

(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

20146年102月

食品安全委員会

加熱時に生じるアクリルアミド

ワーキンググループ

~~化学物質・汚染物質~~専門調査会

目 次

	頁
<審議の経緯>.....	3
<食品安全委員会委員名簿>.....	3
<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
要 約	6
I. 背景	8
II. 評価対象物質の概要	8
1. 起源・用途	8
2. 名称・分子式・分子量・構造式	8
3. 物理化学的性状	9
4. 分析方法	9
(1) 食品	9
(2) 大気	14
(3) 水	15
(4) アクリルアミド代謝物の測定	15
(5) アクリルアミド及びグリシドアミドの付加体の測定	16
5. 食品中での生成	16
(1) 食品からの発見の経緯	16
(2) 生成経路	16
(3) アクリルアミド生成の低減	20
6. 現行規制等	22
III. 安全性に係る知見の概要	22
1. 体内動態	22
(1) 吸収	22
(2) 分布	23
(3) 代謝	25
(4) 排泄	32
(5) PBPK モデル	33
(6) 体内動態のまとめ	37
2. 実験動物等における影響	37
(1) 急性毒性試験	37
(2) 亜急性毒性試験	38
(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験	50
(4) 神経毒性試験	63
(5) 免疫毒性試験	67

1	(6) 生殖・発生毒性試験	68
2	(7) 発達神経毒性試験	76
3	(8) 遺伝毒性試験	85
4	(9) 実験動物等における影響のまとめ	114
5	3. ヒトにおける影響	116
6	(1) 経口ばく露（事故的なばく露）	116
7	(2) 吸入及び経皮ばく露（職業性ばく露）	116
8	(3) 経口ばく露（一般集団における疫学研究）	123
9	(4) FFQ とヘモグロビン付加体との相関	136
10	(5) ヒトにおける影響のまとめ	137
11	IV. ヒトにおけるばく露	139
12	V. 国際機関等の評価	139
13	1. 国際がん研究機関（IARC）	139
14	2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA）	139
15	3. 世界保健機関（WHO）	141
16	4. 米国環境保護庁（EPA）	141
17	5. カナダ保健省 Health Canada	143
18	6. 欧州	144
19	(1) 欧州食品科学委員会（SCF）	144
20	(2) 欧州食品安全機関（EFSA）	144
21	(3) フランス食品環境労働衛生安全庁（ANSES）	146
22	(4) ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）	146
23	(5) オランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）	147
24	(6) ベルギー連邦フードチェーン安全庁（AFSCA）	148
25	(7) デンマーク工科大学 国立食品研究所（DTU Food）	149
26	7. オーストラリア・ニュージーランド食品基準局（FSANZ）	149
27	8. 香港食品安全センター（CFS）	150
28	9. 日本	150
29	VI. 食品健康影響評価	151
30	<略号等>	152
31	<参照>	156
32		

1
2 <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
2014年10月 3日	第6回化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会
<u>2016年 2月 1日</u>	<u>第1回加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ</u>

3
4 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012 5年76月130日からまで)
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 *1：2011年1月13日から

6
7
(2015年7月1日から)
佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

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

5

(2013 年 9 月 30 日まで)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

6

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

7

8

9

10

11

12

1

(2013~~5~~年10~~9~~月13~~0~~日からまで)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

2

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

3

4

5

<食品安全委員会加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ>

6

専門委員名簿>(2015年10月1日から)(座長)(座長代理)

7

青木康展川村 孝増村健一浅見真理熊谷嘉人村山典恵今井俊夫祖父江友孝吉田 充圓藤陽子田中亮太吉成浩一川西 徹野原恵子鰐淵英機河原純子広瀬明彦

8

9

10 <第1回～第6回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

11 今井俊夫

広瀬明彦

12

13 <第1回加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ専門参考人>

14 渋谷 淳

鈴木則之

要 約

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

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

アクリルアミドは、広範な組織に分布するが蓄積はしないとされている。アクリルアミドは反応性の高い代謝物であるグリシドアミドへ代謝される経路と、グルタチオン抱合される経路の2つが存在し、いずれの代謝物も、更に代謝され、尿中に排泄されると考えられている。また、アクリルアミド及びグリシドアミドは、いずれもヘモグロビン又はDNAと付加体を形成する。

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

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

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

日本人における食品からのアクリルアミド摂取量は、モンテカルロシミュレーションにより、中央値は $0.154 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値は $0.261 \mu\text{g/kg}$ 体重/日と推定された。また、点推定により、 $0.158 \mu\text{g/kg}$ 体重/日と推定された。青木先生修正さらに、農林水産省の最新のデータを用い、高温調理したれんこん等の新たな炒め野菜を加え、点推定を行った結果、 $0.240 \mu\text{g/kg}$ 体重/日であったと推定された。

非発がん影響のMOEについて、ラットを用いた2年間飲水投与試験で認められた雄ラットの坐骨神経軸索変性に基づく BMDL_{10} 0.43 mg/kg 体重/日を基準点として算出した。モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量の中央値を用いた場合のMOEは2.792、95 パーセンタイル値を用いた場合のMOEは1.648であった。また、れんこん等の炒め野菜を加えた点推定によるアクリルアミド摂取量を

用いた場合の MOE は 2,722 であったが、。新たな 炒め野菜のデータを加えた場合
の MOE は 1,792 であった。青木先生修正

発がん影響の MOE について、マウスを用いた 2 年間飲水投与試験で認められた雄
マウスのハーダー腺腫/腺癌に基づく $BMDL_{10}$ 0.17 mg/kg 体重/日及びラットを用い
た 2 年間飲水投与試験で認められた雌ラットの乳腺線維腺腫に基づく $BMDL_{10}$ 0.30
mg/kg 体重/日を基準点として算出した。モンテカルロシミュレーションによるアク
リルアミド摂取量の中央値を用いた場合の MOE は 1,104 (マウス) 及び $\sim$ 1,948 (ラ
ット)、95 パーセンタイル値を用いた場合の MOE は 651 (マウス) 及び $\sim$ 1,149 (ラ
ット) であった。また、れんこん等の炒め野菜を加えた点推定によるアクリルアミド
摂取量を用いた場合の MOE は 1,076 (マウス) 及び $\sim$ 1,899 (ラット) であったが、。
れんこん等の新たな野菜のデータを加えた場合の MOE は 708 (マウス) 及び 1,250
(ラット) であった。青木先生修正

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

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

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調査審議を行ってきた~~ することとされたものである。平成27年10月1日、食品安全委員会に「加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ」が設置され、当該ワーキンググループにおいて調査審議を行うこととされた。

II. 評価対象物質の概要

1. 起源・用途

アクリルアミドは、アスパラギンが還元糖と高温下で反応することなどにより、一般的な食品を加工・調理する過程で生成される水溶性の化合物である。また、タバコの煙にも含まれる（JECFA 2011a）。

アクリルアミドを重合させるとポリアクリルアミドが得られる。ポリアクリルアミドの工業用途としては、紙力増強剤、土壌凝固改良剤、接着剤、ダムやトンネル建設の充填剤、顔料・塗料、化粧品、石油回収剤等がある（~~内閣府食品安全委員会 2005、~~環境省 2011、JECFA 2011a、内閣府食品安全委員会 2013、農林水産省 2015e1e-）。

2. 名称・分子式・分子量・構造式

一般名 : アクリルアミド（別名：アクリル酸アミド）

IUPAC : <和名>2-プロペンアミド

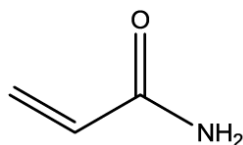
<英名>2-propenamide

CAS 登録 No. : 79-06-1

分子式 : C_3H_5NO

分子量 : 71.08

構造式 :



3. 物理化学的性状

- ・性状 *** : 白色の結晶
- ・融点 *** : 84.5 °C
- ・沸点 * : 87 °C (0.267 kPa) 、 103 °C (0.667 kPa) 、 125 °C (3.33 kPa)
- ・蒸気圧 *** : 0.94 Pa (250 °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 *** : 204215.5 g/100 mL (2530 °C) (非常によく溶ける)
- ・オクタール/水分配係数 (log Pow) *** : -0.78 - 1.65 ~ -0.67
- ・生分解性 ** : 良分解性 (好氣的条件で容易に生分解され、嫌氣的条件でも生分解されると推定される)
- ・有機溶媒への溶解度 ** (g/100mL、30 °C) : メタノール 155、エタノール 86.2、アセトン 63.1、酢酸エチル 12.6、クロロホルム 2.66、ベンゼン 0.346
- ・その他 *** : 85 °C 以上の ~~で~~ を超える加熱又は光や酸化剤の影響下により激しく重合する。七、また、強塩基及び強酸化剤と反応する
(*IPCS 1999、*CERI 2002~~ICSC 2000~~、**The Merck Index 2013、***ICS C 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/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) 及びガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS (MS)) が最も広範に使用されている (Wenzl et al. and Anklam 2003、2006、2007、2009、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及び精製処理法を開発した。水はアクリルアミドの抽出を促進し、ヘキサンは試料を脱脂し、また、硫酸マグネシウム及び塩化ナトリウムの混合液は、水とアセトニトリル層の分離を促進して、大部分のアクリルアミドがアセトニトリル層に移行する。そこで、上層のヘキサンを廃棄し、アセトニトリル抽出液の一部を分

散固相抽出法 SPE (dispersive solid-phase extraction (SPE)) によって精製し、この最終抽出物を、LC/MS/MS 又は GC/MS により分析する—(JECFA 2011b)—。

液体クロマトグラフ (LC) をベースにした分析法はアクリルアミドを直接同定できるが、ガスクロマトグラフ (GC) をベースにした分析法では、一般的に分析の前にアクリルアミドの誘導體化を必要とする。内部標準物質として同位体標識アクリルアミドを用いる同位体希釈法は一般的に、LC/MS/MS 法におけるイオン抑制 (ion suppression) を補正するため、又は GC/MS (/MS) 法における誘導體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)、サンプリングに問題が少なく GC/MS の感度が十分であれば、5 g 以下まで試料を減らしても分析値が得られるようになった (図 2-1)。多検体の食品を分析する方法として、同位体希釈固相抽出—GC/MS 法がある。すなわち、試料にアクリルアミド同位体 (アクリルアミド- d_3) を加えホモジナイズし、C18 及び陽・陰イオン交換固相抽出カートリッジを用いて抽出し、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、遠心エバポレーターで溶媒を留去した後、GC/MS で測定する (農林水産省 2008)。

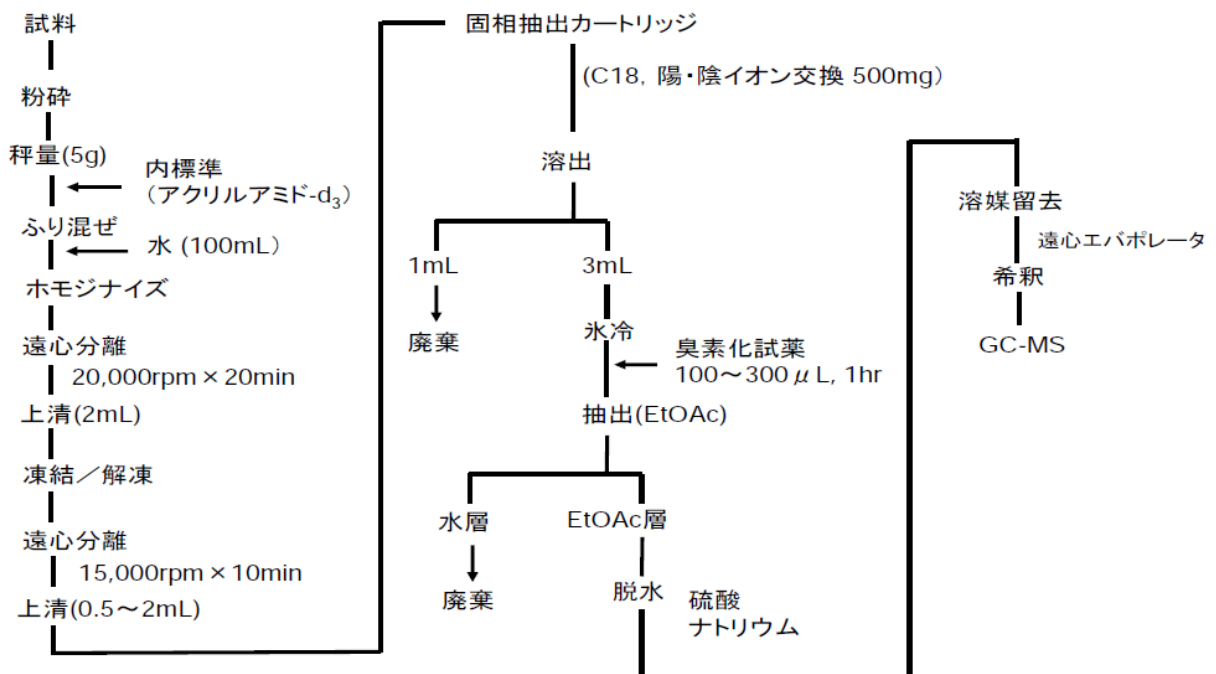


図 2-1 多検体アクリルアミド分析法 (農林水産省 2008)

①GC/MS (/MS) 法

GC をベースにした分析法では、一般に臭化水素酸と及び飽和臭素溶液を用いてアクリルアミドの誘導体化が行われる (JECFA 2011b)。Castle and Eriksson (2005) は、アクリルアミドの誘導体化をした場合、及び又はしない場合の GC/MS 法について、系統的にレビューしている。最近では、誘導体化は、酸性の溶媒中で臭素酸カリウムと及び臭化カリウムを使用することでより簡便で安全なものに改良されており、反応は 30 分ほど低温で行う方法が再現性はよい (Zhang et al. 2006)。また、Yamazaki ら (2012) は、臭素化試薬の代わりにキシントヒドロールを用いて誘導体化を行う方法を開発している。著者らは、この方法は臭素化法と比較して検出が容易であり、直線性、精度及び真度が優れていると報告している。

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

また、アクリルアミドは同じ分子量をもつ 3-ヒドロキシプロピオニトリルと同時共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原因とされていなる—(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 (Biedermann and Grob 2008JECFA 2011b)。

②LC/MS/MS 法

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

クロマトグラフィーのステップを改良するために、MS/MS と連結したウルトラパフォーマンス液体クロマトグラフィー (UPLC) が開発された—(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 (Zhang et al. 2007)。さらに、UPLC カラムに用いられている複合粒子 (hybrid particles) は、従来の

1 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 充填剤と比較すると、特異的な選択性を示
2 し—(Churchwell et al. 2005)—、また、1.7 μm サイズの粒子を UPLC カラムに用
3 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
4 定感度、速度効率—(run efficiency)—及び分解能 (resolution) が向上するとされて
5 いるにおいて優位性がある (Churchwell et al. 2005JECFA 2011b)。

7 ③スクリーニング法

8 迅速なスクリーニング、高速大量処理及び低コストを達成するために、酵素標識
9 免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) や、遺伝子操作バイ
10 オセンサーなどの生物学的手法が検討されてきた (JECFA 2011b)。

11 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
12 シスクリンイミド (*N*-acryloxysuccinimide) をハプテンとして結合したスカシガ
13 イヘモシアニン (keyhole limpet hemocyanin; KLH) で、ウサギを免疫し、そ得
14 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
15 (~~enhanced chemiluminescent~~; ECL) -ELISA 法を検討した。最適化された
16 ECL-ELISA 系では、50%阻害濃度 (IC₅₀値) は 60.6 ng/mL、直線的な使用検出範
17 囲は 26.3~221.1 ng/mL であり、LOD 検出限界は 18.6 ng/mL であった。スパイ
18 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
19 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
20 Ying et al. 2011)—。

21 高橋ら (2010、2012) は、3-[(2-carbamoyl)ethyl]thio] benzoic acid (3-CTBA)
22 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
23 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
24 (3-mercaptopbenzoic acid) と反応させ、間接競合 ELISA 法で検出する方法を開
25 発した。この方法によるアクリルアミドの分析結果と液体クロマトグラフィー質量
26 分析法 (LC/MS) 法や及び GC/MS 法での分析結果との相関は $R^2=0.98\sim0.99$ と良
27 好で、180~12,000 μg/kg の食品中のアクリルアミドを測定できた。また、この方
28 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
29 生科学研究所 2011)。

30 また、一般的な食品、例えば、抹茶、インスタントコーヒー、トマトジュース及
31 びスポーツ飲料粉末に含まれるアクリルアミドのスクリーニング分析のために、バ
32 イオセンサー (MJCU017) が開発されている (Hasegawa et al. 2007)。Hasegawa
33 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、
34 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
35 ている (JECFA 2011b)。

④分析法の妥当性確認

ベーカリー製品（クリスピーブレッド（crispbreads）、ビスケット）及びじゃがいも製品（ポテトチップス）中のアクリルアミド分析に関して、するGC/MS 及び LC/MS/MS 分析手法（それぞれ 1 手法ずつ）について、妥当性確認のための欧州で研究室間調査共同試験による妥当性確認が実施された。測定対象におけるアクリルアミドの濃度範囲は、約 20～9,000 µg/kg であった。LC/MS/MS 法は、GC/MS 法に比較してより優れた性能を示し、合目的性があるとみなさに適っていると考えられた（Wenzl et al. 2006）。~~Wenzl ら（2009）は、さらにこの炒ったコーヒー中のアクリルアミドを LC/MS/MS 法で分析する方法の改良法の妥当性確認がを、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われた。~~この方法における性能パラメータは、国際的に認められた基準を満たしていた（Wenzl et al. 2009JECFA 2011b）。

⑤前処理等における留意点

JECFA（2011b）によれば、食品からアクリルアミドを抽出するには、最も一般的には水が使用されるが、極性溶媒も用いられることがある（Karasek et al. 2008）。食品の不十分な浸漬、短時間又は低温での処理では抽出が不完全となることがある（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及び実験機器の汚染はも、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）。また、高 pH 抽出により食物基質の構造が変化し、より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 Locas and Yaylayan 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、LOD 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 $< 5.7\%$ で、90~95% ($n=3$) であった。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、このアクリルアミドがヘモグロビン付加体を形成する性質を利用して、アクリルアミドを測定するためのヘモグロビン-金ナノ粒子-酸化インジウムスズ-ガラス (Hemoglobin-Au gold-nanoparticles-ITO glass) 電極を考案した。この装置では、アクリルアミドがヘモグロビン-修飾電極を不動態化することを利用して、アクリルアミドを検出する。本装置のアクリルアミドに対する感度は $0.1 \mu\text{M}$ と良好で、食品中のアクリルアミドの検出に適しているとしている。

(2) 大気

~~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の定量分析が可能である。環境大気に 30 ng/m^3 のアクリルアミドを添加した添加回収試験の結果は 91% であり、回収率、変動係数ともに良好であった (環境省 2011)。

また、Zangrando ら (2012) は、三連四重極質量分析計を装備した超高速液体クロマトグラフィー (UHPLC) を使用したアクリルアミドの分析 (ESI-positive、定量イオン m/z 72.00/54.90) を実施している。野外大気の粒子状エアロゾル中のアクリルアミドの測定では、LOD 検出限界 (3σ) は 0.4 pg/m^3 (注入量 173 pg)、再現性は 8% (アクリルアミド標準スパイクの清浄石英繊維フィルターに関するを用いた 5 回連続測定の相対標準偏差)、回収率は $52 \pm 4\%$ であった。本法の精度 (相対誤差) は $\pm 2\%$ であった。

1 (3) 水

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

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

8 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、
9 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
10 測定モードのエレクトロスプレーイオン化-ESI 法) で測定し、アクリルアミドの濃度
11 を求める方法である。環境水のアクリルアミドの回収率は、マトリックスにより大き
12 く変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
13 法の定量下限値は、検水量 500 mL のときアクリルアミドとして 0.004 µg/L である。

14 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
15 り、0.02 µg/L を LOD 検出限界、0.1 µg/L を LOQ 定量限界としている。

17 (4) アクリルアミド代謝物の測定

18 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
19 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
20 (~~2,3-dihydroxy-propionamide, OH-PA~~) を、GC/MS で測定している。尿中の OH-PA
21 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
22 (~~stripping~~)、凍結乾燥、シリル化及び再抽出からなる多段階過程の後に GC/MS 分
23 析を行う方法が開発検討された。本法の LOD 検出限界は 1 µg/L であり、一般的なヒ
24 トの尿サンプルの OH-PA を定量するに十分な感度を有していた。この方法で一般的
25 なヒトの 30 人種類の尿サンプルを測定した。すべてのサンプルにおける、OH-PA
26 濃度は 6.8~109.4 µg/L (中央値 49.7 µg/L) であり、喫煙者及び非喫煙者の間に差
27 はなく、~~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
28 リシドアミドを経由するアクリルアミド代謝物から推定される濃度よりも、およそ
29 10 倍高い値であった。そのため、著者らは、現時点では OH-PA をアクリルアミド代
30 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
31 て、グリシドアミドを経由するアクリルアミド又はグリシドアミド以外の原因を検討
32 する必要性があるとしている。

33 Motwani and Törnqvist (2011) は、アクリルアミドのエポキシ性代謝物のグリシ
34 ドアミドを測定するために、コバラミン (I) (~~eobalamin (I)~~ ÷ Cbl (I)) トラッ
35 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
36 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
37 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

親電子性の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 (GA-Cbl) 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 ESI を用いた LC/MS/MS によって分析することでエポキシドの定量ができる。本 Cbl (I) 法は、ヒト及びラットからの肝臓 S9 分画でのグリシドアミド測定への適用が検証され、その感度はグリシドアミド測定で従来から用いられている分析法と比較すると 10~100 倍であり、より鋭敏であったと報告されている。

(5) アクリルアミド及びグリシドアミドの付加体の測定

Feng and Lu (2011) は、四重極飛行時間型 (Q-TOF : quadruple time-of-flight) MS と組み合わせたナノ液体クロマトグラフィーを使用して、血漿タンパク質に結合したアクリルアミド及びグリシドアミドの付加体を同定している。本法では、タンパク質の修飾を調べるために必要なヒト血漿はわずか 10 µL であった。著者らは、本法を用いてアクリルアミド及びグリシドアミドの代謝経路の解明が期待されるとしている (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。2002 年、スウェーデン政府は、ストックホルム大学と共同で行った研究の結果として、炭水化物を多く含む食材を高温で加熱した食品に mg/kg 相当のアクリルアミドが生成されることを報告している (NFA 2002~~9~~、~~農林水産省 2011~~、内閣府食品安全委員会 2013~~1~~、農林水産省 2015b)。

(2) 生成経路

食品中のアクリルアミドは、食品の原材料に含まれているアミノ酸の一種であるアスパラギンが、揚げる、焼く、焙るなどの 120 °C 以上の加熱により、果糖、ブドウ糖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。ゆえに、ことでも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され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 a-b、農林水産省 2015c-d)。

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)。

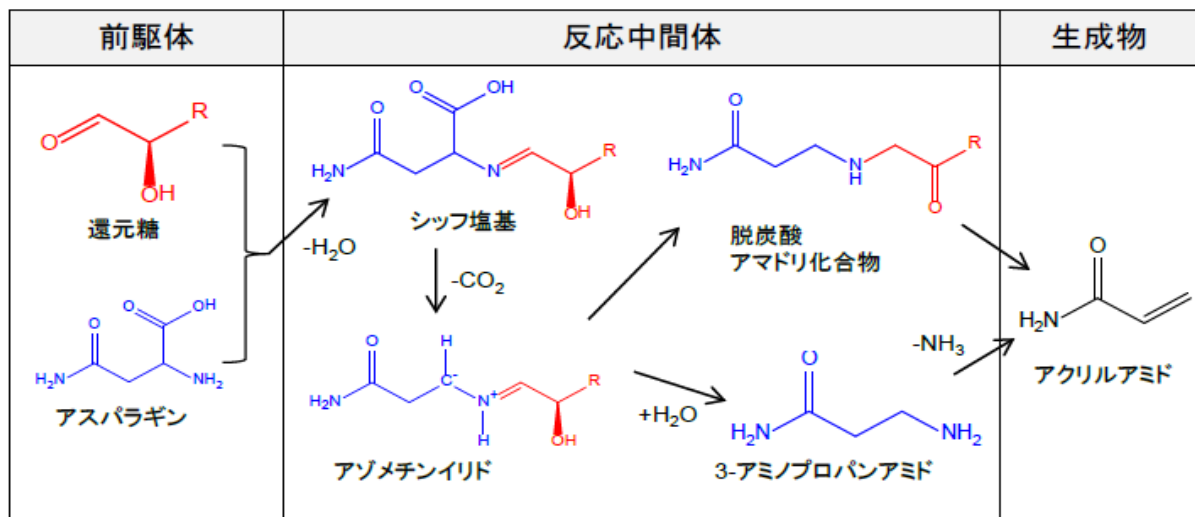


図 2-2 食品中のアクリルアミドの主な生成経路 (農林水産省 2013)

②油の分解産物からの生成

植物油の脂肪酸組成の違いとアクリルアミド生成に関連はみられていないが (Mestdagh et al. 2005)、脂質からの付加的な生成経路が存在する可能性も示唆

されている (Gertz and Klostermann 2002、Becalski et al. 2003、Gertz ~~et al. and Koehhar~~ 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クリル酸がアンモニア存在下での加熱のさ~~
~~れることで際に、アクリル酸からアクリルアミドが生ずることが示されていたが~~
(Yasuhara et al. 2003)、Mestdagh ら (2005) は~~酸化反応しないパラフィンと~~
~~植物油を比較してもアクリルアミド生成量に差がみられなかったことから、この結~~
~~果を確認することができなかった。JECFA (2011b) これは、加熱時間を 170°C~~
~~で 30 分の代わりに 7 分で行ったことが原因であろうとしためと考えられている。~~

Mestdagh ら (2005) は~~によって複数の油の分解産物をが調べられたが、~~
~~Mestdagh ら (2008) は、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量がに関して有意にな増加したことを示した。~~
この結果から、~~著者らは、還元糖の代わりに、アクロレインがアスパラギンとメイ~~
~~ラード反応を起こすことによつてアクリルアミドが生成される可能性が考えら~~
~~れたが、還元糖の存在下ではアクリルアミド生成へのアクロレインの寄与は無視で~~
~~きると考えられるたことから、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 (Mestdagh et al.2008) (JECFA~~
~~2011b)。~~

③~~3-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いて、~~けるアスパラギ~~
~~ンと還元糖からのアクリルアミド生成量よりもでは、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 and~~
~~Schieberle et al. 2007)。~~

3-APA は、生の~~じゃがいもジャガイモ~~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 (2011b) は、3-APA
のアクリルアミド前駆体としての潜在的な重要性が示唆されるが、さらなる研究が必
要であるとしている。

また最近の研究では、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
燥及び湿潤度下のいずれにおいても、N- (D-glucos-1-yl) -3'-aminopropionamide
から、が最も効率的に高いアクリルアミド収率に変換されることが示されている
(Perez Locas and Yaylayan 2008)。JECFA (2011b) は、この経路においては、

基質や水分含量の影響が大きいことから、本研究の結果を食品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タンパク質の熱分解によるアクリルアミド及び桂皮酸アミドの生成が示唆されている。この経路は、アスパラギンと還元糖からの生成と比較すると、より高い温度が必要である。還元糖及びアスパラギンが含まれないグルテンを練り粉パン生地試料 (dough samples) に添加した場合、アクリルアミド生成が 20%増加するしたが (Claus et al. 2006)、この結果は、クラッカーにグルテンを添加した際にアクリルアミド含量が減少した初期の研究結果 (Levine and Smith 2005) と対照的であつた—(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おらずいない。JECFA (2011b) 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、脱炭酸アマドリ 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 (Eriksson and Karlsson 2006、Goldmann et al. 2006)、JECFA (2011b) は、その原因がをこのアクリルアミド生成メカニズムによって説明できである可能性があるとしている—(Eriksson and Karlsson 2006、Goldmann et al. 2006)—。なお、このアルカリ抽出法によって食餌中の生じるアクリルアミド量を測定しても、体内に負荷されるアクリルアミド量の評価とはなっていないは、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 (Vikström et al. 2008) —(JECFA 2011b)—。

Rydberg ら (2003) は、じゃがいもジャガイモをタンパク質が多く含まれる食品とともに加熱すると、じゃがいも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基と反応するため

かもしれないとしている。また、純粋なアクリルアミドとアミノ化合物を混合した最近のモデル実験では、アクリルアミドは、35 °C 以上で保存中に低分子アミノ化合物と反応し、マイケル付加体を生ずることが示されている。これを 180 °C で 20 分間加熱すると、逆反応が起こってアクリルアミドが放出されるので、保存中に生じるアクリルアミドのマイケル付加体は隠れたアクリルアミド源となり得るとされている (Zamora et al. 2010、~~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、じゃがいも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~~)。

また、実施規範本採択においては、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減らす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は、~~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であるとしているとされる (JECFA 2011b)。

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

欧州飲食業界食品・飲料工業連盟 (~~Confederation of the Food and Drink Industries of the European Union~~:CIAA(2011 年に Food Drink Europe に改名)) は、アクリルアミド Toolbox を作成し、じゃがいも加工品、パン・ビスケット類、朝食用シリアル、コーヒー中のアクリルアミドについて、中小企業でも実行可能な様々な低減方法を包括的に収集、編纂し公表した。その後、~~2014~~3 年に改訂され、「Food Drink Europe Acrylamide Toolbox 2013」として公表されている (Food Drink Europe 2014~~3~~)。

我が国においては、農林水産省が、2013年11月27日、消費者の健康保護のために食品関連事業者が自主的に行う食品中のアクリルアミド低減の取組を支援するため、アクリルアミドに関してこれまで収集した情報や調査研究で得られた知見を整理し、食品関連事業者向けに「食品中のアクリルアミドを低減するための指針」及びQ&Aをホームページに掲載している（農林水産省 2013）。また、厚生労働省は2014年11月17日、*Aspergillus niger* ASP-72株を用いて生産されたアスパラギナーゼを食品添加物としての指定した（厚生労働省 2014）。*Aspergillus oryzae* NZYM-SP株を用いて生産されたアスパラギナーゼの食品添加物としての指定に向けて、2012年9月27日に厚生労働省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、2015年12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（食品安全委員会 2015a）。

②低減対策の曝露ばく露に対する効果

ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁（BVL）は、2010年11月から有効となる第8訂アクリルアミド含量シグナル値¹を公表した。2002年のシグナル値（ポテトチップス 1,000 µg/kg、調理済みフライドポテト 770 µg/kg、パン・焼き菓子類 800 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 2010⁴、内閣府食品安全委員会 2010）。

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

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

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。

ルアミド濃度の平均値は、2007 年では 0.41 mg/kg であり、2015 年では 0.27 mg/kg であった（農林水産省 2015d）。

JECFA (2011b) は、アクリルアミド濃度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濃度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

- ・ 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 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
- ・ 毒物及び劇物取締法：劇物
- ・ 労働基準法：疾病化学物質
- ・ 労働安全衛生法：特定化学物質等第二類物質、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、管理濃度 0.3 ppm
- ・ 海洋汚染等及び海洋災害の防止に関する法律：有害液体物質 D 類（含有量が 50 重量%以下のもの）
- ・ 船舶安全法：毒物類（水溶液、固体）
- ・ 航空法：毒物（水溶液、固体）
- ・ 水道法[※] 要検討項目目標値（mg/L）：0.0005
（NITE 2007、[※]厚生労働省 2015a~~03a、b~~）

~~Ⅲ. ヒトにおける曝露~~

ⅢⅣ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

（1）吸収

Fischer344ラット（F344ラット）（雌雄、各群~~6～7~~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 (116～121~~0~~ 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で分析した結果、消化管、肝臓、膵臓、精巣、脳、胆嚢内容物、口腔、食道及び気管支の上皮に分布することが認められた。雄の生殖器中の放射活性は、投与1時間後に精巣柔組織で、9時間後には精細管及び精巣上体の頭部でみられたが、9日後には精巣上体の尾部及び陰茎亀頭上皮の陰窩のみにみられた。投与3及び24時間後の妊娠13.5日の雌マウスの胎児に放射活性がみられ、母動物と同様、脳に強くみられた。また、脊髄には母動物よりも強い活性がみられた。妊娠17.5日の胎児には~~母動物~~ 母動物 と同様の分布がみられたが、特に肝臓及び消化器系に強い活性がみられた (Marlowe et al. 1986)。

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

F344ラット (雌雄、各群~~36～7~~ 36～7 匹) にアクリルアミド (0.1 mg/kg 体重) を単回強制経口投与したところ、投与~~1～2~~ 1～2 時間後に血清中のアクリルアミド濃度は最大 (雄で0.45 µM及び雌で1.2 µM) となり、雌で2.7倍高かった (Doerge et al. 2005b)。

Sprague Dawleyラット (SDラット) (雄、~~5～740~~ 5～740 匹) に¹⁴C-アクリルアミド (50 mg/kg 体重) を強制単回経口投与した試験では、放射活性が投与5分後に血中で認められ、38分後には最大血漿中濃度 (46.56 µg/mL) に到達した。投与28時間後の脳、甲状腺、精巣、副腎、膵臓、肝臓、腎臓、心臓及び脾臓での残留放射能濃度が投与量の0.05～0.10%、皮膚、骨髄、胃及び肺では、それぞれ0.18、0.19、0.15及び0.18%であったが、胃内容物では1.37%であった。投与144時間後では、各組織中の残留放射能濃度は、皮膚、骨髄及び肺を除き、胃及び胃内容物を含め一様に低く、投与量の0.01～0.05%であった。皮膚、骨髄及び肺での濃度は、それぞれ0.06、0.08

及び0.19%と投与28時間後より低下したが比較的高かった。Kadry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）及び市販の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¹⁴C-アクリルアミド（116～121 mg/kg 体重）を強制単回経口投与した試験において、妊娠13.5日の胎児では、脳でのわずかな増加を除いて均一に放射活性分布がみられた。妊娠17.5日の胎児の組織中の放射活性分布は、皮膚に著しい蓄積がみられたことを例外として母動物の組織中の状況と類似していた。また、最終投与の24 時間後に胎児から放射活性が検出されており、アクリルアミド及びその代謝物が容易に胎盤を通過し、胎児に移行すると報告されている（Marlowe et al. 1986、NITE 2007）。

F344 ラット（雌、各群 48～58 匹）にアクリルアミド（0.1、0.3、1.0、5.0 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日目から分娩まで強制経口投与した試験において、アクリルアミド及びグリシドアミドの血清中濃度は投与量に依存して上昇しており、妊娠 20 日目の母動物と胎児の血清中濃度は同等であった（Ferguson et al. 2010）。

ヒトでの知見としては、11名の妊娠女性（23～36歳、中央値31歳、喫煙者1名、非喫煙者10名）の血液とその親から生まれた新生児の臍帯血中のアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度を測定した結果、全ての母親と新生児でヘモグロビン付加体が検出されている。喫煙している母親とその親から生まれた新生児のヘモグロビン付加体濃度はそれぞれ104及び43 pmol/g グロビンであり、非喫煙の母親とその親から生まれた新生児のヘモグロビン付加体濃度の中央値（21及び10 pmol/g グロビン）と比較して高かった。臍帯血中の濃度が母親の血液中濃度の約50%であり、喫煙しない母親とその新生児のヘモグロビン付加体濃度には良い相関（ $r=0.859$ ）がみられたことから、アクリルアミドが母親から新生児に移行することが示唆された（Schettgen et al. 2004）。

また、分娩後のヒト胎盤を用いた *in vitro* 試験において、母体側の灌流液中アクリルアミド濃度が1 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（483.8～897.3 ng/mL）に対する胎児側の濃度（27.263～187.0 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34-1に示す。

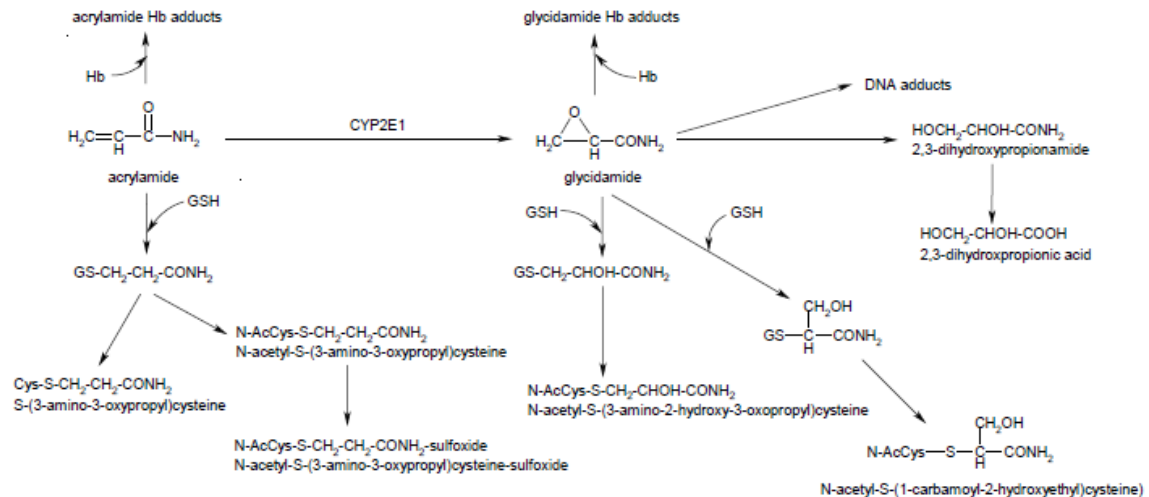


図34-1 アクリルアミドの代謝経路図

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ンアミド及び 2,3-ジヒドロキシプロピオン酸を形成する (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、ラット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) *-L*-システイン *S*-スルホキシドが検出されている (Kopp and Dekant 2009、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。

Ghanayem 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。Doroshenko 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としている (Doroshenko et al. 2009)。

ヒトの肝臓のCYP2E1発現について、年齢に関連した報告がなされている。胎児期 (73例、8～37週) 及び出生後 (165例、1日～18歳) の肝臓ミクロソーム中のCYP2E1量を測定したところ、妊娠第1三半期 (妊娠92日目まで) の胎児からはCYP2E1は検出されなかったが、第2三半期の胎児 (妊娠93～186日目) の18/49例 (中央値: 0.35 pmol/mgミクロソーム蛋白タンパク質) 及び第3三半期の胎児 (妊娠187日目以降) の12/15例 (中央値: 6.7 pmol/mgミクロソーム蛋白タンパク質)

から検出可能なCYP2E1が認められた。新生児のCYP2E1（中央値：8.8 pmol/mg ミクロソーム蛋白タンパク質）は出生後31～90日の乳児のCYP2E1（中央値：23.8 pmol/mg ミクロソーム蛋白タンパク質）より低く、出生後31～90日の乳児のCYP2E1は、出生後91日～18歳のCYP2E1（中央値：41.4 pmol/mg ミクロソーム蛋白タンパク質）より低かった。Johnsrud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、Miller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。Fennell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（*d*₃-AA）（13 µg/kg 体重相当）の単回飲水投与を行い、投与前及び投与後46時間以内の尿試料中の、*d*₃-AAMA 及び *d*₃-GAMA を分析した。尿中濃度の最初の増加相（phase）が、AAMAでは8～18時間に広いプラトーを示して18時間持続し、そのうち、8～18時間までは広いプラトーを示した。GAMAでは22時間持続した。AAMA及びGAMAの尿中排泄半減期は、いずれも18～26時間で急激な減少が認められた第1相では約3.5時間、その後26～46時間で緩やかな減少が認められた第2相では10時間以上と推定された。AAMAの尿中回収率が46時間後にはアクリルアミド投与量の52%を占めたことから、AAMAがヒトでの主要な代謝物であり、5%と低かったGAMAは、マイナーな代謝物と考えられた。また、GAMA/AAMAの尿中比率は0.1であり、Sumnerら（1992）でのラットの値（0.2）及びマウスの値（0.5）と比較して低かった（Boettcher et al. 2006a）。

ヒト尿中のAAMAとGAMAの濃度を測定した試験では、喫煙者13名（男性3名、女性10名、16～67歳、中央値35歳）と非喫煙者16名（男性5名、女性11名、20～

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

健常な非喫煙者3名 (男性2名、女性1名、27~32歳) に48時間絶食する試験を行ったところ、尿中のAAMA及びGAMAの合計が絶食を始めた時点での最大尿中濃度 (平均値203 µg/L) より大幅に減少し (平均値11 µg/L)、Boettcherら (2005~~b~~) 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. 2006~~b~~)。

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、他の揚げ物類及び並びに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、~~一~~フライドポテトの場合に有意差がみられ、週に3回以上に摂取する子どもの値が高かった ($P \leq 0.003$ 、0.004)。受動喫煙の影響はみられなかった。また、クリーム、シャンプー、ボディローション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0.4~~2~~であり、Boettcherら (2005~~b~~) の成人で観察された値 (非喫煙者の中央値: 0.22) より2倍高く、子どもにおいてアクリルアミドの酸化的代謝が高いことが示唆されたとしている (Heudorf et al. 2009)。なお、Heudorfら (2009) の結果は、CYP2E1によるグリシドアミドへの代謝について前述のJohnsrudら (2003) の結果と異なるが、Neafseyら (2009) には、CYP2E1には4~20倍の個体差があると記載されている。

③付加体形成

a. ヘモグロビン付加体

Wistarラット (雌、各群6匹) にアクリルアミド (25、100 mg/kg 体重) を含む食物繊維及び脂肪を含有したクッキーを7日間混餌投与、Wistarラット (雌雄、各群6匹) にアクリルアミド (25、100 mg/kg 体重) を水溶液として強制単回経口投与、また月齢の異なるWistarラット (雌、各群6匹) にアクリルアミド (100 mg/kg 体重) を水溶液として強制単回経口投与し、ヘモグロビン付加体濃度を調べた。クッキーとして与えた場合、食品中の食物繊維と脂肪の含有量はヘモグロビン付加体濃度に影響しなかった。水溶液として投与すると、ヘモグロビン付加体濃度は雄ラットと比較して雌ラットで有意に高値を示した (25 mg/kg 体重投与で3.53倍、100 mg/kg 体重投与で2.55倍)。また、14か月齢のラットと比較して1.5か月齢のラットのヘモグロビン付加体濃度が30.1%高かった。Sánchez著

1 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
2 び年齢に依存することが示唆されたとしている (Sánchez et al. 2008)。

3 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
4 /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
5 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~~
6 ~~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~~
7 ~~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~~
8 ~~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~~
9 ~~それ以下であった (Takahashi et al. 2009)。~~

10 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)
11 を含有したポテトチップスとしてを含んだ飼料食事又は同用量のアクリルアミ
12 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
13 たところ、飼料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
14 日中の測定9回の平均値 (範囲)、0.8 µg/kg 体重/日投与: 食事14 (11～15) pmol/g
15 グロビン、水溶液18 (13～24) pmol/g グロビン、8 µg/kg 体重/日: 食事126
16 (47～175) pmol/g グロビン、水溶液113 (31～191) pmol/g グロビン)、
17 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
18 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)。

19 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、
20 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
21 ヘモグロビン付加体形成量は各投与群でそれぞれ86.4、73.4、64.2 nmol/g グロ
22 ビン /mmol AA/kgであった。及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体形成量
23 は、各投与群でそれぞれ31.2、27.6、27.8 nmol/g グロビン /mmol AA/kgであっ
24 た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 グ
25 ロビン /mmol AA/kgであった。

26 野原先生コメント：

「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 グロビン /mmol AA/kgであった」について、なぜこのようにしているのか意味がとりにくい記述と思います。

事務局より：

各投与群での付加体形成量に修正しました。

27
28
29 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
30 な用量反応性が観察されたことから、Fennell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)。

Vikström 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 $\mu\text{g AA/kg}$ 体重/日となるよう 4 日間与えた高摂取群、又は 2.5 $\mu\text{g AA/kg}$ 体重/日となるよう一か月間与えた中間摂取群から、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濃度が測定された。そして、*in vitro* で測定されたヘモグロビン付加体形成の反応速度定数を用いて、アクリルアミドの生体内レベル (AUC-AA) 及びグリシドアミドの生体内レベル (AUC-GA) が計算された。その結果、高摂取群のアクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体レベル濃度は、増強した摂取期間の後ではおよそ 2 倍に増加した。高及び中間摂取群の AUC は、アクリルアミドに関しては 212 及び 120 nM 時間/ $\mu\text{g AA/kg}$ 体重、グリシドアミドに関しては 49 及び 21 nM 時間/ $\mu\text{g AA/kg}$ 体重であった。

b. DNA 付加体

(C3H $\times$ 101) F₁ 及び (C3H $\times$ BL10) F₁マウス (雄、4匹) に¹⁴C-アクリルアミド (46 mg/kg 体重) を単回腹腔内投与したところ、精巣及び肝臓にDNA付加体が形成された。付加体濃度は、精巣では投与4～6時間後に、肝臓では投与1～2時間後に最大濃度に達したが、精巣に比べて肝臓のDNA付加体濃度は1桁高かった。Sega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236～30 pmol/mg DNA及び227～32 pmol/mg DNAであった (Segerbäck et al. 1995)。

B6C3F₁マウス (雌雄、各群3匹) にアクリルアミド (0.1 mg/kg 体重) 及び等モル量のグリシドアミドを単回強制経口投与した試験において、アクリルアミド及びグリシドアミドいずれの投与においても肝臓にDNA付加体が形成されたが、グリシドアミド投与の方がアクリルアミド投与より約40%多く付加体を形成することが報告されている (Doerge et al. 2005a)。

また、F344ラット（雌雄、各群6～7匹）に同様の試験を行ったところ、マウスと同様にアクリルアミド及びグリシドアミドによって肝臓にDNA付加体が形成され、雄においてはグリシドアミド投与の付加体の方が約2倍多くDNA付加体を形成されたが、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。Doerge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（NITE 2007）。

F344ラット（雄、4匹）及びB6C3F1マウス（雄、4匹）に¹³C-アクリルアミド（50 mg/kg 体重）を強制単回経口投与した試験において、尿中排泄された主要代謝物のうち、アクリルアミド由来の直接的なグルタチオン抱合体はラットでは71%、マウスでは41%であり、グリシドアミド由来のグルタチオン抱合体はラットで20%、マウスで33%であった。尿中代謝物から、グリシドアミド由来の代謝物（グリシドアミド、グリシドアミド由来のグルタチオン抱合体及びグリシドアミドの加水分解物）を合わせると、マウスで59%、ラットで28%であり、グリシドアミドへの代謝率はマウスの方が高いと推定された（Sumner et al. 2003）。

ヒトにアクリルアミド（3 mg/kg 体重）を経口投与した際の尿中代謝物を解析したところ、ヒトにおけるグリシドアミドを経由する代謝物は総代謝物の13.5%であり（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（Fennell et al. 2005）。

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のヘモグロビン付加体形成量は、それぞれラットよ

りも2.7及び1.4倍高い結果であったとしている。また、グリシドアミドとアクリルアミドのヘモグロビン付加体比はラットの0.84に対してヒトでは0.44であったとしている。

(4) 排泄

B6C3F1マウス（雌雄、各群3匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg 体重）を強制経口投与又は混餌投与した試験において、アクリルアミドの血中半減期は、強制経口投与では雄1.6、雌1.3時間、混餌投与では雄1.2、雌3.0時間、グリシドアミドの血中半減期は、強制経口投与では雌雄ともに1.5時間、混餌投与では雄2.6、雌3.7時間であった（Doerge et al. 2005a）。

F344ラット（雌雄、各群6～7匹）に同様の試験を行ったところ、アクリルアミドの血中半減期は、強制経口投与では雄2.2、雌1.6時間、混餌投与では雄3.1、雌3.9時間、グリシドアミドの血中半減期は、強制経口投与では雄2.6、雌2.5時間、混餌投与では雄3.0、雌3.9時間であった（Doerge et al. 2005a—b）。

B6C3F1マウス（雌雄、各群4匹）にアクリルアミド（0.1 mg/kg 体重）を強制経口投与又は混餌投与し、24時間尿中の親化合物と代謝物の割合を測定した試験において、総投与量に対するアクリルアミド及びその代謝物（グリシドアミド、AAMA及びGAMA）の排泄量の割合は、強制経口投与において、アクリルアミドが雄0.6～0.7%、雌0.1～1%、グリシドアミドが雄16～18%、雌12～28%、AAMAが雄5～9%、雌5～7%、GAMAが雄9～22%、雌6～12%、混餌投与でアクリルアミドが雌雄ともに0%、グリシドアミドが雄19～49%、雌13～21%、AAMAが雄20～31%、雌6～10%、GAMAが雄20～21%、雌3～8%であり、どちらの投与方法でもグリシドアミド由来代謝物の尿中含量が高かった。強制経口投与では、これら代謝物の尿中排泄量に性差は認められなかったが、混餌投与においては雄で高かった。F344ラット（雌雄、各群2匹）でも同様の試験を行ったところ、強制経口投与において、アクリルアミドで雄2%、雌1～2%、グリシドアミドで雄6%、雌4～7%、AAMAで雄31%、雌28～30%、GAMAで雄27～29%、雌20～22%、混餌投与でアクリルアミドが雄0.4～1.3%、雌0.4%、グリシドアミドが雄0.8～4.3%、雌5.7%、AAMAが雄4～9%、雌4%、GAMAが雄4～14%、雌8%であり、どちらの投与方法でもAAMAの尿中排泄量が多く、これら代謝物の尿中排泄量に雌雄の差はみられなかった（Doerge et al. 2007）。

F344ラット（雄、各群3匹）に¹⁴C-アクリルアミド（1.0、10、100 mg/kg 体重）を経口投与した試験において、投与24時間以内に投与量の53～67%、7日以内に65～82%が排泄され、排泄された総放射活性の90%以上が尿中から検出された。糞便排泄は、投与24時間及び7日において、それぞれ投与量の4.8及び6%であった。また、組織からの放射活性の消失は半減期が5時間以内及び8日以内の二相性を示したが、親化合物の消失は一相性で血中半減期は1.7時間であった。尿中に排泄された未変化体量は投与量の2%未満であった。また、静脈内投与（10 mg/kg 体重）及び経口投与（1.0、

10、100 mg/kg 体重) において、放射活性からみられる尿中排泄量の7日間の経時変化及び尿中排泄量は同等であることが示された (Miller ~~et al.~~ 1982)。

SDラット (雄、5～7匹) に¹⁴C-アクリルアミド (50 mg/kg 体重) を強制単回経口投与したところ、投与12時間で41%が尿中から排泄され、24時間でさらに10%排泄された。また、血漿での消失半減期は6時間であったが、血中では分布相の半減期が7.93時間、消失相の半減期が374時間であり、血中に長時間留まることが観察された (Kadry et al. 1999)。

胆管にカニューレを挿入したF344ラット (雄、3匹) に¹⁴C-アクリルアミド (10 mg/kg 体重) を単回静脈内投与した試験では、投与された放射活性の約15%が胆汁中に約6時間以内に排泄され、胆汁中の放射活性の1%が親化合物であった。このことからMiller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、24時間までに尿中から投与量の40～50%が回収された。アクリルアミドの経口投与における尿中排泄半減期は3.1～3.5時間と推定された (Fennell et al. 2006)。

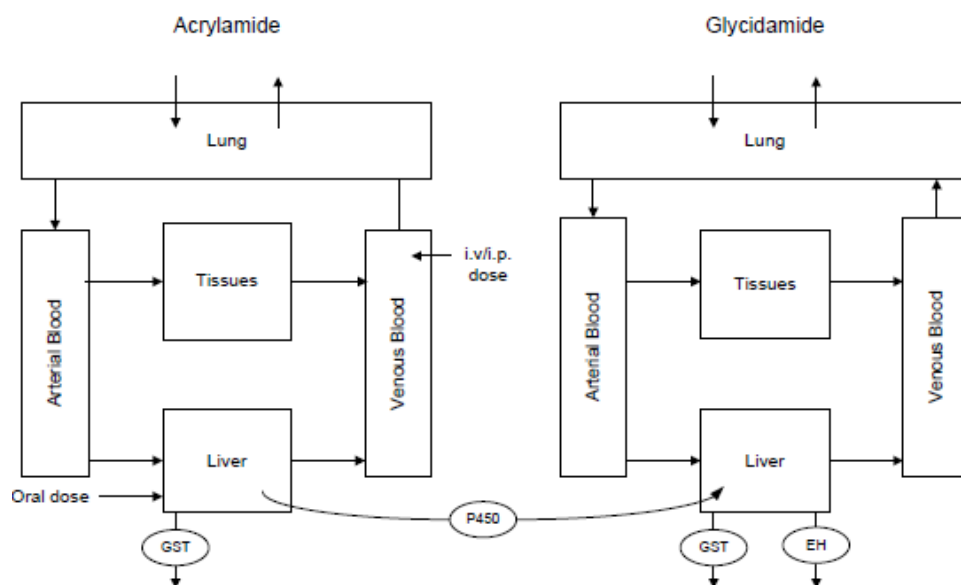
健常なボランティア 6 名 (男性 3 名、女性 3 名、平均年齢 26.6±5.6 歳) に 0.94 mg のアクリルアミドが含まれた食事を摂取させたところ、尿中にグリシドアミドは検出されなかったが、72 時間までに尿中から回収された未変化体のアクリルアミド、AAMA 及び GAMA はそれぞれ摂取量の 4.4±1.5%、50.0±9.4%、5.9±1.2%を占めた。また、それぞれの尿中排泄半減期は 2.4±0.4、17.4±3.9、25.1±6.4 時間であった。排泄された GAMA/AAMA の比率は 0.12±0.02 であった (Fuhr et al. 2006)。

(5) PBPK モデル

ヒトにおけるアクリルアミド及びグリシドアミドの体内曝露~~ばく露~~を推定することを目的とした、アクリルアミドの吸収、代謝及び分布に関する複数の生理学的薬物動態モデル (PBPKモデル) が報告されており (Kirman~~ら~~~~et al.~~ (2003)、Walker~~ら~~~~et al.~~ (2007)、Young~~ら~~~~et al.~~ (2007) 及び Sweeney~~ら~~~~et al.~~ (2010))によって報告されており、これらのモデルによってアクリルアミドの神経毒性及び発がん性に関するリスク評価における体内曝露~~ばく露~~量の比較が可能となった (JECFA 2011b)。

Kirmanら (2003) のモデルは、ラットの静脈内、腹腔内又は経口投与におけるアクリルアミド及びグリシドアミドの体内動態を予測するために開発された。1980年代及び1990年代のF344ラットのデータが用いられ、アクリルアミド及びグリシドアミドの五つの区画 (動脈血、静脈血、肝臓、肺及びその他のすべての組織) への分布がモデル化されている (図34-2)。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

1 -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
 2 経由する (図4-1を参照)。アクリルアミドに関する組織分配係数は、特定の化学的
 3 特性を用いた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
 4 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
 5 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
 6 を乗じて推定された。—(ATSDR 2012、JECFA 2011b)—



8
 9
 10 **図34-2 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**
 11 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
 12 (Kirman et al. 2003、ATSDR 2012)

13
 14 Walker ら (2007) のモデルは、Kirmanら (2003) のモデルパラメータのいくつ
 15 かの不確実性を、ラット及びヒトのヘモグロビン付加体のデータ (Fennell et al.
 16 2003)、ヒトのヘモグロビン付加体データを用いた成人への外挿 (Fennell et al. 2004、
 17 2005) に基づき改良された。Walker ら (2007) のモデルはライフステージの特
 18 異性をパラメータとし、子どもの生理機能及びアクリルアミドの代謝能 (CYP2E1、
 19 グルタチオン抱合、エポキシド加水分解酵素) に関して利用可能な情報を組み入れて
 20 いる。ラット及びヒトに適合するモデルパラメータが再検定され、ヒトモデルは、ア
 21 クリルアミドを経口投与されたヒトのヘモグロビン付加体と尿中代謝物のデータと
 22 比較して検定された。このモデルは2010年のEPAのアクリルアミドのリスク評価で
 23 用いられている。また、CYP2E1およびグルタチオン抱合の生後発達に伴う変動と個
 24 人間変動の影響についてもモデルが開発された。これらのモンテカルロシミュレーシ
 25 ョンから、子どもと大人にアクリルアミド及びグリシドアミドの体内曝露量の

違いがあることが示唆され、その違いは若齢期においてはグリシドアミドよりアクリルアミドにより顕著であると考えられたとしている(ATS DR 2012、JECFA 2011b)。

このモデルは2010年のEPAのアクリルアミドのリスク評価で用いられている(JECFA 2011b)。

Youngら(2007)のモデルは、マウス、ラット及びヒトにおけるアクリルアミド及びグリシドアミド、並びにそれぞれのグルタチオン抱合体の動態をモデル化するため、PostNatalと呼ばれるPBPK/PD(pharmacodynamic)モデル化ソフトウェアプログラムとしてFDAの国立毒性研究センター(NCTR: National Center for Toxicological Research)によって開発された(図34-3)。4種のPBPKユニットが一つの外郭構造の下に置かれており、複数の入力と出力のオプションがある。それぞれのユニットは、28の臓器、組織、体液の区画からなり、独立したユニット又は代謝経路を通じて維持されている。モデルを調整するために、ラットの血清及び血漿中のアクリルアミド及びグリシドアミド~~レベル濃度~~、DNA付加体及びヘモグロビン付加体~~レベル濃度~~、尿中排泄プロファイルに関するデータを含めた多くの文献データが活用されている(ATS DR 2012、JECFA 2011b)。

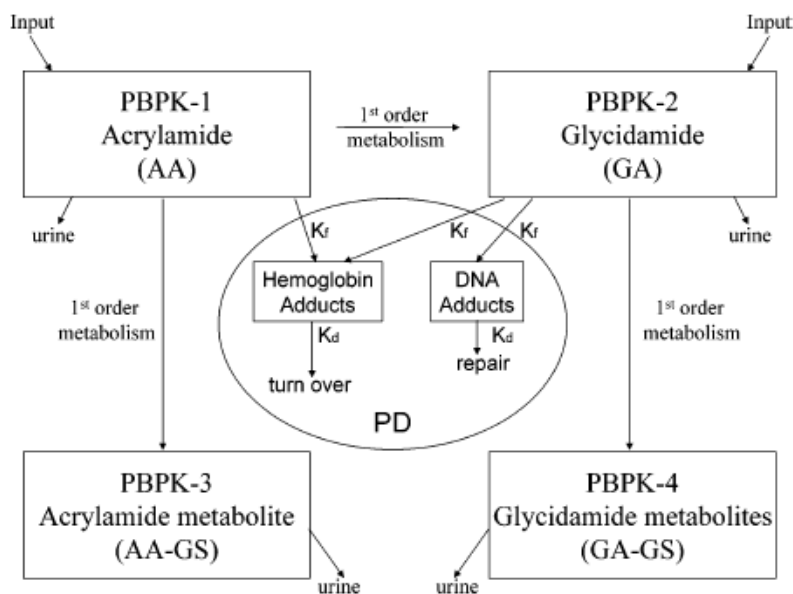


図34-3 アクリルアミド及びグリシドアミドのPBPK/PDモデル
(Young et al. 2007、JECFA 2011b)

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

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もされた。このモデル化には、Youngら (2007) と Walker ら (2007) によって適合された分配係数、血液と組織、ヘモグロビン付加体及び尿中代謝物に関する雄F344ラットのすべての一連のデータが使用されている—(JECFA 2011b)—。

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ばく露量に関する出力データを比較している。Youngらが予測したラットにおけるアクリルアミド及びグリシドアミドのAUCは2.4及び1.1 $\mu\text{mol/L} \times \text{時間 (hour)}$ であり、Doergeら (2005b) の強制経口投与試験で測定されたAUC 2.4及び1.3 $\mu\text{mol/L} \times \text{時間}$ と同様であったが、Walkerらが予測した値は6.7及び5.0 $\mu\text{mol/L} \times \text{時間}$ で測定値より2～3倍高かった。また、Youngらが予測したヒトにおけるアクリルアミド及びグリシドアミドのAUCは16.7及び1.6 $\mu\text{mol/L} \times \text{時間}$ であり、Walkerらが予測した値は25.0及び6.7 $\mu\text{mol/L} \times \text{時間}$ であった。各モデルで得られる値には差があり、すべてのケースでWalkerらの予測は高く、Sweeneyらの予測は低くなり、Youngらの予測は中間であった。いずれのモデルにおいても用量の直線性が示されていることから、平均的なアクリルアミドの曝露ばく露量からヒトの内部曝露ばく露量を予測することが可能であるとしている。Doergeら (2008) は、Youngら (2007) のPBPKモデルを用いてラットのグリシドアミド由来のDNA付加体形成濃度を推定し、ヒトの付加体濃度と比較することで、ヒトにおける食事からのアクリルアミド曝露ばく露の過剰発がんリスクを算出している。また、Tardiffら (2010) は、Sweeneyら (2010) のモデルを用いてげっ歯類ラットの慢性発がん性試験から10%ベンチマークドーズ信頼下限値 (~~Benchmark dose lower confidence limit~~ : BMDL₁₀) を計算し、食事からのアクリルアミド消費量と比較してAA及びGAそれぞれの曝露ばく露マージン² (~~margin of exposure~~, MOE) を算出している—(JECFA 2011b)—。

² MOE (ばく露マージン (ばく露幅)) Margin of Exposure : 毒性試験等で得られた無毒性量 (NOAEL)、最小毒性量 (LOAEL)、BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit) 等のハザードの毒性に関する評価値を、実際のヒトのばく露量 (摂取量) あるいは推定摂取量で割った値。リスク管理の優先付けを行う手段として用いられることがある。一般に、遺伝毒性発がん性の場合には概ね 10,000 未満、それ以外の場合 (例: 神経毒性) は概ね 100 未満であると、低減対策を実施する必要性が高いと解釈される (食品安全委員会 2015b)。

（６）体内動態のまとめ

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

アクリルアミドは、マウスでは、消化管、肝臓、脾臓、精巣、脳、胆嚢内容物、口腔、食道及び気管支の上皮に分布することが認められ、ラットにおいては、赤血球を除き組織間で同程度であり、広範な組織に分布するが蓄積はしないとしている。ヒトでは母乳からもアクリルアミドが検出された。

また、マウスやヒトにおいて、アクリルアミド及びその代謝物が容易に胎盤を通過し、胎児に移行するとされている。

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

なお、総代謝物に占めるグリシドアミド由来の尿中代謝物の比率が動物種によって異なり、アクリルアミドからグリシドアミドへの代謝率には種差があることが示唆されている。また、ヒトにおけるCYP2E1の発現量に個体差があるとされている。

2. 実験動物等における影響

（１）急性毒性試験

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

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

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

~~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（NTP 2012）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-1 に示す。

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

雄の 70 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群に後肢麻痺、末梢神経軸索変性及び腰髄軸索変性がみられ、さらに雌に骨格筋萎縮がみられた。雄の 70 mg/kg 体重/日及び雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群では膀胱の拡張を併発していた。雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群の 6/8 例が発情休止期で、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3-1-4 マウス13週間亜急性毒性試験

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

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

本ワーキンググループ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（NTP 2012）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-2 に示す。

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

雄の59.4 mg/kg 体重/日投与群及び雌の64.0 mg/kg 体重/日投与群の全てのマウスに後肢麻痺がみられた。また、雄の59.4 mg/kg 体重/日投与群及び雌の64.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に末梢神経軸索変性及び骨格筋萎縮がみられ、膀胱の拡張を併発していた。雌の64.0 mg/kg 体重/日投与群では全例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た。雄の59.4 mg/kg 体重/日投与群では精巣の精上皮細胞の脱落が全例にみられ、精巣上体の精子減少（Hypospermia）が3/7例にみられた（NTP 2012）。

表3-2 マウス13週間亜急性毒性試験

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

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

本ワーキンググループ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 3-3 に示す。精子遺残が2.5及び50 mg/kg 体重/日投与群にみられたが、用量反応性がなかったため、本ワーキンググループ専門調査会としては毒性所見としないと判断した。

表3-3 ラット14日間亜急性毒性試験

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

本ワーキンググループ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3-4に示す。精巣上体絶対重量の減少が3週齢の8.27 mg/kg 体重/日投与群に、また坐骨神経密度の増加及び精上皮細胞剥離が3週齢の15.73 mg/kg 体重/日投与群にみられたが、用量反応性がなかったため、本ワーキンググループ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3-4 ラット4週間亜急性毒性試験

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

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

本ワーキンググループ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 3-5 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、本ワーキンググループ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 3-5 ラット 12 週間亜急性毒性試験

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

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

本ワーキンググループ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（NTP 2012）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-6 に示す。

雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 12.3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び最終体重低値がみられた。雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の

26.3 mg/kg 体重/日投与群で脳の絶対重量の減少が、雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の絶対重量の減少がみられたが、雌雄の同投与群では肝臓の相対重量の増加がみられた。雄の 22.3 mg/kg 体重/日投与群及び雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群において、有意な飲水量及び摂餌量の減少がみられた。

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

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

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

雌の 26.3 mg/kg 体重/日投与群において、全例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 3-6 ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
3.52 (雄 22.3、雌 26.3)	体重増加抑制及び最終体重低値、 脳絶対重量減少、肝臓絶対重量減少、 肝臓相対重量増加、 摂餌量減少、飲水量減少、 後肢麻痺、膀胱拡張、 末梢神経軸索変性、 シュワン細胞変性、 腰髄軸索変性及び骨格筋萎縮、 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	脳絶対重量減少、 肝臓相対重量増加、摂餌量減少、 飲水量減少、膀胱拡張、 末梢神経軸索変性、 シュワン細胞変性、 腰髄軸索変性及び骨格筋萎縮、 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方上皮化)
1.41 以上 (雄 8.6、雌 12.3)	精巣上体剥離変性細胞出現	体重増加抑制及び最終体重低値、 後肢麻痺
0.70 以上 (雄 4.5、雌 6.0)	精巣精上皮変性	(毒性所見なし)
0.35 以下 (雄 2.1、雌 2.7)	(毒性所見なし)	

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

本ワーキンググループ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（NTP 2012）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-7 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 3-7 ラット 13 週間亜急性毒性試験

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

本ワーキンググループ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 3-8 に示す。

90 日間の投与後の変化として、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び体重低値、雌のみに飲水量減少がみられた。コリンエステラーゼ活性低下及びアルカリフォスファターゼ（ALP）活性増加が 20 mg/kg 体重/日投与群の雌のみに観察され、赤血球/血中血球容積/ヘモグロビン減少が 20 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でみられた。臓器重量については、20 mg/kg 体重/日投与群において、絶対重量の減少が、雌雄の脳、肝臓、腎臓及び胸腺、雄の精巣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/又は高電子密度小体濃密体 (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 3-8 ラット 90 日間亜急性毒性試験

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

20	体重増加抑制及び体重低値、 赤血球/血中血球容積/ヘモグロビン 減少、 臓器絶対重量減少（脳、肝臓、腎臓、 胸腺、精巣）、 臓器相対重量増加（脳、心臓、腎臓）、 臓器相対重量減少（精巣）、 後肢開脚幅増加、つま先変形、 後肢脆弱、協調運動障害、骨格筋萎縮、 膀胱拡張、精巣萎縮	体重増加抑制及び体重低値、 飲水量減少、 コリンエステラーゼ活性低下、 <u>ALP</u> 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/ 又は高電子密度小体濃密体 (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 (2006a、2011b) は、Burek ら (1980) の電子顕微鏡検査でみられた末梢神経障害（坐骨神経の軸索膜陥入）に基づき、非発がん影響の NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日としている（~~JECFA 2011b~~）。

本ワーキンググループ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 3-9 に示す。

表 3-9 ハムスター13 週間亜急性毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日	雄	雌
50	歩行異常、後肢麻痺、精細管萎縮	歩行異常、後肢麻痺、 坐骨神経神経線維欠損

30 以上	体重増加抑制、 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) 減少、 <u>ALP</u> 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、 大腿筋線維萎縮
20 以上	坐骨神経軸索/ミエリン変性	γ -GTP 増加、 坐骨神経軸索/ミエリン変性

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

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

<参考>

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

表 3-10 その他の亜急性毒性試験

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

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

1

渋谷先生、野原先生コメント :

【Nurullahoglu-Atalik et al. 2013】

N=6/群で膀胱の病理検索をしている。炎症がエンドポイントとなっており、その成因についての記載がない。十分な動物数での検索ではないので、参考程度。

【Jangir et al. 2013】

各群が6匹の実験。現代的な FOB の解析ではないようです。有意差のある影響がみられているが、論文の記述に不十分な点がみうけられる。参考として記載。

【Rawi et al. 2012】

1 用量の実験ですので、評価には使えないように思います。病理組織標本が汚く、殆どの
2 病変がうまく画像に出ていないため、所見が正しいかどうか怪しい。

3 【Eskin et al. 1985】

4 1 用量のみの試験ですので参考程度。ただ、サルを使っている実験なので、削除はしたく
5 ない。

6 ②グリシドアミド

7 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
8 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
9 の13週間亜急性毒性試験が実施されている。

10 a. 13週間亜急性毒性試験（マウス、飲水投与）

11 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、
12 0.70、1.41、3.52 mmol/L（雄：0、3.2、9.1、19.2、36.0、81.5 mg/kg 体重/日、
13 雌：0、4.1、10.8、20.1、45.3、96.5 mg/kg 体重/日））の13週間飲水投与試験
14 が行われた（NTP 2014）。各投与群で認められた毒性所見を表3-11に示す。

15 ~~JECFA (2011b) における引用によれば、Beland (2010) らは、B6C3F1 マ~~
16 ~~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、~~
17 ~~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~~
18 ~~毒性所見を表10に示す。~~

19 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)

20 (JECFA 2011b)

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

22 (マウス13週間亜急性毒性試験：グリシドアミド)

23 表3-11 マウス13週間亜急性毒性試験（グリシドアミド）

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

1.41 以下 (雄 36.0、雌 45.3)	(毒性所見なし)	
----------------------------	----------	--

b. 13 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

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

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)—

表 3-12 ラット 13 週間亜急性毒性試験（グリシドアミド）

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

(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

①アクリルアミド

a. 2年間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（雌雄、各群 48 匹）におけるアクリルアミド（0、0.0875、0.175、0.35、0.70 mmol/L（雄：0、1.04、2.20、4.11、8.93 mg/kg 体重/日、雌：0、1.10、2.23、4.65、9.96 mg/kg 体重/日））の 2 年間飲水投与試験が行われた（NTP 2012）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-13-142-1、3-13-242-2 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。

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

表 3-13-142-1 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)

腫瘍発がん性変化としては、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）の発生発現頻度が 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/癌の発生発現頻度が 4.11 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。雌では、ハーダー腺腫の発生発現頻度が全投与群で増加し、乳腺腺棘細胞腫/腺癌の発生発現頻度が 2.23 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。乳腺腺癌の発生発現頻度が 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）の発生発現頻度が 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生発現頻度が 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生発現頻度が 9.96 mg/kg 体重/日投与群で増加した。

表 3-13-242-2 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)	前胃扁平上皮細胞乳頭腫、 前胃扁平上皮細胞乳頭腫/癌	肺の肺胞/細気管支腺腫、 間葉系皮膚腫瘍（線維肉腫、血管肉腫、脂肪肉腫、粘液肉腫、神経線維肉腫、肉腫）
0.175 以上 (雄 2.20、雌 2.23)	肺の肺胞/細気管支腺腫、 肺の肺胞/細気管支腺腫/癌	乳腺腺癌、乳腺腺棘細胞腫/腺癌
0.0875 以上 (雄 1.04、雌 1.10)	ハーダー腺腫、 ハーダー腺腫/腺癌	ハーダー腺腫

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

※雌の乳腺の腺癌は 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) ³ の NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん性試験から、雄マウスのハーダー腺腫/腺癌の BMDL₁₀ を 0.18 mg/kg 体重/日としている—(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 ⁴ している—(Beland et al. 2013)—。

本ワーキンググループ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

³ 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。

⁴ 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。

き 2.20 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がんについては、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雄マウスのハーダー腺腫及びハーダー腺腫/腺癌で 1.04 mg/kg 体重/日であった。

b. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）

F344 ラット（雌雄、各群 90 匹）におけるアクリルアミド（0、0.01、0.1、0.5、2.0 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験が行われた（Johnson et al. 1986）。各投与群で認められた毒性所見を表 ~~3-14-113-1~~、~~3-14-213-2~~ に示す。

雄の 2.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた良性副腎褐色細胞腫は、対照群の発生頻度が低かったために有意となったと考えられたため、本ワーキンググループ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、本ワーキンググループ専門調査会としては毒性所見としないと判断した。

表 ~~3-14-113-1~~ ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

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

表 ~~3-14-213-2~~ 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/ <u>腺癌</u> 、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~~）。

本ワーキンググループ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 3-15-144-1、3-15-244-2 に示す。

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

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

表 3-15-144-1 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）

腫瘍発がん性病変として、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 3-15-244-2 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）。

本ワーキンググループ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 3-16-145-1、3-16-245-2 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。

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

表 3-16-145-1 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)

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

癌の発生発現頻度が 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/癌の発生発現頻度の増加がみられた。

表 3-16-245-2 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) ⁵ の NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん性試験から、雌ラットの乳腺線維腺腫の BMDL₁₀ を 0.31 mg/kg 体重/日としている—(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発がん性の所見として、用量反応性のみられた坐骨神経の軸索変性の BMDL₁₀ を雄で 0.461～0.791、雌で 1.568～1.895 mg/kg 体重/日と算出している—(Beland et al. 2013)—。

⁵ JECFA (2011b) では、NTP より提供された未発表の研究として Beland ら (2010) に基づき評価をしているが、本評価書案では NTP (2012) の最終報告書を参照している。

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

e. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）

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

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

表 3-17-1 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（慢性毒性）

投与群 mg/kg 体重/日	雄	雌
3	脊髓（神経膠症、変性）	骨格筋壊死、坐骨神経障害 （Neuropathy）、 副腎皮質空胞化
1.5 以上	骨格筋壊死、坐骨神経障害 （Neuropathy）	＝
0.5 以上	骨格筋（変性、炎症、萎縮）	骨格筋（変性、炎症）

※雄の骨格筋炎症は 3 mg/kg 体重/日では有意ではなかった。

※雄の骨格筋萎縮は 1.5 mg/kg 体重/日では有意ではなかった。

※雌の骨格筋変性は 1.5 mg/kg 体重/日では有意ではなかった。

※雌の骨格筋炎症は 1.5 mg/kg 体重/日では有意ではなかった。

表 3-17-2 ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（発がん性）

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

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

今井先生、鰐淵先生コメント：

Maronpot らの論文には特に記載されていないようですが、評価書案 24 頁にあるよう
に、ヒトの臍帯血中のアクリルアミドのヘモグロビン付加体を測定したデータから、ア
クリルアミドは母親から新生児に移行すると考えられています。また、考察にあるよう
に今回使用された Wistar Han ラットを用いる試験は、F344 ラットに好発する腫瘍に関
する考察を加えるためにも有用です。従って本評価書案に加えるべきと考えます。

<参考>

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

f. 発がんプロモーション試験（ラット）

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

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

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

渋谷先生、野原先生コメント：

アクリルアミドによる膵臓がんプロモーション実験ですので、参考程度。

g. 大腸発がんイニシエーション前処置試験（ラット）

F344 雄ラットにアクリルアミド（0、0.5、1.0、2.0 mg/kg diet（0.017、0.035、
0.070 mg/kg 体重/日））を 2 週間混餌投与した後に、対照群（各群 8 匹）と発がん

1 ん物質であるアゾキシメタンを 1 回/週、2 週間皮下投与した群（各群 24 匹）に
2 分け、20 週間後に腫瘍を確認した（Raju et al. 2013）。

3 2 mg/kg 体重/日のアクリルアミド投与後にアゾキシメタンを投与した群にお
4 いて、結腸での腫瘍の大きさ（平均面積）及び結腸粘膜の単位面積あたりの腫瘍
5 面積が増加した。アクリルアミドのみの投与群においては、影響はみられなかつ
6 た。

7
8 渋谷先生、野原先生コメント：

ラットの実験は、アクリルアミドを投与した後にアゾキシメタンによるイニシエーション
処置をしており、アクリルアミドのどのような影響（プロモーション作用なのか、イニシエ
ーション作用なのか）が不明です。

今井先生コメント：

定型的な試験法ではなくタイトルが難しいですが、「大腸発がんイニシエーション前処
置試験」などとしておくと、本文と合せて読むことで概ね理解できるように思います。

結果の部分については下記の修正案をお送り致します。

「2 mg/kg 体重/日のアクリルアミド投与後にアゾキシメタンを投与した群において、結
腸での腫瘍の大きさ（平均面積）及び結腸粘膜の単位面積あたりの腫瘍面積が増加した。ア
クリルアミドのみの投与群においては、影響はみられなかった（Raju et al. 2013）。」

9 ②グリシドアミド

10 ~~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~~
11 ~~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~~
12 ~~の 2 年間慢性毒性試験が実施されている。~~

13 a. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）

14 B6C3F1 マウス（雌雄、各群 48 匹）におけるグリシドアミド（0、0.0875、
15 0.175、0.35、0.70 mmol/L（雄：0、1.20、2.65、5.13、9.55 mg/kg 体重/日、雌：
16 0、1.37、2.89、5.64、12.99 mg/kg 体重/日））の 2 年間飲水投与試験が行われ
17 た（NTP 2014）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-18-1、3-18-2 に示す。

18 雌の 2.89 mg/kg 体重/日以上投与群で卵巣のう腫の頻度の増加がみられたが、
19 グリシドアミド投与との因果関係が不明であり、用量反応性もないため、長期試
20 験での加齢性変化として本ワーキンググループとしては毒性所見としないと判
21 断した。

22
23 ~~JECFA (2011b) における引用によれば、Beland (2010) らは、B6C3F1 マ~~
24 ~~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、~~
25 ~~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。

【事務局より】

NTP 2014 P.86 Table 39

Ovary : Cyst

	0 mM	0.0875 mM	0.175 mM	0.35 mM	0.70 mM
Overall rate	14/45	17/47	25/47	22/46	18/44
Poly-3 test	P=0.011	P=0.383	<u>P=0.016</u>	<u>P=0.039</u>	<u>P=0.022</u>

卵巣のう腫が毒性所見かどうかご検討をお願いいたします。なお、アクリルアミドを投与した①の a の試験では「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、長期試験での加齢性変化として本ワーキンググループとしては毒性所見としないと判断した。」と記載しております。

今井先生コメント：

まず、①の a の試験の記載について、「卵巣のう腫がみられたが」は「卵巣のう腫の頻度の増加がみられたが」が正確です。

本グリシドアミドの試験の結果についても同様で、「アクリルアミド投与との因果関係が不明であり、用量反応性もないため、長期試験での加齢性変化として本ワーキンググループとしては毒性所見としないと判断した。」との記載で良いと思います。特に本試験では最高用量での発生頻度が中間用量より低くなっています。B6C3F1 マウスにおいて卵巣ののう胞性病変は加齢性病変として比較的頻繁にみられる所見とされ、卵巣腫瘍の前駆病変とも考えられていますが (Pathology of the mouse, ed. by Maronpot RR, 1999) 、本試験やアクリルアミドの発がん性試験でも卵巣腫瘍の増加はみられず、問題ないと考えられます。

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))—

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

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

※雄の肺胞上皮過形成は 0.35 mmol/L では有意ではなかった。

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

※雌の前胃上皮過形成は 0.70 mmol/L では有意ではなかった。

表 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)	ハーマー腺腫/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、 ハーマー腺腫
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)	ハーマー腺腫、 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))—

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

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
----------------------------	---	---

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

Beland ら（2015）は、NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん性試験のデータから、マウスの腫瘍発生において最も感受性の高い組織をハーダー腺とし、BMD₁₀を雄で 5.51～5.91⁶、雌で 4.55 μmol/kg 体重/日と算出している。著者らは、グリシドアミドの発がんがアクリルアミドと同様の臓器でみられたことから、この試験条件においては、アクリルアミドが効率よくグリシドアミドに代謝され、アクリルアミドの発がん性はグリシドアミドに代謝されることによるものであることを示しているとしている。

b. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）

F344/N ラット（雌雄、各群 48 匹）におけるグリシドアミド（0、0.0875、0.175、0.35、0.70 mmol/L（雄：0、0.39、0.79、1.56、3.34 mg/kg 体重/日、雌：0、0.54、1.08、2.23、4.65 mg/kg 体重/日））の 2 年間飲水投与試験が行われた（NTP 2014）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-19-1、3-19-2 に示す。

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

⁶ BMD 値の数値の幅は、モデルの最大値と最小値を示している。

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））~~

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

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

表 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））~~

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

投与群 mmol/L (mg/kg 体重/日)	雄	雌
----------------------------	---	---

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

Beland ら (2015) は、NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん性試験のデータから、ラットの腫瘍発生において最も感受性の高い組織を雄で精巣上体及び精巣、雌で乳腺とし、BMD₁₀を雄で 11.23～17.94⁷、雌で 2.39 µmol/kg 体重/日と算出している。著者らは、グリシドアミドの発がんがアクリルアミドと同様の臓器でみられたことから、この試験条件においては、アクリルアミドが効率よくグリシドアミドに代謝され、アクリルアミドの発がん性はグリシドアミドに代謝されることによるものであることを示しているとしている。

(4) 神経毒性試験

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

表 3-20-1 アクリルアミド投与において神経毒性が認められた試験

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	
マウス	①a. 13 週間亜急性 毒性試験 (飲水投与)	雄 : 0、3.2、6.9、 13.3、32.8、70.0、 雌 : 0、3.5、7.8、 16.4、31.4、83.1	雄 70、雌 83.1 : 末梢神経軸索変性、腰髄軸索 変性、後肢麻痺、膀胱拡張、 骨格筋萎縮 (雌)	NTP 2012
マウス	①b. 13 週間亜急性 毒性試験 (混餌投与)	雄 : 0、3.3、6.6、 12.0、32.1、59.4、 雌 : 0、3.7、7.5、	雄 59.4、雌 64.0 : 末梢神経軸索変性、後肢麻痺、 膀胱拡張、骨格筋萎縮	NTP 2012

⁷ BMD 値の数値の幅は、モデルの最大値と最小値を示している。

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

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

1

2

表 3-20-2 グリシドアミド投与において神経毒性が認められた試験

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	
ラット	②b. 13 週間亜急性 毒性試験 (飲水投与)	雄 : 0、1.0、2.4、 5.0、10.1、26.9、 雌 : 0、1.3、3.4、 6.6、13.5、33.8	雄 26.9、雌 33.8 : 後肢麻痺	NTP 2014
マウス	②a. 2 年間慢性毒性 及び発がん性試験 (飲水投与)	雄 : 0、1.20、2.65、 5.13、9.55、 雌 : 0、1.37、2.89、	雌 12.99 : 頸髄軸索変性 (雌)	NTP 2014

		<u>5.64、12.99</u>		
<u>ラット</u>	<u>②b. 2年間慢性毒性 及び発がん性試験 (飲水投与)</u>	<u>雄：0、0.39、0.79、 1.56、3.34、 雌：0、0.54、1.08、 2.23、4.65</u>	<u>雄 3.34、雌 4.65：</u> <u>脳神経膠症（雄）、</u> <u>腰髄軸索変性（雌）</u> <u>雌 2.23 以上：</u> <u>脳神経膠症（雌）</u>	<u>NTP 2014</u>

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）。

<参考>

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

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

渋谷先生コメント：

評価書に記載すべきだが、参考でよい。記載場所は免疫毒性試験の項目でよい。

参考とする理由：

1. 動物の週齢を揃えて実験していない。6-8 週齢の動物を用いて、平均体重を群間で揃えて実験している。

6-8 週齢はまだ胸腺が発育している段階なので、6 週齢の動物と 8 週齢の動物では免疫毒性の感受性が異なっている可能性がある。

2. 最高用量での反応性は様々なパラメーターが変動しているため、投与による影響が考えられるが（直接の影響か、全身毒性を介した影響かは不明）、低用量から認められた末梢血中の T 細胞増加及びナチュラルキラー細胞減少は反応に用量依存性がなく、病理を含めた関連所見

の変動を認めない、或いは十分検査されていない。そのため偶発的な所見か毒性影響かの判断がつかない。

3. 対照群で 30 日間投与後に体重が投与開始時と変わらないのはおかしい。25 日目に SRBC を投与した影響が最終体重に現れているのか、経時的変化を示していないため、不明。
4. 200 匹のうち 50 匹を使って、残りの 150 匹はどうなったのか不明。
5. なぜ雌を使用したのかが不明。
6. 組織名(lymph glands、lymphoid nodules in germinal center)や病理所見 (proliferation of fibrous tissue) が不正確である点、病理写真の意図するところが不明である点から、最高用量のみの評価であるが、病理評価の正当性に疑問が残る。

野原先生コメント：

試験は参考でよいと思います。

(6) 生殖・発生毒性試験

①生殖毒性試験（マウス）

ddY マウス（雄、各群 9～14 匹）にアクリルアミド（0、0.3、0.6、0.9、1.2 mmol : 0、3.3、9.0、13.3、16.3 mg/kg 体重/日）を 4 週間飲水投与する試験が行われた。投与終了後に 8 日間アクリルアミド未投与の雌と交配を行い、妊娠 13 日目及び分娩時の影響を調べた（Sakamoto and Hashimoto 1986）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-2148 に示す。

表 3-2148-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)—。

本ワーキンググループ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 3-2219 に示す。

表 3-2219 マウス生殖毒性試験

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

本ワーキンググループ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 3-2320 に示す。なお、30 mg/kg 体重/日投与群におけるテストステロン濃度の増加については有意ではなかったが、黄体形成ホルモン及びライディッヒ細胞の減少から、テストステロンを産生できなかったことによると考えられる。

表 3-23 ラット生殖毒性試験

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

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

本ワーキンググループ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 3-2421 に示す。

表 3-2421—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

本ワーキンググループ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 3-2522 に示す。

表 3-2522—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)

1 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
2 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
3 mg/kg 体重/日) としている—(EPA 2010)—。

4
5 本ワーキンググループ専門調査会としては、本試験の LOAEL を、雌ラットの児
6 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。

7 8 ⑥生殖毒性試験（ラット）

9 Long-Evans ラット（雄、各群 10～11 匹）にアクリルアミド（0、15、30、60 ppm :
10 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
11 et al. 1986）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-2623 に示す。

12
13 表 3-2623—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）

14
15 EPA (2010) は、Smith ら (1986) の試験から、ラットの雄の生殖毒性の NOAEL
16 を 15 ppm (1.5 mg/kg 体重/日)、LOAEL を 30 ppm (2.8 mg/kg 体重/日) として
17 いる—(EPA 2010)—。

18
19 本ワーキンググループ専門調査会としては、本試験の NOAEL を、雄ラットの 2.8
20 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
21 1.5 mg/kg 体重/日と判断した。

22 23 ⑦2 世代生殖・発生毒性試験（マウス）

24 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、
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 た（Chapin et al. 1995）。各投与群で認められた毒性所見を表3-2724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 3-2724—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)—。

本ワーキンググループ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 (Tyl et al. 2000a)。各投与群で認められた毒性所見を表3-2825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 3-2825-ラット 2 世代生殖・発生毒性試験

投与群 mg/kg体重/日	親動物		児動物	
	F0	F1	F1	F2
5.0	体重増加抑制（妊娠期及び授乳期）（雌）、 着床数減少（/腹）（雌）、 着床後胚損失率増加（雌）、 生存児数減少（/腹）（雌） <優性致死試験>（雄） 総着床数減少（/腹）、 着床前後胚損失率増加、 生存着床胚数減少（/腹）、 非生存（nonlive）着床胚数増加（/腹）	体重増加抑制（交配前及び授乳期）（雌）、 着床数減少（/腹）（雌）、 生存児数減少（/腹）（雌）、 末梢神経軸索断片化及び腫大（軽度～中度）（雄）	児動物体重増加抑制（一過性）（雄）、 生存率減少（～生後4日）（雌雄）	児動物体重増加抑制（一過性）（雌雄）、 生存率減少（～生後4日）（雌雄）
2.0以上	摂餌量減少（雌雄）	体重増加抑制（妊娠期）（雌）、 飲水量減少（雌）	（毒性所見なし）	
0.5以上	体重増加抑制（交配前）（雌雄）	（毒性所見なし）		

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

本ワーキンググループ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 NOAEL を、雄の 2.0

mg/kg 体重/日以上投与群における摂餌量減少及び雌の体重増加抑制等に基づき 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。

⑨発生毒性試験（マウス）

CD-1マウス（雌、各群30匹）にアクリルアミド（0、3、15、45 mg/kg体重/日）を妊娠6～17日まで強制経口投与する試験が行われた（Field et al. 1990）。各投与群で認められた毒性所見を表3-2926に示す。

表 3-2926—マウス発生毒性試験

投与群 mg/kg体重/日	母動物（F0）	胎児（F1）
45	体重増加抑制、 妊娠子宮重量減少、 後肢開脚幅増加	平均胎児体重低値（/腹）（雌）、 体重低値（雄）、 過剰肋骨発生発現頻度増加（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）—。

本ワーキンググループ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（Field et al. 1990）。各投与群で認められた毒性所見を表3-3027に示す。15 mg/kg体重/日投与群で母動物の体重増加抑制がみられ、雌の胎児の2.5 mg/kg体重/日以上で過剰肋骨の発生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 3-3027—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)—。

本ワーキンググループ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 3-3128 に示す。

表 3-3128—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 <u>et al.</u> 2010
マウス 雌 F0: 20-40 匹 /群	強制 経口 又は 混餌	妊娠 6 日 ～ 分娩	○F0 25 (雌) : 肝臓、腎臓、心筋、骨端軟骨組織に異常、流産率増加（強制経口） ○F1 25 (雌) : 新生児死亡率増加、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 <u>et al.</u> 2011a
モルモット <u>Himalayan</u> F0: 雌 F1: 雌 F1: 対照群 10 匹、投与 群 9 匹	<u>飲水</u> <u>投与</u>	<u>妊娠</u> <u>32 日</u> <u>～</u> <u>分娩</u>	○F1 <u>3 (雌) : 原始卵胞及び一次卵胞の健常卵胞減少、閉鎖卵胞増加、カスパーゼ 3 陽性卵母細胞増加、原始卵胞の TUNEL 染色陽性卵母細胞の増加</u>	<u>Hulas-Sta</u> <u>siak et al.</u> <u>2013</u>

【事務局より】

El-Sayyad et al. 2011a の「肝臓、腎臓、心筋、骨端軟骨組織に異常、流産率増加（強制経口）」について、あらためて原著を確認したところ、有意差の記載がありませんでした。表に記載したままでよろしいでしょうか。

田中先生コメント：

流産率増加については統計学的に有意に増加している。母動物の肝臓、腎臓、心筋、骨端軟骨の病理組織学的検査での異常を著者は ACR の影響として記述しているのでこのままの記載でよい。

【事務局より】

El-Sayyad et al. 2011a の「胎児及び新生児総数減少、頭殿長低値、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）」について、あらためて原著を確認したところ、有意差の記載がありませんでした。表に記載したままでよろしいでしょうか。

田中先生コメント：

Table 2 で対照群と比べて変化している項目として取り上げられているのでこのままの記載でよい。

田中先生コメント：

【Hulas-Stasiak et al. 2013】

希少な動物種（モルモット）および児動物の卵巣毒性の情報は参考になる。

（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⁸（固形飼料）を得る動機付けのために給餌の量を制限し、一腹当たり雌雄各 1 匹の児動物を用いて、約 6～12 週齢の児動物に強化刺激を得るレバー押しの累進比率スケジュールによる試験を行った。累進比率スケジュールを 14 セッション設け、約 6 週間で完了した（Garey and Paule 2007）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-3229 に示す。

⁸ 強化刺激（Reinforcing Stimulus）：ある反応の自発に後続して起こる環境事象。たとえば、反応の直後に提示される餌や水（提示に伴う環境事象の変化を含む）（国立医薬品食品衛生研究所 毒性試験用語集）。

また、上述の試験と同様のプロトコールでレバー押しの増分反復獲得 (incremental repeated acquisition) 課題を 52 セッション設け、生後 36～240 日目まで行った (Garey and Paule 2010)。各投与群で認められた毒性所見を表 ~~3-3330~~ に示す。

表 ~~3-3229~~ 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)

本ワーキンググループ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 ~~3-3330~~ 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)

本ワーキンググループ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)

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 ~~3-3431~~ に示す。

また、上述の試験結果を踏まえ、F344 ラット (雌、各群 48～58 匹) にアクリルアミド (0、0.1、0.3、1.0、5.0 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日目から分娩まで強制経口投与する試験が行われた。生後 1 日目に、一腹当たりの児動物を性比が同じくなるよう最低 7 匹ずつに選別し、生後 1～21 日まで児動物に母動物と同じ用量を強

制経口投与した（Ferguson et al. 2010）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-3532 に示す。

表 3-3431—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 ⁹ 低下（雌雄）
1.0以上		体重低値（雌雄）
0.5		（毒性所見なし）

（Garey et al. 2005）

本ワーキンググループ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 3-3532—ラット発達神経毒性試験

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

（Ferguson et al. 2010）

本ワーキンググループ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発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、各群 12 匹）にアクリルアミド（0、5、10、15、20 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日目から分娩後 10 日目まで強制経口投与する試験が行われた。生後 0 日目に一腹の匹数を雌雄 6 匹ずつとした。また、一腹当たり雌雄各 1 匹を用いて生後 13、17、21 及び 59 日目に神経行動学テストを行った（Wise et al. 1995）。各投与群で認められた毒性所見を表 3-3633 に示す。

⁹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（国立医薬品食品衛生研究所 毒性試験用語集）。

表 3-3633-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)、 活性低下 (オープンフィールド、生後 21 日目) (雌)、聴覚驚愕反応低下 (離乳後) (雌雄)、
10 以上	体重増加抑制	体重増加抑制 (離乳前) (雄)
5 以上	(毒性所見なし)	体重増加抑制 (離乳前) (雌)

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

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

本ワーキンググループ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 3-3734 に示す。

また、上述の試験を踏まえ、SD ラット (雌、各群 4 匹) にアクリルアミド (0、25、50、100 mg/L : 0、3.72、7.89、14.56 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日目から分娩後 21 日目まで飲水投与する試験が行われた。生後 4 日目に大部分が雌雄各 4 匹になるよう一腹当たりの児動物を 8 匹に選別した (Takahashi et al. 2009)。各投与群で認められた毒性所見を表 3-3835 に示す。

表 3-3734-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)

本ワーキンググループ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 3-3835-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)

本ワーキンググループ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 3-3936 に示す。

表 3-3936-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）

本ワーキンググループ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 3-4037 に示す。

表 3-4037-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)

本ワーキンググループ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 3-4138 に示す。

表 3-4138—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)、 <u>体重増加抑制</u> 、 <u>毛生</u> 、 <u>耳介の開展及び開眼の遅延</u> 、 <u>体重増加抑制</u> 、 <u>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) 減少</u> 、 <u>総チオール減少</u> 、 <u>スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 及びペルオキシダーゼ活性低下減少</u> 、 <u>顆粒細胞層増殖遅延</u> 、 <u>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)</u> 、 <u>プルキンエ細胞微小空胞化及び細胞消失 (周産期)</u>	Allam <u>et al.</u> 2011
ラット Albino F0 : 雌 F1 : 雌雄 F0 : 20-40 匹/群	強制 経口 又は 混餌	妊娠 6 日～ 分娩後 4 週間	○F1 30 (雌) : 体重増加抑制、脳重量減少、小脳皮質表面の未熟な襞の減少、小脳の内及び外顆粒細胞層の崩壊による組織構造変化、核融解又は核濃縮を伴うプルキンエ細胞数減少、内顆粒細胞層崩壊 (混餌で顕著)、プルキンエ細胞でのヘテロクロマチンの凝集を伴う核の萎縮、細胞小器官での構造及び分布の異常、粗面小胞体崩壊、ポリリボゾームの正常配列の欠如、ミトコンドリアの膨張及び内部構造消失、ゴルジ装置の伸張及び拡大、腓腹筋での筋原線維変性 (混餌で顕著)	El-Sayyad <u>et al.</u> 2011b

試験系	投与方法	投与期間	投与量及び主な所見 (mg/kg 体重/日)	文献
ラット SD 雌雄 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 μ m 未満の有髄神経 (myelinated nerves) 増加	Takahashi <u>ら et al.</u> 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 <u>ら et al.</u> 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 <u>ら et al.</u> 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 <u>ら et al.</u> 2012
ラット <u>Albino</u> <u>F0 : 雌</u> <u>F1 : 雌雄</u> <u>F1 : 6 匹/</u> <u>群</u>	強制 経口	<u>妊娠</u> <u>7 日～</u> <u>分娩</u> <u>(出生</u> <u>前)、</u> <u>妊娠</u> <u>7 日～</u> <u>分娩後</u> <u>28 日</u> <u>(周産</u> <u>期)</u>	<u>○F0</u> <u>10(雌) : 運動失調、後肢開脚幅増加、後肢脆弱、後肢麻痺</u> <u>○F1</u> <u>10(雌雄) : 栄養失調 (周産期)、毛生、耳介の開展及び開眼の遅延、体重増加抑制、延髄での脂質過酸化の増加、GSH 及び総チオール減少、SOD 及びペルオキシダーゼ活性低下、ニューロン染色質溶解及び核濃縮、ニューロンニッスル小体増加</u>	<u>Allam et al.</u> 2013

1

【事務局より】

Allam et al. 2011 の「運動失調、後肢開脚幅増加、後肢脆弱、後肢麻痺」について、あらためて原著を確認したところ、有意差の記載がありませんでした。表に記載したままでよろしいでしょうか。

田中先生コメント：

母動物の直接的な ACR の神経毒性として重要な所見。そのままの記載でよい。

【事務局より】

Allam et al. 2011 の「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」について、あらためて原著を確認したところ、有意差の記載がありませんでした。表に記載したままでよろしいでしょうか。

田中先生コメント：

発育分化（耳介，開眼，毛生）は，発生日に明らかな差があるので（有意差はなくとも）そのままの記載でよい。栄養失調は新生児の状態の記述なので必要。

【事務局より】

Allam et al. 2011 の「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）」について、あらためて原著を確認したところ、有意差の記載がありませんでした。表に記載したままでよろしいでしょうか。

田中先生コメント：

病理組織学的変化はそのままの記載でよい。

【事務局より】

El-Sayyad et al. 2011b の「小脳皮質表面の未熟な襞の減少、小脳の内及び外顆粒細胞層の崩壊による組織構造変化、核融解又は核濃縮を伴うプルキンエ細胞数減少、内顆粒細胞層崩壊（混餌で顕著）、プルキンエ細胞でのヘテロクロマチンの凝集を伴う核の萎縮、細胞小器官での構造及び分布の異常、粗面小胞体崩壊、ポリリボゾームの正常配列の欠如、ミトコンドリアの膨張及び内部構造消失、ゴルジ装置の伸張及び拡大、腓腹筋での筋原線維変性（混餌で顕著）」について、あらためて原著を確認したところ、有意差の記載がありませんでした。表に記載したままでよろしいでしょうか。

田中先生コメント：

病理組織学的変化はそのままの記載でよい。

【事務局より】

Takahashi et al. 2009、Ogawa et al. 2011 の「歩行異常」について、あらためて原著を確認したところ、有意差の記載がありませんでした。表に記載したままでよろしいでしょうか。

田中先生コメント：

ACR の影響として神経症状は必要。

田中先生コメント：

【Allam et al. 2013】

すでに評価書に記載のある Allam et al. 2011 と測定箇所だけ変えた同じ実験。併記するだけでよい。

(8) 遺伝毒性試験

① アクリルアミドの *in vitro* 試験 (ヒト細胞を含む)

アクリルアミドの *in vitro* 試験の結果を表 3-4239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、S9¹⁰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

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

c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異

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

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

¹⁰ S9 : ラットの肝臓のホモジネート (9,000×g 上清) (代謝酵素が含まれる)。

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)。ヒト末梢血リンパ球を用いた試験においても姉妹染色分体交換がわずかに誘発された (Pingarillo et al. 2013)。

f. 哺乳類細胞 DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成

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

増村先生コメント：

Nixon et al. 2012に、「損傷塩基除去酵素FPGで前処理する改変コメット試験」のデータがありますが、Nixon et al. 2014にも同手法によるデータがあります。Nixon et al. 2012を採用するなら、Nixon et al. 2014でもFig. 5c,5dのデータを追加するとよいと思います。

事務局より：

改変コメット試験を本文と表に追記しました。

また、ヒト乳腺上皮細胞を用いた不定期DNA合成試験は陽性であったが、ラットの培養肝細胞を用いた試験では陰性であった (Butterworth et al. 1992)。マウス胚線維芽細胞 (Besaratina and Pfeifer 2004)、ヒト気管支上皮細胞 (Besaratina and Pfeifer 2004) においてDNA付加体が検出された。チャイニーズハムスターV79細胞 (Martins et al. 2007) 及びヒトTK6細胞 (Koyama et al.

2011b) でもわずかに検出されたが、マウスリンパ腫細胞L5178Y TK^{+/+} (Mei et al. 2008) では検出されなかった。

g. 哺乳類細胞形質転換

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

②h. グリシドアミドの *in vitro* 試験 (ヒト細胞を含む)

グリシドアミドの *in vitro* 試験の結果を表 3-4340 に示す。

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

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

チャイニーズハムスターV79細胞を用いた試験において、染色体異常及び姉妹染色分体交換が誘発され (Martins et al. 2007) 、ヒト末梢血リンパ球を用いた試験においても姉妹染色分体交換が誘発された (Pingarillo et al. 2013) 。ヒトTK6細胞及びヒト乳腺上皮細胞を用いた小核試験においても陽性であった (Koyama et al. 2011b、Bandarra et al. 2013¹¹) 。

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) 。また、マウスの精母細胞を用いたFPG処理した改変コメット試験は陽性であった (Nixon et al. 2014) 。

増村先生コメント：

Nixon et al. 2012に、「損傷塩基除去酵素FPGで前処理する改変コメット試験」のデータがありますが、Nixon et al. 2014にも同手法によるデータがあります。

Nixon et al. 2012を採用するなら、Nixon et al. 2014でもFig. 5c,5dのデータを追加するとよいと思います。

¹¹ Erratum が公表されている (Bandarra et al. 2014) 。

事務局より：

改変コメント試験を本文と表に追記しました。

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) 及びヒト乳腺上皮細胞株 (Bandarra et al. 2013) においてDNA付加体が検出された。

③②アクリルアミドの *in vivo* 試験

アクリルアミドの *in vivo* 試験の結果を表 3-4441に示す。

a. 遺伝子突然変異

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

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)。また、ラットに強制経口投与した試験 (*Pig-a* アッセイ) において、赤血球に突然変異の増加がみられたが、網状赤血球では増加はみられなかった (Dobrovolsky et al. 2015)。

b. 染色体異常

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

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

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)。ラットに強制経口及び腹腔内投与した試験においても倍数性及び異数性が誘発された (Mustafa 2012)。

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

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

c. 優性致死

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

d. 姉妹染色分体交換

マウスに腹腔内投与した試験において、精原細胞及び脾臓に姉妹染色分体交換が誘発されたが (Backer et al. 1989、Kligerman et al. 1991、Russo et al. 1994)、

骨髄及び精原細胞では陰性の結果が示された (Shiraishi 1978)。

e. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成

マウス及びラットに腹腔内、強制経口及び飲水投与した試験において、多くの臓器で DNA 損傷 (Sega and Generoso 1990、Ghanayem et al. 2005b、Dobrzynska 2007、Recio et al. 2010、Koyama et al. 2011a、Dobrovolsky et al. 2015) 及び不定期 DNA 合成 (Sega et al. 1990、Butterworth et al. 1992) が誘発されたが、一部で陰性の結果もみられた (Butterworth et al. 1992、Ghanayem et al. 2005b、Recio et al. 2010、Dobrovolsky et al. 2015)。また、マウスの精母細胞を用いた FPG 処理した改変コメット試験は陽性であった (Nixon et al. 2012¹²)。

【事務局より】

Nixon et al. 2012 の試験をどのように評価したらよろしいでしょうか。
本試験では、最低用量 0.001 µg/ml (0.0001 mg/kg 体重/日 (0.1 µg/kg 体重/日)) でコメットアッセイが有意に陽性という結果が得られています。
EFSA は本試験について、使用している匹数が少ないこと、FPG を使用していることで検出力が上がることを記載しながらも、この試験から、アクリルアミドの慢性ばく露が雄の germ cell に遺伝毒性がある可能性があるとしています。このエンドポイントを用いた評価手法は確立されていないが、今後、ヒトばく露量と同等の濃度での研究がさらに行われるべきであると記載しています。

なお、本試験は表に追記しています。

増村先生コメント：

DNA を損傷塩基除去酵素 FPG で前処理する改変コメット試験は、学術文献では用いられる手法ですが、OECD ガイドライン準拠の標準試験法ではありません。付加体のある DNA を FPG で酵素処理すると付加体部分の塩基が除去されるため、その後のアルカリ処理で DNA 鎖切断を起こしやすくなり、コメットアッセイでより高感度に検出されます。DNA 損傷の高感度検出手法としては有効と考えます。n=3 は少ないですが用量依存的な増加傾向があります。同文献では γH2AX foci も 0.001 µg/mL 以上で有意な増加です。いずれも DNA 損傷 (付加体、鎖切断) を示唆するデータです。

EFSA の記載 (アクリルアミドの慢性ばく露が雄の germ cell に遺伝毒性がある可能性があり、ヒトばく露量と同等の濃度での研究がさらに行われるべき) に賛成です。

¹² Erratum が公表されている (Nixon et al. 2013)。

また、マウス及びラットの多くの臓器で DNA 付加体が検出されたが (Sega et al. 1990、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、Ishii et al. 2015)、一部で陰性の結果もみられた (Doerge et al. 2005c)。

f. 経世代遺伝子突然変異

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

g. 非哺乳類遺伝子突然変異

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

④h. グリシドアミドの *in vivo* 試験

グリシドアミドの *in vivo* 試験の結果を表 3-4542 に示す。

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

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

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

表 3-4239 アクリルアミドの遺伝毒性試験結果 (*in vitro*)

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
微生物					
a. 微生物遺伝子突然変異					
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA97	10～10,000 μg/plate (+/-S9)	10,000 μg/plate	陰性	Zeiger et al. 1987
	<i>S.typhimurium</i> TA98、 TA100、TA102、 TA1535、TA1537	1～100 mg/plate (+/-S9)	100 mg/plate	陰性	Knaap et al. 1988
	<i>S.typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537	0.5～50 mg/plate (+/-S9)	50 mg/plate	陰性	Tsuda et al. 1993
	<i>S.typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	～1,000 μg/plate (+/-S9)	1,000 μg/plate	陰性	Lijinsky and Andrews 1980
	<i>S.typhimurium</i> TA102	～5,000 μg/plate (+/-S9)	5,000 μg/plate	陰性	Müller et al. 1993 Jung et al. 1992
	<i>S.typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0.5～5,000 μg/plate (+/-S9)	5,000 μg/plate	陰性	Hashimo to and Tanii 1985
	<i>S.typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537	0.001～3.0 mg/plate 又は 3.0 ～30 mg/plate (+/-S9)	30 mg/plate	陰性	Bull et al. 1984
	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA-	0.5～50 mg/plate (+/-S9)	50 mg/plate	陰性	Tsuda et al. 1993
fluctuation test	<i>Klebsiella.pneumoniae</i> ur ⁻ pro ⁻	2～10 mg/mL (-S9)	10 mg/mL	陰性	Knaap et al. 1988

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
b. DNA 損傷/修復					
umu 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535/pSK1002	～10 mM (+/-S9)	10 mM	陰性	Koyama et al. 2011b
	<i>S. typhimurium</i> OY1002/2E1 (ヒト CYP2E1 発現株)	～10 mM (-S9)	10 mM	陰性	Koyama et al. 2011b
rec アッセイ	<i>Batillus subtilis</i> H17 (rec ⁺)及び M45 (rec ⁻)	1～50 mg/disk (+/-S9)	10 mg/disk	陽性	Tsuda et al. 1993
培養細胞					
c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+}	600～850 µg/mL (-S9)	600 µg/mL	陽性	Moore et al. 1987
	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、tk 座	8～18 mM (-S9)	14 mM	陽性	Mei et al. 2008
	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、 HPRT 座、tk 座	0.5～7.5 mg/mL (+/-S9)	7.5 mg/mL (生存率 10%以下の細胞 毒性濃度のみで増加)	陰性	Knaap et al. 1988
	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、 HPRT 座 (ラット初代 肝細胞又はハムスター 胚細胞添加)	0.1～0.5 mg/mL (+/-S9)	0.3 mg/mL	陽性	Knaap et al. 1988
	チャイニーズハムスタ ーV79H3、HPRT 座	1.0～7.0 mM (-S9)	7.0 mM	陰性	Tsuda et al. 1993
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (TK6)	5～15 mM (+/-S9)	15 mM (相対生存率 20%以下の 細胞毒性濃度、ヒトミク ロソーム添加でも弱陽性)	弱陽性	Koyama et al. 2011b
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (AHH-1)	～3.0 mM (-S9)	3.0 mM	弱陽性	Koyama et al. 2011b
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (h2E1v2)	～3.0 mM (-S9)	3.0 mM	弱陽性	Koyama et al.

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	(ヒト CYP2E1 発現株)				2011b
	ヒト前骨髄球性白血病 HL-60 及び NB4 株化 細胞、HPRT 座	50～700 mg/L (-S9)	700 mg/L (コロニー形成率 1.2～ 2.3%の細胞毒性濃度)	陽性	Ao et al. 2008
d. 哺乳類細胞染色体異常					
染色体異常	チャイニーズハムスタ ーV79H3	0.5～5.0 mM (-S9)	2.0 mM	陽性	Tsuda et al. 1993
	チャイニーズハムスタ ーV79	0.1～3 mg/mL (+/-S9)	0.1 mg/mL	陽性	Knaap et al. 1988
	チャイニーズハムスタ ーV79	2.0 mM (-S9)	2.0 mM	陽性	Oliveira et al. 2009
	チャイニーズハムスタ ーV79	250～2,000 μM (-S9)	2,000 μM	弱陽性	Martins et al. 2007
倍数性	チャイニーズハムスタ ーV79H3	0.5～5.0 mM (-S9)	1.0 mM	陽性	Tsuda et al. 1993
	チャイニーズハムスタ ー肺 LUC2 p5	12.5～500 μg/mL (-S9)	500 μg/mL	陽性	Warr et al. 1990
紡錘体障害	チャイニーズハムスタ ー肺 LUC2 p5	10～1,000 μg/mL (-S9)	10 μg/mL	陽性	Warr et al. 1990
	チャイニーズハムスタ ー肺 DON:Wg3h	200～2,000 μg/mL (-S9)	200 μg/mL	陽性	Warr et al. 1990
	チャイニーズハムスタ ーV79	0.01～1.0 mg/mL (-S9)	0.01 mg/mL	陽性	Adler et al. 1993
小核	SD 雄ラット精細管切片	5～50 μg/mL (-S9)	50 μg/mL	陰性	Lahdetie et al. 1994
	ヒト Hep G2	0.625～2.5 mM (-S9)	0.625 mM	陽性	Jiang et al. 2007
	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (TK6)	5～15 mM (+/-S9)	15 mM (相対生存率 20%以下の 細胞毒性濃度、ヒトミク	陽性 (-S9) 陰性	Koyama et al. 2011b

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
			ロソーム添加でも弱陽性)	(+S9)	
	ヒトリンパ芽球株化細胞 (AHH-1)	～3 mM (-S9)	3 mM	弱陽性	Koyama et al. 2011b
	ヒトリンパ芽球株化細胞 (h2E1v2) (ヒト CYP2E1 発現株)	～3 mM (-S9)	3 mM	弱陽性	Koyama et al. 2011b
e. 姉妹染色分体交換					
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスターV79	0.01～1 mg/mL (+/-S9)	0.3 mg/mL	陽性	Knaap et al. 1988
	チャイニーズハムスターV79H3	0.5～2.5 mM (-S9)	1.0 mM	陽性	Tsuda et al. 1993
	チャイニーズハムスターV79	250～2,000 μM (-S9)	2,000 μM	陽性	Martins et al. 2007
	<u>ヒト末梢血リンパ球</u>	<u>～2,000 μM</u> <u>(-S9)</u>	<u>2,000 μM</u>	<u>陽性</u>	<u>Pingarillo et al. 2013</u>
f. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 鎖切断 (コメット試験)	マウス精巣細胞及び ヒト末梢血リンパ球	0.2～5 mM (-S9)	5 mM	陰性	Hansen et al. 2010
	<u>マウス精母細胞</u>	<u>1 μM</u> <u>(-S9)</u>	<u>1 μM</u>	<u>陰性</u>	<u>Nixon et al. 2014</u>
	<u>マウス精母細胞</u>	<u>0.01～10 μM</u> <u>(-S9)</u> <u>(損傷塩基除去酵素 FPG で前処理する改変コメット試験)</u>	<u>0.1 μM</u>	<u>陽性</u>	<u>Nixon et al. 2014</u>
	ヒト Hep G2	2.5～20 mM (-S9)	2.5 mM	陽性	Jiang et al. 2007
酸化的 DNA 損傷	ヒト Hep G2	1.25～20 mM (-S9)	5 mM	陽性	Jiang et al. 2007

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

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	マウス NIH/3T3	2～200 µg/mL (-S9)	12.5 µg/mL	陽性	Banerjee and Segal 1986
	マウス C3H/10T1/2	10～300 µg/mL (-S9)	300 µg/mL	陰性	Abernet hy and Boreiko 1987
	マウス BALB/c3T3	0.5～2.0 mM (-S9)	1.0 mM	陽性	Tsuda et al. 1993
	シリアンハムスター胚	0.1～0.7 mM (-S9)	0.5 mM	陽性	Park et al. 2002

1

2

表 3-4340-グリシドアミドの遺伝毒性試験結果 (*in vitro*)

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
微生物					
微生物遺伝子突然変異					
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA100、TA1535	5～5,000 μg/plate (+/-S9)	500 μg/plate	陽性	Hashimoto and Tanii 1985
DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
umu 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535/pSK1002	0.3～10 mM (-S9)	3 mM	陽性	Koyama et al. 2011b
培養細胞					
哺乳類遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、tk 座	0.25～4 mM (-S9)	2 mM	陽性	Mei et al. 2008
	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	0.5～2 mM (+/-S9)	0.5 mM	陽性	Koyama et al. 2011b
哺乳類細胞染色体異常					

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
染色体異常	チャイニーズハムスターV79	1~1,000 μ M (-S9)	250 μ M	陽性	Martins et al. 2007
小核	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	0.5~2 mM (+/-S9)	1.5 mM	陽性	Koyama et al. 2011b
	<u>ヒト乳腺上皮細胞 (MCF10A)</u>	<u>0.25~1 mM</u> (-S9)	<u>1 mM</u>	<u>陽性</u>	<u>Bandarra et al.</u> <u>2013</u>
姉妹染色分体交換					
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスターV79	1~1,000 μ M (-S9)	10 μ M	陽性	Martins et al. 2007
	<u>ヒト末梢血リンパ球</u>	<u>~2,000 μM</u> (-S9)	<u>100 μM</u>	<u>陽性</u>	<u>Pingarillo et al.</u> <u>2013</u>
DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 鎖切断 (コメット試験)	マウス精巣細胞及びヒト末梢血リンパ球	0.2~5 mM (-S9)	0.5 mM	陽性	Hansen et al. 2010
	<u>マウス精母細胞</u>	<u>0.5 μM</u> (-S9)	<u>0.5 μM</u>	<u>陽性</u>	<u>Nixon et al. 2014</u>
	<u>マウス精母細胞</u>	<u>0.005~5 μM</u> (-S9) <u>(損傷塩基除去酵素 FPG で前処理する改変コメット試験)</u>	<u>0.005 μM</u>	<u>陽性</u>	<u>Nixon et al. 2014</u>
DNA 鎖切断	チャイニーズハムスター株化細胞 AA8	0.5~8 mM (-S9)	0.5 mM	陽性	Johansson et al. 2005
不定期 DNA 合成	F344 雄ラット初代培養肝細胞	0.01~10 mM (-S9)	1 mM	陽性	Butterworth et al. 1992

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	ヒト乳腺上皮	1、10 mM (-S9)	1 mM	陽性	Butterworth et al. 1992
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	チャイニーズハムスターV79	1～2,000 μM (-S9)	1 μM	陽性	Martins et al. 2007
	マウスリンパ腫 L5178Y TK ⁺	0.5～4 mM	0.5 mM	陽性	Mei et al. 2008
	<u>ヒト乳腺上皮細胞</u> <u>(MCF10A)</u>	<u>1～1,000 μM</u> <u>(-S9)</u>	<u>1 μM(N7)、</u> <u>250 μM(N3)</u>	<u>陽性</u>	<u>Bandarra et al. 2013</u>
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	2.4、4.8 mM (-S9)	2.4 mM	陽性	Koyama et al. 2011b

1

2

表 3-4441 アクリルアミドの遺伝毒性試験結果 (*in vivo*)

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

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	(T×HT)F1 マウス (出生 児被毛色遺伝子座)	3 日間、50、75 mg/kg <u>体重/日</u> 、 妊娠雌に腹腔内投与	50 mg/kg <u>体重/日</u>	陽性	Neuhäuser-Klaus and Schmahl 1989
遺伝子突然変異	TG Muta®マウス (肝臓 (lacZ 座))	単回、50、100 mg/kg 、腹腔内 投与	100 mg/kg	陰性	Krebs and Favor 1997
	TG Muta®マウス (骨髄 (lacZ 座))	5 日間、50 mg/kg <u>体重/日</u> 、腹腔 内投与	50 mg/kg <u>体重/日</u>	陽性	Hoorn et al. 1993
	Big Blue TG 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (HPRT 座))	3～4 週間、100、500 mg/L (19 ～25、98～107 mg/kg 体重/日)、 飲水投与	100 mg/L	陽性	Manjana tha et al. 2006
	Big Blue TG 雌雄マウス (肝臓 (cII 座))	3～4 週間、100、500 mg/L (19 ～25、98～107 mg/kg 体重/日)、 飲水投与	500 mg/L	陽性	Manjana tha et al. 2006
	Big Blue TG 雄マウス (精巣 (cII 座))	4 週間、1.4、7.0 mM (19、98 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陽性	Wang RS et al. 2010
	Big Blue TG マウス (肺 (cII 座))	3～4 週間、1.4、7.1 mM、飲水 投与	7.1 mM	陽性	Guo et al. 2009
	<u>Big Blue TG マウス (肺 (cII 座))</u>	<u>4 週間、1.4、7.0 mM (19～35、 88～111 mg/kg 体重/日)、飲水投 与</u>	<u>1.4 mM</u>	<u>陽性</u>	<u>Manjana tha et al. 2015</u>
	<u>gpt delta 雄マウス (3 週 齢)(肺)</u>	<u>4 週間、100、200 ppm (21.8、 41.2 mg/kg 体重/日)、飲水投与</u>	<u>200 ppm</u>	<u>陽性</u>	<u>Ishii et al. 2015</u>
	<u>gpt delta 雄マウス (11 週齢)(肺)</u>	<u>4 週間、100、200、400 ppm (22.5、 38.6、59.2 mg/kg 体重/日)、飲 水投与</u>	<u>200 ppm</u>	<u>陽性</u>	<u>Ishii et al. 2015</u>
	gpt delta TG F344 雄ラ ット (3 週齢)(精巣 (gpt 座))	4 週間、20～80 ppm (3.01～ 12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陽性	Koyama et al. 2011a
	gpt delta TG F344 雄ラ	4 週間、20～80 ppm (1.83～7.05	80 ppm	弱陽性	Koyama

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	ット(11 週齢)(精巣 (gpt 座))	mg/kg 体重/日)、飲水投与			et al. 2011a
	<i>gpt</i> delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(肝臓 (gpt 座))	4 週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陰性	Koyama et al. 2011a
	<i>gpt</i> delta TG F344 雄ラット(11 週齢)(肝臓 (gpt 座))	4 週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陰性	Koyama et al. 2011a
	Big Blue TG 雌雄ラット (脾臓リンパ球(HPRT 座))	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9~5.2、7.7~10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陽性	Mei et al. 2010
	Big Blue TG 雄ラット (骨髄及び甲状腺 (cII 座))	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9、7.7 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	弱陽性	Mei et al. 2010
	Big Blue TG 雌ラット (骨髄及び甲状腺 (cII 座))	60 日間、0.7、1.4 mM (5.2、10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陽性	Mei et al. 2010
	Big Blue TG 雌雄ラット (肝臓、精巣(雄)及び乳腺(雌) (cII 座))	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9~5.2、7.7~10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陰性	Mei et al. 2010
	<u>F344 雄ラット (赤血球) (<i>Pig-a</i> アッセイ)</u>	<u>29 日間、0.33~20 mg/kg 体重/日、強制経口投与</u>	<u>20 mg/kg 体重/日</u>	<u>陽性</u>	<u>Dobrovol sky et al. 2015</u>
	<u>F344 雄ラット (網状赤血球) (<i>Pig-a</i> アッセイ)</u>	<u>29 日間、0.33~20 mg/kg 体重/日、強制経口投与</u>	<u>20 mg/kg 体重/日</u>	<u>陰性</u>	<u>Dobrovol sky et al. 2015</u>
	SD 雌ラット (乳腺腫瘍の H-ras 遺伝子)	30 週間、20、40 ppm、飲水投与 (MNU 50 mg/kg を単回腹腔内投与でイニシエートした後に投与)	40 ppm	陽性	Cho et al. 2009
b. 染色体異常					
染色体異常	ddY 雄マウス (骨髄)	7~21 日間、500 ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	500 ppm (78 mg/kg 体重/日)	陰性	Shiraishi 1978
	ddY 雄マウス (骨髄)	単回、100~200 mg/kg、腹腔内投与	200 mg/kg	陰性	Shiraishi 1978

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	ddY 雄マウス (精原細胞)	7～21 日間、500 ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	500 ppm (78 mg/kg 体 重/日)	陽性	Shiraishi 1978
	ddY 雄マウス (精原細胞)	単回、100～200 mg/kg、腹腔内 投与	100 mg/kg	陽性	Shiraishi 1978
	(101/E1×C3H/E1)F1 雌雄マウス (骨髄)	単回、50～150 mg/kg、腹腔内投 与	50 mg/kg	陽性	Adler et al. 1988
	ICR-SPF 雄マウス (骨 髄)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Cihák and Vontorko vá 1988
	C57BL/6J 雄マウス (脾 臓リンパ球)	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投 与	125 mg/kg	陰性	Backer et al. 1989
	C57BL/6 雄マウス (脾細 胞)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陰性	Kligerm an et al. 1991
	(102/E1×C3H/E1)F1 雄 マウス (精母細胞)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Adler 1990
	(102/E1×C3H/E1)F1 雄 マウス (精原細胞)	5 日間、50 mg/kg <u>体重/日</u> 、腹腔 内投与	50 mg/kg <u>体重/日</u>	陰性	Adler 1990
	(101/E1×C3H/E1)F1 雌 雄マウス (精原細胞)	単回、50～150 mg/kg、腹腔内投 与	150 mg/kg	陰性	Adler et al. 1988
	C57BL/6J 雄マウス (精 原細胞)	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投 与	125 mg/kg	陰性	Backer et al. 1989
	B6C3F1 雄マウス(一次分 裂受精卵)	単回、75、125 mg/kg 又は 5 日 間、50 mg/kg を無処置雌との交 配前に雄に腹腔内投与	75 mg/kg	陽性	Pacchier otti et al. 1994
	B6C3F1 雄マウス(一次分 裂受精卵)	5 日間、50 mg/kg 体重/日を無処 置雌との交配前に雄に腹腔内投 与	50 mg/kg 体重/日	陽性	Marchett i et al. 1997

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	ラット（骨髄）	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陰性	Krishna and Theiss 1995
倍数性、異数性	ddY 雄マウス（骨髄、精原細胞）	7～21 日間、500 ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	500 ppm	陽性	Shiraishi 1978
	ddY 雄マウス（骨髄、精原細胞）	単回、100～200 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Shiraishi 1978
	<u>SD 雄ラット（精巣）</u>	<u>10 日間、25、50 mg/kg 体重/日、強制経口及び腹腔内投与</u>	<u>25 mg/kg 体重/日</u>	<u>陽性</u>	<u>Mustafa 2012</u>
紡錘体障害	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス（骨髄）	単回、120 mg/kg、腹腔内投与	120 mg/kg	陰性	Adler et al. 1993
小核	(101/E1×C3H/E1)F1 雌雄マウス（骨髄）	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Adler et al. 1988
	ICR-SPF 雄マウス（骨髄）	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Cihák and Vontorková 1988
	Swiss NIH 雌雄マウス（骨髄）	単回、136 mg/kg、腹腔内投与	136 mg/kg	陽性	Knaap et al. 1988
	ICR-SPF 雄マウス（骨髄）	2 日間、25～100 mg/kg、腹腔内投与	25 mg/kg	陽性	Cihák and Vontorková 1988
	ICR-SPF 雌雄マウス（骨髄）	1～3 日間、42.5～100 mg/kg、腹腔内投与	雄：55 mg/kg 雌：42.5 mg/kg	陽性	Cihák and Vontorková 1990
	BALB/c 雄マウス（網状赤血球）	単回、50、100 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Russo et al. 1994
	CBA 雄マウス（網状赤血球）	単回、25～100 mg/kg、腹腔内投与	25 mg/kg	陽性	Paulsson et al. 2002
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス	0.14、0.70 mmol/kg <u>体重/日</u> （10、	0.70	陰性	Von

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	ス（網状赤血球、正染性赤血球）	50 mg/kg <u>体重/日</u> ）を生後 1、8、15 日に腹腔内投与	mmol/kg <u>体重/日</u> (50- mg/kg)		Tungeln et al. 2009
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス（網状赤血球、正染性赤血球）	0.14、0.70 mmol/kg <u>体重/日</u> （10、50 mg/kg <u>体重/日</u> ）を生後 1～8 日に腹腔内投与	0.70 mmol/kg <u>体重/日</u> (50- mg/kg)	陰性	Von Tungeln et al. 2009
	Big Blue TG 雄マウス(網状赤血球)	3～4 週間、500 mg/L (98 mg/kg 体重/日)、飲水投与	500 mg/L	陽性	Manjana tha et al., 2006
	B6C3F1 雄マウス (網状赤血球)	28 日間、0.125～24 mg/kg 体重/日、強制経口投与	6 mg/kg 体重/日	陽性	Zeiger et al. 2009
	B6C3F1 雄マウス (正染性赤血球)	28 日間、0.125～24 mg/kg 体重/日、強制経口投与	4 mg/kg 体重/日	陽性	Zeiger et al. 2009
	雌マウス（野生型又は CYP2E1 欠損型)(赤血球)	5 日間、25、50 mg/kg <u>体重/日</u> 、 腹腔内投与	25 mg/kg <u>体重/日</u> (野生型 のみ陽 性)	陽性	Ghanaye m et al. 2005b
	C57BL/6J 雄マウス(脾臓 リンパ球)	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Backer et al. 1989
	C57BL/6 雄マウス（脾細胞）	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Kligerm an et al. 1991
	C57BL/6J 雄マウス（精子細胞）	単回、10～100 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Collins et al. 1992
	BALB/c 雄マウス (精子細胞)	単回、50、100 又は 4 日間、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Russo et al. 1994
	Lewis 雄ラット (精子細胞)	単回、50、100 又は 4 日間、50 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Xiao and Tates

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
					1994
	SD 雄ラット (精子細胞)	単回、50、100 又は 4 日間、50 mg/kg、腹腔内投与	4 日間× 50 mg/kg	陽性	Lahdetie et al. 1994
	SD 雄ラット (骨髄)	単回、125～175 mg/kg、強制経口投与	125 mg/kg	陽性	Yener and Dikmenli 2009
	SD 雄ラット (骨髄)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陰性	Paulsson et al. 2002
	ラット (骨髄)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陰性	Krishna and Theiss 1995
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラット (3 週齢)(骨髄)	4 週間、20～80 ppm (3.01～12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陽性	Koyama et al., 2011a
	<i>gpt delta</i> TG F344 雄ラット (11 週齢)(骨髄)	4 週間、20～80 ppm (1.83～7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陰性	Koyama et al., 2011a
	Big Blue TG 雌雄ラット (網状赤血球)	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9～5.2、7.7～10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陰性	Mei et al. 2010
	<u>Wistar 雌雄ラット(多染性赤血球)</u>	<u>90 日間、2、5 mg/kg 体重/日、飲水投与</u>	<u>2 mg/kg 体重/日</u>	陽性	<u>Yener 2013</u>
	<u>Wistar 雄ラット (多染性赤血球)</u>	<u>28 日間、10、15、20 mg/kg 体重/日、強制経口投与</u>	<u>20 mg/kg 体重/日</u>	陽性	<u>Jangir et al. 2013</u>
	<u>F344 雄ラット (網状赤血球)</u>	<u>29 日間、0.33～20 mg/kg 体重/日、強制経口投与</u>	<u>20 mg/kg 体重/日</u>	陰性	<u>Dobrovolsky et al. 2015</u>
シナプトネマ構造異常	C57BL/6J 雄マウス (生殖細胞、減数分裂前期)	単回、50～150 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	弱陽性	Backer et al.

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
					1989
	C57BL/6J 雄マウス (生殖細胞)	単回、50～150 mg/kg、腹腔内投与	150 mg/kg	陰性	Backer et al. 1989
c. 優性致死					
優性致死	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス	単回、125 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	125 mg/kg 体重/日	陽性	Adler et al. 2000
	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)	単回、50～125 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	75 mg/kg	陽性	Ehling and Neuhaus er ·Klaus 1992
	(C3H/R1×101/R1)F1 雄マウス	5 日間、25～125 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に皮下投与	25 mg/kg 体重/日	陽性	Gutierrez-Espeleta et al. 1992
	(C3H/101)F1 雄マウス	5 日間、40、50 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	40 mg/kg 体重/日	陽性	Shelby et al. 1987
	ddY 雄マウス	4 週間、0.3～1.2 mM、無処置雌との交配前に雄に飲水投与	1.2 mM	陽性	Sakamoto and Hashimoto 1986
	CD-1 雄マウス	14 週間、3～30 ppm (0.81～7.22 mg/kg 体重/日)、無処置雌との交配前に雄に飲水投与	30 ppm	陽性	Chapin et al. 1995
	Long-Evans 雄ラット	5 日間、5～60 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に強制経口投与	15 mg/kg 体重/日	陽性	Sublet et al. 1989
	F344 雄ラット	5 日間、30 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に強制経口投与	30 mg/kg 体重/日	陽性	Working et al. 1987
	F344 雄ラット	64 日間、0.5～5.0 mg/kg 体重/	5.0	陽性	Tyl et al.

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
		日、無処置雌との交配前に雄に飲水投与	mg/kg 体重/日		2000a、 2000b
	Long-Evans 雄ラット	10 週間、50、100 ppm、無処置雌との交配前に雄に飲水投与	100 ppm	陽性	Zenick et al. 1986
	Long-Evans 雄ラット	80 日間、15、 <u>30</u> 、 <u>60</u> ppm (1.5、 <u>2.8</u> 、 <u>5.8</u> mg/kg 体重/日)、無処置雌との交配前に雄に飲水投与	30 ppm (2.8 mg/kg 体重/日)	陽性	Smith et al. 1986
d. 姉妹染色分体交換					
姉妹染色分体交換	BALB/c 雄マウス (精原細胞)	単回、50、100 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Russo et al. 1994
	C57BL/6J 雄マウス(脾臓リンパ球)	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Backer et al. 1989
	C57BL/6 雄マウス (脾細胞)	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Kligerman et al. 1991
	ddY 雄マウス (骨髄、精原細胞)	単回、100～200 mg/kg、腹腔内投与	200 mg/kg	陰性	Shiraishi 1978
e. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 鎖切断 (アルカリ溶出法)	(C3H×C57BL/10)F1 雄マウス (パキテン期精母細胞、早期精子細胞)	単回、25～125 mg/kg、腹腔内投与	25 mg/kg	陽性	Sega and Generoso 1990
DNA 鎖切断 (コメット試験)	Pzh:SFIS 雄マウス (骨髄、脾臓、肝臓、腎臓、肺、精巣)	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Dobrzynska 2007
	雌マウス (野生型又は CYP2E1 欠損型)(白血球、肝臓)	5 日間、25、50 mg/kg <u>体重/日</u> 、腹腔内投与	25 mg/kg <u>体重/日</u> (野生型のみ陽性)	陽性	Ghanayem et al. 2005b
	雌マウス (野生型又は CYP2E1 欠損型)(肺)	5 日間、25、50 mg/kg <u>体重/日</u> 、腹腔内投与	50 mg/kg <u>体重/日</u>	陰性	Ghanayem et al. 2005b

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	B6C3F1 雄マウス(白血球、肝臓、十二指腸、精巣生殖細胞、精巢体細胞)	4 日間、12.5～50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	12.5 mg/kg <u>体重/日</u>	陽性	Recio et al. 2010
	<u>Swiss 雄マウス (精母細胞)</u>	<u>1、3、6、9、12 か月間、0.001～10 µg/ml (0.0001～2 mg/kg 体重/日)、飲水投与 (損傷塩基除去酵素 FPG で前処理する改変コメット試験)</u>	<u>0.001 µg/ml</u>	陽性	<u>Nixon et al. 2012</u>
	F344/N 雄ラット (白血球、甲状腺、十二指腸、精巢体細胞)	4 日間、12.5～50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	12.5 mg/kg <u>体重/日</u>	陽性	Recio et al. 2010
	F344/N 雄ラット (肝臓、精巣生殖細胞)	4 日間、12.5～50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	50 mg/kg <u>体重/日</u>	陰性	Recio et al. 2010
	<i>gpt</i> delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(肝臓)	4 週間、20～80 ppm (3.01～12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	80 ppm	陽性	Koyama et al. 2011a
	<i>gpt</i> delta TG F344 雄ラット (11 週齢)(肝臓)	4 週間、20、 <u>40、</u> ～80 ppm (1.83、 <u>3.54、</u> ～7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	40 ppm	陽性	Koyama et al. 2011a
	<u>F344 雄ラット (肝臓)</u>	<u>29 日間、0.33～10 mg/kg 体重/日、強制経口投与</u>	<u>10 mg/kg 体重/日</u>	陽性	<u>Dobrovolsky et al. 2015</u>
	<u>F344 雄ラット (骨髄)</u>	<u>29 日間、0.33～10 mg/kg 体重/日、強制経口投与</u>	<u>10 mg/kg 体重/日</u>	陰性	<u>Dobrovolsky et al. 2015</u>
不定期 DNA 合成	(C3H×101)F1 及び (C3H×BL10)F1 のハイブリッドマウス (胚細胞)	単回、7.8～125 mg AA/kg、腹腔内投与	7.8 mg/kg	陽性	Sega et al. 1990
	F344 雄ラット (精母細胞)	単回、100 mg/kg 又は 5 日間、30 mg/kg、強制経口投与	5 日間×30 mg/kg	陽性	Butterworth et al. 1992

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	F344 雄ラット (肝細胞)	単回、100 mg/kg 又は 5 日間、 30 mg/kg、強制経口投与	100 mg/kg 又 は 5 日間 × 30 mg/kg	陰性	Butterworth et al. 1992
DNA 付加体	(C3H×101)F1 及び (C3H×BL10)F1 の ハイブリッド雄マウス (精巣、肝臓)	単回、46 mg AA/kg、腹腔内投与	46 mg/kg	陽性	Sega et al. 1990
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	Balb/c 雄マウス (肝臓、腎臓、脳)	単回、53 mg/kg 体重/日、腹腔内 投与	53 mg/kg 体重/日	陽性	Segerbäck et al. 1995
DNA 付加体 (N7-GA-Gua 、N3-GA-Ade)	C3H/HeNMTV 雄マウス (肝臓、肺)	単回、1～50 mg/kg、腹腔内投与	1 mg/kg	陽性	Gamboa da Costa et al. 2003
	C3H/HeNMTV 雄マウス 及び C57B1/CN 雌マウス (肝臓、肺、腎臓)	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Gamboa da Costa et al. 2003
	B6C3F1 マウス新生児 (全身)	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Gamboa da Costa et al. 2003
	B6C3F1 雌雄マウス (肝 臓、肺、腎臓、白血球、 精巣(雄))	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	B6C3F1 雌雄マウス (肝 臓)	14 日間、1 mg/kg 体重/日、飲水 投与	1 mg/kg 体重/日	陽性	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N3-GA-Ade)	B6C3F1 雌雄マウス (肝 臓)	14 日間、1 mg/kg 体重/日、飲水 投与	1 mg/kg 体重/日	陰性	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウ	0.14、0.70 mmol/kg <u>体重/日</u> (10、	0.14	陽性	Von

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
(N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	ス (肺、肝臓、脾臓、骨髄)	50 mg/kg <u>体重/日</u> を生後 1、8、15 日に腹腔内投与	mmol/kg <u>体重/日</u> (10- mg/kg) (骨髄での N3 付加体は— <u>陰性</u>)		Tungeln et al. 2009
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (肺、肝臓、脾臓)	0.14、0.70 mmol/kg <u>体重/日</u> (10、50 mg/kg <u>体重/日</u>) を生後 1~8 日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg <u>体重/日</u> (10- mg/kg)	陽性	Von Tungeln et al. 2009
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	B6C3F1 雄マウス (肝臓)	28 日間、0.125~24 mg/kg 体重/日、強制経口投与	0.125 mg/kg 体重/日	陽性	Zeiger et al. 2009
	SD 雄ラット (肝臓、肺、腎臓、脾臓、脳、精巣)	単回、46 mg/kg 体重/日、腹腔内投与	46 mg/kg 体重/日	陽性	Segerbäck et al. 1995
	<u>gpt delta 雄マウス (3 週齢)(肺)</u>	4 週間、100、200 ppm (21.8、41.2 mg/kg 体重/日)、飲水投与	<u>100 ppm</u>	<u>陽性</u>	<u>Ishii et al. 2015</u>
	<u>gpt delta 雄マウス (11 週齢)(肺)</u>	4 週間、100~400 ppm (22.5~59.2 mg/kg 体重/日)、飲水投与	<u>100 ppm</u>	<u>陽性</u>	<u>Ishii et al. 2015</u>
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	F344 雌雄ラット (肝臓、脳、甲状腺、白血球、乳腺、精巣(雄))	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	F344 雌雄ラット (肝臓)	14 日間、1 mg/kg 体重/日、飲水投与	1 mg/kg 体重/日	陽性	Doerge et al. 2005c
	<u>gpt delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(肝臓、精巣、乳腺、甲状腺)</u>	4 週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	20 ppm	陽性	Koyama et al. 2011a
	<u>gpt delta TG F344 雄ラット(11 週齢)(肝臓、精巣、</u>	4 週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	20 ppm	陽性	Koyama et al.

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
	乳腺、甲状腺)		用量	結果	
fa. 経世代遺伝子突然変異					
マウス特定座位試験	(102/E1×C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)	単回、100、125 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	100 mg/kg	陽性	Ehling and Neuhaus er -Klaus 1992
	(101/R1×C3H/R1)F1 雄マウス (精原細胞)	5 日間、50 mg/kg <u>体重/日</u> 、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	50 mg/kg <u>体重/日</u>	陽性	Russell et al. 1991
相互転座	C3H/E1 雄マウス (出生児精子細胞)	単回、50、100 mg/kg <u>体重/日</u> を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	50 mg/kg <u>体重/日</u>	陽性	Adler et al. 1994
	(C3H/101)F1 雄マウス (出生児精母細胞)	5 日間、40、50 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	40 mg/kg 体重/日	陽性	Shelby et al. 1987
	C3H/E1 雄マウス (出生児精母細胞)	5 日間、50 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に皮下投与	50 mg/kg 体重/日	陽性	Adler et al. 2004
	C3H/E1 雄マウス (出生児精母細胞)	5 日間、50 mg/kg <u>体重/日</u> を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	50 mg/kg <u>体重/日</u>	陽性	Adler 1990
g. 非哺乳類遺伝子突然変異					
伴性劣性致死	キイロショウジョウバエ	単回、40、50 mM、腹腔内注入投与	50 mM	陰性	Knaap et al. 1988
	キイロショウジョウバエ	48 時間、0.25～5.0 mM、幼虫に混餌投与	1 mM	陽性	Tripathy et al. 1991
体細胞突然変異及び組換え	キイロショウジョウバエ	48 時間、0.25～5.0 mM、幼虫に混餌投与	1 mM	陽性	Tripathy et al. 1991
	キイロショウジョウバエ	1.0、1.5、蛹化（困蛹殻形成）まで幼虫に混餌投与	1.0	陽性	Knaap et al. 1988

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	キイロショウジョウバエ	1.0、1.5 mM、蛹化まで幼虫に混餌投与	1.0 mM	陽性	Batiste-Alentorn et al. 1991

1

2

表 3-4542 グリシドアミドの遺伝毒性試験結果 (*in vivo*)

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (脾臓リンパ球(tk 座、HPRT 座))	0.14、0.70 mmol/kg <u>体重/日</u> (<u>10、50 mg/kg 体重/日</u>)、生後 1、8、15 日に腹腔内投与	0.70 mmol/kg <u>体重/日</u> (HPRT 座のみ)	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウス (脾臓リンパ球(tk 座、HPRT 座))	0.14、0.70 mmol/kg <u>体重/日</u> (<u>10、50 mg/kg 体重/日</u>)、生後 1～8 日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg <u>体重/日</u> (tk 座のみ)	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	<u>B6C3F1 雄マウス</u> (<u>肝臓 H-ras 遺伝子</u>)	<u>0.14、0.70 mmol/kg 体重/日、生後 1、8、15 日に腹腔内投与</u>	<u>0.70 mmol/kg</u>	<u>陽性</u>	<u>Von Tungeln et al. 2012</u>
	Big Blue TG 雌雄マウス (脾臓リンパ球 (HPRT 座))	3～4 週間、120、600 mg/L (25～35、88～111 mg/kg 体重/日)、 飲水投与	120 mg/L	陽性	Manjana tha et al. 2006
	Big Blue TG 雌雄マウス (肝臓 (cII 座))	3～4 週間、120、600 mg/L (25～35、88～111 mg/kg 体重/日)、 飲水投与	600 mg/L	陽性	Manjana tha et al. 2006
	Big Blue TG 雄マウス雄 (精巣 (cII 座))	4 週間、1.4、7.0 mM (25、88 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陽性	Wang RS et al. 2010

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	Big Blue TG マウス(肺 (cⅡ座))	3～4 週間、1.4、7.1 mM、飲水 投与	7.1 mM	陽性	Guo et al. 2009
	<u>Big Blue TG マウス(肺 (cⅡ座))</u>	<u>4 週間、1.4、7.0 mM (19～35、 88～111 mg/kg 体重/日)、飲水投 与</u>	<u>1.4 mM</u>	<u>陽性</u>	<u>Manjana tha et al. 2015</u>
	Big Blue TG 雌雄ラット (脾臓リンパ球(HPRT座))	60 日間、0.7、1.4 mM (4.6～5.9、 8.9～12.1 mg/kg 体重/日)、飲水 投与	1.4 mM	陽性	Mei et al. 2010
	Big Blue TG 雄ラット (骨髄及び甲状腺(cⅡ座))	60 日間、0.7、1.4 mM (4.6、8.9 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	弱陽性	Mei et al. 2010
	Big Blue TG 雌ラット (骨髄及び甲状腺(cⅡ座))	60 日間、0.7、1.4 mM (5.9、12.1 mg/kg 体重/日)、飲水投与	1.4 mM	陽性	Mei et al. 2010
	Big Blue TG 雌雄ラット (精巣(雄)、乳腺(雌)及び肝 臓(cⅡ座))	60 日間、0.7、1.4 mM (4.6～5.9、 8.9～12.1 mg/kg 体重/日)、飲水 投与	1.4 mM	陰性	Mei et al. 2010
染色体異常					
小核	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウ ス (網状赤血球、正染色性赤 血球)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、 <u>50 mg/kg 体重/日</u>)を、 <u>生後 1、8、 15 日に腹腔内投与</u>	0.70 mmol/kg	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウ ス (網状赤血球、正染色性赤 血球)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、 <u>50 mg/kg 体重/日</u>)を、 <u>生後 1～8 日に腹腔内投与</u>	0.14 mmol/kg (正染色 のみ)	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	Big Blue TG 雄マウス雄 (網状赤血球)	3～4 週間、600 mg/L (88 mg/kg 体重/日)、飲水投与	600 mg/L	陽性	Manjana tha et al. 2006
	Big Blue TG 雌雄ラット (網状赤血球)	60 日間、0.7、1.4 mM (4.6～5.9、 8.9～12.1 mg/kg 体重/日)、飲水 投与	1.4 mM	陰性	Mei et al. 2010
DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、	C3H/HeNMTV 雄マウス 及び C57B1/CN 雌マウス	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Gamboa da Costa

試験名	対象	試験条件	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
N3-GA-Ade)	(肝臓、肺、腎臓)				et al. 2003
	B6C3F1 マウス新生児 (全身)	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	50 mg/kg	陽性	Gamboa da Costa et al. 2003
	B6C3F1 雌雄マウス (肝 臓、肺、腎臓、白血球、 精巣(雄))	単回、61 mg/kg、腹腔内投与	61 mg/kg	陽性	Doerge et al. 2005c
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウ ス(肺、肝臓、脾臓、骨髄)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、 <u>50 mg/kg 体重/日</u>)、 を 生後 1、8、 15 日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg (骨 髄 で の N3 付 加 体 は 0.70 で + <u>陽性</u>)	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	B6C3F1/TK ^{+/+} 雌雄マウ ス (肺、肝臓、脾臓)	0.14、0.70 mmol/kg 体重/日 (10、 <u>50 mg/kg 体重/日</u>)、 を 生後 1～8 日に腹腔内投与	0.14 mmol/kg	陽性	Von Tungeln et al. 2009
	F344 雌雄ラット (肝臓、 脳、甲状腺、白血球、乳 腺、精巣(雄))	単回、61 mg/kg、腹腔内投与	61 mg/kg	陽性	Doerge et al. 2005c

(9) 実験動物等における影響のまとめ

アクリルアミドの発がん性以外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、末梢神経障害を誘起する可能性のあ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、慢性毒性試験においても坐骨神経軸索変性がラットの 2 年間飲水投与試験で認められたが、慢性毒性試験本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。

1

野原先生コメント：

非発がん性毒性、遺伝毒性、発がん性に分けてまとめられているかと思います。そうしますと、最初の行は「アクリルアミドの非発がん性の毒性については」というより、「アクリルアミドの発がん性、遺伝毒性以外の毒性については」とした方が、段落の構成がわかりやすいかと思いました。

事務局より：

「非発がんの毒性」を「発がん性以外の毒性」とし、増村先生のご指摘により、遺伝毒性を発がん性の後に移動しました。

2

3

4 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
5 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
6 していると考えられる。その他の発がん性以外非発がん性の毒性の所見ではグリシ
7 ドアミドの方がより低用量で影響がみられている。

8 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
9 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
10 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
11 系では、DNA付加体形成、優性致死試験、骨髓細胞や生殖細胞を用いる染色体異常
12 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、
13 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
14 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。

15 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
16 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、
17 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、
18 グリシドアミドは遺伝毒性を有すると考えられた。

19 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
20 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
21 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
22 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。

23 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
24 等様の臓器に発がん性がみられていることから、グリシドアミドは発がん物質であ
25 ると考えられた。

26 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
27 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
28 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。

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

従って、本ワーキンググループ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

(1) 経口曝露~~ばく露~~ (事故的な曝露~~ばく露~~)

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

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染された井戸水を約 1 か月間飲用し、歩行障害、記憶障害、幻覚、言語障害、四肢のしびれ等がみられたが、4 か月後には回復したと報告されている (Igisu et al. 1975、~~WHO 2011~~)。

(2) 吸入及び経皮曝露~~ばく露~~ (職業性曝露~~ばく露~~)

①神経影響

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

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

4 圓藤先生修文案：

職業性ばく露における神経影響について ヘモグロビン付加体濃度との間に有意な
用量反応関係が得られている 複数の報告がある。

事務局より：

追記しました。

5
6
7 中国でアクリルアミドに1～18か月間吸入及び経皮曝露**ばく露**された、アクリル
8 アミドのモノマー及びポリマーの生産に従事した71名（男性45名、女性26名）
9 の労働者（17～41歳）と、同都市のアクリルアミドに**曝露ばく露**されていない51
10 名（男性33名、女性18名）の対照群（17～35歳）に対し調査が行われた。アク
11 リルアミドのモノマー及びポリマーの生産は1984年5月から開始され、1985年5
12 ～6月には作業場のアクリルアミド濃度は最高で5.56～9.02 mg/m³まで達したが、
13 作業場の改修後0.0324 mg/m³まで減少した。労働者は8時間/日、6日/週に従事し
14 ていた。3名の労働者の手洗いした水から、410 mg/Lのアクリルアミドが検出さ
15 れた。3名は重度のアクリルアミド中毒になり（小脳への影響、多発神経障害）、
16 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**曝露ばく露**された労働
17 者に手の皮膚剥離、手足のしびれ、筋力低下、手のもたつき（clumsiness）、手足
18 の冷感（coldness）、把握困難（difficulty in grasping）、疲労感、眠気、食欲不
19 振、不安定歩行、つまずき、転倒の症状がみられた。神経筋電図検査では、運動単
20 位電位の延長（prolonged duration of motor unit potentials）が40名、多層電位
21 の増加が29名にみられた。くるぶしの腱反射の潜時が48名で有意に延長した。ま
22 た、感覚性の活動電位の振幅が有意に低下した（He et al. 1989）。

23
24 中国河南省でアクリルアミド及びアクリロニトリルに平均3年間（1か月～11.5
25 年間）重度に吸入及び経皮**曝露ばく露**された、アクリルアミドのモノマー及びポリ
26 マーの生産に従事した41名の労働者（男性34名、女性7名）に対してを対象に、
27 振動閾値測定及び神経筋電図検査の結果並びに臨床症状をスコア化した神経毒性
28 指標（NIn）を用いて、神経影響とバイオマーカーとの関連が調べられた。バイオ
29 マーカーとして、血漿中のアクリルアミド、尿中のメルカプツール酸及びアクリル
30 アミドのヘモグロビン付加体**（AA-Hb）濃度**を測定した。合成及び重合する**部屋作**
31 **業場**のアクリルアミド濃度はそれぞれ平均1.07及び3.27 mg/m³であった。

同都市の対照群と比較して、曝露~~ばく露~~した労働者に、振動感覚閾値の上昇、神経筋電図検査での運動遠位潜時の遅延、また四肢のしびれ、疲労感、手足の異常発汗、皮膚剥離、痛覚の麻痺の症状及び徴候の頻度の増加がみられた。アクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度は、包装、ポリマー化、運搬及び合成の作業でそれぞれ 3.9 ± 2.5 、 7.7 ± 3.4 、 9.5 ± 7.3 、 13.4 ± 9.8 nmol/g Hb であり、NIn はそれぞれ 8.9 ± 9.1 、 10.0 ± 5.8 、 11.3 ± 9.8 、 19.2 ± 10.6 であった。付加体濃度が高い程 NIn は高い値を示した。対照群は付加体濃度及び NIn のいずれも 0.0 ± 0.0 であった。尿中のメルカプツール酸濃度及び AA-Hb-ヘモグロビン付加体濃度に曝露~~ばく露~~群で有意な増加がみられた。NIn 神経影響と及び尿中メルカプツール酸濃度及びヘモグロビン付加体 AA-Hb 濃度に有意な相関がみられ、特に AA-Hb-ヘモグロビン付加体濃度に強くみられたことから ($r=0.67$)、ヘモグロビン付加体測定が、環境気中のアクリルアミド測定よりも末梢神経障害のより良い予測となるとしている (Calleman et al. 1994)。

スウェーデンでアクリルアミド及び N-メチロールアクリルアミドに 2 か月間吸入及び経皮曝露~~ばく露~~された、トンネル建設に従事した 210 名の労働者（男性 207 名、女性 3 名）に対し調査が行われた。労働を終えてから 1～5 週間後に、内部曝露~~ばく露~~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濃度を測定した。ところ、ばく露状況によって、充填剤に経皮ばく露された「高ばく露群」、ある程度ばく露された「低ばく露群」、明らかに充填剤にばく露されていない「対照群（ヘモグロビン付加体濃度： $0.02 \sim 0.07$ nmol/g グロビン）」18名の非喫煙の対照群と AA-Hb 濃度で 3 群に分けた曝露~~のばく露~~群を比較すると、自己申告した曝露~~ばく露~~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 ($P < 0.0001$)。

川村先生コメント：

「18名の非喫煙の対照群と AA-Hb 濃度で 3 群に分けたばく露群を比較すると」について、対照群がばく露群とは別に設定されたわけではなく、付加体濃度で 3 群に分けたわけではなく、喫煙状態は確認されていないようなので、この 1 行を削除。

事務局より：

修正しました。

また、210 名の労働者をアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度により <0.08 、 $0.08 \sim 0.29$ 、 $0.30 \sim 1.00$ 、 >1.00 nmol/g グロビンの 4 群に分けてにおいて、脚の知覚麻痺又は刺痛、目、鼻、喉の刺激、咳、頭痛及び吐き気の出現率を調べたところ

ろ、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。Hagmar 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) としておりいる (Hagmar et al. 2001)。

EPA (2010) は NOAEL を $0.08 \sim 0.29$ 、LOAEL を $0.30 \sim 1.00 \text{ nmol/g}$ 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)。

南アフリカでアクリルアミドに平均 24 か月間曝露~~ばく露~~された、アクリルアミドのポリマーの生産に従事した 66 名の労働者 (平均年齢 30 歳) に対し調査が行われた。曝露~~ばく露~~濃度は、NIOSH (the U.S. National Institute of Occupational Safety and Health) の推奨曝露~~ばく露~~限度 (REL) 0.3 mg/m^3 よりも $0.07 \sim 2.50$ 倍高かった。労働者を REL と同等又は超えていた曝露~~ばく露~~群 22 名と、超えていなかった対照群 41 名に分類して解析したところ、症状として感覚異常及び指先の皮膚の異常、徴候として指先の皮膚の変色、剥離及び異常発汗が曝露~~ばく露~~群で有意に増加した。アクリルアミドに関連した異常の発生頻度は、曝露~~ばく露~~群で全体の 66.7%、対照群で 14.3%であった (Myers and Macum 1991)。

上述の Myers and Macum (1991) の追加調査として、75 名の労働者を曝露~~ばく露~~群 33 名 (平均年齢 35.0 歳、平均従事期間 5.18 年、平均曝露~~ばく露~~濃度 $0.33 (0.06 \sim 2.39) \text{ mg/m}^3$) と対照群 42 名 (平均年齢 36.5 歳、平均従事期間 5.79 年、平均曝露~~ばく露~~濃度 $0.02 (0.02 \sim 0.61) \text{ mg/m}^3$) に分類して調査が行われた。自覚症状として手足のしびれ、腕及び脚の痛み、手の皮膚剥離及び異常発汗、医師による検査では手の皮膚剥離及び異常発汗が曝露~~ばく露~~群で有意に高かった (Bachmann et al. 1992)。

中国でアクリルアミドに $0.5 \sim 8$ 年間職業性曝露~~ばく露~~された 41 名 (男性 34 名、女性 7 名) の労働者 (18~42 歳) と、アクリルアミドに曝露~~ばく露~~されていない 105 名 (男性 51 名、女性 54 名) の対照群 (20~60 歳) に対して振動感覚閾値 (vibration threshold) の調査が行われた。曝露~~ばく露~~濃度は $0.20 \sim 1.58 \text{ mg/m}^3$ であった。対照群に対して曝露~~ばく露~~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した ($P < 0.01$) (Deng et al. 1993)。

ノルウェーでアクリルアミド及び *N*-メチロールアクリルアミドに平均 19.3 ± 7.8 年曝露~~ばく露~~された 24 名 (平均年齢 $43.1 \pm 8.6 (31 \sim 62)$ 歳) とトンネル建設に従事した対照群 50 名 (平均年齢 $43.9 \pm 9.6 (23 \sim 60)$ 歳) のトンネル建設に従事した労働者に対して調査された。曝露~~ばく露~~終了後 2~5 か月 (平均 84 日) 後に測

1 定した血中の平均 AA-Hb-アクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度の平均値は、
2 曝露ばく露群 23 名で 156 pmol/g ヘモグロビン-Hb、対照群 8 名で 63 pmol/g ヘ
3 モグロビン-Hbであった。り、非喫煙者のみのヘモグロビン付加体濃度では曝露ば
4 く露群 11 名で 82 pmol/g ヘモグロビン-Hb、対照群 6 名で 33 pmol/g ヘモグロビ
5 ン-Hbでありつた (P<0.01)。、喫煙者のみのヘモグロビン付加体濃度はばく露
6 群 12 名で 225 (126~253) pmol/g Hb、対照群 2 名で 154 pmol/g Hb であった。
7 アクリルアミド注入作業中における手足の知覚異常と痛みの出現率は作業後 16 ヶ
8 月に比べ高率であったが有意ではなかった。曝露ばく露群と対照群に神経症状の有
9 意差はみられなかった。終了後 4 か月後に行った神経生理学的検査では、曝露終子
10 後 4 か月後に曝露ばく露群における尺骨神経の感覚神経伝導速度は対照群に比べ
11 有意に低下し、の減少及び運動遠位遅延 (motor distal delay) は有意に延長して
12 いたがみられた (P=0.001)。いずれの症状も 1 年後には有意に改善した。(Kjuus
13 et al. 2004)。
14

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

24 上述と同じ集団において、過去 (2~10 年前まで) の曝露ばく露群と 44 名の対
25 照群に、色覚及び光感応性の調査が行われた。対照群と比較して、曝露ばく露群に
26 わずかな光感応性及び色識別の低下がみられた (Goffeng et al. 2008b)。
27

28 また、上述と同じ 44 名の曝露ばく露群と 49 名の対照群に、症状の自己申告調査
29 と神経心理学的検査が行われた。アクリルアミドに曝露ばく露されていた従事期間
30 の症状(手足の感覚異常、下肢痙攣等)の有症率は曝露ばく露群で高かった。現在
31 の症状(記憶障害、睡眠障害等)も同様に曝露ばく露群で高かった。しかし、神経
32 心理学的検査結果とアクリルアミド曝露ばく露量に関連はみられなかった
33 (Goffeng et al. 2011)。
34

②がん

a. 米国コホート研究

1955～1979年まで、アクリルアミドのモノマー及びポリマー生産に1年未満～5年以上従事した米国ミシガン州の371名の労働者（男性365名、女性6名）の死亡率について調査された。作業環境濃度（8時間荷重平均濃度）は1957年以前で0.1～1.0 mg/m³、1957～1970年で0.1～0.6 mg/m³、1970年以降は0.1 mg/m³未満であった。

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

Sobelら（1986）の追跡調査として、1955～2001年まで10年未満～30年以上従事していた労働者696名（男性655名、女性41名）に対する研究が行われた。作業領域でのアクリルアミド濃度は、1958～1970年は0.25 mg/m³、1970～1989年は0.05 mg/m³であり、全コホートの平均累積曝露ばく露量は4.6 mg/m³・月、平均曝露ばく露期間は42ヶ月であった。2001年までに141名が死亡したが、期待死亡数（172.1名）より少なかった。悪性新生物による死亡数も期待死亡数より少なかった（SMR 94.8（95%CI：68.6～127.7））。膵臓癌による死亡数は5名であり、期待死亡数（2.3名）より多かったが（SMR 222.2（95%CI：72.1～518.5））、そのうち3名は低曝露ばく露群（1 mg/m³・月以下）であり、アクリルアミド曝露ばく露濃度との用量反応関係はみられなかった。糖尿病のSMRは288.7（95%CI：138.4～531.0）と有意に高く、これは高濃度群において顕著であり、同一事業場内の作業者をコントロールとして比較しても相対リスク（RR） 5.01（95%CI：2.77～9.03）と有意に高かったが、喫煙、食事、肥満および低運動量などの交絡因子についての調整は不可能だった。Swaen著者らは、アクリルアミド曝露ばく露とによるがんによる死亡率又は他の疾患による死亡率のリスクは増加しないはみられなかったとしている（Swaen et al. 2007）。

1 b. 米国及びオランダコホート研究

2 1925～1973 年までアクリルアミドのモノマー及びポリマー生産に従事した米
3 国の 3 地域及びオランダの工場の男性労働者（8,854 名中 2,293 名がアクリルア
4 ミド曝露~~ばく露~~（累積曝露~~ばく露~~濃度 0.001 mg/m³-年以上））の死亡率が 1983
5 年まで調査された。喫煙歴についても全体の約 35%（2,992 名）を調査し、その
6 うち 2,285 名が喫煙者であった。

7 アクリルアミドに曝露~~ばく露~~した作業員において、膀胱がんが 8 例みられ、
8 SMR は 2.03 と上昇していたが有意とはされておらず、アクリルアミド曝露~~ばく~~
9 ~~露~~濃度の増加による死亡リスクの増加傾向も有意ではなかった（SMR0.90（＜
10 0.001 mg/m³-年）、1.43（0.001～0.03 mg/m³-年）、1.11（0.03～0.30 mg/m³-
11 年）、1.32（＞0.30 mg/m³-年））。全ての死因による死亡率は期待死亡数より
12 も減少しており（SMR0.81（P＜0.05））、すべての死因又は特定の死因による
13 死亡率の有意な増加はみられず、アクリルアミドがヒトにおける発がん性物質で
14 あることの裏付けはできな~~い~~かったとしている（Collins et al. 1989）。

15
16 Collins ら（1989）の追跡調査として、1925～2002 年までの米国の 3 工場の
17 労働者 8,508 名、及び 1965～2004 年までのオランダの 1 工場の労働者 344 名に
18 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統計
19 分類（ICD）-8 で行われた。労働期間は 1 年未満～20 年以上であり、米国の労
20 働者の約半分及びオランダの労働者の 1/4 は従事した期間が 1 年未満であった。
21 米国 Warners 工場は、1985 年にアクリルアミド製造を止めている。

22 米国では 4,650 名（SMR0.93（95% CI：0.90～0.96））及びオランダでは 71
23 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
24 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
25 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%
26 CI：0.29～0.73（P＜0.01）））（Marsh et al. 2007）。

27
28 Marsh ら（1999）の調査（Collins ら（1989）の追跡調査）では 0.30 mg/m³-
29 年以上の曝露~~ばく露~~群に膀胱癌による死亡リスクが増加した（SMR2.26（95%
30 CI：1.03～4.29））と報告されたが、相対リスク（RR）回帰モデルでアクリル
31 アミドへの初期曝露~~ばく露~~以降の経過時間に合わせて調整すると、一貫した曝露~~ばく~~
32 ~~露~~量との用量反応関係はみられ~~ず~~な~~か~~った（Marsh et al. 1999）~~。しかし、~~
33 曝露~~ばく露~~の分類を~~44~~群から~~33~~群にすると、膀胱癌の SMR は曝露~~ばく~~露濃
34 度に比例した増加となった（~~Shurtz-Schulz~~ et al. 2001）。

35
36 Marsh ら（2007）の調査では、1950～2002 年におけるアクリルアミド曝露~~ばく~~
37 ~~露~~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、

喫煙歴で調整した累積曝露~~ばく露~~のリスク比 (RR-(~~Risk Ratio~~) も 1.00 (<0.001 mg/m³-年)、2.08 (0.001~0.03 mg/m³-年)、1.12 (0.03~0.30 mg/m³-年)、2.05 (>0.30 mg/m³-年) となり、有意な用量反応関係は得られなかった。米国では、呼吸器系のがんの中で肺癌による死亡率増加がみられたが (SMR1.18 (95% CI : 1.08~1.30))、非曝露~~ばく露~~群の死亡率にのみ有意な上昇がみられた (SMR1.16 (95% CI : 1.04~1.29))。その他のがんによる有意な死亡率の増加はみられなかった。著者らはアクリルアミド曝露~~ばく露~~とがんによる死亡リスクの上昇には関連がないと結論した (Marsh et al. 2007)。

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

<総説>

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

(3) 経口曝露~~ばく露~~ (一般集団における疫学研究)

①神経影響

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

②④がん

a. オランダコホート研究 (NLCS)

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

であった。また、非喫煙者のみで同様に解析した HR は、子宮内膜癌で 1.99 (95%CI : 1.12~3.52、 $P_{\text{trend}}=0.03$) 及び卵巣癌で 2.22 (95%CI : 1.20~4.08、 $P_{\text{trend}}=0.01$) であった。乳癌にリスク増加はみられなかった (Hogervorst et al. 2007)。

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

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

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

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

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

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

Hogervorst ら（2009b）と同様に、16.3年の追跡期間中に 357 名の頭頸部癌、101 名の口腔癌、83 名の中咽頭及び下咽頭癌、180 名の喉頭癌及び 66 名の甲状腺癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による頭頸部癌、口腔癌、中咽頭及び下咽頭癌、喉頭癌及び甲状腺癌のリスク増加はみられなかった。非喫煙女性での口腔癌のアクリルアミド摂取量 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ 増加当たりの HR は 1.28（95%CI : 1.01~1.62）であったが、症例数が 21 名と少なかった（Schouten et al. 2009）。

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

また、7.3年の追跡期間中に確認された 733 名の結腸直腸癌(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結腸直腸癌 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)。

b. スウェーデンマンモグラフィーコホート研究 (SMC)

スウェーデンのコホート研究 (SMC : The Swedish Mammography Cohort) に参加した 66,651 名の女性 (1914~1948 年生まれ、開始当時の平均年齢 54 歳) に対して結腸直腸癌との関連が調査された。67 項目の FFQ の結果及びス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取量は 0~307.6 $\mu\text{g}/\text{日}$ (平均 24.6 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.38 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)) と推定された。1987~1990 年までの開始から 2003 年までの追跡期間中に、61,467 名 (823,072 人・年) から 504 名の結腸癌及び 237 名の直腸癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による結腸直腸癌のリスク増加はみられなかった。アクリルアミド含有量の多い食品と結腸直腸癌との解析においても同様であった (Mucci et al. 2006)。

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

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

17.4 年の追跡期間中に、61,433 名 (1,071,164 人・年) から 2,952 名の浸潤性乳癌が確認されたが、ER 及び PR が陽性が陰性かにかかわらず、アクリルアミ

ド摂取量による浸潤性乳癌のリスク増加はみられなかった。非喫煙者でも同様であった (Larsson et al. 2009d)。

17.5 年の追跡期間中に、61,057 名 (1,069,268 人・年) から 368 名の浸潤性上皮性卵巣癌が確認されたが、アクリルアミド摂取量による第 1 四分位 (19.9 µg/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、浸潤性上皮性卵巣癌のリスク増加はみられなかった (Larsson et al. 2009e)。

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

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

d. スウェーデン男性に対するコホート研究 (CSM)

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

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

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

1 ed. 英国女性に対するコホート研究 (UKWCS)

2 英国では、コホート研究 (UKWCS : UK Women's Cohort Study) において
3 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
4 スから、アクリルアミド摂取量は 0~150 $\mu\text{g}/\text{日}$ (中央値 15 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.23 $\mu\text{g}/\text{kg}/$
5 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)
6 から 1,084 名の乳癌が確認されたが、アクリルアミド摂取と乳癌との明白な関連
7 はみられなかった。しかし、閉経前の乳癌については、第 1 五分位 (平均 6 $\mu\text{g}/$
8 日) に対する第 5 五分位 (平均 32 $\mu\text{g}/\text{日}$) の HR は 1.47 (95%CI : 0.96~2.27)
9 であり、アクリルアミド摂取量 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ 増加当たりの HR は 1.18 (95%CI : 1.05
10 ~1.34、 $P_{\text{trend}}=0.008$) であることから、アクリルアミド摂取との弱い関連が示
11 唆された (Burley et al. 2010) 。

12
13 fe. 米国看護師に対する健康調査 (NHS- II、NHS)

14 米国では、看護師に対しての健康調査 (NHS- II : Nurses' Health Study II)
15 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、
16 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、
17 アクリルアミドの摂取量は 10.8~37.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ (中央値 20.2 $\mu\text{g}/\text{日}$) と推定された。
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 (Wilson et al. 2009b) 。

24
25 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
26 (1976 年当時 30~55 歳) に対しての健康調査 (NHS : Nurses' Health Study)
27 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、
28 1984、1986、1990、1994、1998、2002 年に実施され、116 項目の結果及び FDA
29 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 $\mu\text{g}/\text{日}$ と推定さ
30 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
31 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
32 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
33 $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 5 五分位 (中央値 25.1 $\mu\text{g}/\text{日}$) の相対リスク (RR: ~~Relative risk~~)
34 から、乳癌では ER 及び PR が陽性か陰性かを分けて解析した結果も含めてリス
35 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
36 (95%CI : 1.01~1.97、 $P_{\text{trend}}=0.03$))、非喫煙者においては trend のみ有意で
37 あった (RR1.43 (95%CI : 0.90~2.28、 $P_{\text{trend}}=0.04$))。BMI-(~~body mass index~~)

が 25 kg/m²以下の女性に子宮内膜癌 (RR2.51 (95%CI : 1.32~4.77、
P_{trend}=0.004)) 及び卵巣癌 (RR1.84 (95%CI : 1.14~2.97、P_{trend}=0.01)) の
リスク増加がみられた。また、漿液性卵巣癌 (RR1.58 (95%CI : 0.99~2.52、
P_{trend}=0.04)) 及び漿液性及び浸潤性 (serous invasive tumors) 卵巣癌 (RR1.67
(95%CI : 0.99~2.81、P_{trend}=0.04)) は trend のみ有意であった。閉経期の女
性にはリスク増加はみられなかった (Wilson et al. 2010) 。

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

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

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 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）の多変量調整相対リスク（RR）は 1.02（95%CI : 0.92~1.13、 $P_{\text{trend}}=0.90$ ）であり、アクリルアミド摂取量による前立腺癌のリスク増加はがんの進行度及び潜伏期間を分けて解析した結果も含めてみられなかった（Wilson et al. 2012）。

h. 欧州がん及び栄養に関するコホート研究（EPIC）

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

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

~~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 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（ $P<0.0001$ ）、中央値は喫煙者で 3~4 倍高かった。BMI が上昇すると AA-Hb 濃度は減少し（ $P<0.003$ ）、アルコール摂取量が増えると GA-Hb 濃度は減少した（ $P<0.0001$ ）。非喫煙者でも同様の結果であった。（Vesper et al. 2008）。~~

i. ~~α トコフェロール~~及び β カロテンがん予防試験 (ATBC)

フィンランドにおいて、 α トコフェロール/ β カロテンがん予防試験 (ATBC : Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study) に参加した男性から選択した喫煙男性 27,111 名 (50~69 歳、平均年齢 57.1 歳) に対して、がんとの関連が調査された。この試験研究は偽薬をコントロールとした二重盲検で α トコフェロールと β カロテンが喫煙男性の肺がん発症率を減少させるかという一次予防試験である。平均喫煙年数は 36 年であり、276 項目の FFQ の結果及びフィンランドの国立保健福祉研究所の食品データベースから、アクリルアミド摂取量の中央値は 36.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ と推定された。10.2 年の追跡期間中に、1,703 名の肺癌、799 名の前立腺癌、365 名の尿路上皮癌、316 名の結腸直腸癌、224 名の胃癌、192 名の膵臓癌、184 名の腎細胞癌及び 175 名のリンパ腫が確認された。アクリルアミド摂取は肺がんリスクと正の相関があり、第 1 五分位 (中央値 21.9 $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 5 五分位 (中央値 55.7 $\mu\text{g}/\text{日}$) の相対リスク (RR) は、年齢とサプリメントによる調整 (RR1.26 (95%CI : 1.09~1.47、 $P_{\text{trend}}=0.02$)) および多変量調整 (RR1.27¹³ (95%CI : 1.08~1.49、 $P_{\text{trend}}=0.02$)) のいずれのモデルも有意にリスクが増加していたが、その他のがんのリスクとは関連しなかった (Hirvonen et al. 2010)。

j. デンマークコホート及びコホート内症例対照研究

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

~~症例群の AA-Hb で 47 (20~209) pmol/g グロビン、GA-Hb で 26 (9~99) pmol/g グロビン、対照群の AA-Hb で 47 (18~205) pmol/g グロビン、GA-Hb で 28 (9~99) pmol/g グロビンであった。また、喫煙歴で分けると非喫煙者と~~

¹³原著の P.4 の Results には「RR1.27 (95%CI : 1.08~1.49、 $P_{\text{trend}}=0.02$)」と記載されており、P.10 の Table 2 には肺がんの多変量調整で「RR1.18 (95%CI : 1.01~1.38、 $P_{\text{trend}}=0.11$)」と記載されている。Erratum は見当たらなかった。

比較して喫煙者では AA-Hb 及び GA-Hb 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 がそれぞれ 3.5 及び 2.8 倍高かった。AA-Hb 及び GA-Hb アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度 10 倍増加当たりの乳癌の罹患率比 (IRR) は有意ではなかったが、喫煙歴で調整すると、ER 陽性の AA-Hb アクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度 10 倍増加当たりの IRR は 2.7 (95%CI : 1.1~6.6、P=0.03) に上昇した。グリシドアミドのヘモグロビン付加体 GA-Hb は アクリルアミドヘモグロビン付加体 AA-Hb よりも ER 陽性の乳癌リスクとの関連性は弱かった (Olesen et al. 2008)。

k. スウェーデン症例対照研究 (食道癌)

スウェーデンでの一般集団ベース症例対照研究では、1994~1997 年にスウェーデンに在住していた 80 歳以下の 189 名の食道腺癌、262 名の胃食道接合部の腺癌及び 167 名の食道扁平上皮癌患者と、国民から無作為抽出した性別及び年齢をマッチした 820 名の対照群について調査された。アクリルアミド摂取量は 63 項目の FFQ の結果及びスウェーデン NFA の食品データベースから推定したが、対照群と比較してどの症例群でも平均摂取量は高かった。アクリルアミド摂取量により四分位群に分けてロジスティック回帰による解析を行ったところ、第 1 四分位 (27.27 µg/日未満) に対する第 4 四分位 (44.08 µg/日以上) のオッズ比 (OR÷odds ratio) は、食道扁平上皮癌で 1.56 (95%CI : 0.86~2.85、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、過体重又は肥満患者に制限した解析では全ての食道癌の OR が 1.88 (95%CI: 1.06~3.34、P_{trend}=0.04) と上昇した。非喫煙者に制限した解析では食道扁平上皮癌で OR は 2.82

(95%CI : 1.16~6.87、P_{trend}=0.01) であった (Lin et al. 2011)。なお、本研究は 20 年前の食事を思い出すことによって摂取量を推定していることに留意が必要である。

l. スウェーデン前立腺癌症例対照研究

スウェーデンの前立腺癌調査 (CAPS : Cancer of the Prostate in Sweden study) において、FFQ 及び アクリルアミドのヘモグロビン付加体 AA-Hb と前立腺癌との関連を一般集団ベースの症例対照研究により調査された。2001~2002 年に前立腺癌と診断された 1,489 名及び 1,111 名の対照群について FFQ を行い、ヘモグロビン付加体 AA-Hb は症例群 170 名及び対照群 161 名に対して測定した。261 項目の FFQ の結果及びスウェーデン NFA の食品データベースから、アクリルアミドの平均摂取量は症例群で 43.8 µg/日、対照群で 44.5 µg/日であった。平均 AA-Hb ヘモグロビン付加体濃度の平均値 は症例群で 54.7 pmol/g グロビン、対照群で 53.7 pmol/g グロビンであった。非喫煙者での FFQ による アクリルアミド摂取量と AA-Hb 濃度の相関 (partial Pearson correlation

coefficients) は ~~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スク増加は FFQ 及び ヘモグロビン付加体 AA-Hb どちらの指標からもみられなかった (Wilson et al. 2009a)。

m. その他の症例対照研究

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

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

<総説>

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

③②出生児への影響

a. 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~~ばく露~~と出生児の免疫疾患との関連が調査された。FFQ (項目数不明) の結果及びノルウェーの食品分析データから、アクリルアミド摂取量は 0.07~2.05 µg/kg/日 (中央値 0.56 µg/kg/日) と推定された。妊娠期のア

クリルアミドの摂取による1歳未満の子どもの湿疹及び喘息などの症状のリスク増加はみられなかった (Stølevik et al. 2011)。

上述の MoBa において、50,561 名の女性（非喫煙女性 46,420 名）を対象に、妊娠中の食事からのアクリルアミド曝露~~ばく露~~と胎児発育指標との関連が調査された。255 項目の FFQ の結果及びノルウェー及びスウェーデンの食品データベースから、アクリルアミドの平均摂取量は 27.1 µg/日 (0.4 µg/kg/日) と推定された。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/日以上）の SGA¹⁴ (small for gestational age) の OR は 1.11 (95%CI : 1.02~1.21、P=0.014) であり、非喫煙者では 1.13 (95%CI: 1.03~1.23、P=0.008) であつた。アクリルアミド摂取量の第 1 四分位群に対して第 4 四分群では、出生時体重は有意に減少した (β 係数 -25.7 g (95%CI : -35.89~-15.44、P<0.001)。非喫煙者で β 係数は -25.1 g (95%CI : -35.97~-14.73、P<0.001) であり、喫煙者では -50.0 g (95%CI : -86.45~-13.62、P=0.007) であつた (Duarte-Salles et al. 2013)。

b. 欧州前向き母子研究 (NewGeneris)

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

¹⁴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)。

-149 g (95%CI : -248~-50、P=0.003) であり、グリシドアミドのヘモグロビン付加体 GA-Hbは第3四分位群のみで有意であった (β 係数-89 g (95%CI : -173~-4、P=0.035))。出生時頭囲に有意差はみられなかった (Pedersen et al. 2012)。

④その他

a. ヘモグロビン付加体の変動

EPIC の集団から無作為抽出した欧州 9 か国の 510 名を対象にアクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度を測定した。ヘモグロビン付加体濃度は居住国及び喫煙歴で異なり (P<0.0001)、中央値は喫煙者で 3~4 倍高かった。喫煙者 (n=255) の平均値は 137 および 101 pmol /g of Hb で、非喫煙者 (n=255) のそれらは 48.4 および 43.3 pmol /g of Hb であった。BMI が上昇するとアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度は減少し (P<0.003)、アルコール摂取量が増えるとグリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度は減少した (P<0.0001)。非喫煙者でも同様の結果であった。(Vesper et al. 2008)。

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

b. 性ホルモンとの関連

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

c. 母体血及び臍帯血の分析

デンマークにおいて、87名の母体血と219名の臍帯血から AA-Hb 及び GA-Hb アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度が測定された。母体血中のアクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度の平均値は 33 ± 24 及び 28 ± 24 pmol/g Hb であり、臍帯血中では 15 ± 9.5 及び 9.8 ± 5.9 pmol/g Hb であった。臍帯血と母体血の濃度比はアクリルアミドのヘモグロビン付加体 AA-Hb で 0.48 (0.27~0.86) 及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体 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 相関係数はアクリルアミドのヘモグロビン付加体 AA-Hb で 0.69 ($P < 0.001$) 及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体 GA-Hb で 0.78 ($P < 0.001$) であり、強い相関がみられた。von Stedingk 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**ばく露**されることが示されたとしている (von Stedingk et al. 2011)。

d. 遺伝子発現への影響

ノルウェーにおける母子コホート (the Norwegian BraMat cohort (MoBa のサブコホート)) において、ヘモグロビン付加体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 AA-Hb 及び GA-Hb 濃度を測定した。アクリルアミドのヘモグロビン付加体 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、グリシドアミドのヘモグロビン付加体 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)。

(4) FFQ とヘモグロビン付加体との相関

NHS-II において、無作為抽出した 296名の非喫煙女性を対象に FFQ の妥当性を、ヘモグロビン付加体を用いて評価した。アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度の中央値 (範囲) は、 43.9 ($14 \sim 148$) 及び 49.4 ($23 \sim 157$) pmol/g であった。FFQ から推定したアクリルアミド摂取量とアクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度との相関は 0.29 (95%CI : $0.17 \sim 0.40$) であり、グリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度との相関は 0.35 (95%CI : $0.24 \sim 0.46$) であった。アクリルアミド及びグリシドアミドを合わせた濃度との相関は 0.34 (95%CI : $0.23 \sim 0.45$) であっ

た。また、付加体測定の実現性について、45名における1～3年後の測定の相関は0.77であった (Wilson et al. 2009c)。

EPICにおいて、欧州9か国から無作為抽出した510名(男性240名、女性270名)(喫煙者255名、非喫煙者255名)を対象に、質問票の妥当性をヘモグロビン付加体を用いて評価した。質問票から推定したアクリルアミド摂取量の幾何平均(10～90%値)は24.7(11.6～50.4) µg/日で、アクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度(71.9(33.2～195.9) pmol/g Hb)との相関係数は0.08(95%CI: -0.01～0.17)であり、グリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度(58.2(26.6～142.4) pmol/g Hb)との相関係数は0.09(95%CI: 0.01～0.18)であった (Ferrari et al. 2013)。

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

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

(5) ヒトにおける影響のまとめ

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

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

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

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

定量評価を行うには以下のような問題がある。

①非職業性の疫学研究の多くは FFQ による摂取量推定を行っているが、FFQ は調査する食品項目に限りがあること、及び食品中のアクリルアミド濃度のばらつきが大きい場合があることから、FFQ の結果に基づいて個人をアクリルアミド摂取量別に大まかに分類することは可能であるが、個人の推定摂取量が不正確であるため、用量反応関係を分析して閾値を設定することが困難である。

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

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

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

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

~~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定量評価に用いることは困難であると判断した。

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

IV. ヒトにおけるばく露

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ばく露評価を行っている。

曝露ばく露評価については、アクリルアミドの推定一日摂取量を、各国における推定値及び地球環境モニタリングシステム／食品汚染モニタリングプログラム

(GEMS/Food) に基づき、平均的摂取者で 1 µg/kg 体重/日、高摂取者で 4 µg/kg 体重/日としている。

1 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
2 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-~~
3 ~~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発がん
4 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
5 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
6 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
7 (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
8 している。

9 曝露ばく露評価及び用量反応評価の結果から MOE を算出したところ、神経の形態
10 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・
11 発生毒性、その他の非腫瘍発がん性の病変における MOE は、平均的摂取者で 2,000、
12 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
13 影響はないと考えられるが、一部の高摂取者では神経に形態学的変化が生じる可能性
14 を排除できないと結論している。

15 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、
16 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
17 である示すとしている。(JECFA 2006a、b) 。

18
19 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
20 なったデータを踏まえて再評価を行っている。

21 曝露ばく露評価については、2003 年以降、食品中のアクリルアミドの低減が報告
22 されており、一部の集団で曝露ばく露量が有意に低くなったと考えられたが、JECFA
23 はすべての国の一般的な集団の食品からの曝露ばく露にはほとんど影響はみられな
24 いであろうとし、アクリルアミドの推定一日摂取量 (平均的摂取量 1 µg/kg 体重/日、
25 高摂取量 4 µg/kg 体重/日) を第 64 回会合から変更していない。

26 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
27 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
28 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
29 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
30 (Beland et al. 2010) におけるハーダー腺の腺腫/腺癌の BMDL₁₀を 0.18 mg/kg 体
31 重/日としている。

32 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
33 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
34 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、
35 平均的摂取者及び高摂取者でそれぞれ 310 及び 78、マウスのハーダー腺腫/腺癌に基
36 づく MOE は、それぞれ 180 及び 45 となった。JECFA は第 64 回会合と同様に、神
37 経学的な影響については、平均的な摂取量では有害影響はないと考えられるが、摂取

量の多い人では神経の形態学的変化が生じる可能性を排除できないとしている。また、発がん性については、遺伝毒性及び発がん性を有する化合物としては、これらの MOE は、健康に対する懸念を与えるものである示すとしている。また、これらの MOE の値は、第 64 回会合での報告と同程度であり、ラット及びマウスの幅広い新たな発がん性試験、PBPK モデルによる検討、多数の疫学研究及び新たな食品からの曝露ばく露評価は以前の評価を支持するものである、としている。

JECFA は、ヒトにおけるアクリルアミドの食品からの推定摂取量と、アクリルアミド曝露ばく露の指標（アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体）との相関が弱いこと、また、労働者を対象とした疫学研究ではアクリルアミド曝露ばく露と発がん率の増加を示す証拠が得られないことから、食品からのアクリルアミド曝露ばく露によるリスクをより正確に評価するためには、各個人の生体内のアクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度と、同時点の食品からの曝露ばく露量との関連についての長期にわたる研究を勧告している（JECFA 2011a、b）。

3. 世界保健機関（WHO）飲料水水質ガイドライン及び根拠文書

WHO は、1996 年の飲料水水質ガイドライン第 2 版において、アクリルアミドは遺伝毒性発がん物質であり、閾値が設定できないことから、Johnson ら（1986）の雌ラットの 2 年間飲水投与試験における乳腺、甲状腺及び子宮の各腫瘍発生の結果に線形マルチステージモデルを適用し、生涯過剰発がんリスク 10^{-5} の上限に相当するガイドライン値として飲料水中のアクリルアミド濃度を $0.5 \mu\text{g/L}$ 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ばく露を技術的合理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「曝露ばく露を技術的に達成可能な限り低くすべきである」というただし書きを加えて維持されている（WHO 2011）。

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

/統合リスク情報システム（IRIS: Integrated Risk Information System÷~~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やを提供し、経口曝露ばく露によるリスクについての情報を提供している。

(1) 慢性経口参照用量 (Chronic Oral RfD) —(EPA/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 (POD¹⁵) 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 (BMR¹⁶) を 5% として、BMD₅ を 0.58 mg/kg 体重/日、BMDL₅ を 0.27 mg/kg 体重/日としている。BMDL₅ を POD とし、この用量に対するラットのアクリルアミドの内部曝露ばく露量 (AUC) を 7.39 mg/kg 体重/日と算出し、この値に基づきヒトにおいて内部曝露ばく露量が同等となる経口摂取量 (HED) の BMDL 値¹⁷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、ヒトで内部曝露ばく露量が同程度となる濃度に換算したもの。ラットでの BMDL₅ 0.27 mg/kg 体重/日をヒトに換算。

^b 3 (種差 : 動物からヒトへのトキシコダイナミクスの違いを外挿する不確実性) × 10 (個人差)

(2) 発がん性 —(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。

¹⁵ POD (出発点) Point of Departure : 動物試験やヒトの疫学調査などから得られた用量-反応評価の結果において、ヒトでの通常の摂取量領域における健康影響評価基準値等を設定する際の毒性反応曲線の基準となる出発点の値を指す。通常、NOAEL、LOAEL、BMDL のことを指す (ILSI JAPAN 2011)。

¹⁶ BMR Benchmark Response : バックグラウンド反応率に対する有害作用反応率の所定の変化 (EPA 2012)。

この評価は、(i)アクリルアミドを飲水投与した F344 ラットにおいて、雌雄に甲状腺の濾胞上皮細胞腺腫及び癌が、雄に陰嚢中皮腫が、雌に乳腺線維腺腫の有意な発生頻度の増加がみられたこと、(ii)アクリルアミドを経口投与、腹腔内投与又は経皮投与した ICR マウス及び SENCAR マウスに TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate) でプロモーションされた皮膚腫瘍を誘発すること、(iii)アクリルアミドの腹腔内投与で A/J マウスに肺腺腫を引き起こすこと、F344 ラットのバイオアッセイにおいて中枢神経系に腫瘍がみられたこと、(iv)アクリルアミドが哺乳類細胞において様々な遺伝毒性を引き起こすのに十分な証拠があることに基づいている (EPA/IRIS 2010)。

②経口曝露ばく露によるリスク評価

EPA は、Johnson ら (1986) による F344 ラットの 2 年間飲水投与試験における雄ラットの甲状腺腫瘍及び精巣鞘膜中皮腫 (tunica vaginalis mesothelioma) の発生頻度の増加に基づき、BMD 法で $BMDL_{10} 1.50 \times 10^{-1} \text{ mg/kg 体重/日}$ を求め、POD とした。この $BMDL_{10}$ から AUC を求め、 HED_{BMDL} を $1.94 \times 10^{-1} \text{ mg/kg 体重/日}$ と算出した。ヒトが生涯にわたり当該物質 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 $0.51 (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ と算出した。

EPA はアクリルアミドによる発がんの作用機序は突然変異によるとし、幼児期は曝露ばく露に対する感受性が高いと考えられるが、幼児期の曝露ばく露を分けて評価するデータは不十分であり、経口傾斜係数は成人の曝露ばく露から計算されたことから、16 歳以下の子どもに対するリスク評価に際しては、調整係数 (ADAFs: age dependent adjustment factors, 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ばく露評価を更新している。2009 年から始まったアクリルアミドモニタリングプログラムで得られた食品中のアクリルアミド含有量及び 2004 年に実施したカナダ地域健康調査での食品摂取量データに基づき、カナダ人におけるアクリルアミドの食品からの確率的な曝露ばく露量を推定している。推定平均曝露ばく露量は 1～18 歳で $0.356 \sim 0.609 \text{ } \mu\text{g/kg 体重/日}$ 、19 歳以上で $0.157 \sim 0.288 \text{ } \mu\text{g/kg 体重/日}$ 、曝露ばく露量の 90 パーセンタイル値は 1～18 歳で $0.910 \sim 1.516$ 、19 歳以上で $0.307 \sim 0.740$ であった。この値と JECFA (2011a) が示した NOAEL ($200 \text{ } \mu\text{g/kg 体重/日}$) 及び $BMDL_{10}$ ($180 \text{ } \mu\text{g/kg 体重/日}$) から MOE を算出すると、1～18 歳の平均的曝露ばく露でそれぞれ 328～562、274 及び 296～506、90 パーセンタイル値でそれぞれ 132～220 及び 119～198、19 歳

1 以上の平均的ばく露でそれぞれ 694～1,274 及び 625～1,146、90 パーセンタイル値
2 でそれぞれ 270～651 及び 243～586 となった。カナダでの食品からのアクリルアミ
3 ド曝露ばく露量は JECFA (2011a) の報告より低いと推定されるため、カナダでの
4 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
5 は食品からのアクリルアミド曝露ばく露はヒト健康に懸念を与えるという JECFA の
6 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
7 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
8 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)

12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 時点では食品中のアクリルアミド曝露ばく露による実際のリスクを判定することは
19 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
20 な範囲でできるだけ低くすべきであると勧告している (EC 2002) 。

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

23 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~~
24 ~~on Contaminants in the Food Chain~~ : CONTAM パネル) は、2005 年に JECFA
25 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。
26 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
27 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
28 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
29 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
30 現時点では不要であると結論している (EFSA 2005) 。

32 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
33 州の食品からの曝露ばく露についての新たな情報により、既存の食品中のアクリルア
34 ミドの評価を修正すべきかどうかについて議論を行っている。その結果、新しい情報
35 は不確実性を減らし、評価をより確実にするものではあるが、現段階では評価の見直
36 しを行う必要はないと結論している (EFSA 2008) 。また、~~食事曝露と発がんの最新~~
37 ~~疫学データに基づき、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、腎臓癌、大腸癌について、アクリ~~

ルアミドの食事からの摂取と発がんリスクとの間に明確な関連性はみられないとしている (EFSA 2008e, g)。

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

2015 年、EFSA は食品中のアクリルアミドについて、科学的意見書を公表している。CONTAM パネルは 43,419 点の食品分析結果及び 66,531 名 (18 か国の 33 の調査) の食事調査から、アクリルアミドばく露量¹⁷を推定している。全ての調査及び年齢群における平均値を 0.4~1.9 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値を 0.6~3.4 µg/kg 体重/日と推定した。ヒトの疫学データは定量評価を行うには不十分であることから、CONTAM パネルは実験動物を用いた試験のデータから基準点 (reference point) を設定した。非発がん影響については、NTP (2012) でみられた雄ラットの末梢神経 (坐骨神経) 軸索変性の BMDL₁₀ 0.43 mg/kg 体重/日を基準点とし、発がん影響については NTP (2012) でみられた雄マウスのハーダー腺腫/腺癌の BMDL₁₀ 0.17 mg/kg 体重/日を基準点として、それぞれ MOE を算出した。神経影響の MOE¹⁴ は平均的ばく露で 1,075~226、95 パーセンタイル値で 717~126 であり、発がん影響の MOE¹⁴ は平均的ばく露で 425~89、95 パーセンタイル値で 283~50 であった。CONTAM パネルは、現行レベルにおける食事由来のアクリルアミドばく露量は、非発がん影響に関する懸念はないと結論づけた。しかし、ヒトにおける研究ではアクリルアミドがヒトにおける発がん物質であるとは立証されていないものの、全ての MOE が 10,000 より十分低いことから、発がん影響に関する懸念があることを示していると結論づけた (EFSA 2015)。

¹⁷ 推定ばく露量及び MOE の幅記載は、食品中の分析値が検出限界/定量下限以下であった場合に 0 として算出した値 (lower bound estimate (LB)) 及びそれぞれの検出限界/定量下限の値として算出した値 (upper bound estimate (UB)) を示しており、全ての調査及び全ての年齢群における LB の最小値~UB の最大値の値を記載している (EFSA 2015)。

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

3 ANSESの前身であるフランス食品衛生安全庁 (~~L'Agence française de sécurité~~
4 ~~sanitaire des aliments~~ (AFSSA)) は2005年、食品加工中に生成されるアクリルア
5 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
6 る。フランス人における食品からのアクリルアミド曝露~~ばく露~~評価から、2004年のア
7 クリルアミド推定摂取量は、子ども (3~14歳) の平均値が1.25 µg/kg 体重/日、95
8 パーセンタイル値が2.54 µg/kg 体重/日、成人 (15歳以上) の平均値が0.50 µg/kg 体
9 重/日、95パーセンタイル値が0.98 µg/kg 体重/日となり、2002年の摂取量 (子どもで
10 それぞれ1.4 µg/kg 体重/日、2.9 µg/kg 体重/日、成人でそれぞれ0.50 µg/kg 体重/日、
11 1.1 µg/kg 体重/日) と比較して大きな差はみられなかったとしている。なお、毒性評
12 価については、JECFA第64回会合のサマリーレポートによる評価を紹介するにとど
13 め、AFSSA独自の評価は行っていない。AFSSAは、現在の知見からは食品の調理又
14 は摂取について特別な勧告を出すことはできないが、脂肪分が多い食品や油で揚げた
15 食品を控えめにして、果物や野菜を多く取り入れたバランスのとれた食事を心がける
16 ことを勧めている (AFSSA 2005)。

17
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 (2011a) が示したBMDL₁₀ (0.18 mg/kg 体重/日及び0.31 mg/kg 体重/日) からMOE
24 を算出し、成人の平均的曝露~~ばく露~~で419及び721、95パーセンタイル値で176及び304、
25 子どもの平均的曝露~~ばく露~~で261及び449、95パーセンタイル値で100及び172として
26 いる。この値はJECFA (2011a) が報告しているMOE (95パーセンタイル値でそれ
27 ぞれ45及び78) よりも高かったが、実験動物で得られたBMDL₁₀に基づくMOEが
28 10,000より低いことから、ANSESは食品からのアクリルアミド曝露~~ばく露~~を低減す
29 る努力を継続し、アクリルアミド曝露~~ばく露~~の影響に関する疫学研究を進めることが
30 必要であると結論している (ANSES 2011)。

31
32 (4) ドイツ連邦リスク評価研究所 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

33 BfR は 2011 年、食品中のアクリルアミドに関する意見書を公表した。ラット及び
34 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
35 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
36 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
37 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

1 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
2 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
3 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
4 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、
5 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
6 量では証明できないであろうとしている。

7 BfR は、NTP (2012) の雌の F344 ラットの乳腺腫瘍及び雄の B6C3F1 マウスの
8 ハーダー腺腫/腺癌のデータに基づき、BMDL₁₀をそれぞれ 0.30、0.16 mg/kg 体重/
9 日としている。ドイツ人におけるアクリルアミド曝露^{ばく露}の評価に EFSA (2011)
10 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
11 び Hartmann ら (2008) の 6~80 歳のドイツの非喫煙者 91 名の血中ヘモグロビン
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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、
18 子どものアクリルアミド及びグリシドアミド曝露^{ばく露}の確かなデータを得るため
19 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
20 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
21 2011) 。

22 23 (5) オランダ国立公衆衛生環境研究所 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en 24 Milieu (RIVM)

25 RIVM は 2009 年、2~6 歳の子どもにおけるアクリルアミド摂取量を、子どもの食
26 品摂取量データ (Dutch National Food Consumption Survey-Young Children
27 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
28 Food and Consumer Product Safety Authority 2006/2007) から求めている。長期曝
29 露^{ばく露}による 2~6 歳児のアクリルアミド摂取量は、中央値が 0.7 µg/kg 体重/日、
30 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
31 (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
32 NOAEL 0.2 mg/kg 体重/日 (Burek et al. 1980) 及びラットの乳腺腫瘍の BMDL₁₀
33 0.30 mg/kg 体重/日 (Johnson et al. 1986) から、MOE をそれぞれ 133、200 と算出
34 した。非発がん性については、NOAEL を^に慢性試験よりも低い亜慢性試験の結果を
35 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
36 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
37 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ばく露による健康リスクを定量化するため、アクリルアミドの毒性影響について更に理解を得るよう勧告している (RIVM 2009)。

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

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

AFSCA は 2014 年、2008～2013 年の調査結果からベルギーのアクリルアミドの摂取量を再評価している。2002～2007 年に評価した結果と比較して、食品中のアクリルアミド含有量はポテトチップス及びジンジャーブレッドで減少したが、コーヒー及びパブリカ粉末では増加した。2008 年からアクリルアミド摂取量はわずかに減少し、平均値及び 97.5 パーセンタイル値は、幼児 (2.5～6.5 歳) でそれぞれ 0.72 及び 3.23 µg/kg 体重/日、青年 (adolescents) (12.5～17.5 歳) でそれぞれ 0.48 及び 2.17 µg/kg 体重/日、成人 (15 歳以上) でそれぞれ 0.33 及び 1.50 µg/kg 体重/日であった。この値と、EFSA (2014) が示した BMDL₁₀ の値を用い、NTP (2012) でみられた神経毒性の BMDL₁₀ (0.43 mg/kg 体重/日) 及び発がん性の BMDL₁₀ (0.17 mg/kg 体重/日) からそれぞれ MOE を算出した。神経毒性の MOE は、幼児の平均的ばく露及び 97.5 パーセンタイル値でそれぞれ 597、133、青年でそれぞれ 896、198、成人でそ

それぞれ 1,303、287 であった。また、発がん性の MOE は、幼児の平均的ばく露及び 97.5 パーセンタイル値でそれぞれ 236、53、青年でそれぞれ 354、78、成人でそれぞれ 515、113 であった。AFSCA は遺伝毒性発がん物質としてはこの MOE の値は低く、アクリルアミドのレベルは達成可能な限り低くすべきであるとし (ALARA)、食品中のアクリルアミド含有量を低減するため、さらなる対策が必要であるとしてい

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

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

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

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

FSANZ は 2014 年、オーストラリアの消費者の食事からのアクリルアミド曝露^{ばく露}を調査した第 24 回オーストラリアトータルダイエツトスタディ (ATDS) を公表している。94 項目の食品及び飲料について分析した結果、アクリルアミド濃度は一般的にオーストラリア及び国際機関で報告されている濃度と同等又はそれ以下であった。1995 年及び 2007 年の食事調査の結果から、9 か月の乳児から 17 歳以上の成人 (5 分類) の平均曝露^{ばく露}量は下限値¹⁸で 10～50 $\mu\text{g}/\text{日}$ (1～2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、

¹⁸ 下限値：検出できなかった食品の濃度を 0 とする (FSANZ 2014)。

上限値¹⁹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~~ばく露~~で 50～310、90 パーセンタイル値で 30～150 であった。これらの値から、FSANZ は JECFA と同様アクリルアミドの高曝露~~ばく露~~による有害な神経影響を排除できないとした。また、ラットの試験の BMDL₁₀ (0.31 mg/kg 体重/日) からの MOE は、平均的曝露~~ばく露~~で 80～480、90 パーセンタイル値で 40～240 であり、マウスの試験の BMDL₁₀ (0.18 mg/kg 体重/日) からの MOE は、平均的曝露~~ばく露~~で 50～280、90 パーセンタイル値で 20～140 であり、遺伝毒性及び発がん性を有する化合物としてヒトの健康に懸念を与えるものである~~示唆~~としている。そのため、さらに調査を継続し、低減対策を行っていくこととしている (FSANZ 2014)。

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

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

9-8. 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 2003b)

¹⁹ 上限値：検出できなかった食品の濃度を検出限界の値とする (FSANZ 2014)。

1	
2	VI. 食品健康影響評估
3	
4	
5	
6	

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
AFSCA	Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire : ベルギー連邦フードチェーン安全庁
AFSSA	L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments : フランス食品衛生安全庁
ALARA	as low as reasonably achievable : 合理的に達成可能な限り低く
ANSES	L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : フランス食品環境労働衛生安全庁
3-APA	3-aminopropionamide : 3-アミノプロピオンアミド
ATSDR	The Agency for Toxic Substances and Disease Registry : 米国毒性物質疾病登録機関
AUC	area under the blood concentration-time curve : 血中濃度-時間曲線下面積
BMD	benchmark dose : ベンチマークドーズ
BMDL	benchmark dose lower confidence limit : ベンチマークドーズ信頼下限値
BMDU	Benchmark dose upper confidence limit : ベンチマークドーズ信頼上限値
BMI	body mass index
BMR	benchmark response : ベンチマークレスポンス
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung : ドイツ連邦リスク評価研究所
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit : ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁
Cbl (I)	Cob(I)alamin : コバラミン (I)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention : 米国疾病管理予防センター
CERHR	Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction : ヒト生殖リスク評価センター
CERI	Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan : 化学物質評価研究機構
CFS	Centre for Food Safety : (香港) 食品安全センター
CIAA	Confederation of the Food and Drink Industries of the EU : 欧州食品・飲料工業連盟
Codex	Codex Alimentarius Commission : 国際食品規格委員会
CONTAM パネル	Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain : フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル

CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
DTU Food	National Food Institute, Technical University of Denmark : デンマーク工科大学 国立食品研究所
EC	European Commission : 欧州共同体
ECL	enhanced chemiluminescent : 増強化学発光
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素標識免疫測定法
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
ER	Estrogen receptor : エストロゲン受容体
ESI	electrospray ionization : エレクトロスプレーイオン化
EU	European Union : 欧州連合
FFQ	Food Frequency Questionnaire : 食物摂取頻度調査
FPG	Formamidopyrimidine-DNA glycosylase : ホルムアミドピリミジン DNA グリコシラーゼ
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand : オーストラリア・ニュージーランド食品基準局
GAMA	N-アセチル-S- (3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル) システイン 別名 : N-アセチル-S- (2-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル) -L-システイン
GC	gas chromatography : ガスクロマトグラフ
GC/MS	gas chromatography mass spectrometry : ガスクロマトグラフィーマス分析法
GEMS/Food	Global Environment Monitoring System - Food Contamination Monitoring and Assessment Programme : 地球環境モニタリングシステム／食品汚染モニタリングプログラム
GSH	glutathione : グルタチオン
GST	glutathione S-transferase : グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin : ヘモグロビン
HED	human equivalent dose : ヒト等価用量
HPLC	high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィ
HR	Hazard Ratio : ハザード比
IC ₅₀ 値	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
IPCS	International Programme on Chemical Safety : 国際化学物質安全性計画
IRIS	Integrated Risk Information System : 統合リスク情報システム

	ム
IRR	incidence rate ratio : 罹患率比
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC	liquid chromatography : 液体クロマトグラフ
LC/MS	liquid chromatography mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー質量分析法
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LGN	lateral geniculate nucleus : 外側膝状体
LOAEL	lowest observed adverse effect level : 最小毒性量
LOD	limit of detection : 検出限界
LOQ	limit of quantitation : 定量限界
MOE	margin of exposure : ばく露マージン
MOS	margin of safety : 安全マージン
MS	mass spectrometry : 質量分析
NFA	National Food Administration : スウェーデン食品庁
NIn	Neurotoxicity Index : 神経毒性指標
NITE	National Institute of Technology and Evaluation : 独立行政法人 製品評価技術基盤機構
NOAEL	no observed adverse effect level : 無毒性量
NOEL	no observed effect level : 無作用量
NTP	National Toxicology Program : (米国) 国家毒性プログラム
OH-PA	2,3-dihydroxy-propionamide : 2,3-ジヒドロキシプロピオンアミド
OR	odds ratio : オッズ比
PBPK モデル	physiologically based pharmacokinetic : 生理学的薬物動態モデル
POD	point of departure : 出発点
PR	Progesterone receptor : プロゲステロン受容体
REL	recommended exposure limit : 推奨ばく露限度
RfD	reference doce : 参照用量
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : オランダ国立公衆衛生環境研究所
RR	rate ratios : 罹患率比
RR	relative risk : 相対リスク
RR	risk ratios : リスク比
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SMR	standardised mortality ratios : 標準化死亡比
SOD	Superoxide dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ

UPLC	ultra high performance liquid chromatography : ウルトラパフォーマンス液体クロマトグラフィー
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

1

2

1 <参照>

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

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

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

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

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

20 Adler ID, Baumgartner A, Gonda H, Friedman MA, Skerhut M:
21 1-Aminobenzotriazole inhibits acrylamide-induced dominant lethal effects in
22 spermatids of male mice. Mutagenesis 2000; 15: 133-136

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

28 AFSCA (Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire): Réévaluation
29 de l'ingestion d'acrylamide par la population belge (dossier Sci Com 2013/27,
30 auto-saisine) 2014
31 ([http://www.favv-afsca.be/comitescientifique/avis/_documents/AVIS18-2014_F](http://www.favv-afsca.be/comitescientifique/avis/_documents/AVIS18-2014_FR_DOSSIER2013-27.pdf)
32 [R_DOSSIER2013-27.pdf](http://www.favv-afsca.be/comitescientifique/avis/_documents/AVIS18-2014_FR_DOSSIER2013-27.pdf))

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

- 1 Allam A, El-Ghareeb AA, Abdul-Hamid M, Baikry A, Sabri MI: Prenatal and
2 perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat:
3 Biochemical and morphological studies. *Toxicol Ind Health* 2011; 27: 291-306
4
- 5 Allam A, El-Gareeb A, Ajarem J, Abdul-Hamid M, El-Bakry A: Effect of
6 acrylamide on the development of medulla oblongata in albino rat: Biochemical
7 and morphological studies. *Afr J of Pharm Pharmacol* 2013; 7: 1320-1331.
8
- 9 Amrein TM, Andres L, Escher F, Amado R: Occurrence of acrylamide in selected
10 foods and mitigation options. *Food Addit Contam* 2007; 24: 13-25
11
- 12 ANSES (L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de
13 l'environnement et du travail): Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT
14 2). Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques
15 polycycliques. Saisine n° 2006-SA-0361. 2011
16 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra2.pdf>)
17
- 18 Ao L, Liu SX, Yang MS, Fong C-C, An H, Cao J: Acrylamide-induced molecular
19 mutation spectra at HPRT locus in human promyelocytic leukaemia HL-60 and
20 NB4 cell lines. *Mutagenesis* 2008; 23: 309-315
21
- 22 ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry): Toxicological profile
23 for acrylamide. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health
24 Service. 2012
25 (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp203.pdf>)
26
- 27 Auld RB, Bedwell SF: Peripheral neuropathy with sympathetic over activity from
28 industrial contact with acrylamide. *Canad Med Ass J* 1967; 96: 652-654
29
- 30 Aureli F, Di Pasquale MD, Lucchetti D, Aureli P, Coni E: An absorption study of
31 dietary administered acrylamide in swine. *Food Chem Toxicol* 2007; 45:
32 1202-1209
33
- 34 Bachmann M, Myers JE, Bezuidenhout BN: Acrylamide monomer and peripheral
35 neuropathy in chemical workers. *Am J Ind Med* 1992; 21: 217-222
36

- 1 Backer LC, Dearfield KL, Erexxon GL, Campbell JA, Westbrook-Collins B, Allen
2 JW: The effects of acrylamide on mouse germ-line and somatic cell
3 chromosomes. *Environ Mol Mutagen* 1989; 13: 218-226
4
- 5 Bandarra S, Fernandes AS, Magro I, Guerreiro PS, Pingarilho M, Churchwell MI
6 et al.: Mechanistic insights into the cytotoxicity and genotoxicity induced by
7 glycidamide in human mammary cells. *Mutagenesis* 2013; 28: 721-729
8
- 9 Bandarra S, Fernandes AS, Magro I, Guerreiro PS, Pingarilho M, Churchwell MI
10 et al.: Erratum. Mechanistic insights into the cytotoxicity and genotoxicity
11 induced by glycidamide in human mammary cells. *Mutagenesis* 2014; 29: 97
12
- 13 Banerjee S, Segal A: In vitro transformation of C3H/10T1/2 and NIH/3T3 cells by
14 acrylonitrile and acrylamide. *Cancer Lett* 1986; 32: 293-304
15
- 16 Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R: Genotoxicity studies with the
17 unstable zeste-white (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: results with ten
18 carcinogenic compounds. *Environ Mol Mutagen* 1991; 18: 120-125
19
- 20 Becalski A, Lau BPY, Lewis D, Seaman SW: Acrylamide in foods: occurrence,
21 sources, and modeling. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 802-808
22
- 23 Beland FA, Mellick PW, Olson GR, Mendoza MCB, Marques MM, Doerge DR:
24 Carcinogenicity of acrylamide in B6C3F1 mice and F344/N rats from a 2-year
25 drinking water exposure. *Food Chem Toxicol* 2013; 51: 149-159
26
- 27 Beland FA, Olson GR, Mendoza MCB, Marques MM, Doerge DR: Carcinogenicity
28 of glycidamide in B6C3F1 mice and F344/N rats from a two-year drinking
29 water exposure. *Food Chem Toxicol* 2015; pii: S0278-6915(15)30068-5. doi:
30 10.1016/j.fct.2015.09.017
- 31 Bergmark E, Calleman CJ, Costa LG: Formation of hemoglobin adducts of
32 acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat. *Toxicol Appl*
33 *Pharmacol* 1991; 111: 352-363
34
- 35 Bergmark E, Calleman CJ, He E, Costa LG: Determination of hemoglobin adducts
36 in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicol appl Pharmacol* 1993;
37 120: 45-54

- 1
2 Besaratinia A, Pfeifer GP: Genotoxicity of acrylamide and glycidamide. *J Natl*
3 *Cancer Inst* 2004; 96: 1023-1029
4
- 5 BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung): Acrylamid in Lebensmitteln.
6 Stellungnahme Nr. 043/2011 des BfR vom 29 2011
7 (<http://www.bfr.bund.de/cm/343/acrylamid-in-lebensmitteln.pdf>)
8
- 9 Biedermann M, Grob K: In GC-MS, acrylamide from heated foods may be coeluted
10 with 3-hydroxy propionitrile. *Eur Food Res Technol* 2008; 227: 945-948
11
- 12 Boettcher MI, Schettgen T, Kütting B, Pischetsrieder M, Angerer J: Mercapturic
13 acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to
14 acrylamide in the general population. *Mutat Res* 2005; 580: 167-176
15
- 16 Boettcher MI, Bolt HM, Drexler H, Angerer J: Excretion of mercapturic acids of
17 acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of
18 deuterium-labelled acrylamide. *Arch Toxicol* 2006a; 80: 55-61
19
- 20 Boettcher MI, Bolt HM, Angerer J: Acrylamide exposure via the diet: influence of
21 fasting on urinary mercapturic acid metabolite excretion in humans. *Arch*
22 *Toxicol* 2006b; 80: 817-819
23
- 24 Bongers ML, Hogervorst JGF, Schouten LJ, Goldbohm RA, Schouten HC, van den
25 Brandt PA: Dietary acrylamide intake and the risk of lymphatic malignancies:
26 the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *PLoS One*, 7, e38016. 2012
27
- 28 Bull RJ, Robinson M, Laurie RD, Stoner GD, Greisiger E, Meier JR et al.:
29 Carcinogenic effects of acrylamide in Sencar and A/J mice. *Cancer Res* 1984;
30 44: 107-111
31
- 32 Burek JD, Albee RR, Beyer JE, Bell TJ, Carreon RM, Morden DC et al.:
33 Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water
34 followed by up to 144 days of recovery. *J Environ Pathol Toxicol* 1980; 4:
35 157-182
36

- 1 Burley VJ, Greenwood DC, Hepworth SJ, Fraser LK, de Kok TM, van Breda SG et
2 al.: Dietary acrylamide intake and risk of breast cancer in the UK women's
3 cohort. *Br J cancer* 2010; 103: 1749-1754
4
- 5 Butterworth BE, Eldridge SR, Sprankle CS, Working PK, Bentley KS, Hurtt ME:
6 Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environ Mol*
7 *Mutagen* 1992; 20: 148-155
8
- 9 BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit): アクリル
10 アミド含量シグナル値 2010
11 ([http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/acrylamid/8t](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/acrylamid/8te_SW_Berechnung/8te_SWB_Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile)
12 [e_SW_Berechnung/8te_SWB_Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/acrylamid/8te_SW_Berechnung/8te_SWB_Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile))
13
- 14 Calleman CJ, Wu Y, He F, Tian G, Bergmark E, Zhang S et al.: Relationship
15 between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers
16 exposed to acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 126: 361-371
17
- 18 Calleman CJ: The metabolism and pharmacokinetics of acrylamide: implications
19 for mechanisms of toxicity and human risk estimation. *Drug Metab Rev* 1996;
20 28: 527-590
21
- 22 Camacho L, Latendresse JR, Muskhelishvili L, Patton R, Bowyer JF, Thomas M
23 et al.: Effects of acrylamide exposure on serum hormones, gene expression, cell
24 proliferation, and histopathology in male reproductive tissues of Fischer 344
25 rats. *Toxicol Lett* 2012; 211: 135-143
26
- 27 Castle L, Eriksson S: Analytical methods used to measure acrylamide
28 concentrations in foods. *J AOAC Int* 2005; 88: 274-284
29
- 30 CDC (Centers for Disease Control and Prevention): Second National Report on
31 Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. population. 2012
32 (http://www.cdc.gov/nutritionreport/pdf/exesummary_web_032612.pdf)
33
- 34 CERI (化学物質評価研究機構): 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート 2002
35 (http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F96_32.pdf)
36

- 1 CFS (Centre for Food Safety): The First Hong King Total Diet Study: Acrylamide.
2 2013
3 (http://www.cfs.gov.hk/english/programme/programme_firm/files/The_first_HK
4 [TDS_acrylamide_final_e.pdf](http://www.cfs.gov.hk/english/programme/programme_firm/files/The_first_HK))
5
- 6 Chapin RE, Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ, Harry GJ et al.: The
7 reproductive and neural toxicities of acrylamide and three analogues in Swiss
8 mice, evaluated using the continuous breeding protocol. *Fundan Appl Toxicol*
9 1995; 27: 9-24
10
- 11 Chen Q, Zhao W, Fung Y: Determination of acrylamide in potato crisps by
12 capillary electrophoresis with quantum dot-mediated LIF detection.
13 *Electrophoresis* 2011; 32: 1252-1257
14
- 15 Cho YM, Imai T, Hasumura M, Watanabe N, Ushijima T, Hirose M et al.:
16 Increased H-ras mutation frequency in mammary tumors of rats initiated with
17 N-methyl-N-nitrosourea (MNU) and treated with acrylamide. *J Toxicol Sci*
18 2009; 34: 407-412
19
- 20 Chu S, Metcalfe CD: Analysis of acrylamide in water using a coevaporation
21 preparative step and isotope dilution liquid chromatography tandem mass
22 spectrometry. *Anal Chem* 2007; 79: 5093-5096
23
- 24 Churchwell MI, Twaddle NC, Meeker LR, Doerge DR: Improving LC-MS
25 sensitivity through increases in chromatographic performance: Comparisons of
26 UPLC-ES/MS/MS to HPLC-ES/MS/MS. *J Chromatogr B* 2005; 825: 134-143
27
- 28 Cihák R, Vontorková M: Cytogenetic effects of acrylamide in the bone marrow of
29 mice. *Mutat Res* 1988; 209: 91-94
30
- 31 Cihák R, Vontorková M: Activity of acrylamide in single-, double-, and triple-dose
32 mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutat Res* 1990; 234: 125-127
33
- 34 Claus A, Weisz GM, Schieber A, Carle R: Pyrolytic acrylamide formation from
35 purified wheat gluten and gluten-supplemented wheat bread rolls. *Mol Nutr*
36 *Food Res* 2006; 50: 87-93
37

- CODEX (Codex Alimentarius Commission): Joint FAO/WHO Food Standards Programme Codex Alimentarius Commission. Thirty-second Session. Rome, Italy, 29 June - 4 July 2009
(<http://www.google.co.jp/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB0QFjAAahUKEwjsxtrrk8vHAhUkY6YKHUQ9CTU&url=http%3A%2F%2Fwww.codexalimentarius.org%2Finput%2Fdownload%2Freport%2F728%2Fal32REPe.pdf&ei=WwDgVaytKKTGmQXE-qSoAw&usg=AFQjCNFHGLDG1Ss5-g-arW0yRcj4mObybA>)
- Collins JJ, Swaen GMH, Marsh GM, Utidjian HMD, Caporossi JC, Lucas LJ: Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J Occup Med* 1989; 31: 614-617
- Collins BW, Howard DR, Allen JW: Kinetochore-staining of spermatid micronuclei: studies of mice treated with X-radiation or acrylamide. *Mutat Res* 1992; 281: 287-294
- Davenport JG, Farrell DF, Sumi SM: 'Giant axonal neuropathy' caused by industrial chemicals: Neurofilamentous axonal masses in man. *Neurology* 1976; 26: 919-923
- Deng H, He F, Zhang S, Calleman CJ, Costa LG: Quantitative measurements of vibration threshold in healthy adults and acrylamide workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: 53-56
- Dobrzynska MM: Assessment of DNA damage in multiple organs from mice exposed to X-rays or acrylamide or a combination of both using the comet assay. *In Vivo* 2007; 21: 657-662
- Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI: Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005a; 202: 258-267
- Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI: Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005b; 208: 199-209

- 1 Doerge DR, da Costa GG, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Beland FA:
2 DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to
3 mice and rats. *Mutat Res* 2005c; 580: 131-141
4
- 5 Doerge DR, Twaddle NC, Boettcher MI, McDaniel LP, Angerer J: Urinary
6 excretion of acrylamide and metabolites in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice
7 administered a single dose of acrylamide. *Toxicol Lett* 2007; 169: 34-42
8
- 9 Doerge DR, Young JF, Chen JJ, DiNoni MJ, Henry SH: Using dietary exposure
10 and physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in
11 human risk extrapolations for acrylamide toxicity. *J Agric Food Chem* 2008; 56:
12 6031-6038
13
- 14 Donovan JW, Pearson T: Ingestion of acrylamide with severe encephalopathy,
15 neurotoxicity and hepatotoxicity. *Vet Hum Toxicol* 1987; 29: 462 (abstract)
16
- 17 Doroshenko O, Fuhr U, Kunz D, Frank D, Kinzig M, Jetter A et al.: In vivo role
18 of cytochrome P450 2E1 and glutathione-S-transferase activity for acrylamide
19 toxicokinetics in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:
20 433-443
21
- 22 DTU (National Food Institute, Technical University of Denmark): 2013. Chemical
23 contaminants 2004-2011. Food monitoring 2004-2011. National Food Institute,
24 Technical University of Denmark.
25 ([http://www.food.dtu.dk/english/Publications/Food-safety/Chemical-contamina](http://www.food.dtu.dk/english/Publications/Food-safety/Chemical-contaminants)
26 [nts](http://www.food.dtu.dk/english/Publications/Food-safety/Chemical-contaminants))
27
28
- 29 Duarte-Salles T, von Stedingk H, Granum B, Gützkow KB, Rydberg P, Törnqvist
30 M et al.: Dietary acrylamide intake during pregnancy and fetal growth-results
31 from the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Environ Health*
32 *Perspect* 2013; 121: 374–379
33
- 34 Dunovská L, Cajka T, Hajslova J, Holadová K: Direct determination of acrylamide
35 in food by gas chromatography – high-resolution time-of-flight mass
36 spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 2006; 578: 234-240
37

1 EC (European Commission): Opinion of the Scientific Committee on Food on new
2 findings regarding the presence of acrylamide in food. SCF 2002
3 (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out131_en.pdf)
4

5 EC (European Commission): Commission recommendation of 3 May 2007 on the
6 monitoring of acrylamide levels in food. 2007
7 ([http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007H0331](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007H0331&from=EN)
8 &from=EN)
9

10 EC (European Commission): Commission recommendation of 10.1.2011 on
11 investigations into the levels of acrylamide in food. 2011
12 ([http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/recommendation_1](http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/recommendation_10012011_acrylamide_food_en.pdf)
13 0012011_acrylamide_food_en.pdf)
14

15 EC (European Commission): Commission recommendation of 8 November 2013 on
16 investigations into the levels of acrylamide in food. Official Journal of the
17 European Union. L 301 2013
18 ([http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2013:301:FUL](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2013:301:FULL)
19 L)
20

21 EFSA (European Food Safety Authority): Statement of the scientific panel on
22 contaminants in the food chain to a summary report on acrylamide in food of
23 the 64th meeting of the joint FAO/WHO expert committee on food additives.
24 2005
25 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/619>)
26

27 EFSA (European Food Safety Authority): Summary Report EFSA Scientific
28 Colloquium No.11. Acrylamide Carcinogenicity New Evidence in Relation to
29 Dietary Exposure. 2008
30 (<http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/colloque080522-m.pdf>)
31

32 EFSA (European Food Safety Authority): Scientific Opinion. Use of the
33 benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the Scientific
34 Committee. The EFSA Journal 2009; 1150: 1-72
35 ([http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_docu](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/sc_op_ej1150_bmd_en.pdf)
36 ments/sc_op_ej1150_bmd_en.pdf)
37

- 1
2 EFSA (European Food Safety Authority): Scientific Report of EFSA. Results on
3 acrylamide levels in food from monitoring years 2007-2009 and exposure
4 assessment. EFSA Journal 2011; 9: 2133
5 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2133.pdf>)
6
7 EFSA (European Food Safety Authority): Scientific Opinion on acrylamide in food.
8 EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). EFSA Journal
9 2015; 13: 4104
10 (http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4104.pdf)
11
12
13 Ehling UH, Neuhäuser-Klaus A: Reevaluation of the induction of specific-locus
14 mutations in spermatogonia of the mouse by acrylamide. Mutat Res 1992; 283:
15 185-191
16
17 Ehling S, Hengel M, Shibamoto T: Formation of acrylamide from lipids. Adv Exp
18 Med Biol 2005; 561: 223-233
19
20 El-Sayyad HI, Abou-Egla MH, El-Sayyad FI, El-Ghawet HA, Gaur RL, Fernando
21 A et al.: Effects of fried potato chip supplementation on mouse pregnancy and
22 fetal development. Nutrition 2011a; 27: 343-350
23
24 El-Sayyad HI, El-Gammal HL, Habak LA, Abdel-Galil HM, Fernando A, Gaur RL
25 et al.: Structural and ultrastructural evidence of neurotoxic effects of fried
26 potato chips on rat postnatal development. Nutrition 2011b; 27: 1066-1075
27
28 EPA (Environmental Protection Agency): Toxicological review of acrylamide (CAS
29 No. 79-06-1) In support of summary information on the integrated risk
30 information system (IRIS). 2010
31 (<http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0286tr.pdf>)
32
33 Eriksson S, Karlsson P: Alternative extraction techniques for analysis of
34 acrylamide in food: influence of pH and digestive enzymes. LWT 2006; 39:
35 392-398
36

- 1 Eskin TA, Lapham LW, Maurissen JPJ, Merigan WH: Acrylamide effects on the
2 macaque visual system. II. Retinogeniculate morphology. Invest Ophthalmol
3 Vis Sci 1985; 26: 317-329
4
- 5 Fang J, Liang CL, Jia XD, Li N: Immunotoxicity of Acrylamide in Female BALB/c
6 Mice. Biomed Environ Sci 2014; 27: 401-409
7
- 8 Feng CH, Lu CY: Modification of major plasma proteins by acrylamide and
9 glycidamide: Preliminary screening by nano liquid chromatography with
10 tandem mass spectrometry. Analytica chimica Acta 2011; 684: 80-86
11
- 12 Fennell TR, Snyder RW, Krol WL, Sumner SCJ: Comparison of the Hemoglobin
13 Adducts Formed by Administration of N-Methylolacrylamide and Acrylamide
14 to Rats. Toxicol Sci 2003; 71: 164-175
15
- 16 Fennell T, Snyder R, Burgess JP, Friedman MA: 2004 Metabolism and
17 hemoglobin adducts of [1,2,3-¹³C₃] acrylamide in humans. Abstract 845.
18 Toxicologist 2004 78(1-S): 173-174
19
- 20 Fennell TR, Sumner SCJ, Snyder RW, Burgess J, Spicer R, Bridson WE et al.:
21 Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans.
22 Toxicol Sci 2005; 85: 447-459
23
- 24 Fennell TR, Sumner SCJ, Snyder RW, Burgess J, Friedman MA: Kinetics of
25 elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans. Toxicol Sci 2006;
26 93: 256-267
27
- 28 Ferguson SA, Garey J, Smith ME, Twaddle NC, Doerge DR, Paule MG:
29 Prewaning behaviors, developmental landmarks, and acrylamide and
30 glycidamide levels after pre- and postnatal acrylamide treatment in rats.
31 Neurotoxicol Teratol 2010; 32: 373-382
32
- 33 Ferrari P, Freisling H, Duell EJ, Kaaks R, Lujan-Barroso L, Clavel-Chapelon F et
34 al.: Challenges in estimating the validity of dietary acrylamide measurements.
35 Eur J Nutr 2013; 52: 1503–1512
36

- 1 Field EA, Price CJ, Sleet RB, Marr MC, Schwetz BA, Morrissey RE:
2 Developmental toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundam*
3 *Appl Toxicol* 1990; 14: 502-512
4
- 5 Fohgelberg P, Rosén J, Hellenäs KE, Abramsson-Zetterberg L: The acrylamide
6 intake via some common baby food for children in Sweden during their first
7 year of life—an improved method for analysis of acrylamide. *Food Chem*
8 *Toxicol* 2005; 43: 951-959
9
- 10 FoodDrinkEurope: FoodDrinkEurope Acrylamide Toolbox 2013. 2014
11 ([http://www.fooddrinkeurope.eu/uploads/publications_documents/AcrylamideT](http://www.fooddrinkeurope.eu/uploads/publications_documents/AcrylamideToolbox_2013.pdf)
12 [oolbox_2013.pdf](http://www.fooddrinkeurope.eu/uploads/publications_documents/AcrylamideToolbox_2013.pdf))
13
- 14 Friedman MA, Dulak LH, Stedham MA: A lifetime oncogenicity study in rats with
15 acrylamide. *Fundam. Fundam Appl Toxicol* 1995; 27: 95-105
16
- 17 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): 24th Australian total diet study.
18 2014
19 ([http://www.foodstandards.gov.au/publications/Documents/1778-FSANZ_Aust](http://www.foodstandards.gov.au/publications/Documents/1778-FSANZ_AustDietStudy-web.pdf)
20 [DietStudy-web.pdf](http://www.foodstandards.gov.au/publications/Documents/1778-FSANZ_AustDietStudy-web.pdf))
21
- 22 Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig-Schippers M, Weyer A, Jetter A, Lazar A et al.:
23 Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a
24 test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. *Cancer*
25 *Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 266-271
26
- 27 Fullerton PM, Barnes JM: Peripheral neuropathy in rats produced by acrylamide.
28 *Br J Ind Med* 1966; 23: 210-221
29
- 30 Fullerton PM: Electrophysiological and histological observations on peripheral
31 nerves in acrylamide poisoning in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;
32 32: 186-192
33
- 34 Furne JK, Springfield JR, Ho SB, Levitt MD: Simplification of the end-alveolar
35 carbon monoxide technique to assess erythrocyte survival. *J Lab Clin Med*
36 2003; 142: 52-57
37

- 1 Gamboa da Costa G, Churchwell MI, Hamilton LP, Von Tungeln LS, Beland FA,
2 Marques MM et al.: DNA adduct formation from acrylamide via conversion to
3 glycidamide in adult and neonatal mice. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 1328-1337
4
- 5 Gao J, Zhao Y, Zhu F, Ma Y, Li X, Miao H, Wu Y: Dietary exposure of acrylamide
6 from the fifth Chinese Total Diet Study. *Food Chem Toxicol* 2015; 87: 97-102.
7 doi: 10.1016/j.fct.2015.11.013.
8
- 9 Garabagiu S, Mihailescu G: Simple hemoglobin—gold nanoparticles modified
10 electrode for the amperometric detection of acrylamide. *Journal of*
11 *Electroanalytical Chemistry* 2011; 659: 196-200
12
- 13 Garey J, Ferguson SA, Paule MG: Developmental and behavioral effects of
14 acrylamide in Fischer 344 rats. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 553-563
15
- 16 Garey J, Paule MG: Effects of chronic low-dose acrylamide exposure on
17 progressive ratio performance in adolescent rats. *Neurotoxicology* 2007; 28:
18 998-1002
19
- 20 Garey J, Paule MG: Effects of chronic oral acrylamide exposure on incremental
21 repeated acquisition (learning) task performance in Fischer 344 rats.
22 *Neurotoxicol Teratol* 2010; 32: 220-225
23
- 24 Garland TO, Patterson MWH: Six cases of acrylamide poisoning. *Br Med J* 1967;
25 4: 134-138
26
- 27 Gertz C, Klostermann S: Analysis of acrylamide and mechanisms of its formation
28 in deep-fried products. *Eur J Lipid Sci Technol* 2002; 104: 762-771
29
- 30 Gertz C, Klostermann S, Kochhar S: Deep frying: the role of water from food being
31 fried and acrylamide formation. *Oléagineux Corps Gras Lipides* 2003; 10:
32 297-303
33
- 34 Ghanayem BI, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Snyder R, Fennell TR
35 et al.: Role of CYP2E1 in the epoxidation of acrylamide to glycidamide and
36 formation of DNA and hemoglobin adducts. *Toxicol Sci* 2005a; 88: 311-318
37

- 1 Ghanayem BI, Witt KL, Kissling GE, Tice RR, Recio L: Absence of
2 acrylamide-induced genotoxicity in CYP2E1-null mice: Evidence consistent
3 with a glycidamide-mediated effect. *Mutat Res* 2005b; 578: 284-297
4
- 5 Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffler U: Diet-induced obesity in
6 male mice is associated with reduced fertility and potentiation of
7 acrylamide-induced reproductive toxicity. *Biol Reprod* 2010; 82: 96-104
8
- 9 Goffeng LO, Heier MS, Kjuus H, Sjöholm H, Sørensen KA, Skaug V: Nerve
10 conduction, visual evoked responses and electroretinography in tunnel workers
11 previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing
12 grouting agents. *Neurotoxicol Teratol* 2008a; 30: 186-194
13
- 14 Goffeng LO, Kjuus H, Heier MS, Alvestrand M, Ulvestad B, Skaug V: Colour
15 vision and light sensitivity in tunnel workers previously exposed to acrylamide
16 and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *Neurotoxicology* 2008b;
17 29: 31-39
18
- 19 Goffeng LO, Alvestrand M, Ulvestad B, Sørensen KA, Skaug V, Kjuus H:
20 Self-reported symptoms and neuropsychological function among tunnel
21 workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand J*
22 *Work Environ Health* 2011; 37: 136-146
23
- 24 Goldmann T, Perisset A, Bertholet MC, Stadler RH, Petersson EV, Hellenas KE:
25 Impact of extraction conditions on the content of acrylamide in model systems
26 and food. *Food Addit Contam* 2006; 23: 437-445
27
- 28 Granvogl M, Jezussek M, Koehler P, Schieberle P: Quantitation of
29 3-aminopropionamide in potatoes – a minor but potent precursor in acrylamide
30 formation. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 4751-4757
31
- 32 Granvogl M, Schieberle P: Thermally generated 3-aminopropionamide as a
33 transient intermediate in the formation of acrylamide. *J Agric Food Chem*
34 2006; 54: 5933-5938
35
- 36 Granvogl M, Schieberle P: Quantification of 3-aminopropionamide in cocoa, coffee
37 and cereal products. *Eur Food Res Technol* 2007; 225:857-863

- 1
- 2 Guo L, Shelton S, Moore M, Manjanatha M: Acrylamide and glycidamide induce
- 3 cII gene mutations in lung tissue of Big Blue mice. Abstract. Environ Mol
- 4 Mutagen 2009; 50: 570
- 5
- 6 Gutierrez-Espeleta GA, Hughes LA, Piegorsch WW, Shelby MD, Generoso WM:
- 7 Acrylamide: dermal exposure produces genetic damage in male mouse germ
- 8 cells. Fundam Appl Toxicol 1992; 18: 189-192
- 9 Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, Rosén I, Bruze M, Kautiainen A et al.:
- 10 Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin
- 11 adducts as biomarkers of internal dose. Scand J Work Environ Health 2001;
- 12 27: 219-226
- 13
- 14 Hansen SH, Olsen AK, Söderlund EJ, Brunborg G: In vitro investigations of
- 15 glycidamide-induced DNA lesions in mouse male germ cells and in mouse and
- 16 human lymphocytes. Mutat Res 2010; 696: 55-61
- 17
- 18 Hartmann EC, Boettcher MI, Schettgen T, Fromme H, Drexler H, Angerer J:
- 19 Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and
- 20 glycidamide in one study population. J Agric Food Chem 2008; 56: 6061-6068
- 21
- 22 Hasegawa K, Miwa S, Tajima T, Tsutsumiuchi K, Taniguchi H, Miwa J: A rapid
- 23 and inexpensive method to screen for common foods that reduce the action of
- 24 acrylamide, a harmful substance in food. Toxicol Lett 2007; 175: 82-88
- 25
- 26 Hashimoto K, Sakamoto J, Tanii H: Neurotoxicity of acrylamide and related
- 27 compounds and their effects on male gonads in mice. Arch Toxicol 1981; 47:
- 28 179-189
- 29
- 30 Hashimoto K, Tanii H: Mutagenicity of acrylamide and its analogues in
- 31 Salmonella typhimurium. Mutat Res 1985; 158: 129-133
- 32
- 33 He F, Zhang S, Wang H, Li G, Zhang Z, Li F et al.: Neurological and
- 34 electroneuromyographie assessment of the adverse effects of acrylamide on
- 35 occupationally exposed workers. Scand J Work Environ Health 1989; 15:
- 36 125-129
- 37

- 1 Health Canada: Health Canada's Revised Exposure Assessment of Acrylamide in
2 Food. 2012
3 (<http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/acrylamide/rev-e>
4 [val-exposure-exposition-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/acrylamide/rev-e))
5
- 6 Heudorf U, Hartmann E, Angerer J: Acrylamide in children – exposure
7 assessment via urinary acrylamide metabolites as biomarkers. *Int J Hyg*
8 *Environ Health* 2009; 212: 135-141
- 9 Hirvonen T, Kontto J, Jestoi M, Valsta L, Peltonen K, Pietinen P et al.: Dietary
10 acrylamide intake and the risk of cancer among Finnish male smokers. *Cancer*
11 *Causes Control* 2010; 21: 2223-2229
12
- 13 Hochstenbach K, van Leeuwen DM, Gmuender H, Gottschalk RW, Løvik M,
14 Granum B et al.: Global gene expression analysis in cord blood reveals
15 gender-specific differences in response to carcinogenic exposure in utero.
16 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1756-1767
17
- 18 Hoenicke K, Gattermann R, Harder W, Hartig L: Analysis of acrylamide in
19 different foodstuffs using liquid chromatography – tandem mass spectrometry
20 and gas chromatography – tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*
21 2004; 520: 207-215
22
- 23 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA: A
24 prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial,
25 ovarian, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:
26 2304-2313
27
- 28 Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA:
29 Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate
30 cancer. *Am J Clin Nutr* 2008a; 87: 1428-1438
31
- 32 Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van den Brandt PA:
33 Dietary acrylamide intake is not associated with gastrointestinal cancer risk. *J*
34 *Nutr* 2008b; 138: 2229-2236
35

- 1 Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van den Brandt PA:
2 Lung cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. J Natl Cancer Inst
3 2009a; 101: 651-662
4
- 5 Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van den Brandt PA:
6 Dietary acrylamide intake and brain cancer risk. Cancer Epidemiol
7 Biomarkers Prev 2009b; 18: 1663-1666
8
- 9 Hogervorst JG, Fortner RT, Mucci LA, Tworoger SS, Eliassen AH, Hankinson SE
10 et al.: Associations between dietary acrylamide intake and plasma sex hormone
11 levels. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22: 2024-2036
12
- 13 Hogervorst JGF, de Bruijn-Geraets D, Schouten LJ, van Engeland M, de Kok
14 TMCM, Goldbohm RA et al.: Dietary acrylamide intake and the risk of
15 colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. Carcinogenesis
16 2014; 35: 1032-1038
17
- 18 Hoorn AJW, Custer LL, Myhr BC, Brusick D, Gossen J, Vijg J: Detection of
19 chemical mutagens using Muta® Mouse: a transgenic mouse model.
20 Mutagenesis 1993; 8: 7-10
21
- 22 Hulas-Stasiak M, Dobrowolski P, Tomaszewska E, Kostro K: Maternal acrylamide
23 treatment reduces ovarian follicle number in newborn guinea pig offspring.
24 Reprod Toxicol 2013; 42: 125-131
25
- 26 IARC (International Agency for Research on Cancer): IARC Monographs on the
27 Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 60 Some Industrial
28 Chemicals. Acrylamide. 1994; 60: 389-433
29 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol60/mono60-16.pdf>)
30
- 31 ICSC (International Chemical Safety Cards : 国際化学物質安全性カード)－日本語
32 版－ 2013
33 (<http://www.nihs.go.jp/ICSC/icssj-c/icss0091c.html>)
34
- 35 Igisu H, Goto I, Kawamura Y, Kato M, Izumi K, Kuroiwa Y: Acrylamide
36 encephaloneuropathy due to well water pollution. J Neurol Neurosurg
37 Psychiatry 1975; 38: 581-584

- 1
2 Imai T, Kitahashi T: A 13-week toxicity study of acrylamide administered in
3 drinking water to hamsters. J Appl Toxicol 2012; 34: 57-65 doi:
4 10.1002/jat.2831
5
- 6 IPCS INCHEM: Acrylamide (PIM 652). 1999
7 (<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm>)
8
- 9 Ishii Y, Matsushita K, Kuroda K, Yokoo Y, Kijima A, Takasu S et al.: Acrylamide
10 induces specific DNA adduct formation and gene mutations in a carcinogenic
11 target site, the mouse lung. Mutagenesis 2015; 30: 227-235
12
- 13 Jangir BL, Mahaprabhu R, Rahangadale S, Bhandarkar AG, Kurkure NV:
14 Neurobehavioral alteraions and histopathological changes in brain and spinal
15 cord of rats intoxicated with acrylamide. Toxicol Ind Health 2013; 1-15
16
- 17 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): JECFA
18 Sixty-fourth meeting. Summary and Conclusions. Acrylamide. JECFA/64/SC
19 2005
20
- 21 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of
22 certain food contaminants. Sixty-fourth report of the joint FAO/ WHO expert
23 committee on food additives. WHO Technical Report Series 930. 2006a
24 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43258/1/WHO_TRS_930_eng.pdf)
25
- 26 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Safety
27 evaluation of certain contaminants in food. Prepared by the Sixty-fourth
28 meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).
29 WHO Food Additives Series 55. 2006b
30 (<https://books.google.co.jp/books?isbn=9251054266>)
31
- 32 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of
33 certain contaminants in food. Seventy-second report of the Joint FAO/ WHO
34 Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 959.
35 2011a
36 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44514/1/WHO_TRS_959_eng.pdf)
37

- 1 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Safety
- 2 evaluation of certain contaminants in food. Prepared by the Seventy-second
- 3 meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).
- 4 WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8. 2011b
- 5 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44520/1/9789241660631_eng.pdf)
- 6
- 7
- 8 Ji K, Kang S, Lee G, Lee S, Jo A, Kwak K et al.: Urinary levels of
- 9 N-acetyl-S-(2-carbamoyl-ethyl)-cysteine (AAMA), an acrylamide metabolite, in
- 10 Korean children and their association with food consumption. *Sci Total*
- 11 *Environ* 2013; 456-457: 17-23
- 12
- 13 Jiang L, Cao J, An Y, Geng C, Qu S, Jiang L et al.: Genotoxicity of acrylamide in
- 14 human hepatoma G2 (HepG2) cells. *Toxicol in Vitro* 2007; 21: 1486-1492
- 15
- 16 Johansson F, Lundell T, Rydberg P, Erixon K, Jenssen D: Mutagenicity and DNA
- 17 repair of glycidamide-induced adducts in mammalian cells. *Mutat Res* 2005;
- 18 580: 81-89
- 19
- 20 Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman MA et
- 21 al.: Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the
- 22 drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 85: 154-168
- 23
- 24 Johnsrud EK, Koukouritaki SB, Divakaran K, Brunengraber LL, Hines RN,
- 25 McCarver DG: Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J*
- 26 *Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 402-407
- 27
- 28 Jung R, Engelhart G, Herbolt B, Jäckh R, Müller W: Collaborative study of
- 29 mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 1992; 278:
- 30 265-270
- 31
- 32 Kadry AM, Friedman MA, Abdel-Rahman MS: Pharmacokinetics of acrylamide
- 33 after oral administration in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 1999; 7:
- 34 127-133
- 35

- 1 Karasek L, Szilagyi S, Wenzl T: Proficiency test on the determination of
2 acrylamide in potato crisps. Final report. JRC Scientific and Technical Reports.
3 EUR 23276 EN-2008. 2008
4
- 5 Kermani-Alghoraishi M, Anvari M, Talebi AR, Amini-Rad O, Ghahramani R,
6 Miresmaili SM: The effects of acrylamide on sperm parameters and membrane
7 integrity of epididymal spermatozoa in mice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol
8 2010; 153: 52-55
9
- 10 Kesson CM, Baird AW, Lawson DH: Acrylamide poisoning. Postgrad Med J 1977
11 53: 16-17
12
- 13 Kim SH, Hwang JH, Lee KG: Analysis of acrylamide using gas chromatography—
14 nitrogen phosphorus detector (GC-NPD). Food Sci Biotechnol 2011; 20: 835-839
15
- 16 Kirman CR, Gargas ML, Deskin R, Tonner-Navarro L, Andersen ME: A
17 physiologically based pharmacokinetic model for acrylamide and its metabolite,
18 glycidamide, in the rat. J Toxicol Environ Health 2003; 66: 253-274
19
- 20 Kjuus H, Goffeng LO, Heier MS, Sjöholm H, Øvrebø S, Skaug V et al.: Effects on
21 the peripheral nervous system of tunnel workers exposed to acrylamide and
22 N-methylolacrylamide. Scand J Work Environ Health 2004; 30: 21-29
23
- 24 Kligerman AD, Atwater AL, Bryant MF, Erexson GL, Kwanyuen P, Dearfield KL:
25 Cytogenetic studies of ethyl acrylate using C57BL/6 mice. Mutagenesis 1991; 6:
26 137-141
27
- 28 Knaap AGAC, Kramers PGN, Voogd CE, Bergkamp WGM, Groot MG,
29 Langebroek PG et al.: Mutagenic activity of acrylamide in eukaryotic systems
30 but not in bacteria. Mutagenesis 1988; 3: 263-268
31
- 32 Kopp EK, Dekant W: Toxicokinetics of acrylamide in rats and humans following
33 single oral administration of low doses. Toxicol Appl Pharmacol 2009; 235:
34 135-142
35

- 1 Koyama N, Yasui M, Kimura A, Takami S, Suzuki T, Masumura K et al.:
2 Acrylamide genotoxicity in young versus adult gpt delta male rats.
3 *Mutagenesis* 2011a; 26: 545-549
4
- 5 Koyama N, Yasui M, Oda Y, Suzuki S, Satoh T, Suzuki T et al.: Genotoxicity of
6 acrylamide in vitro: acrylamide is not metabolically activated in standard in
7 vitro systems. *Environ Mol Mutagen* 2011b; 52: 12-19
8
- 9 Krebs O, Favor J: Somatic and germ cell mutagenesis in lambda lacZ transgenic
10 mice treated with acrylamide or ethylnitrosourea. *Mutat Res* 1997; 388:
11 239-248
12
- 13 Krishna G, Theiss JC: Concurrent analysis of cytogenetic damage in vivo: a
14 multiple endpoint-multiple tissue approach. *Environ Mol Mutagen* 1995; 25:
15 314-320
16
- 17 Lähdetie J, Suutari A, Sjöblom T: The spermatid micronucleus test with the
18 dissection technique detects the germ cell mutagenicity of acrylamide in rat
19 meiotic cells. *Mutat Res* 1994; 309: 255-262
20
- 21 Larsson SC, Åkesson A, Wolk A: Dietary acrylamide intake and prostate cancer
22 risk in a prospective cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers*
23 *Prev* 2009a; 18: 1939-1941
24
- 25 Larsson SC, Håkansson N, Åkesson A, Wolk A: Long-term dietary acrylamide
26 intake and risk of endometrial cancer in a prospective cohort of Swedish
27 women. *Int J Cancer* 2009b; 124: 1196-1199
28
- 29 Larsson SC, Åkesson A, Bergkvist L, Wolk A: Dietary acrylamide intake and risk
30 of colorectal cancer in a prospective cohort of men. *Eur J Cancer* 2009c; 45:
31 513-516
32
- 33 Larsson SC, Åkesson A, Wolk A: Long-term dietary acrylamide intake and breast
34 cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Epidemiol* 2009d;
35 169: 376-381
36

- 1 Larsson SC, Åkesson A, Wolk A: Long-term dietary acrylamide intake and risk of
2 epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Cancer*
3 *Epidemiol Biomarkers Prev* 2009e; 18: 994-997
4
- 5 Latzin JM, Schindler BK, Weiss T, Angerer J, Koch HM: Determination of
6 2,3-dihydroxypropionamide, an oxidative metabolite of acrylamide, in human
7 urine by gas chromatography coupled with mass spectrometry. *Anal bioanal*
8 *chem* 2012; 402: 2431-2438
9
- 10 Levine RA, Smith RE: Sources of variability of acrylamide levels in a cracker
11 model. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 4410-4416
12
- 13 Lijinsky W, Andrews AW: Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella*
14 *typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen* 1980; 1: 259-267
15
- 16 Lin Y, Lagergren J, Lu Y: Dietary acrylamide intake and risk of esophageal
17 cancer in a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 2011;
18 128: 676-681
19
- 20 Lucentini L, Ferretti E, Veschetti E, Achene L, Turrio-Baldassarri L, Ottaviani
21 M: Determination of low-level acrylamide in drinking water by Liquid
22 Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *J AOAC Int* 2009; 92: 263-270
23
- 24 Lujan-Barroso L, González CA, Slimani N, Obón-Santacana M, Ferrari P,
25 Freisling H et al.: Dietary intake of acrylamide and esophageal cancer risk in
26 the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort.
27 *Cancer Causes Control* 2014; 25: 639-646
28
- 29 Ma Y, Shi J, Zheng M, Liu J, Tian S, He X et al. : Toxicological effects of
30 acrylamide on the reproductive system of weaning male rats. *Toxicol Ind*
31 *Health* 2011; 27: 617-627
32
- 33 Manjanatha MG, Aidoo A, Shelton SD, Bishop ME, McDaniel LP, Lyn-Cook LE et
34 al.: Genotoxicity of acrylamide and its metabolite glycidamide administered in
35 drinking water to male and female Big Blue mice. *Environ Mol Mutagen* 2006;
36 47: 6-17
37

- 1 Manjanatha MG, Guo LW, Shelton SD, Doerge DR: Acrylamide-induced
2 carcinogenicity in mouse lung involves mutagenicity: cII gene mutations in the
3 lung of big blue mice exposed to acrylamide and glycidamide for up to 4 weeks.
4 Environ Mol Mutagen 2015; doi: 10.1002/em.21939
5
- 6 Marchetti F, Lowe X, Bishop J, Wyrobek AJ: Induction of chromosomal
7 aberrations in mouse zygotes by acrylamide treatment of male germ cells and
8 their correlation with dominant lethality and heritable translocations. Environ
9 Mol Mutagen 1997; 30: 410-417
10
- 11 Dobrovolsky VN, Pacheco-Martinez MM, McDaniel PL, Pearce MG, Ding W: In
12 vivo genotoxicity assessment of acrylamide and glycidyl methacrylate. Food
13 Chem Toxicol 2015; doi: 10.1016/j.fct.2015.12.006
14
- 15 Marín JM, Pozo OJ, Sancho JV, Pitarch E, López FJ, Hernández F: Study of
16 different atmospheric-pressure interfaces for LC-MS/MS determination of
17 acrylamide in water at sub-ppb levels. J Mass Spectrom 2006; 41: 1041-1048
18
- 19 Marlowe C, Clark MJ, Mast RW, Friedman MA, Waddell WJ: The distribution of
20 [¹⁴C] acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by
21 whole-body autoradiography. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 86: 457-465
22
- 23 Maronpot RR, Thoolen RJMM, Hansen B: Two-year carcinogenicity study of
24 acrylamide in Wistar Han rats within utero exposure. Exp Toxicol Pathol 2015;
25 67: 189-195
26
- 27 Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Schall LC: Mortality patterns among workers
28 exposed to acrylamide: 1994 follow up. Occup Environ Med 1999; 56: 181-190
29
- 30 Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Kant IJ, Swaen G: Mortality patterns
31 among workers exposed to acrylamide: Updated follow up. J Occup Environ
32 Med 2007; 49: 82-95
33
- 34 Martins C, Oliveira NG, Pingarilho M, da Costa GG, Martins V, Marques MM et
35 al.: Cytogenic damage induced by acrylamide and glycidamide in mammalian
36 cells: correlation with specific glycidamide-DNA adducts. Toxicol Sci 2007; 95:
37 383-390

- 1
- 2 Mastovska K, Lehotay SJ: Rapid sample preparation method for LC-MS/MS or
- 3 GC-MS analysis of acrylamide in various food matrices. *J Agric Food Chem*
- 4 2006; 54: 7001-7008
- 5
- 6 McCollister DD, Oyen F, Rowe VK: Toxicology of acrylamide. *Toxicol Appl*
- 7 *Pharmacol* 1964; 6: 172-181
- 8
- 9 Mei N, Hu J, Churchwell MI, Guo L, Moore MM, Doerge DR et al.: Genotoxic
- 10 effects of acrylamide and glycidamide in mouse lymphoma cells. *Food Chem*
- 11 *Toxicol* 2008; 46: 628-636
- 12
- 13 Mei N, McDaniel LP, Dobrovolsky VN, Guo X, Shaddock JG, Mittelstaedt RA et
- 14 al.: The genotoxicity of acrylamide and glycidamide in Big Blue rats. *Toxicol Sci*
- 15 2010; 115: 412-421
- 16
- 17 Merck Index: The Merck Index fifteen edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse
- 18 Station, NJ. 2013
- 19
- 20 Mestdagh FJ, Meulenaer BD, Pouche CV, Detavernier C, Cromphout C, Peteghem
- 21 CV: Influence of oil type on the amounts of acrylamide generated in a model
- 22 system and in french fries. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 6170-6174
- 23
- 24 Mestdagh F, Castelein P, Van Peteghem C, De Meulenaer B: Importance of oil
- 25 degradation components in the formation of acrylamide in fried foodstuffs. *J*
- 26 *Agric Food Chem* 2008; 56: 6141-6144
- 27
- 28 Miller MJ, Carter DE, Sipes IG: Pharmacokinetics of acrylamide in Fischer-334
- 29 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 63: 36-44
- 30
- 31 Mizukami Y, Kohata K, Yamaguchi Y, Hayashi N, Sawai Y, Chuda Y et al.:
- 32 Analysis of acrylamide in green tea by gas chromatography-mass spectrometry.
- 33 *J Agric Food Chem* 2006; 54: 7370-7377
- 34
- 35 Moore MM, Amtower A, Doerr C, Brock KH, Dearfield KL: Mutagenicity and
- 36 clastogenicity of acrylamide in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ*
- 37 *Mutagen* 1987; 9: 261-267

- 1
- 2 Motwani HV, Törnqvist M: Quantitative analysis by liquid chromatography—
- 3 tandem mass spectrometry of glycidamide using the cob(D)alamin trapping
- 4 method: Validation and application to in vitro metabolism of acrylamide. *J*
- 5 *Chromatogr* 2011; 1218: 4389-4394
- 6
- 7 Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K: Dietary
- 8 acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: Absence of an
- 9 association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 88: 84-89
- 10
- 11 Mucci LA, Lindblad P, Steineck G, Adami HO: Dietary acrylamide and risk of
- 12 renal cell cancer. *Int J Cancer* 2004; 109: 774-776
- 13
- 14 Mucci LA, Sandin S, Bälter K, Adami HO, Magnusson C, Weiderpass E:
- 15 Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women. *JAMA* 2005; 293:
- 16 1326-1327
- 17
- 18 Mucci LA, Adami HO, Wolk A: Prospective study of dietary acrylamide and risk of
- 19 colorectal cancer among women. *Int J Cancer* 2006; 118: 169-173
- 20
- 21 Müller W, Engelhart G, Herbold B, Jäckh R, Jung R: Evaluation of mutagenicity
- 22 testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories.
- 23 *Environ Health Perspect* 1993; 101: 33-36
- 24
- 25 Mulloy KB: Two case reports of neurological disease in coal mine preparation
- 26 plant workers. *Am J Ind Med* 1996; 30: 56-61
- 27
- 28 Mustafa HN: Effect of acrylamide on testis of albino rats. Ultrastructure and DNA
- 29 cytometry study. *Saudi Med J* 2012; 33: 722-731
- 30
- 31 Myers JE, Macun I: Acrylamide neuropathy in a south african factory: an
- 32 epidemiologic investigation. *Am J Ind Med* 1991; 19: 487-493
- 33
- 34 Neafsey P, Ginsberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B: Genetic
- 35 polymorphism in CYP2E1: population distribution of CYP2E1 activity. *J*
- 36 *Toxicol Environ Health* 2009; 12: 362-388
- 37

- 1 Neuhäuser-Klaus A, Schmahl W: Mutagenic and teratogenic effects of acrylamide
2 in the mammalian spot test. *Mutat Res* 1989; 226: 157-162
3
- 4 NFA (National Food Administration): Acrylamide is formed during the
5 preparation of food and occurs in many foodstuffs. 2002
6
- 7 NITE (独立行政法人 製品評価技術基盤機構): 化学物質の初期リスク評価書. アクリ
8 ルアミド. Ver.1.0, No.35 2007
9 ([http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/data/pdf/risk/pdf_hyoukasyo/002riskd](http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/data/pdf/risk/pdf_hyoukasyo/002riskdoc.pdf)
10 [oc.pdf](http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/data/pdf/risk/pdf_hyoukasyo/002riskdoc.pdf))
11
- 12 Nixon BJ, Stanger SJ, Nixon B, Roman SD: Chronic exposure to acrylamide
13 induces DNA damage in male germ cells of mice. *Toxicol Sci* 2012; 129: 135-145
14
- 15 Nixon BJ, Stanger SJ, Nixon B, Roman SD: Erratum. Chronic exposure to
16 acrylamide induces DNA damage in male germ cells of mice. *Toxicol Sci* 2013;
17 132: 250
18
- 19 Nixon BJ, Katen AL, Stanger SJ, Schjenken JR, Nixon B, Roman SD: Mouse
20 spermatocytes express CYP2E1 and respond to acrylamide exposure. *PLoS*
21 *ONE* 9(5): e94904. doi:10.1371/journal.pone.0094904 2014
22
- 23 NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the Toxicology and
24 Carcinogenesis Studies of Acrylamide (CAS No. 79-06-1) in F344/N rats and
25 B6C3F1 mice (feed and drinking water studies). NTP TR 575. NIH Publication
26 No. 12-5917. 2012
27 (http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr575_508.pdf)
28
- 29 NTP (National Toxicology Program): NTP Technical report on the toxicology and
30 carcinogenesis studies of glycidamide (CAS No. 5694-00-8) in F344/N Nctr rats
31 and B6C3F1/Nctr mice (drinking water studies). NTP TR 588. 2014
32 (http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr588_508.pdf)
33
- 34 NTP-CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction):
35 NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and
36 Developmental Effects of Acrylamide. NIH Publication No. 05-4472. 2005
37 (https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/acrylamide/acrylamide_monograph.pdf)

- Nurullahoglu-Atalik E, Okudan N, Belviranli M, Esen H, Yener Y, Celik I:
Responses of acrylamide-treated rat bladders. *Bratisl Lek Listy* 2013; 114: 7-11
- Obón-Santacana M, Slimani N, Lujan-Barroso L, Travier N, Hallmans G,
Freisling H et al.: Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in
the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)
cohort. *An Oncol* 2013; 24: 2645-2651
- Ogawa B, Ohishi T, Wang L, Takahashi M, Taniai E, Hayashi H et al.: Disruptive
neuronal development by acrylamide in the hippocampal dentate hilus after
developmental exposure in rats. *Arch Toxicol* 2011; 85: 987-994
- Ogawa B, Wang L, Ohishi T, Taniai E, Akane H, Suzuki K et al.: Reversible
aberration of neurogenesis targeting late-stage progenitor cells in the
hippocampal dentate gyrus of rat offspring after maternal exposure to
acrylamide. *Arch Toxicol* 2012; 86: 779-790
- Olesen PT, Olsen A, Frandsen H, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A:
Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal
women in the Danish Diet, Cancer and Health Study. *Int J Cancer* 2008; 122:
2094-2100
- Oliveira NG, Pingarilho M, Martins C, Fernandes AS, Vaz S, Martins V et al.:
Cytotoxicity and chromosomal aberrations induced by acrylamide in V79 cells:
Role of glutathione modulators. *Mutat Res* 2009; 676: 87-92
- Pacchierotti F, Tiveron C, Archivio MD, Bassani B, Cordelli E, Leter G et al.:
Acrylamide-induced chromosomal damage in male mouse germ cells detected
by cytogenetic analysis of one-cell zygotes. *Mutat Res* 1994; 309: 273-284
- Park J, Kamendulis LM, Friedman MA, Klaunig JE: Acrylamide-induced cellular
transformation. *Toxicol Sci* 2002; 65: 177-183
- Paulsson B, Grawé J, Törnqvist M: Hemoglobin adducts and micronucleus
frequencies in mouse and rat after acrylamide or N-methylolacrylamide
treatment. *Mutat Res* 2002; 516: 101-111

- 1
- 2 Pedersen GS, Hogervorst JGF, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van
- 3 den Brandt PA: Dietary acrylamide intake and estrogen and progesterone
- 4 receptor-defined postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*
- 5 2010; 122: 199-210
- 6
- 7 Pedersen M, von Stedingk H, Botsivali M, Agramunt S, Alexander J, Brunborg G
- 8 et al.: Birth weight, head circumference, and prenatal exposure to acrylamide
- 9 from maternal diet: the European prospective mother-child study
- 10 (NewGeneris). *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1739-1745
- 11
- 12 Pelucchi C, Franceschi S, Levi F, Trichopoulos D, Bosetti C, Negri E et al.: Fried
- 13 potatoes and human cancer. *Int J Cancer* 2003; 105: 558-560
- 14
- 15 Pelucchi C, Vecchia CL, Franceschi S, Levi F: Fried Potatoes and Human Cancer.
- 16 *Int J Cancer* 2004; 108: 636-637
- 17
- 18 Pelucchi C, Galeone C, Levi F, Negri E, Franceschi S, Talamini R et al.: Dietary
- 19 acrylamide and human cancer. *Int J Cancer* 2006; 118: 467-471
- 20
- 21 Pelucchi C, Galeone C, Dal Maso L, Talamini R, Montella M, Ramazzotti V et al.:
- 22 Dietary acrylamide and renal cell cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1376-1377
- 23
- 24 Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, Negri E, Polesel J, Serraino D et al.: Dietary
- 25 acrylamide and pancreatic cancer risk in an Italian case-control study. *An*
- 26 *Oncol* 2011a; 22: 1910-1915
- 27
- 28 Pelucchi C, La Vecchia C, Bosetti C, Boyle P, Boffetta P: Exposure to acrylamide
- 29 and human cancer—a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *An*
- 30 *Oncol* 2011b; 22: 1487-1499
- 31
- 32 Perez Locas C, Yaylayan VA: Further insight into thermally and pH-induced
- 33 generation of acrylamide from glucose/asparagine model systems. *J Agric Food*
- 34 *Chem* 2008; 56: 6069-6074
- 35

- 1 Petersson EV, Rosén J, Turner C, Danielsson R, Hellenäs KE: Critical factors and
2 pitfalls affecting the extraction of acrylamide from foods: an optimisation study.
3 *Analytica Chimica Acta* 2006; 557: 287-295
4
- 5 Pingarilho M, Oliveira NG, Martins C, Gomes BC, Fernandes AS, Martins V et
6 al.: Induction of sister chromatid exchange by acrylamide and glycidamide in
7 human lymphocytes: Role of polymorphisms in detoxification and DNA-repair
8 genes in the genotoxicity of glycidamide. *Mutat Res* 2013; 752: 1-7
9
- 10 Quan Y, Chen M, Zhan Y, Zhang G: Development of an enhanced
11 chemiluminescence ELISA for the rapid detection of acrylamide in food
12 products. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 6895-6899
13
- 14 Raju J, Roberts J, Sondagar C, Kapal K, Aziz SA, Caldwell D et al.: Negligible
15 colon cancer risk from food-borne acrylamide exposure in male F344 rats and
16 nude (nu/nu) mice-bearing human colon tumor xenografts. *PLoS ONE* 8(9):
17 e73916. doi:10.1371/journal.pone.0073916 2013
18
- 19 Rawi SM, Marie MAS, Fahmy SR, EL-Abied SA: Hazardous effects of acrylamide
20 on immature male and female rats. *Afr J Pharm Pharmacol* 2012; 6: 1367-1386
21
- 22 Recio L, Hobbs C, Caspary W, Witt KL: Dose-response assessment of four
23 genotoxic chemicals in a combined mouse and rat micronucleus (MN) and
24 comet assay protocol. *J Toxicol Sci* 2010; 35: 149-162
25
- 26 RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu): Risk assessment of the
27 dietary exposure to contaminants and pesticide residues in young children in
28 the Netherlands. RIVM report 350070002/2009. 2009
29 ([http://www.voedingscentrum.nl/assets/uploads/documents/risk%20assessment](http://www.voedingscentrum.nl/assets/uploads/documents/risk%20assessment%20children.pdf)
30 [%20children.pdf](http://www.voedingscentrum.nl/assets/uploads/documents/risk%20assessment%20children.pdf))
31
- 32 RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu): The intake of acrylamide,
33 nitrate and ochratoxin A in people aged 7 to 69 living in the Netherlands.
34 RIVM Letter report 2014-0002. 2014
35 ([http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:261750&type=org&disposition](http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:261750&type=org&disposition=inline&ns_nc=1)
36 [=inline&ns_nc=1](http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:261750&type=org&disposition=inline&ns_nc=1))
37

- 1 Rosén J, Hellenäs KE: Analysis of acrylamide in cooked foods by liquid
2 chromatography tandem mass spectrometry. *Analyst* 2002; 127: 880-882
3
- 4 Rüdiger W: Acrylamide in heated potato products—analytics and formation
5 routes. *Eur J Lipid Sci Technol* 2004; 106: 786-792
- 6 Rufián-Henares JA, Morales FJ: Determination of acrylamide in potato chips by a
7 reverse-phase LC-MS method based on a stable isotope dilution assay. *Food*
8 *Chem* 2006; 97: 555-562
9
- 10 Russell LB, Hunsicker PR, Cacheiro NLA, Generoso WM: Induction of
11 specific-locus mutations in male germ cells of the mouse by acrylamide
12 monomer. *Mutat Res* 1991; 262: 101-107
13
- 14 Russo A, Gabbani G, Simoncini B: Weak genotoxicity of acrylamide on premeiotic
15 and somatic cells of the mouse. *Mutat Res* 1994; 309: 263-272
16
- 17 Rydberg P, Eriksson S, Tareke E, Karlsson P, Ehrenberg L, Törnqvist M:
18 Investigations of factors that influence the acrylamide content of heated
19 foodstuffs. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 7012-7018
20
- 21 Sakamoto J, Hashimoto K: Reproductive toxicity of acrylamide and related
22 compounds in mice—effects on fertility and sperm morphology. *Arch Toxicol*
23 1986; 59: 201-205
24
- 25 Sánchez J, Cabrer JM, Rosselló CA, Palou A, Picó C: Formation of hemoglobin
26 adducts of acrylamide after its ingestion in rats is dependent on age and sex. *J*
27 *Agric Food Chem* 2008; 56: 5096-5101
28
- 29 Schettgen T, Kütting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H et al.:
30 Trans-placental exposure of neonates to acrylamide—a pilot study. *Int Arch*
31 *Occup Environ Health* 2004; 77: 213-216
32
- 33 Schouten LJ, Hogervorst JGF, Konings EJM, Goldbohm RA, van den Brandt PA:
34 Dietary acrylamide intake and the risk of head-neck and thyroid cancers:
35 results from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009; 170:
36 873-884
37

- 1 Schulz MR, Hertz-Picciotto I, Van Wijngaarden E, Hernandez JC: Dose-response
2 relation between acrylamide and pancreatic cancer. *Occup Environ Med* 2001;
3 58: 609
4
- 5 Seale SM, Feng Q, Agarwal AK, El-Alfy AT: Neurobehavioral and transcriptional
6 effects of acrylamide in juvenile rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 101:
7 77-84
8
- 9 Segal GA, Generoso EE: Measurement of DNA breakage in specific germ-cell
10 stages of male mice exposed to acrylamide, using an alkaline-elution procedure.
11 *Mutat Res* 1990; 242: 79-87
12
- 13 Segal GA, Generoso EE, Brimer PA: Acrylamide exposure induces a delayed
14 unscheduled DNA synthesis in germ cells of male mice that is correlated with
15 the temporal pattern of adduct formation in testis DNA. *Environ Mol Mutagen*
16 1990; 16: 137-142
17
- 18 Segerbäck D, Calleman CJ, Schroeder JL, Costa LG, Faustman EM: Formation of
19 N-7- (2-carbamoyl-2-hydroxyethyl) guanine in DNA of the mouse and the rat
20 following intraperitoneal administration of [¹⁴C] acrylamide. *Carcinogenesis*
21 1995; 16: 1161-1165
22
- 23 Shelby MD, Cain KT, Cornett CV, Generoso WM: Acrylamide: induction of
24 heritable translocations in male mice. *Environ Mutagen* 1987; 9: 363-368
25
- 26 Shiraishi Y: Chromosome aberrations induced by monomeric acrylamide in bone
27 marrow and germ cells of mice. *Mutat Res* 1978; 57: 313-324
28
- 29 Smith MK, Zenick H, Preston RJ, George EL, Long RE: Dominant lethal effects of
30 subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat. *Mutat Res*
31 1986; 173: 273-277
32
- 33 Sobel W, Bond GG, Parsons TW, Brenner FE: Acrylamide cohort mortality study.
34 *Br J Ind Med* 1986; 43: 785-788
35

- 1 Solomon JJ, Fedyk J, Mukai F, Segal A: Direct alkylation of 2'-deoxynucleosides
2 and DNA following in vitro reaction with acrylamide. *Cancer Res* 1985; 45:
3 3465-3470
4
5
- 6 Sörgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M, Hofmann A, Illauer M, Skott A et
7 al.: Acrylamide: increased concentrations in homemade food and first evidence
8 of its variable absorption from food, variable metabolism and placental and
9 Breast milk transfer in humans. *Chemotherapy* 2002; 48: 267-274
10
- 11 Stølevik SB, Nygaard UC, Namork E, Haugen M, Kvalem HE, Meltzer HM et al.:
12 Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins is associated with
13 increased risk of wheeze and infections in infants. *Food Chem Toxicol* 2011; 49:
14 1843-1848
15
- 16 Sublet VH, Zenick H, Smith MK: Factors associated with reduced fertility and
17 implantation rates in females mated to acrylamide-treated rats. *Toxicology*
18 1989; 55: 53-67
19
- 20 Sumner SCJ, MacNeela JP, Fennell TR: Characterization and quantitation of
21 urinary metabolites of [1,2,3-¹³C] acrylamide in rats and mice using ¹³C nuclear
22 magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 1992; 5: 81-89
23
- 24 Sumner SCJ, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzalez F, Ghanayem BI: Role
25 of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in
26 mice. *Chem Res Toxicol* 1999; 12: 1110-1116
27
- 28 Sumner SCJ, Williams CC, Snyder RW, Krol WL, Asgharian B, Fennell TR:
29 Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents
30 following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicol Sci*
31 2003; 75: 260-270
32
- 33 Swaen GMH, Haidar S, Burns CJ, Bodner K, Parsons T, Collins JJ et al.:
34 Mortality study update of acrylamide workers. *Occup Environ Med* 2007; 64:
35 396-401
36

- 1 Sweeney LM, Kirman CR, Gargas ML, Carson ML, Tardiff RG: Development of a
2 physiologically-based toxicokinetic model of acrylamide and glycidamide in rats
3 and humans. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 668-685
4
- 5 Takahashi M, Ohara T, Hashimoto K: Electrophysiological study of nerve injuries
6 in workers handling acrylamide. *Int Arch Arbeitsmed* 1971; 28: 1-11
- 7 Takahashi M, Shibutani M, Inoue K, Fujimoto H, Hirose M, Nishikawa A:
8 Pathological assessment of the nervous and male reproductive systems of rat
9 offspring exposed maternally to acrylamide during the gestation and lactation
10 periods—a preliminary study. *J Toxicol Sci* 2008; 33: 11-24
11
- 12 Takahashi M, Shibutani M, Nakahigashi J, Sakaguchi N, Inoue K, Morikawa T et
13 al.: Limited lactational transfer of acrylamide to rat offspring on maternal oral
14 administration during the gestation and lactation periods. *Arch Toxicol* 2009;
15 83: 785-793
16
- 17 Takahashi M, Inoue K, Koyama N, Yoshida M, Irie K, Morikawa T et al.: Life
18 stage-related differences in susceptibility to acrylamide-induced neural and
19 testicular toxicity. *Arch Toxicol* 2011; 85: 1109-1120
20
- 21 Takami S, Imai T, Cho YM, Ogawa K, Hirose M, Nishikawa A: Juvenile rats do
22 not exhibit elevated sensitivity to acrylamide toxicity after oral administration
23 for 12 weeks. *J Appl Toxicol* 2012; 32: 959-967
24
- 25 Tardiff RG, Gargas ML, Kirman CR, Carson ML, Sweeney LM: Estimation of safe
26 dietary intake levels of acrylamide for humans. *Food Chem Toxicol* 2010; 48:
27 658-667
28
- 29 Tilson HA, Cabe PA: The effects of acrylamide given acutely or in repeated doses
30 on fore- and hindlimb function of rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 47:
31 253-260
32
- 33 Tripathy NK, Patnaik KK, Nabi MJ: Acrylamide is genotoxic to the somatic and
34 germ cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 1991; 259: 21-27
35

- 1 Tsuda H, Shimizu CS, Taketomi MK, Hasegawa M, Hamada A, Kawata KM et al.:
2 Acrylamide: induction of DNA damage, chromosome aberrations and cell
3 transformation without gene mutations. *Mutagenesis* 1993; 8: 23-29
4
- 5 Tsukakoshi Y, Ono H, Kibune N, Isagawa S, Yamazaki K, Watai M et al.:
6 Monitoring of acrylamide concentrations in potato chips in Japan between 2006
7 and 2012. *Food Addit Contam* 2012; 29: 1212-1218
8
- 9 Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Fisher LC, Johnson KA, Strother DE et al.: Rat
10 two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in
11 drinking water. *Reprod Toxicol* 2000a; 14: 385-401
12
- 13 Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Ross WP, Friedman MA: Relationship between
14 acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats. *Reprod Toxicol* 2000b;
15 14: 147-157
16
- 17 Vesper HW, Slimani N, Hallmans G, Tjønneland A, Agudo A, Benetou V et al.:
18 Cross-sectional study on acrylamide hemoglobin adducts in subpopulations
19 from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)
20 Study. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 6046-6053
21
- 22 Vikström AC, Eriksson S, Paulsson B, Karlsson P, Athanassiadis I, Törnqvist M:
23 Internal doses of acrylamide and glycidamide in mice fed diets with low
24 acrylamide contents. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 974-980
25
- 26 Vikström AC, Abramsson-Zetterberg L, Naruszewicz M, Athanassiadis I, Granath
27 FN, Törnqvist MA: In vivo doses of acrylamide and glycidamide in humans
28 after intake of acrylamide-rich food. *Toxicol Sci* 2011; 119: 41-49
29
- 30 Vikström AC, Warholm M, Paulsson B, Axmon A, Wirfält E, Törnqvist M:
31 Hemoglobin adducts as a measure of variations in exposure to acrylamide in
32 food and comparison to questionnaire data. *Food Chem Toxicol* 2012; 50:
33 2531-2539
34
- 35 von Stedingk H, Vikström AC, Rydberg P, Pedersen M, Nielsen JKS, Segerbäck D
36 et al.: Analysis of hemoglobin adducts from acrylamide, glycidamide, and

- ethylene oxide in paired mother/cord blood samples from Denmark. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 1957-1965
- Von Tungeln LS, Churchwell MI, Doerge DR, Shaddock JG, McGarrity LJ, Heflich RH et al.: DNA adduct formation and induction of micronuclei and mutations in B6C3F1/Tk mice treated neonatally with acrylamide or glycidamide. *Int J Cancer* 2009; 124: 2006-2015
- Von Tungeln LS, Doerge DR, da Costa GG, Matilde Marques M, Witt WM, Koturbash I et al.: Tumorigenicity of acrylamide and its metabolite glycidamide in the neonatal mouse bioassay. *Int J Cancer* 2012; 131: 2008-2015
- Walker K, Hattis D, Russ A, Sonawane B, Ginsberg G: Approaches to acrylamide physiologically based toxicokinetic modeling for exploring child-adult dosimetry differences. *J Toxicol Environ Health* 2007; 70: 2033-2055
- Wang H, Huang P, Lie T, Li J, Hutz RJ, Li K et al.: Reproductive toxicity of acrylamide-treated male rats. *Reprod Toxicol* 2010; 29: 225-230
- Wang RS, McDaniel LP, Manjanatha MG, Shelton SD, Doerge DR, Mei N: Mutagenicity of acrylamide and glycidamide in the testes of Big Blue mice. *Toxicol Sci* 2010; 117: 72-80
- Warr TJ, Parry JM, Callander RD, Ashby J: Methyl vinyl sulphone: A new class of Michael-type genotoxin. *Mutat Res* 1990; 245: 191-199
- Wenzl T, de la Calle MB, Ankla E: Analytical methods for the determination of acrylamide in food products: a review. *Food Addit Contam* 2003; 20: 885-902
- Wenzl T, Karasel L, Rosen J, Hellenæs KE, Crews C, Castle L et al.: Collaborative trial validation study of two methods, one based on high performance liquid chromatography—tandem mass spectrometry and on gas chromatography—mass spectrometry for the determination of acrylamide in bakery and potato products. *J Chromatogr A* 2006; 1132: 211-218

- 1 Wenzl T, Lachenmeier DW, Gökmen V: Analysis of heat-induced contaminants
2 (acrylamide, chloropropanols and furan) in carbohydrate-rich food. Anal
3 Bioanal Chem 2007; 389: 119-137
4
- 5 Wenzl T, Szilagyí S, Rosén J, Karasek L: Validation by collaborative trial of an
6 isotope dilution liquid chromatographic tandem mass spectrometric method to
7 determine the content of acrylamide in roasted coffee. Food Addit Contam
8 2009; 26:1146-1152
9
- 10 WHO (World Health Organization): Guidelines for Drinking-Water Quality. 2nd
11 edition. Volume 2. Health criteria and other supporting information. 1996;
12 ISBN 92 4 154480 5
13 (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html)
14
- 15 WHO (World Health Organization): Acrylamide in Drinking-water. Background
16 document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
17 2011; WHO/SDE/WSH/03.04/71/Rev/1
18 (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/acrylamide/en/)
19
- 20 Wilson KM, Bälter K, Adami HO, Grönberg H, Vikström AC, Paulsson B et al.:
21 Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and
22 hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the cancer of the prostate
23 in Sweden study. Int J Cancer 2009a; 124: 2384-2390
24
- 25 Wilson KM, Mucci LA, Cho E, Hunter DJ, Chen WY, Willett WC: Dietary
26 acrylamide intake and risk of premenopausal breast cancer. Am J Epidemiol
27 2009b; 169: 954-961
28
- 29 Wilson KM, Vesper HW, Tocco P, Sampson L, Rosén J, Hellenäs KE et al.:
30 Validation of a food frequency questionnaire measurement of dietary
31 acrylamide intake using hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide.
32 Cancer Causes Control 2009c; 20: 269-278
33
- 34 Wilson KM, Mucci LA, Rosner BA, Willett WC: A prospective study of dietary
35 acrylamide intake and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers.
36 Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19: 2503-2515
37

- 1 Wilson KM, Giovannucci E, Stampfer MJ, Mucci LA: Dietary acrylamide and risk
2 of prostate cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 479-487
3
- 4 Wise LD, Gordon LR, Soper KA, Duchai DM, Morrissey RE: Developmental
5 neurotoxicity evaluation of acrylamide in sprague-dawley rats. *Neurotoxicol*
6 *Teratol* 1995; 17: 189-198
7
- 8 Working PK, Bentley KS, Hurtt ME, Mohr KL: Dominant lethal assay of
9 acrylonitrile and acrylamide in the male rat. Abstract. *Environ Mutagen* 1987;
10 9: 115
11
- 12 Xiao Y, Tates AD: Increased frequencies of micronuclei in early spermatids of rats
13 following exposure of young primary spermatocytes to acrylamide. *Mutat Res*
14 1994; 309: 245-254
15
- 16 Xie J, Terry KL, Poole EM, Wilson KM, Rosner BA, Willett WC et al.: Acrylamide
17 hemoglobin adduct levels and ovarian cancer risk: a nested case-control study.
18 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 653-660
19
- 20 Yamazaki K, Isagawa S, Kibune N, Urushiyama T: A method for the
21 determination of acrylamide in a broad variety of processed foods by GC-MS
22 using xanthidrol derivatization. *Food Addit Contam* 2012; 29: 705-715
23
- 24 Yasuhara A, Tanaka Y, Hengel M, Shibamoto T: Gas chromatographic
25 investigation of acrylamide formation in browning model systems. *J Agric Food*
26 *Chem* 2003; 51: 3999-4003
27
- 28 Yener Y, Dikmenli M: Increased micronucleus frequency in rat bone marrow after
29 acrylamide treatment. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 2120-2123
30
- 31 Yener Y: Effects of long term low dose acrylamide exposure on rat bone marrow
32 polychromatic erythrocytes. *Biotech Histochem* 2013; 88: 356-360
33
- 34 Yener Y, Kalipci E, Oztas H, Aydin AD, Yildiz H: Possible neoplastic effects of
35 acrylamide on rat exocrine pancreas. *Biotech Histochem* 2013; 88: 47-53
36

- 1 Young JF, Luecke RH, Doerge DR: Physiologically based
2 pharmacokinetic/pharmacodynamic model for acrylamide and its metabolites
3 in mice, rats, and humans. *Chem Res Toxicol* 2007; 20: 388-399
4
- 5 Zamora R, Delgado RM, Hidalgo FJ: Model reactions of acrylamide with selected
6 amino compounds. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 1708-1713
7
- 8 Zangrando R, Gambaro A, De Pieri S, Gabrieli J, Barbaro E, Barbante C et al.:
9 Acrylamide determination in atmospheric particulate matter by
10 high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass
11 spectrometry. *Int J Environ Anal Chem* 2012; 92: 1150-1160
12
- 13 Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W: Salmonella
14 mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ*
15 *Mutagen* 1987; 9: 1-109
16
- 17 Zeiger E, Recio L, Fennell TR, Haseman JK, Snyder RW, Friedman M:
18 Investigation of the low-dose response in the in vivo induction of micronuclei
19 and adducts by acrylamide. *Toxicol Sci* 2009; 107: 247-257
20
- 21 Zenick H, Hope E, Smith MK: Reproductive toxicity associated with acrylamide
22 treatment in male and female rats. *J Toxicol Environ Health* 1986; 17: 457-472
23
- 24 Zhang Y, Zhang G, Zhang Y: Occurrence and analytical methods of acrylamide in
25 heat-treated foods: Review and recent developments. *J Chromatogr A* 2005;
26 1075: 1-21
27
- 28 Zhang Y, Dong Y, Ren Y, Zhang Y: Rapid determination of acrylamide
29 contaminant in conventional fried foods by gas chromatography with electron
30 capture detector. *J Chromatogr A* 2006; 1116: 209-216
31
- 32 Zhang Y, Jiao J, Cai Z, Zhang Y, Ren Y: An improved method validation for rapid
33 determination of acrylamide in foods by ultra-performance liquid
34 chromatography combined with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*
35 2007; 1142:194-198
36

1 Zhang Y, Ren YP, Zhang Y: New research developments on acrylamide: analytical
2 chemistry, formation mechanism, and mitigation recipes. Chem Rev 2009; 109:
3 4375-4397
4
5 環境省：平成 17 年度要調査項目等測定結果 (1) (2)。2005
6 (<http://www.env.go.jp/water/chosa/>)
7
8 環境省：化学物質と環境。平成 22 年度化学物質分析法開発調査報告書。環境省総合
9 環境政策局環境保健部環境安全課 2011; 289-303
10 (http://db-out.nies.go.jp/emdb/pdfs/kurohon/2010/adoc2010_v2.pdf)
11
12 環境省：平成 24 年度版：化学物質と環境【詳細版】（平成 23 年度版：化学物質環境
13 実態調査 調査結果報告書）。環境省環境保健部環境安全課 2013; 41-42
14 (<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/2012/shosai.html>)
15
16 厚生労働省：検 05 アクリルアミド。水質基準の見直しにおける検討概要（平成 15
17 年 4 月）。2003
18 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/ken05.pdf>)
19
20 厚生労働省：食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基
21 準の一部を改正する件について。2014
22 ([http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/00](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/000065817.pdf)
23 [00065817.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/000065817.pdf))
24
25 厚生労働省：水道水質基準について。2015a
26 ([http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics/bukyoku/kenkou/suido](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/kijunchi.html)
27 [/kijun/kijunchi.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/kijunchi.html))
28
29 厚生労働省：平成 26 年度水道水及び水道用薬品等に関する調査業務報告書。 2015b
30 ([http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/000009](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000092639.pdf)
31 [2639.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000092639.pdf))
32
33 国立医薬品食品衛生研究所：食品中のアクリルアミド分析結果。 2002
34 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/11/tp1101-1a.html>)
35

- 1 国立環境研究所：平成 27 年度食品健康影響評価技術研究「食品由来のアクリルアミ
2 ド摂取量の推定に関する研究」中間報告書。平成 28 年 1 月。国立研究開発法人 国
3 立環境研究所 環境リスク研究センター 2015
4
- 5 食品総合研究所（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究
6 所）：家庭調理で実際に生成するアクリルアミドーフライドポテトとトーストに
7 おける濃度頻度分布－。2013
8 (http://www.naro.affrc.go.jp/nfri/seikatenji/files/2013_p32.pdf)
9
- 10 高橋美津子，岡田展広，山本貴之，加藤正俊，本庄勉、堤内要，他：食品中アクリル
11 アミドの免疫測定系の開発。日本食品衛生学会学術講演会講演要旨集 2010; 99:
12 32
13 (<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201002260531077487>)
14
- 15 高橋美津子，境雅寿，加藤正俊，本庄勉、堤内要，古賀秀徳，他：食品中アクリルア
16 ミドの免疫測定系の開発第二報。日本食品衛生学会学術講演会講演要旨集 2012;
17 103: 84
18 (<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201202255373163142>)
19
- 20 内閣府食品安全委員会：ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁(BVL)、第 8 訂アクリル
21 アミド含量シグナル値を公表。食品安全関係情報 2010. 11.18
22 (<http://www.fsc.go.jp/fsciis/foodSafetyMaterial/show/syu03250010316>)
23
- 24 内閣府食品安全委員会：加工食品中のアクリルアミドについて。ファクトシート。
25 2013
26 (<http://www.fsc.go.jp/topics/acrylamide-food170620.pdf>)
27
- 28 内閣府食品安全委員会：添加物評価書 *Aspergillus oryzae* NZYM-SP 株を用いて生
29 産されたアスパラギナーゼ。2015a
30 (<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20141017263>)
31
- 32 内閣府食品安全委員会：食品の安全性に関する用語集(第 5 版)。2015b
33 (http://www.fsc.go.jp/yougoshu/yougoshu_fsc_5_201504.pdf)
34
- 35 日本水道協会：上水試験方法（2011 年版）、IV. 有機物編。アクリルアミド。2011;
36 192-196
37

1 農林水産省：食品の安全性及び機能性に関する総合研究－安全性－。農林水産省農林
2 水産技術会議事務局 2008；445：164-174
3 (<http://agriknowledge.affrc.go.jp/RN/2039014628.pdf>)
4
5 農林水産省：有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 15～22 年度）。2012
6 ([http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/survei/pdf/chem_15-22.p](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/survei/pdf/chem_15-22.pdf)
7 [df](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/survei/pdf/chem_15-22.pdf))
8
9 農林水産省：食品中のアクリルアミドを低減するための指針（第 1 版）。2013
10 (http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylami
11 [de_full.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_gl/pdf/131127_acrylami))
12
13 農林水産省：有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 23～24 年度）。2014
14 ([http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/survei/pdf/chem_23-24.](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/survei/pdf/chem_23-24.pdf)
15 [pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/survei/pdf/chem_23-24.pdf))
16
17 農林水産省：食品安全に関するリスクプロファイルシート（化学物質）。アクリルア
18 ミド。2015a
19 ([http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/150202_aa.p](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/150202_aa.pdf)
20 [df](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/150202_aa.pdf))
21
22 農林水産省：食品中のアクリルアミドに関する情報、詳細編、アクリルアミドの食品
23 からの発見の経緯 ～アクリルアミド問題の背景について～。2015b
24 (http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/about/keii.html)
25
26 農林水産省：食品中のアクリルアミドに関する情報、詳細編、食品中のアクリルアミ
27 ドができる仕組み。2015c
28 ([http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/about/sikumi.ht](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/about/sikumi.html)
29 [ml](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/about/sikumi.html))
30
31 農林水産省：食品中のアクリルアミドに関する情報、詳細編、アクリルアミドに関す
32 る情報提供、食品関連事業者を対象とした加工食品及び調理食品中のアクリルアミ
33 ド低減のための研究会、資料 1。2015d
34 ([http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/nousui/info/pdf/1](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/nousui/info/pdf/150619_shiryou1.pdf)
35 [50619_shiryou1.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_syosai/nousui/info/pdf/150619_shiryou1.pdf))
36

- 1 農林水産省：食品中のアクリルアミドに関する情報、アクリルアミドとは何か。2015e
2 (http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/a_kiso/about.html)
3
- 4 農林水産省：レギュラトリーサイエンスに属する研究、「レギュラトリーサイエンス
5 新技術開発事業」の研究成果報告会の資料、(3) 高温加熱により生成する有害化
6 学物質を低減した調理法の評価・検証、小野上席研究員資料。2015f
7 (http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/regulatory_science/27hokoku.html)
8
- 9 広瀬明彦：食品健康影響評価技術研究、用量反応性評価におけるベンチマークドース
10 法の適用に関する研究（平成 22 年度～平成 24 年度）。2013
11 (<http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920121007>)
12
- 13 米谷民雄：加工食品中のアクリルアミドの測定・分析及びリスク評価等に関する研究、
14 平成 14 年度総括・分担研究報告書、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別
15 研究事業。2003
16
- 17 森永生科学研究所：モリナガアクリルアミド EIA キット。2011
18 (<http://www.miobs.com/product/tokutei/acrylamide/>)
19
- 20 野菜茶業研究所（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 野菜茶業研究
21 所）：炒麦に含まれるアクリルアミドー実態把握と保存による変化ー。2014
22 (http://www.naro.affrc.go.jp/nfri/seikatenji/files/2014_p48.pdf)
23
- 24 吉田充，小野裕嗣，亀山真由美，忠田吉弘，箭田浩士，小林秀誉，他：日本で市販され
25 ている加工食品中のアクリルアミドの分析。日本食品科学工学会誌 2002; 49:
26 822-825 (https://www.jstage.jst.go.jp/article/nskkk1995/49/12/49_12_822/_pdf)
27
- 28 吉田充，三好恵子，堀端薫，水上裕造，竹中真紀子，安井明美：日本における炊飯米
29 由来のアクリルアミド摂取量評価。日本食品科学工学会誌 2011; 58: 525-530
30 (https://www.jstage.jst.go.jp/article/nskkk/58/11/58_11_525/_pdf)
31
- 32 吉田充：国立環境研究所 平成 27 年度食品健康影響評価技術研究「食品由来のアクリ
33 ルアミド摂取量の推定に関する研究」中間報告書ー 添付資料 1 家庭調理におけ
34 る炒めじゃがいも及びたまねぎのアクリルアミド濃度調査 2015