014）

	判定	コメント
圓藤先生	×	曝露情報なし
川村先生	△	二（～三） 集団比較研究。参考程度。
祖父江先生	△	endpoint は曝露群と対照群との 2 群比較。

8  
9  
10 また、上述と同じ44名の曝露群と49名の対照群に、症状の自己申告調査と  
11 神経心理学的検査が行われた。アクリルアミドに曝露されていた従事期間の症  
12 状（手足の感覚異常、下肢痙攣等）の有症率は曝露群で高かった。現在の症状  
13 （記憶障害、睡眠障害等）も同様に曝露群で高かった。しかし、神経心理学的  
14 検査結果とアクリルアミド曝露量に関連はみられなかった（Goffeng et al.  
15 2011）。（EFSA Draft 2014）

	判定	コメント
圓藤先生	×	曝露情報なし
川村先生	△	二集団比較研究。参考程度。
祖父江先生	△	endpoint は曝露群と対照群との 2 群比較。

17  
18  
19 **②吸入及び経皮曝露（職業曝露）がん**

20 **a. 米国コホート研究**

21 1955～1979年まで、アクリルアミドのモノマー及びポリマー生産に1年未満  
22 ～5年以上従事した米国ミシガン州の371名の労働者（男性365名、女性6名）  
23 の死亡率について調査された。作業環境濃度（8時間荷重平均濃度）は1957年  
24 以前で0.1～1.0 mg/m<sup>3</sup>、1957～1970年で0.1～0.6 mg/m<sup>3</sup>、1970年以降は0.1  
25 mg/m<sup>3</sup>未満であった。

26 1982年までに、29名の死亡が認められた（期待死亡数38.0名）。悪性新生物

1 による死亡は 11 名であり、期待死亡数 (7.9 名) よりもわずかに多かった (標  
 2 準化死亡比 (SMR) 139 (95%CI : 70~249))。死因となった主ながんは、消化  
 3 器系 (4 名)、呼吸器系 (4 名) であったが、これは以前に有機染料に曝露され  
 4 た労働者によるがんと考えられたため、有機染料曝露を受けたことのある労働  
 5 者を除くと、呼吸器系のがんによる死亡は 1 名 (期待死亡数 2.4 名)、消化器系  
 6 のがんによる死亡は 2 名 (期待死亡数 1.6 名 (SMR124 (95% CI : 15~452)))  
 7 であった。動物実験で確認された、中枢神経系、甲状腺、その他の内分泌腺及  
 8 び中皮腫でのがんは認められなかった。著者らはアクリルアミド曝露と総死亡  
 9 率、全ての悪性新生物、又はいずれの特定のがんとの間に関連があるという裏  
 10 付けはできないとしている (Sobel et al. 1986)。 (JECFA 2011b、2006a、EPA  
 11 2010、ATSDR 2012、IARC 1994、EFSA Draft 2014)

12

	判定	コメント
圓藤先生	○	Dose あり。集団が小さい。
川村先生	△	気中濃度は有用だが、転帰発生数が少なく、検出力が弱い。 喫煙情報なし。
祖父江先生	○	作業環境濃度×従事年数で個人曝露量を推定。

13

14

15 Sobel ら (1986) の追跡調査として、1955~2001 年まで 10 年未満~30 年以  
 16 上従事していた労働者 696 名 (男性 655 名、女性 41 名) に対する研究が行わ  
 17 れた。作業領域でのアクリルアミド濃度は、1958~1970 年は 0.25 mg/m<sup>3</sup>、1970  
 18 ~1989 年は 0.05 mg/m<sup>3</sup> であり、全コホートの平均累積曝露量は 4.6 mg/m<sup>3</sup>-月、  
 19 平均曝露期間は 42 ヶ月であった。2001 年までに 141 名が死亡したが、期待死  
 20 亡数 (172.1 名) より少なかった。悪性新生物による死亡数も期待死亡数より少  
 21 なかった (SMR 94.8 (95%CI : 68.6~127.7))。膵臓癌による死亡数は 5 名で  
 22 あり、期待死亡数 (2.3 名) より多かったが (SMR 222.2 (95%CI : 72.1~518.5))、  
 23 そのうち 3 名は低曝露群 (1 mg/m<sup>3</sup>-月以下) であり、アクリルアミド曝露濃度  
 24 との用量反応関係はみられなかった。糖尿病の SMR は 288.7 (95%CI : 138.4  
 25 ~531.0) と有意に高く、これは高濃度群において顕著であり、同一事業場内の  
 26 作業者をコントロールとして比較しても RR5.01 (95%CI : 2.77~9.03) と有意  
 27 に高かったが、喫煙、食事、肥満および低運動量などの交絡因子についての調  
 28 整は不可能だった。著者らは、アクリルアミド曝露とがんによる死亡率又は他  
 29 の疾患による死亡率リスクは増加しないとしている (Swaen et al. 2007)。  
 30 (JECFA 2011b、EPA 2010、ATSDR 2012、EFSA Draft 2014)

31

	判定	コメント
圓藤先生	○	Dose あり。膀胱癌 SMR の有意ではない上昇、糖尿病 SMR の有意な上昇有り。
川村先生	△	気中濃度で評価。転帰発生数も比較的多いが、喫煙情報なし。
祖父江先生	○	作業環境濃度×従事年数で個人曝露量を推定。

1

2

3 **b. 米国及びオランダコホート研究**

4 1925～1973 年までアクリルアミドのモノマー及びポリマー生産に従事した  
 5 米国の 3 地域及びオランダの工場の男性労働者 (8,854 名中 2,293 名がアクリル  
 6 アミド曝露 (累積曝露濃度 0.001 mg/m<sup>3</sup>-年以上)) の死亡率が 1983 年まで調査  
 7 された。喫煙歴についても全体の約 35% (2,992 名) を調査し、そのうち 2,285  
 8 名が喫煙者であった。

9 アクリルアミドに曝露した作業員において、膀胱がんが 8 例みられ SMR は  
 10 2.03 と上昇していたが有意とはされておらず、アクリルアミド曝露濃度の増加  
 11 による死亡リスクの増加傾向も有意ではなかった (SMR0.90 (<0.001 mg/m<sup>3</sup>-  
 12 年)、1.43 (0.001～0.03 mg/m<sup>3</sup>-年)、1.11 (0.03～0.30 mg/m<sup>3</sup>-年)、1.32 (>0.30  
 13 mg/m<sup>3</sup>-年))。全ての死因による死亡率は期待死亡数よりも減少しており  
 14 (SMR0.81 (P<0.05))、すべての死因又は特定の死因による死亡率の有意な増  
 15 加はみられず、アクリルアミドがヒトにおける発がん性物質であることの裏付  
 16 けはできないとしている (Collins et al. 1989)。(JECFA 2011b、EPA 2010、  
 17 ATSDR 2012、IARC 1994、EFSA Draft 2014)

18

	判定	コメント
圓藤先生	○	Dose あり。膀胱癌 SMR の有意ではない上昇あり。
川村先生	○	気中濃度で評価。転帰発生数も比較的多い。曝露量で 2 区分。喫煙も補正。
祖父江先生	○	作業環境濃度×従事年数で個人曝露量を推定。

19

20

21 Collins ら (1989) の追跡調査として、1925～2002 年までの米国の 3 工場の  
 22 労働者 8,508 名、及び 1965～2004 年までのオランダの 1 工場の労働者 344 名  
 23 における死亡率調査が行なわれた。死因分類は、疾病及び関連保健問題の国際  
 24 統計分類 (ICD) -8 で行われた。労働期間は 1 年未満～20 年以上であり、米国  
 25 の労働者の約半分及びオランダの労働者の 1/4 は従事した期間が 1 年未満であ

1 った。米国 Warners 工場は、1985 年にアクリルアミド製造を止めている。

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

7  
8 Marsh ら (1999) の調査 (Collins ら (1989) の追跡調査) では 0.30 mg/m<sup>3</sup>-  
9 年以上の曝露群に膀胱癌による死亡リスクが増加した (SMR2.26 (95% CI : 1.03  
10 ~4.29)) と報告されたが、相対リスク (RR) 回帰モデルでアクリルアミドへの  
11 初期曝露以降の経過時間に合わせて調整すると、一貫した曝露量との用量反応  
12 関係はみられず (Marsh et al. 1999 (JECFA 2011b, 2006a, EPA 2010, EFSA  
13 Draft 2014))、しかし、曝露の分類を 4 群から 3 群にすると、膀胱癌の SMR は  
14 曝露濃度に比例した増加となった (Shurtz et al. 2001)。

15  
16 Marsh ら (2007) の調査では、1950~2002 年におけるアクリルアミド曝露  
17 者の膀胱癌の SMR は 1.41 (95%CI : 0.81~2.29) と有意な上昇ではなく、喫  
18 煙歴で調整した累積曝露の RR (Risk Ratio) も 1.00 (<0.001 mg/m<sup>3</sup>-年)、2.08  
19 (0.001~0.03 mg/m<sup>3</sup>-年)、1.12 (0.03~0.30 mg/m<sup>3</sup>-年)、2.05 (>0.30 mg/m<sup>3</sup>-  
20 年) となり、有意な用量反応関係は得られなかった。米国では、呼吸器系のが  
21 んの中で肺癌による死亡率増加がみられたが (SMR1.18 (95% CI : 1.08~1.30))、  
22 非曝露群の死亡率にのみ有意な上昇がみられた (SMR1.16 (95% CI : 1.04~  
23 1.29))。その他のがんによる有意な死亡率の増加はみられなかった。著者らは  
24 アクリルアミド曝露とがんによる死亡リスクの上昇には関連がないと結論した  
25 (Marsh et al. 2007)。(JECFA 2011b, EPA 2010, ATSDR 2012, EFSA Draft  
26 2014)

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

30

	判定	コメント
圓藤先生	○	Dose あり。膀胱癌 SMR の有意な上昇 (1999) と有意ではない上昇 (2007)。
川村先生	△	気中濃度で評価。転帰発生数が少ない、喫煙情報がないなどが問題。
祖父江先生	○	作業環境濃度×従事年数で個人曝露量を推定。

1  
2  
3 <総説>

4 Pelucchi ら (2011b) は、職業曝露の影響として上述の Swaen ら (2007) 及  
5 び Marsh ら (2007) の調査試験を用いてメタアナリシスを行っている。著者ら  
6 はこれら 2 つの試験調査は交絡因子の調整が不十分であるとしており、労働者  
7 のアクリルアミド曝露が膀胱癌及び腎臓癌による死亡を増加させることは確認  
8 できなかったとしている (Pelucchi et al. 2011b)。 (ATSDR 2012、EFSA Draft  
9 2014)

10  
11  
12 (2-3) 慢性毒性及び発がん性経口曝露 (一般集団における疫学研究)

13 ①経口曝露がん

14 a. オランダコホート研究 (NLCS)

15 オランダのコホート研究 (NLCS : The Netherlands Cohort Study) におい  
16 て、アクリルアミド摂取とがんのリスク増加との関連を調査するコホート  
17 研究 (NLCS : The Netherlands Cohort Study) が行われた。登録簿に記載さ  
18 れた 62,573 名の閉経後の女性 (55~69 歳) からケースコホート研究のために  
19 2,589 名のサブコホートが無作為に選択した。11.3 年の追跡期間中に確認された  
20 221 名の子宮内膜癌、195 名の卵巣癌及び 1,350 名の乳癌患者に対を転帰として  
21 解析を行った。サブコホート及びがん発症者に対して解析した 150 項目の食物  
22 摂取頻度調査 (FFQ : Food Frequency Questionnaire) の結果及びオランダの  
23 食品データベースから、アクリルアミドの平均摂取量は 21.0 µg/日 (0.32 µg/kg/  
24 日) と推定された。アクリルアミド摂取量により五分位群に分けて Cox 回帰に  
25 による解析を行ったところ、第 1 五分位 (中央値 9.5 µg/日) に対する第 5 五分位  
26 (中央値 36.8 µg/日) のハザード比 (HR) は、卵巣癌で 1.78 (95%CI : 1.10~  
27 2.88、 $P_{\text{trend}}=0.02$ ) であった。また、非喫煙者のみで同様に解析した HR は、子  
28 宮内膜癌で 1.99 (95%CI : 1.12~3.52、 $P_{\text{trend}}=0.03$ ) 及び卵巣癌で 2.22 (95%CI :  
29 1.20~4.08、 $P_{\text{trend}}=0.01$ ) であった。乳癌にリスク増加はみられなかった  
30 (Hogervorst et al. 2007)。 (JECFA 2011b、EFSA 2008、EPA 2010、ATSDR  
31 2012、EFSA Draft 2014)

32  
33 別表 a-1

	判定	コメント
圓藤先生	○	交絡因子の調整有り。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQ による摂取量把握に限界。

祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定している。相対的順位づけは可能だが、絶対量推定は難しい。
-------	---	--

1  
2  
3 上述の Hogervorst ら (2007) と同じ集団を対象に、13.3 年の追跡期間中に  
4 確認された 2,225 名の乳癌患者を転帰として、エストロゲン受容体 (ER) 及び  
5 プロゲステロン受容体 (PR) が陽性か陰性かを分けて解析を行った。アクリル  
6 アミド摂取量による第 1 五分位 (中央値 9.5 µg/日) に対する第 5 五分位 (中央  
7 値 36.8 µg/日) の HR から、全体の乳癌ではリスク増加はみられなかったが、閉  
8 経後の非喫煙女性について、ER 陽性の HR は 1.31 (95%CI : 0.87~1.97、  
9 P<sub>trend</sub>=0.26、PR 陽性では 1.47 (95%CI : 0.86~2.51、P<sub>trend</sub>=0.14 及び ER/PR  
10 陽性では 1.43 (95%CI : 0.83~2.46、P<sub>trend</sub>=0.16 と有意でないリスク増加がみ  
11 られた (Pedersen et al. 2010)。 (BfR 2011、EFSA Draft 2014)

12  
13 別表 a-2

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQ による摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定。

14  
15 NLCS では、上述の Hogervorst ら (2007) の調査とともに 120,852 名 (男  
16 性 58,279 名、女性 62,573 名) (55~69 歳) に対して同様の調査を行って様々  
17 ながんと関連を調査している (Hogervorst et al. 2008a、2008b、2009a、2009b、  
18 Schouten et al. 2009)。サブコホートとして 5,000 名を無作為に選択し、150 項  
19 目の FFQ の結果及びオランダの食品データベースから、アクリルアミドの平均  
20 摂取量は 21.0~22.6 µg/日 (0.29~0.32 µg/kg/日) と推定された。

21  
22 13.3 年の追跡期間中に確認された 339 名の腎細胞癌、1,210 名の膀胱癌及び  
23 2,246 名の前立腺癌を転帰と患者に対して解析を行った。アクリルアミド摂取量  
24 による第 1 五分位 (平均 9.5 µg/日) に対する第 5 五分位 (平均 40.8 µg/日) の  
25 HR から、膀胱癌及び前立腺癌のリスク増加はみられなかったが、腎細胞癌には  
26 みられた (HR1.59 (95%CI : 1.09~2.30、P<sub>trend</sub>=0.04))。しかし、非喫煙者の  
27 みで解析すると腎細胞癌のリスク増加は有意ではなくなった (HR1.51  
28 (95%CI:0.73~3.10、P<sub>trend</sub>=0.68)) (Hogervorst et al. 2008a)。 (JECFA 2011b、  
29 EPA 2010、EFSA 2008、ATSDR 2012、EFSA Draft 2014)

## 1 別表 a-3

	判定	コメント
圓藤先生	○	
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定。

2

3

4 また、2,190名の結腸直腸癌 (colorectal)、563名の胃癌、349名の膵臓癌及  
 5 び 216名の食道癌が確認されたが、患者に対して解析を行ったところ、アクリ  
 6 ルアミド摂取による結腸直腸癌 (結腸癌及び直腸癌を分けて解析した結果も含  
 7 めて)、胃癌 (噴門部とその他を分けて解析した結果も含めて)、膵臓癌及び食  
 8 道癌のリスク増加はみられず、非喫煙者でも同様であった (Hogervorst et al.  
 9 2008b)。 (JECFA 2011b、EPA 2010、ATSDR 2012、EFSA Draft 2014)

10

## 11 別表 a-4

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定。

12

13

14 さらに、1,895名の肺癌を転帰と患者に対して解析を行ったところ、アクリル  
 15 アミド摂取量による第1五分位 (中央値男性 10.8 及び女性 9.5 µg/日) に対する  
 16 第5五分位 (中央値男性 37.6 及び女性 36.8 µg/日) のHRから、男性には肺癌  
 17 のリスク増加はみられなかった。一方で、女性ではHRが0.45 (95%CI : 0.27  
 18 ~0.76、 $P_{\text{trend}}=0.01$ ) であった。また、女性における肺の腺癌について、第1  
 19 三分位 (中央値 11.4 µg/日) に対する第3三分位 (中央値 32.1 µg/日) のHRは  
 20 0.40 (95%CI : 0.21~0.78、 $P_{\text{trend}}=0.01$ ) であった。非喫煙者にリスク増加は  
 21 みられなかった (Hogervorst et al. 2009a、EFSA Draft 2014)。 (JECFA 2011b、  
 22 ATSDR 2012、BfR 2011)

23

## 24 別表 a-5

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定。

1  
2  
3 16.3年の追跡期間中に、原発性脳腫瘍（primary brain cancer）が259名に  
4 確認され、180名は星状芽細胞腫であり158名は重症であった。どの脳腫瘍と  
5 もアクリルアミド摂取量によるリスク増加はみられず、非喫煙者でも同様あ  
6 った（Hogervorst et al. 2009b）。（JECFA 2011b、ATSDR 2012、BfR 2011、EFSA  
7 Draft 2014）

8  
9 別表 a-6

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生		FFQから個人摂取量を推定。

10  
11  
12 Hogervorst ら（2009b）と同様に、16.3年の追跡期間中に確認された、357  
13 名の頭頸部癌、101名の口腔癌、83名の中咽頭及び下咽頭癌、180名の喉頭癌  
14 及び66名の甲状腺癌が確認されたが患者に対して解析を行ったところ、アクリ  
15 ルアミド摂取量による頭頸部癌、口腔癌、中咽頭及び下咽頭癌、喉頭癌及び甲  
16 状腺癌のリスク増加はみられなかった。非喫煙女性での口腔癌のアクリルアミ  
17 ド摂取量10 µg/日増加当たりのHRは1.28 (95%CI: 1.01~1.62)であったが、  
18 症例数が21名と少なかった（Schouten et al. 2009）。（JECFA 2011b、ATSDR  
19 2012、BfR 2011、EFSA Draft 2014）

20  
21 別表 a-7

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究としておおむね妥当（転帰発生数がやや少ない）。FFQによる摂取量把握に限界あり。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定。

22  
23  
24 また、16.3年の追跡期間中に1,233名の細胞診または組織診で診断された悪  
25 性リンパ腫が確認され、そのうち323名が多発性骨髄腫、89名が濾胞性リンパ  
26 腫であった。それぞれの悪性リンパ腫を転帰として解析を行ったところ、アク  
27 リルアミド摂取量による第1五分位（摂取量不明）に対する第5五分位（摂取

量不明)の全ての男性の多発性骨髄腫の HR は 1.54 (95%CI : 0.92~2.58、  
 $P_{\text{trend}}=0.02$ ) であり、trend のみ有意な増加がみられた。また、アクリルアミド  
 摂取量 10  $\mu\text{g}/\text{日}$ 増加当たりの HR は、全ての男性の多発性骨髄腫で 1.14  
 (95%CI : 1.01~1.27)、濾胞性リンパ腫で 1.28 (95%CI : 1.03~1.61) であり、  
 非喫煙男性では多発性骨髄腫の HR が 1.98 (95%CI : 1.38~2.85) となった。  
 女性では有意なリスク増加はみられなかった (Bongers et al. 2012)。 (EFSA  
 Draft 2014)

別表 a-8

	判定	コメント
圓藤先生	○	陰膳法との良い相関がある FFQ で有用
川村先生	○	コホート研究としておおむね妥当。FFQ による摂取量把握に限界あり。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定。

また、7.3 年の追跡期間中に確認された 733 名の結腸直腸癌(CRC)患者の  
 $KRAS$  (Kirsten-ras) 遺伝子及び  $APC$  (adenomatous polyposis coli) 遺伝子の  
 突然変異が調査された。アクリルアミド摂取量による第 1 四分位 (中央値男  
 性 11.7  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性 10.2 $\mu\text{g}/\text{日}$ ) に対する第 4 四分位 (中央値男性 35.8  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、  
 女性 35.0  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) の HR から、 $KRAS$  の突然変異がみられた男性で結腸直腸癌  
 のリスクが増加し (HR2.12 (95%CI : 1.16~3.87、 $P_{\text{trend}}=0.01$ ))、そのうち非  
 喫煙者のみでは HR が 2.78 (95%CI : 1.37~5.67、 $P_{\text{trend}}=0.007$ ) であった。 $APC$   
 の突然変異がみられた男性にはリスク増加はみられなかった。男性全体として  
 はアクリルアミド摂取と CRC のリスクは関連しなかったが、 $KRAS$  及び/又は  
 $APC$  変異を有する腫瘍とは有意に正の相関があった (HR1.58 (95%CI : 1.00  
 ~2.51、 $P_{\text{trend}}=0.04$ ))。一方、 $APC$  の突然変異がみられた女性のリスクは減少  
 した (HR0.47 (95%CI : 0.23~0.94、 $P_{\text{trend}}=0.02$ ))。 $KRAS$  及び/又は  $APC$  の  
 突然変異がみられた女性に trend のみ有意なリスク減少がみられ (HR0.60  
 (95%CI : 0.34~1.05、 $P_{\text{trend}}=0.04$ ))、そのうち非喫煙者のみでは HR が 0.42  
 (95%CI : 0.20~0.88、 $P_{\text{trend}}=0.006$ ) であった (Hogervorst et al. 2014)。 (EFSA  
 Draft 2014)

別表 a-9

	判定	コメント
圓藤先生	△	男女で逆の相関なので、他の要因の関与が疑われる

川村先生	○	大腸がん関連遺伝子の変異を転帰にした研究。男女で所見が反対方向を向いている。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定。Endpoint を細分化。

1  
2  
3 **b. スウェーデンマンモグラフィコホート研究 (SMC)**

4 スウェーデンのコホート研究 (SMC : The Swedish Mammography Cohort)  
5 に参加した 66,651 名の女性 (1914~1948 年生まれ、開始当時の平均年齢 54  
6 歳) に対して結腸直腸癌との関連が調査された。67 項目の FFQ の結果及びス  
7 ウェーデン国立食品局 (NFA) の食品データベースから、アクリルアミドの摂  
8 取量は 0~307.6 µg/日 (平均 24.6 µg/日 (0.38 µg/kg/日)) と推定された。1987  
9 ~1990 年までの開始から 2003 年までの追跡期間中に、61,467 名 (823,072 人-  
10 年) から 504 名の結腸癌及び 237 名の直腸癌が確認されたが、アクリルアミド  
11 摂取量による結腸直腸癌のリスク増加はみられなかった。アクリルアミド含有  
12 量の多い食品と結腸直腸癌との解析においても同様であった (Mucci et al.  
13 2006)。 (JECFA 2011b、EPA 2010、EFSA 2008、ATSDR 2012、EFSA Draft  
14 2014)

15  
16 別表 b-1

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQ による摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定している。相対的順位づけは可能だが、絶対量推定は難しい。

17  
18  
19 Larsson らは上述の Mucci ら (2006) と同じコホートを対象に、ホルモンに  
20 関連したがんである子宮内膜癌 (Larsson et al. 2009b)、乳癌 (Larsson et al.  
21 2009d)、卵巣上皮癌 (Larsson et al. 2009e) について追跡調査を行っている。  
22 FFQ は 1987~1990 年に 67 品目と 1997 年に 96 品目の 2 回実施している。

23  
24 17.7 年の追跡期間中に、61,226 名 (1,080,747 人-年) から 687 名の子宮内膜  
25 癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による第 1 四分位 (19.9 µg/日未満)  
26 に対する第 4 四分位 (28.9 µg/日以上) の罹患率比 (RR : Rate Ratios) からは、  
27 子宮内膜癌のリスク増加はみられなかった。1998~2007 年のサブ解析における  
28 喫煙者及び非喫煙者のいずれにおいても、リスク増加はみられなかった

1 (Larsson et al. 2009b)。(JECFA 2011b、EPA 2010、ATSDR 2012、BfR 2011、  
2 EFSA Draft 2014)

3  
4 別表 b-2

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定。

5  
6  
7 17.4年の追跡期間中に、61,433名(1,071,164人-年)から2,952名の浸潤性  
8 乳癌が確認されたが、ER及びPRが陽性か陰性かにかかわらず、アクリルアミ  
9 ド摂取量による浸潤性乳癌のリスク増加はみられなかった。非喫煙者でも同様  
10 であった(Larsson et al. 2009d)。(JECFA 2011b、EPA 2010、ATSDR 2012、  
11 BfR 2011、EFSA Draft 2014)

12  
13 別表 b-3

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定。

14  
15  
16 17.5年の追跡期間中に、61,057名(1,069,268人-年)から368名の浸潤性上  
17 皮性卵巣癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による第1四分位(19.9 µg/  
18 日未満)に対する第4四分位(28.9 µg/日以上)の罹患率比(RR)から、浸潤  
19 性上皮性卵巣癌のリスク増加はみられなかった(Larsson et al. 2009e)。  
20 (JECFA 2011b、EPA 2010、ATSDR 2012、BfR 2011、EFSA Draft 2014)

21  
22 別表 b-4

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定。

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

2 スウェーデンでのコホート研究 (SWLHC : Swedish Women's Lifestyle and  
3 Health Cohort) において乳癌との関連が調査された。FFQ (コーヒー等アクリ  
4 ルアミドが多い食品 9 品目) の結果及びスウェーデン NFA の食品データベース  
5 から、アクリルアミドの平均摂取量は 25.9 µg/日と推定された。43,404 名 (開  
6 始当時の平均年齢 39 歳) に対して 1991 年~2002 年まで追跡調査を行ったところ  
7 (490,000 人-年)、667 名の乳癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による  
8 乳癌のリスク増加はみられなかった。(Mucci et al. 2005)。(JECFA 2011b、  
9 EPA 2010、EFSA 2008、ATSDR 2012、EFSA Draft 2014)

11 別表 c

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQ による摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定している。相対的順位づけは可能だが、絶対量推定は難しい。

14 d. 英国での女性に対するコホート研究 (UKWCS)

15 英国では、コホート研究 (UKWCS : UK Women's Cohort Study) において  
16 乳癌との関連が調査された。217 項目の FFQ の結果及び EU の食品データベー  
17 スから、アクリルアミド摂取量は 0~150 µg/日 (中央値 15 µg/日 (0.23 µg/kg/  
18 日)) と推定された。11 年間の追跡期間中に、33,731 名 (開始当時 35~69 歳)  
19 から 1,084 名の乳癌が確認されたが、アクリルアミド摂取と乳癌との明白な関  
20 連はみられなかった。しかし、閉経前の乳癌については、第 1 五分位 (平均 6 µg/  
21 日) に対する第 5 五分位 (平均 32 µg/日) の HR は 1.47 (95%CI : 0.96~2.27)  
22 であり、アクリルアミド摂取量 10 µg/日増加当たりの HR は 1.18 (95%CI : 1.05  
23 ~1.34、P<sub>trend</sub>=0.008) であることから、アクリルアミド摂取との弱い関連が示  
24 唆された (Burley et al. 2010)。(BfR 2011、EFSA Draft 2014)

26 別表 d

	判定	コメント
圓藤先生	○	
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQ による摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定している。相対的順位づけは可能だが、絶対量推定は難しい。

1  
2  
3 e. 米国看護師に対する健康調査 (NHS-II、NHS)

4 米国では、看護師に対しての健康調査(NHS-II : Nurses' Health Study II)  
5 において、閉経前の女性の乳癌との関連が調査された。FFQ 調査は 1991、1995、  
6 1999、2003 年に実施され、130 項目の結果及び FDA の食品データベースから、  
7 アクリルアミドの摂取量は 10.8~37.8 µg/日(中央値 20.2 µg/日)と推定された。  
8 90,628 名(開始当時 26~46 歳)の閉経前の女性に対して 14 年間(1991~2005  
9 年)の追跡調査を行ったところ(945,764 人-年)、1,179 名の浸潤性乳癌が確認  
10 された。アクリルアミド摂取による閉経前の女性の乳癌のリスク増加は、ER 及  
11 び PR が陽性か陰性かを分けて解析した結果も含めてみられなかった。喫煙によ  
12 る影響、アクリルアミド含有量の多い食品との解析においても同様であった  
13 (Wilson et al. 2009b)。(JECFA 2011b、EPA 2010、ATSDR 2012、BfR 2011、  
14 EFSA Draft 2014)

15  
16 別表 e-1

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQ による摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定している。相対的順位づけは可能だが、絶対量推定は難しい。

17  
18  
19 また、Wilson ら(2009b)より以前に開始された米国での看護師 121,700 名  
20 (1976 年当時 30~55 歳)に対しての健康調査(NHS: Nurses' Health Study)  
21 において、乳癌、子宮内膜癌及び卵巣癌との関連が調査された。FFQ 調査は 1980、  
22 1984、1986、1990、1994、1998、2002 年に実施され、116 項目の結果及び FDA  
23 の食品データベースから、アクリルアミド摂取量の中央値は 15.7 µg/日と推定さ  
24 れた。26 年間(1980~2006 年)の追跡期間中に、88,672 名から 6,301 名の浸  
25 潤性乳癌、69,019 名から 484 名の浸潤性子宮内膜癌、80,011 名から 416 名の上  
26 皮性卵巣癌が確認された。アクリルアミド摂取量による第 1 五分位(中央値 8.7  
27 µg/日)に対する第 5 五分位(中央値 25.1 µg/日)の相対リスク(RR : Relative  
28 risk)から、乳癌では ER 及び PR が陽性か陰性かを分けて解析した結果も含め  
29 てリスク増加はみられなかった。子宮内膜癌ではリスク増加がみられ(RR1.41  
30 (95%CI : 1.01~1.97、P<sub>trend</sub>=0.03))、非喫煙者においては trend のみ有意であ  
31 った(RR1.43 (95%CI : 0.90~2.28、P<sub>trend</sub>=0.04))。BMI (body mass index)

1 が 25 kg/m<sup>2</sup> 以下の女性に子宮内膜癌 (RR2.51 (95%CI : 1.32~4.77、  
 2 P<sub>trend</sub>=0.004)) 及び卵巣癌 (RR1.84 (95%CI : 1.14~2.97、P<sub>trend</sub>=0.01)) のリ  
 3 スク増加がみられた。また、漿液性卵巣癌 (RR1.58 (95%CI : 0.99~2.52、  
 4 P<sub>trend</sub>=0.04)) 及び漿液性及び浸潤性 (serous invasive tumors) 卵巣癌 (RR1.67  
 5 (95%CI : 0.99~2.81、P<sub>trend</sub>=0.04)) は trend のみ有意であった。閉経期の女  
 6 性にはリスク増加はみられなかった (Wilson et al. 2010)。 (ATSDR 2012、BfR  
 7 2011、EFSA Draft 2014)

8  
 9 別表 e-2

	判定	コメント
圓藤先生	○	乳癌ネガ、子宮内膜がん&卵巣がんポジ。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定。

10  
 11  
 12 また、NHS 及び NHS-II において、アクリルアミド及びグリシドアミドのヘ  
 13 モグロビン付加体と卵巣癌との関連が調査された。NHS では 2010 年までに、  
 14 NHS-II では 2009 年までに卵巣癌が確認された 263 名に対して、年齢、ホルモ  
 15 ン剤の使用歴等をマッチさせた対照群 515 名を対象に解析を行った。AA-Hb 及  
 16 び GA-Hb 濃度で 3 群に分けて解析した結果、非喫煙者及び腫瘍が漿液性か非漿  
 17 液性かを分けて解析した結果を含めて、リスク増加はみられなかった (Xie et al.  
 18 2013)。(EFSA Draft 2014)

19 NHS-II において、無作為抽出した 296 名の非喫煙女性における FFQ と AA  
 20 及び GA のヘモグロビン付加体総量との相関は 0.34 であった。また、付加体測  
 21 定の再現性について、45 名における 1-3 年後の測定の相関は 0.77 であった  
 22 (Wilson et al. 2009c)。(EFSA Draft 2014)

23  
 24 別表 e-3

	判定	コメント
圓藤先生	○	Hb-AA は 1 回測定でも可なので、ネガデータとして有用
川村先生	○	付加体で客観的な曝露量測定を行っている。ただし、一時 点の測定。
祖父江先生	○	個人曝露量を AA-Hb で推定。Negative data。

25  
 26  
 27 また、NHS 及び NHS-II において、687 名の閉経後女性及び 1,300 名の閉経

1 前女性を対象に、アクリルアミド摂取と性ホルモン及び性ホルモン結合グロブ  
 2 リン (SHBG) との関連が横断研究によって調査された。閉経前の適正体重  
 3 (BMI25 kg/m<sup>2</sup>未満) の女性において、アクリルアミド摂取量とエストラジオ  
 4 ール及び遊離エストラジオールの黄体中濃度に正の関連がみられたが  
 5 (Ptrend=0.02 及び 0.03)、過体重 (BMI25 kg/m<sup>2</sup>以上) の女性においては関  
 6 連はみられなかった。閉経後の適正体重の女性において、エストロン、遊離エ  
 7 ストラジオール及びプロラクチン濃度に負の関連がみられ (Ptrend=0.02、0.04  
 8 及び 0.01)、過体重の女性において、テストステロン及びアンドロステジオン  
 9 濃度に正の関連がみられた (Ptrend=0.03 及び 0.002) (Hogervorst et al. 2013)。  
 10 (EFSA Draft 2014)

	判定	コメント
圓藤先生	△	横断研究でネガデータ
川村先生	×	転帰が代理指標。
祖父江先生	○	AA-Hb と性ホルモンとの関連を検討。

#### 14 f. スウェーデン男性のに対するコホート研究 (CSM)

15 Larsson らはスウェーデンの男性 (1918~1952 年生まれ) を対象として 1997  
 16 年に立ち上げた一般集団ベース前向きコホート研究 (CSM : The Cohort of  
 17 Swedish Men) において前立腺癌 (Larsson et al. 2009a) 及び結腸直腸癌  
 18 (Larsson et al. 2009c) との関連が調査された。96 項目の FFQ の結果及びス  
 19 ウェーデン NFA の食品データベースから、アクリルアミドの平均摂取量は 36.1  
 20 ±9.6 µg/日と推定された。

22 9.1 年の追跡期間中に、45,306 名 (412,788 人-年) から 2,696 名の前立腺癌  
 23 が確認されたが、アクリルアミド摂取量による第 1 五分位 (28.3 µg/日未満) に  
 24 対する第 5 五分位 (43.4 µg/日以上) の相対リスク (RR) から、限局性及び進  
 25 行性前立腺癌に分けて解析した結果も含めて、前立腺癌のリスク増加はみられ  
 26 なかった。非喫煙者の進行性前立腺癌では RR が低下したが、有意ではなかつ  
 27 た (RR0.75 (95%CI: 0.51~1.10、Ptrend=0.15)) (Larsson et al. 2009a)。 (JECFA  
 28 2011b、EPA 2010、ATSDR 2012、BfR 2011、EFSA Draft 2014)

#### 30 別表 f-1

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。

川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定している。相対的順位づけは可能だが、絶対量推定は難しい。

9.3年の追跡期間中に、45,306名(421,000人・年)から676名の結腸直腸癌が確認されたが、結腸癌、近位結腸癌、遠位結腸癌、直腸癌に分けて多変量モデルで解析した結果も含めて、アクリルアミド摂取による結腸直腸癌のリスク増加はみられなかった(Larsson et al. 2009c)。(EPA 2010、ATSDR 2012、BfR 2011、EFSA Draft 2014)

別表 f-2

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要、喫煙影響なし。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定。

g. 米国医療従事者に対する健康調査 (HPFS)

米国での健康調査 (HPFS : Health Professionals' Follow-up Study) では 47,896名(1986年当時40~75歳)に対して前立腺癌との関連が調査された。130項目以上のFFQの結果及びFDAの食品データベースから、アクリルアミドの摂取量は10.5~40.1 µg/日(中央値21 µg/日)と推定された。20年間(1986~2006年)の追跡期間中に、5,025名の前立腺癌が確認され、642名が致死性であった。アクリルアミド摂取量による第1五分位(平均10.5 µg/日)に対する第5五分位(平均40.1 µg/日)の多変量調整相対リスク(RR)は1.02(95%CI: 0.92~1.13、P<sub>trend</sub>=0.90)であり、アクリルアミド摂取量による前立腺癌のリスク増加はがんの進行度及び潜伏期間を分けて解析した結果も含めてみられなかった(Wilson et al. 2012)。(引用している国際機関なし)(EFSA Draft 2014)

別表 g

	判定	コメント
圓藤先生	○	ネガデータとして必要。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定している。相対的順位づけは可能だが、絶対量推定は難しい。

1  
2  
3 h. 欧州コホート研究 (EPIC)

4 欧州 10 国における癌及び栄養コホート研究 (EPIC : the European  
5 Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) に 1992~1998 年に参  
6 加した 477,308 名 (35~75 歳) に対して膵臓癌との関連が調査された。アクリ  
7 ルアミドの摂取量は、質問票の結果と欧州のデータベースから推定し、平均値  
8 は 26.22 $\mu$ g/日 (0.38 $\mu$ g/kg/日)、10~90 パーセンタイル値は 10.25~45.89  $\mu$ g/  
9 日 (0.15~0.66  $\mu$ g/kg/日) であった。11 年の追跡期間中に 865 名の膵外分泌部  
10 腺管癌 (ductal adenocarcinoma of the exocrine pancreatic cancer) が確認され  
11 たが、アクリルアミド摂取量による膵臓癌のリスク増加はみられなかった。喫  
12 煙歴及び BMI によって分けて解析した結果においても同様であった。一方で、  
13 BMI30 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満の人では、アクリルアミド 10  $\mu$ g/日増加当たりの HR  
14 は 0.73 (95%CI : 0.61~0.88) であった (Obón-Santacana et al. 2013)。(EFSA  
15 Draft 2014)

16  
17 別表 h-1

	判定	コメント
圓藤先生	○	24 時間思い出し法による膵がんのネガデータ
川村先生	○	対象者数が多いコホート研究。DQ (FFQ?) による限界も。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定している。

18  
19  
20 上述の Obón-Santacana ら (2013) と同じ集団に対して食道癌との関連が調  
21 査された。11 年の追跡期間中に 341 名の食道癌が確認され、176 名は食道扁平  
22 上皮癌、142 名は食道腺癌であった。アクリルアミド摂取量による第 1 四分位  
23 (0~15.6  $\mu$ g/日) に対して、第 2 四分位 (15.7~23.3  $\mu$ g/日) の HR は 1.75  
24 (95%CI : 1.12~2.74) であり、第 3 四分位 (23.4~34.1  $\mu$ g/日) の HR は 1.66  
25 (95%CI : 1.05~2.61) であったが、第 4 四分位群ではリスク増加はみられず、  
26 用量反応傾向はなかった。エネルギーで調整すると、食道癌のリスク増加はみ  
27 られなかった。また、非喫煙者、食道腺癌及び食道扁平上皮癌を分けて解析し  
28 た結果、リスク増加はみられなかった (Lujan-Barroso et al. 2014)。(EFSA  
29 Draft 2014)

30  
31 別表 h-2

	判定	コメント
--	----	------

圓藤先生	○	コホートによるネガティブデータ
川村先生	○	対象者数が多いコホート研究。DQ (FFQ?) による限界も。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定している。

1  
2  
3 EPIC の集団から無作為抽出した欧州 9 か国の 510 名を対象に AA-Hb 及び  
4 GA-Hb 濃度を測定した。AA-Hb 及び GA-Hb 濃度は居住国及び喫煙歴で異なり  
5 (P<0.0001)、中央値は喫煙者で 3~4 倍高かった。BMI が上昇すると AA-Hb  
6 濃度は減少し (P<0.003)、アルコール摂取量が増えると GA-Hb 濃度は減少し  
7 た (P<0.0001)。非喫煙者でも同様の結果であった。(Vesper et al. 2008)。  
8 (EFSA Draft 2014)

	判定	コメント
圓藤先生	×	食事との関係がないので不要
川村先生	△	付加体利用時の留意点を示す論文。直接評価に使うものではない。
祖父江先生	○	AA-Hb や GA-Hb の変動要因を検討。AA-Hb や GA-Hb を個人曝露量の推定に用いる場合に考慮すべき因子を提示。

10  
11  
12 **h<sub>i</sub>. αトコフェロール/βカロテンがん予防試験 (ATBC)**

13 フィンランドにおいて、αトコフェロール/βカロテンがん予防試験 (ATBC :  
14 Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study) に参加した男性  
15 から選択した喫煙男性 27,111 名 (50~69 歳、平均年齢 57.1 歳) に対して、が  
16 んとの関連が調査された。この試験研究は偽薬をコントロールとした二重盲検  
17 でαトコフェロールとβカロテンが喫煙男性の肺がん発症率を減少させるか  
18 という一次予防試験である。平均喫煙年数は 36 年であり、276 項目の FFQ の結  
19 果及びフィンランドの国立保健福祉研究所の食品データベースから、アクリル  
20 アミド摂取量の中央値は 36.8 μg/日と推定された。10.2 年の追跡期間中に、1,703  
21 名の肺癌、799 名の前立腺癌、365 名の尿路上皮癌、316 名の結腸直腸癌、224  
22 名の胃癌、192 名の膵臓癌、184 名の腎細胞癌及び 175 名のリンパ腫が確認さ  
23 れた。アクリルアミド摂取は肺がんリスクと正の相関があり、第 1 五分位 (中  
24 央値 21.9 μg/日) に対する第 5 五分位 (中央値 55.7 μg/日) の相対リスク (RR)  
25 は、年齢とサプリメントによる調整 (RR1.26 (95%CI: 1.09~1.47、P<sub>trend</sub>=0.02))

1 および多変量調整 (RR1.27<sup>1</sup> (95%CI : 1.08~1.49、P<sub>trend</sub>=0.02)) のいずれの  
 2 モデルも有意にリスクが増加していたが、その他のがんのリスクとは関連しな  
 3 かった (Hirvonen et al. 2010)。 (ATSDR 2012、EFSA Draft 2014)

4  
 5 別表 hi

	判定	コメント
圓藤先生	○	喫煙者の肺がんリスク有意に増加。
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQによる摂取量把握に限界。
祖父江先生	○	FFQから個人摂取量を推定している。相対的順位づけは可能だが、絶対量推定は難しい。

6  
 7  
 8 j. ヘモグロビン付加体を指標としたデンマークコホート及びコホート内症例対  
 9 照研究

10 デンマークでは、24,697名を対象にヘモグロビン付加体と閉経後の女性の乳  
 11 癌との関連が調査された。2000年末までの4.2年の追跡期間中に、434名の乳  
 12 癌が確認され、コホート内症例対照研究のために1人名の症例者に対照群1人  
 13 名として、年齢、閉経の時期、ホルモン補充療法の有無をマッチさせ、374組の  
 14 症例対照ペア(年齢中央値57歳)を対象にロジスティック回帰分析を行った。  
 15 また、ERが陽性か陰性かを分けて解析を行った。アクリルアミドのヘモグロビ  
 16 ン付加体(AA-Hb)及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体(GA-Hb)濃度  
 17 の中央値(5~95%)は症例群及び対照群で同等であり、症例群のAA-Hbで47  
 18 (20~209) pmol/g グロビン、GA-Hbで26(9~99) pmol/g グロビン、対  
 19 照群のAA-Hbで47(18~205) pmol/g グロビン、GA-Hbで28(9~99) pmol/g  
 20 グロビンであった。また、喫煙歴で分けると非喫煙者と比較して喫煙者では  
 21 AA-Hb及びGA-Hbの濃度がそれぞれ3.5及び2.8倍高かった。AA-Hb及び  
 22 GA-Hb濃度10倍増加当たりの乳癌罹患率比(IRR)は有意ではなかったが、  
 23 喫煙歴で調整すると、ER陽性のAA-Hb濃度10倍増加当たりのIRRは2.7  
 24 (95%CI : 1.1~6.6、P=0.03)に上昇した。GA-HbはAA-HbよりもER陽性  
 25 の乳癌リスクとの関連性は弱かった(Olesen et al. 2008)。 (JECFA 2011b、EPA  
 26 2010、EFSA 2008、ATSDR 2012、EFSA Draft 2014)

27  
 28 別表 j-1

<sup>1</sup>原著のP.4のResultsには「RR1.27 (95%CI : 1.08~1.49、Ptrend=0.02)」と記載されて  
 おり、P.10のTable 2には肺がんの多変量調整で「RR1.18 (95%CI : 1.01~1.38、  
 Ptrend=0.11)」と記載されている。Erratumは見当たらなかった。

	判定	コメント
圓藤先生	○	
川村先生	○	バイオマーカーを用いている。Nested case-control study だが incidence density sampling で incidence rate ratio 算出している。しかし、曝露量の全体を通して IRR を算定しており、閾値は設定できない。サブグループ解析の一部で陽性結果。
祖父江先生	○	生体指標を用いて摂取量評価をしている点で重要。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

~~上述の Olesen ら (2008) と同じコホートを対象に乳癌診断以前のアクリルアミド曝露と閉経後の女性の乳癌患者の致命 (生存) 率について Cox 比例ハザードモデルにより解析した。2000 年末までに確認された 434 名の乳癌患者から 420 名を追跡調査した。2008 年末までに 110 名が死亡し、80 名の主な死因が乳癌であった。AA-Hb 濃度 25 pmol/g グロビン増加当たりの乳癌による死亡の HR は ER 陽性のみで上昇した (1.31 (95%CI: 1.02~1.69))。非喫煙者において、GA-Hb 濃度 25 pmol/g グロビン増加当たりの乳癌による死亡の HR は 1.63 (95%CI: 1.06~2.51) であり、ER 陽性では 2.23 (95%CI: 1.38~3.61) に上昇した。喫煙者では、GA-Hb 濃度 25 pmol/g グロビン増加当たりの乳癌による死亡の HR が ER 陽性のみで上昇した (1.72 (95%CI: 1.07~2.76)) (いずれも P 値の記載なし) (Olsen et al. 2012)。(引用している国際機関なし)~~

別表 j-2

	判定	コメント
圓藤先生	×	
川村先生	△	死亡について追加したのみ。
祖父江先生	×	罹患ではなく、がん患者の予後因子としての解析。診断前の生体指標で個人曝露量を推定。

16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

k. スウェーデン人口ベースの症例対照研究

スウェーデンでの一般集団ベース症例対照研究では、1994~1997 年にスウェーデンに在住していた 80 歳以下の 189 名の食道腺癌、262 名の胃食道接合部の腺癌及び 167 名の食道扁平上皮癌患者と、国民から無作為抽出した性別及び年齢をマッチした 820 名の対照群について調査された。アクリルアミド摂取量は 63 項目の FFQ の結果及びスウェーデン NFA の食品データベースから推定した

1 が、対照群と比較してどの症例群でも平均摂取量は高かった。アクリルアミド  
 2 摂取量により四分位群に分けてロジスティック回帰による解析を行ったところ、  
 3 第1四分位（27.27 µg/日未満）に対する第4四分位（44.08 µg/日以上）のオッ  
 4 ズ比（OR : odds ratio）は、食道扁平上皮癌で 1.56（95%CI : 0.86~2.85、  
 5  $P_{trend}=0.02$ ）であり、用量反応関係がみられた（trend のみ有意）。また、過体  
 6 重又は肥満患者に制限した解析では全ての食道癌の OR が 1.88（95%CI : 1.06  
 7 ~3.34、 $P_{trend}=0.04$ ）と上昇した。非喫煙者に制限した解析では食道扁平上皮癌  
 8 で OR は 2.82（95%CI : 1.16~6.87、 $P_{trend}=0.01$ ）であった（Lin et al. 2011）。  
 9 （ATSDR 2012、EFSA Draft 2014）

11 別表 k

	判定	コメント
圓藤先生	○	食道がんのリスク有り。
川村先生	△	症例対照研究。曝露（20年前の食事）の思い出しに問題。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定。

14 m]. ヘモグロビン付加体を指標としたスウェーデン症例対照研究

15 スウェーデンの前立腺癌調査（CAPS : Cancer of the Prostate in Sweden  
 16 study）において、FFQ 及び AA-Hb と前立腺癌との関連を一般集団ベースの症  
 17 例対照研究により調査された。2001~2002年に前立腺癌と診断された 1,489名  
 18 及び 1,111名の対照群について FFQ を行い、AA-Hb は症例群 170名及び対照  
 19 群 161名に対して測定した。261項目の FFQ の結果及びスウェーデン NFA の  
 20 食品データベースから、アクリルアミドの平均摂取量は症例群で 43.8 µg/日、対  
 21 照群で 44.5 µg/日であった。平均 AA-Hb 濃度は症例群で 54.7 pmol/g グロビン、  
 22 対照群で 53.7 pmol/g グロビンであった。非喫煙者での FFQ によるアクリルア  
 23 ミド摂取量と AA-Hb 濃度の相関（partial Pearson correlation coefficients）は  
 24 0.25（95%CI : 0.14~0.35）であった。アクリルアミド摂取による前立腺癌のリ  
 25 スク増加は FFQ 及び AA-Hb どちらの指標からもみられなかった（Wilson et al.  
 26 2009a）。（JECFA 2011b、ATSDR 2012、BfR 2011、EFSA Draft 2014）

28 別表 m]

	判定	コメント
圓藤先生	○	FFQ と AA-Hb との相関もあり有用。
川村先生	△	新発症例を用いた症例対照研究。がん登録と FFQ 対象期間（直近1年）がほぼ同じ。

祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量推定に加え、一部の対象者について生体資料を同時に測定。動物実験から予想される RR は 1.015 ~1.05 と記述。
-------	---	---

4m. その他の FFQ を指標とした症例対照研究

イタリア及びスイスでの病院ベースの症例対照研究 (Pelucchi et al. 2003 (JECFA 2006a、EFSA 2008)、2004 (JECFA 2011b、2006a))、2つのスウェーデンでの一般集団ベースの症例対照研究 (Mucci et al. 2003、2004) (JECFA 2011b、2006a、EPA 2010、EFSA 2008、ATSDR 2012、EFSA Draft 2014) では、アクリルアミド摂取による口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、腎臓癌、腎細胞癌及び前立腺癌のリスク増加はみられなかったとしている。Pelucchi ら (2004) の研究の続報でも結果は変わらなかった (Pelucchi et al. 2006、2007)。(JECFA 2011b、EPA 2010、EFSA 2008、ATSDR 2012、EFSA Draft 2014)

Pelucchi ら (2011a) によるイタリアでの症例対照研究では、326 名 (34~80 歳) の膵臓癌と、同じ病院に非腫瘍性の病気及び怪我で入院しており、性別及び年齢をマッチした 652 名の対照群について調査された。アクリルアミド摂取量は 78 項目の FFQ の結果及びイタリアの食品データベースから推定し、平均値は症例群で 33.5 µg/日、対照群で 32.2 µg/日であった。アクリルアミド摂取量により五分位群に分けてロジスティック回帰による解析を行ったところ、第 1 五分位に対する第 5 五分位の OR は、1.49 (95%CI : 0.83~2.70、 $P_{trend}=0.21$ ) であり、有意なリスク増加はみられなかった (Pelucchi et al. 2011a)。(ATSDR 2012、EFSA Draft 2014)

	判定	コメント
圓藤先生		Pelucchi ら (2011a) はもう少し詳しく書いても良いのでは？
川村先生	△	曝露 (診断 2 年前の食事) の思い出しに問題。
祖父江先生	○	FFQ から個人摂取量を推定。

~~また、Michels ら (2006) は、就学前の食習慣と女性の乳癌リスクとの関連を調査した。対象者が 3~5 歳当時の食事に関する情報は、対象者の母親に対する 30 項目の FFQ から得られた。就学前にフライドポテトを頻繁に摂取してい~~

た女性に乳癌のリスクが増加することが示唆されたが (OR1.27 (95%CI : 1.12 ~1.44、P 値の記載なし))、著者らは、バイアス又は偶然による可能性があるとしている (Michels et al. 2006)。 (EPA 2010、ATSDR 2012)

EPA (2010) は、対象者の母親が 30~50 年前の就学前の子どもの食習慣を正確に思い起こすことができるかどうか疑わしいこと等から、この結論は限定的であるとしている (EPA 2010)

	判定	コメント
圓藤先生		
川村先生	△	曝露 (娘の幼少期の食事) の思い出しに問題。FFQ も 30 品目のみ。
祖父江先生	△	AA の個人摂取量は推定されていない。

## <総説>

Pelucchi ら (2011b) は、上述の前向きコホート研究及び症例対照研究の試験を含む 586 文献から重要な結果を示している 25 文献を用いてメタアナリシスを行っている。著者らは解析結果として、アクリルアミド曝露が様々な部位で起こるがんのリスクを増加させないことが示唆されたとしている。腎臓癌にはわずかなリスク増加がみられたが、さらなる研究が必要であるとしている (Pelucchi et al. 2011b)。 (ATSDR 2012、EFSA Draft 2014)

## ②出生児への影響

### ia. ノルウェーでの母親及び子どもに対するコホート研究 (MoBa)

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

### 別表 ia-1

	判定	コメント
圓藤先生		
川村先生	△	コホートの規模が小さく、個々の転帰の発生も少数。

祖父江先生	○	出産前母親の AA 曝露と出生児の症状との関連を検討している点で特殊。FFQ から個人摂取量を推定。
-------	---	--

1  
2 上述の MoBa において、50,561 名の女性（非喫煙女性 46,420 名）を対象に、  
3 妊娠中の食事からのアクリルアミド曝露と胎児発育指標との関連が調査された。  
4 255 項目の FFQ の結果及びノルウェー及びスウェーデンの食品データベースか  
5 ら、アクリルアミドの平均摂取量は 27.1 µg/日（0.4 µg/kg/日）と推定された。  
6 79 名の非喫煙女性に対して AA-Hb 及び GA-Hb 濃度を測定し、FFQ の妥当性  
7 を評価した。Spearman 相関係数は AA-Hb で 0.24 及び GA-Hb で 0.48 であつ  
8 た。アクリルアミド摂取量による第 1 四分位（全体：8.5 ng/kcal/日未満、非喫  
9 煙者：8.4 ng/kcal/日未満、喫煙者：9.5 ng/kcal/日未満）に対する第 4 四分位（全  
10 体：14.3 ng/kcal/日以上、非喫煙者：14.1 ng/kcal/日以上、喫煙者 16.0 ng/kcal/  
11 日以上）の SGA<sup>2</sup>（small for gestational age）の OR は 1.11（95%CI：1.02～  
12 1.21、P=0.014）であり、非喫煙者では 1.13（95%CI：1.03～1.23、P=0.008）  
13 であった。アクリルアミド摂取量の第 1 四分位群に対して第 4 四分群では、出  
14 生時体重は有意に減少した（β 係数-25.7 g（95%CI：-35.89～-15.44、P<0.001）。  
15 非喫煙者で β 係数は-25.1 g（95%CI：-35.97～-14.73、P<0.001）であり、喫  
16 煙者では-50.0 g（95%CI：-86.45～-13.62、P=0.007）であった（Duarte-Salles  
17 et al. 2013）。（EFSA Draft 2014）  
18

19 別表 a-2

	判定	コメント
圓藤先生	○	AA 摂取と AA-Hb との相関は良くないので、信頼性は低下
川村先生	○	コホート研究として妥当。FFQ による摂取量把握に限界 (付加体との相関 0.48 で、個人摂取量推定にはやはり不十分)。
祖父江先生	○	出産前母親の AA 曝露推定について、FFQ と AA-Hb との 相関を検討。GA-Hb は 0.48 と高い。

20  
21  
22 b. 欧州前向き母子研究 (NewGeneris)

23 デンマーク、イングランド、ギリシャ、ノルウェー及びスペインでの欧州前  
24 向き母子研究 (NewGeneris (The European Prospective Mother-Child Study))  
25 において、2006～2010 年に単生児を妊娠していた 1,101 名の女性に対して、妊

<sup>2</sup>出生時の体重と身長がともに在胎期間別出生時体格標準値の 10 パーセンタイルを下回る  
こと。(低出生体重児保健指導マニュアルより)

1 娠期のアクリルアミド曝露と生まれた子どもの発達との関連が調査された。また、臍帯血を用いてアクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体を測定した。出生時体重を減少させる可能性のある要因を含めて交絡を調整し、付加体濃度で四分位群に分けて解析を行った。第1四分位群に対して第4四分位群では、有意に出生時体重が減少した (AA-Hb:  $\beta$  係数-157 g (95%CI: -256 ~ -58, P=0.002) 及び GA-Hb:  $\beta$  係数-110 g (95%CI: -207 ~ -12, P=0.028))。非喫煙者では、AA-Hb の第4四分位群の  $\beta$  係数は-149 g (95%CI: -248 ~ -50, P=0.003) であり、GA-Hb は第3四分位群のみで有意であった ( $\beta$  係数-89 g (95%CI: -173 ~ -4, P=0.035))。出生時頭囲に有意差はみられなかった (Pedersen et al. 2012)。(EFSA Draft 2014)

12 別表 b

	判定	コメント
圓藤先生	○	母体血と全例の臍帯血中の AA-Hb を測定、体重低下と関連あり
川村先生	○	横断研究だが因果の推論はある程度可能。付加体で4分位に分けている。BMD 法で閾値を設定できるかもしれない(臨床的に意味のある体重減少量を設定する必要あり)。ただし、低体重を誘導したのか過体重を抑制したのか不明で、低体重の発生を転帰とすればもっと鮮明になったかもしれない。
祖父江先生	○	臍帯血 AA-Hb、GA-Hb を用いて個人曝露量を推定。

15 c. 母体血及び臍帯血の分析

16 デンマークにおいて、87名の母体血と219名の臍帯血からAA-Hb及びGA-Hb濃度が測定された。臍帯血と母体血の濃度比はAA-Hbで0.48(0.27~0.86)及びGA-Hbで0.38(0.20~0.73)であり、臍帯血のヘモグロビン付加体濃度は母体血の約半分であった。臍帯血中のヘモグロビン付加体濃度と母体血中のヘモグロビン付加体濃度とのSpearman相関係数はAA-Hbで0.69(P<0.001)及びGA-Hbで0.78(P<0.001)であり、強い相関がみられた。著者らは、食品中に含まれるアクリルアミドが妊娠女性の胎盤を通過すること及び、母親と胎児のヘモグロビンの構造の違いと付加体の測定法の違いを考慮すると胎児も母親とほぼ同量のアクリルアミド及びグリシドアミドに曝露されることが示されたとしている(von Stedingk et al. 2011)。(EFSA Draft 2014)

	判定	コメント
圓藤先生	○	母体血中 AA-Hb から胎児曝露の推定に有用、Pedersen et al. 2012 の結果とも一致
川村先生	△	胎盤通過があることならびに母子の相関の程度がわかる。
祖父江先生	△	AA-Hb と GA-Hb について、臍帯血と母体血とで比較。

#### d. 遺伝子発現への影響

ノルウェーにおける母子コホート (the Norwegian BraMat cohort (MoBa のサブコホート)) において、ヘモグロビン付加体濃度と遺伝子発現の関連が調査された。111 名の新生児 (男児 45 名、女児 66 名) の臍帯血から AA-Hb 及び GA-Hb 濃度を測定した。AA-Hb は女児にペプチド鎖伸長及び男児に RNA スプライシングとの関連がみられ、GA-Hb は男児に Wnt シグナル伝達経路との関連がみられた (Hochstenbach et al. 2012)。(EFSA Draft 2014)

	判定	コメント
圓藤先生	△	AA 特異的とは考えがたい
川村先生	△	メカニズム説明の一助となる。
祖父江先生	×	Endpoint としては中間的。

#### (4) ヒトにおける影響のまとめ (案)

ヒトにおいて、アクリルアミドの食事からの曝露とがんとの関連が調査されている。アクリルアミドの曝露量とがんの発生率の間に一貫した傾向はみられていない。これらの疫学研究はアクリルアミドの影響のみを評価対象とした研究ではないため、アクリルアミドに関連のある交絡因子の調整が十分ではない可能性がある。疫学研究の多くは FFQ による摂取量推定を行っているが、食品中のアクリルアミド濃度のばらつきが不明であることから、FFQ の結果から個人の正確な摂取量を推定することは困難である。ヘモグロビン付加体を測定した研究において、がんとの関連を示唆した報告があるが、ヘモグロビン付加体の形成は喫煙の影響を強く受けるので、アクリルアミドとの因果関係の判断が困難である。

職業曝露については、吸入曝露で末梢神経及び中枢神経への影響がみられているが、曝露量は不明である。膀胱がんの報告が複数あるが、明確な量-反応関連は得られていない。

本専門調査会としては、疫学研究及び職業曝露のデータをアクリルアミドの

1 定量評価に用いることは困難であると判断した。

2 今後は、アクリルアミドに特化し、受動喫煙の排除など、発がん因子を十分  
3 に調整した研究が必要である。

4  
5  
6 <参考>

7 JECFA (2011a、b) は、疫学研究のデータについて、アクリルアミドの職業  
8 曝露又は食事からの曝露とヒトのがんとの関係について一貫したエビデンスを  
9 与えていないとしており、女性におけるホルモンが関係するがんなど、いくつ  
10 かの腫瘍とアクリルアミドが関連している可能性を示唆する研究もあるが、確  
11 認が必要であるとしている。また、エビデンスのほとんどは、FFQ によって食  
12 事からの曝露量を推定する研究に依存しているが、FFQ による曝露量推定では  
13 食品中のアクリルアミドの濃度のばらつきをとらえることは難しく、FFQ を用  
14 いた疫学研究は、食事からの曝露量とがんのリスクのわずかな増加との関連を  
15 検出するには限界があること、アクリルアミドのリスクを評価するためには、  
16 アクリルアミドのヘモグロビン付加体など、長期間の曝露のバイオマーカー  
17 を使った大規模な前向き研究が必要であることを指摘している。

18  
19  
20  
21  
判定の基準

○：評価書に試験内容を記載すべき重要な文献

△：評価書において参考データとなる文献

×：評価書本文には記載せず、巻末の文献一覧に、著者と文献名のみ記載す  
べき文献

※コメント欄には、判定の理由やその他、考慮すべき重要な点

文献の重要度については、以下の点など考慮。

- ・研究デザインは適切か（対象人数などは適切か。）。
- ・アクリルアミドの毒性影響を見ているか。
- ・用量反応関係がみられるか（アクリルアミドの経口摂取量が推定されてい  
るか）。
- ・交絡因子（喫煙や既往歴など）が調整されているか。
- ・ヘモグロビン付加体を指標とした研究は定量評価に有用かどうか。

1

2

川村先生コメント

全体的なコメントです。

(1) 地域コホート研究はこの種の曝露と転帰の解明にはもっても有用だが、調理方法に言及できないFFQによるフライドポテト等の摂取頻度でアクリルアミドの曝露量を算定することはかなり無理があり、また他要因（性格傾向やその他の生活習慣）が潜在的に交絡していると思われ、研究自体は妥当でも量反応関係の評価や基準値の策定には適さない。

(2) 転帰事象（がん）の種類によって発生数が異なるため、同一研究内でも検出力に大きな違いが出る。

(3) 職業性曝露の論文ではSMRだけで示されていて量反応関係が検討できないが、因果関係は肯定されないので、資料の追加があっても、（方向性が変わるほどではないので）評価書の記述に支障がない結果的には支障がない。

祖父江先生コメント

量反応関係に使えるかどうかは、validation studyが重要であり、特にgoldstandardとして、食事記録だけでなく、血液、尿などの生体指標を用いて摂取量推定をしているvalidation studyが付随していると推定の質が上がると思います。

まずは、因果関係の判断をすべきであって、そのためには、関連の認められた研究だけ取り上げるのではなく、関連の認められない研究も同様に取り上げて（ある一定の質以上のものに限って）検討する必要があります。

因果関係ありと判断される場合に、量反応関係について言及すべきですが、本研究の場合は、因果関係ありとはならないような気がします。

3