部分翻訳

Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Acrylamide

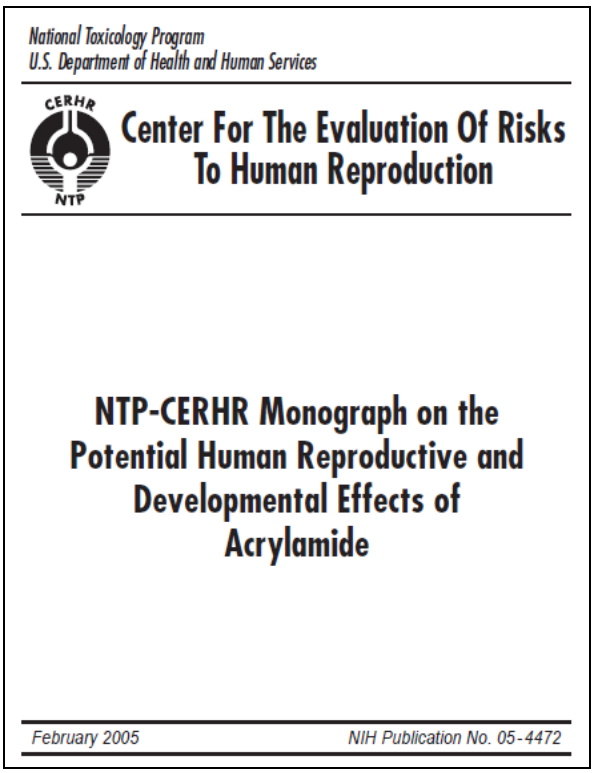
February 2005　NIH Publication No. 05-4472

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)

アクリルアミドのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ

February 2005　NIH Publication No. 05-4472

アクリルアミド (CAS No: 79-06-1)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2008 年 3 月

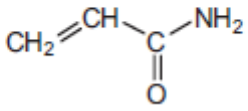
本部分翻訳文書は，Acrylamide (CAS No: 79-06-1)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 05-4472, February 2005)の NTP 概要 (NTP Brief on Acrylamide)および付属書 II の Acrylamide に関する専門委員会報告 (Appendix II. Expert Panel Report on Acrylamide)の第 5 章「要約および結論」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は，
http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/acrylamide/Acrylamide_Monograph.pdf
を参照ください。

アクリルアミドに関する NTP 概要

アクリルアミドとは？

アクリルアミドは，分子式 C_3H_5NO および Fig. 1 に示す化学構造を有する結晶性白色粉末である。

Figure 1.
Chemical structure of Acrylamide



アクリルアミドは科学研究において，主としてポリマーおよびゲルの製造ならびにセメントの接合剤に用いられる。アクリルアミドの重合体であるポリアクリルアミドの用途は多岐にわたり，水処理，パルプおよび製紙，ミネラル加工および科学研究に用いられる。ポリアクリルアミドはさらに，色素の合成，接着剤，コンタクトレンズ，土壌調節剤，化粧品および皮膚用クリーム，食品包装材，ならびにパーマネントプレス布地にも使われる。ポリアクリルアミド含有製品との接触によるアクリルアミドへの暴露は僅かである。

アクリルアミドの市販製品の生産は，アクリロニトリルからの触媒法，硫酸を用いる方法，および微生物を用いる酵素水和反応法の 3 種の方法で行われる。触媒法は製品の純度が高く望ましい工程といえる。この方法では，アクリロニトリルは固定銅触媒によって水和される。反応しないアクリロニトリルは連続的な工程で再生利用される。アクリロニトリルは蒸発により，また，触媒は濾過によりそれぞれ除去される。

アクリルアミドの需要は 1999 年で 1 億 7 千万ポンドおよび 2003 年で 2 億 5 百万ポンドと報告された。米国における 1997 年のアクリルアミドの生産高は 2 億 1 千 7 百万ポンドであった。

2002 年 4 月にスウェーデン国立食品局およびスウェーデン大学の研究者が，食品からアクリルアミドが検出されたと報告した。彼らは，高温（120～170℃あるいは 248～338˚F）で調理した数種の食品中で，アクリルアミドがアミノ酸のアスパラギンとグルコース等の還元糖との反応により生成されることを明らかにした。

アクリルアミドは，直接，あるいは水の精製，土壌調節およびポリアクリルアミド製品の脱重合などのポリアクリルアミドを使用した結果，環境中に放出される可能性がある。米国の条

例は，微粒子汚染除去のため飲用水にポリアクリルアミドを 1 ppm（1 mg/L）の濃度で添加する場合は 0.05%（w/w）を超えないことを要求している。有害物質放出インベントリーデータベースによると，2000 年には米国の製造および加工施設から 870 万ポンドに相当するアクリルアミドが環境中に放出された。

ヒトはアクリルアミドに暴露されているか？*

回答：はい。

一般市民は飲食物の摂取，タバコの煙に含まれるアクリルアミドの吸入，あるいは化粧品やその他のケア用品などのアクリルアミドを含有する物質の皮膚接触を介してアクリルアミドに暴露される。しかし，これらの大部分の経路についてのヒト暴露データは極めて限られている。最近（2002 年），食品からアクリルアミドが検出されたことが，米国食品医薬品局（FDA）による食品中のアクリルアミド含有量調査のきっかけとなった。アクリルアミドはポテトや穀類のようなでんぷん質の食物が高温で熱せられるときに生ずることがわかった。ウシ，家禽および魚のような動物由来の調理食品はアクリルアミド濃度が低いか，あるいは検出されないレベルである。調査結果では，概して調理食品中のアクリルアミド濃度は 10 億分の 1（ppb，μg/kg 食品）の範囲であった。検査した食品のなかで，フレンチフライ（117～1325 ppb）とポテトチップス（117～2762 ppb）に最高濃度のアクリルアミドが含まれた。一般米国人集団の飲食による平均暴露量は 0.43 μg/kg 体重/日 [訳注：以下 kg 体重の”体重”を略]，また，2～5 歳児集団の平均暴露量は 1.06 μg/kg/日と推定される。アクリルアミドはタバコの煙中にも認められ，タバコ 1 本の煙には 1.1～2.34 μg のアクリルアミドが含まれる。

アクリルアミドのヒトへの暴露量は血中タンパクと結合したアクリルアミド量を測定することにより推定できる。この測定法では，アクリルアミドの職業暴露のない非喫煙者の総アクリルアミド暴露量は 0.85 μg/kg 体重/日と推定された。アクリルアミドの職業暴露のない喫煙者の総アクリルアミド暴露量は，非喫煙者集団よりも約 4 倍高い 3.4 μg/kg/日と推定された。

アクリルアミドの職業暴露は吸入および皮膚接触によって生じる。アクリルアミドおよびポリアクリルアミド製造あるいはアクリルアミド入りモルタルの使用は空気中暴露をもたらす。専門委員会は入手したデータに基づき，作業現場におけるアクリルアミドの吸入暴露平均値および上限値をそれぞれ 1.4～18.6 μg/kg および 43 μg/kg と算出した。皮膚接触による職業暴露に関するデータは入手できなかった。北米高分子電解質製造者協会（付録Ⅲ参照）は，現在の労働衛生状況においては，アクリルアミドの職業暴露は専門委員会による算出よりも実質上低いと言明している。

アクリルアミドはヒトの生殖発生に影響を及ぼすか？

回答：多分。

一般人集団のアクリルアミド暴露が生殖あるいは発生に毒性を示すとする直接的な所見はない。しかし，専門委員会が調査した試験では，高濃度のアクリルアミドを経口暴露された実験動物に生殖および発生への影響が認められた（Fig. 2）。

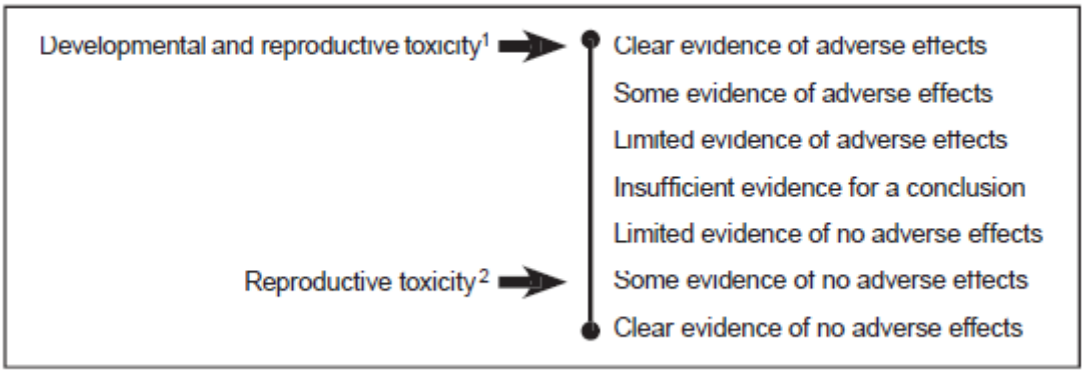
健康上のリスクに関する科学的な決定は，一般に知られている「証拠の重み」アプローチに

---

* この質問と以降の質問に対する回答：*はい，おそらく，多分，おそらくいいえ，いいえ，あるいは不明*

基づいている。このケースでは，ヒトのデータがなく，実験動物において悪影響の明確な証拠があると認識されれば（Fig. 2），NTP は，暴露が十分高い場合には，アクリルアミドはヒトの発生または生殖に有害作用を及ぼす可能性があると結論づけるのに十分な科学的根拠があると判断する。

Figure 2. *The weight of evidence that acrylamide causes adverse developmental or reproductive effects in animals*



[1] reproductive effects in male mice and rats
[2] for female mice and rats

支持所見

専門委員会の報告書に示されたように（詳細および引用文献に関する Appendix Ⅱ参照），委員会は，アクリルアミドは実験動物において生殖発生毒性を誘発すると結論した。齧歯類における重要な発生毒性試験では，妊娠動物に 45 mg/kg/日（1 mg は 1,000 μg/kg で，この投与量は 45,000 μg/kg/日となる）以上の用量で経口暴露したとき，マウスの胎児体重が僅かに減少し，また，約 4～5 mg/kg/日（4,000～5,000 μg/kg/日）以上ではラット出生児の体重が減少した。さらに，専門委員会は，アクリルアミドは母動物への 15 mg/kg/日（15,000 μg/kg/日）ではラットの出生児に発生神経毒性を発現させると結論した。しかし専門委員会は，10 mg/kg/日（10,000 μg/kg/日）以上では，出生児で観察されたこれらの毒性作用が胎児暴露の直接的な影響か，あるいは母動物毒性の二次的影響かについて決定できなかった。

アクリルアミドは，同腹胎児数の減少および胚・胎児死亡数の増加が示すように，ラットおよびマウスに生殖毒性を誘発する。雄ラットあるいはマウスにアクリルアミドを飲水投与により暴露した後，非暴露雌動物と交配させると，ラットでは 5～8 mg/kg/日（5,000～8,000 μg/kg/日）の投与量で，マウスでは 7～8 mg/kg/日（7,000～8,000 μg/kg/日）で同腹胎児数が減少する。しかし，雌ラットに 10～14 mg/kg/日（10,000～14,000 μg/kg/日）まで，雌マウスに 7～8 mg/kg/日（7,000～8,000 μg/kg/日）までの用量で飲水暴露した場合には，生殖毒性は発現しない。専門委員会は, これらの投与量において齧歯類の雄動物で観察されたアクリルアミドの生殖毒性は, 着床後損失などの胚や胎児の死亡を生じる交配能の障害および精子における遺伝的損傷を含む複合的な影響によるものと結論した。その他の試験では，アクリルアミドが精子へと発達する精巣の細胞に有害作用を及ぼすことが認められた。高用量（40 mg/kg/日（40,000 μg/kg/日））において，雄マウスの精子における損傷に関する試験結果は陽性であった。雄マウスの生殖細胞で誘発された遺伝的損傷の型は, 胚や胎児の死亡, 相互転座として知られる切断染色体の転移, および特定の遺伝子座突然変異として知られる個々の遺伝子における突然変異に帰する優性致死突然変異である。これらの影響は，減数分裂後の生殖細胞，一義的には後期精子細胞および

前期精子細胞で誘発される。しかし，一つの論文では精原細胞における特定座位変異の誘発が報告されている。雄マウス生殖細胞の遺伝的損傷を誘発するアクリルアミドの暴露経路は飲水投与，腹腔内投与および皮膚適用である。最近の試験では (Adler ら，2004)，雄マウスへのアクリルアミドの皮膚適用により相互転座が認められた。この試験では，以前に観察された雄マウスへのアクリルアミドの皮膚適用による優性致死突然変異の誘発が再度確認された。

生殖細胞におけるこれらの遺伝的な影響がアクリルアミドによって直接的に誘発されるのか，あるいはアクリルアミドと同様に優性致死突然変異および相互転座を誘発することが知られているアクリルアミドの変異原性代謝物グリシダミドによるのかについては明らかではない。しかし，Ghanayem ら (2004)は最近の試験で，野生型マウスとチトクローム P4502E1 (CYP2E1)遺伝子欠損マウスの 2 系統のマウスを用い，アクリルアミドによる雄マウスの生殖細胞における優性致死突然変異誘発性を比較した。後者の系統では，アクリルアミド暴露後に検出レベルのグリシダミドを産生しなかった。野生型雄では，アクリルアミドを 12.5，25 および 50 mg/kg/日の用量で 5 日間連続投与した結果，用量依存性の優性致死突然変異の増加が観察された。CYP2E1 遺伝子欠損雄ではいずれの投与量においても優性致死突然変異は観察されなかった。したがって，アクリルアミドの代謝物であるグリシダミドが，アクリルアミド暴露による雄マウス生殖細胞の突然変異の原因であろう。

これらの生殖細胞突然変異試験はアクリルアミドの比較的高い用量でのみ実施されていることから，ヒトの暴露量に近い用量での用量反応曲線の形は不明である。しかし，試験用量において観察された影響の大きさから，同様の影響が低用量においても発現する可能性がある。委員会は，アクリルアミドが雄マウス生殖細胞に経世代遺伝的損傷を誘発すると結論づける十分な遺伝毒性試験情報があることを指摘した。このような遺伝的損傷は不妊あるいは次世代における遺伝性疾患に結び付く可能性がある。

ヒトにおけるアクリルアミドの生殖あるいは発生への影響に関するデータはない。しかし，ラット，マウスおよびヒトのトキシコキネティクス，吸収，分布，代謝および排泄のデータから，齧歯類で観察された毒性はヒトと関連性があると推察される。

アクリルアミド暴露は懸念を生じさせるか？

回答：おそらくいいえ。

一般的な米国人集団におけるアクリルアミド暴露に関する入手可能な限定的データは，ヒトの暴露量は齧歯類で生殖発生毒性を誘発する量よりはるかに低いことを示している。ヒトのアクリルアミド暴露量，血液付加体量と暴露の関係およびヒト集団間のアクリルアミド代謝の変動をより明確にするには，さらに多くのデータが必要である。

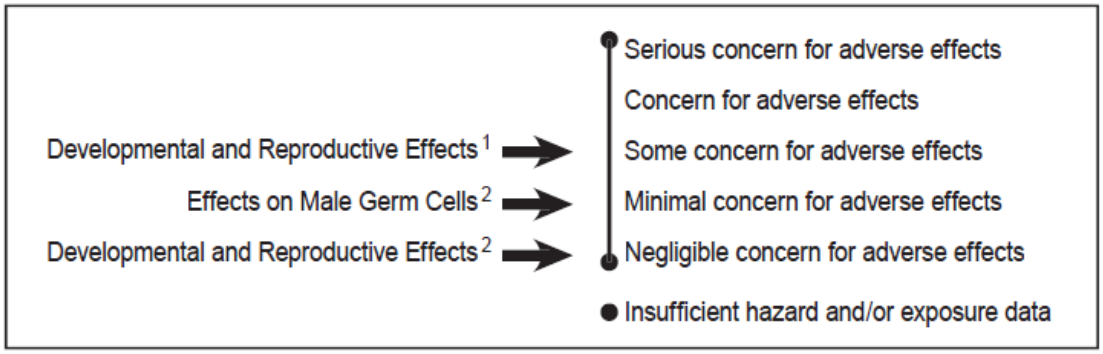
現在の米国におけるアクリルアミドの職業暴露は懸念を生じさせるほど高いか？

回答：おそらく。

米国では労働者への暴露制御の主要な改善策がとられているものの，職業暴露は一般集団の暴露よりもかなり高い。アクリルアミドが齧歯類における生殖毒性を誘発する明らかな所見があり，また，低用量での雄性生殖細胞における遺伝的損傷に関する用量反応データがないことから，労働者が高濃度のアクリルアミドに暴露された場合の有害作用発現の可能性は残っている。

一般集団の暴露の推定値，職業暴露の情報および実験動物の試験結果に基づき，NTP は以下の結論を提案する（Fig. 3）。

Figure 3. NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to acrylamide



[1] for occupational exposures (includes mutagenic effects on male germ cells)
[2] for the general population

NTP は，一般集団へのアクリルアミド暴露による生殖発生影響の懸念は無視できるとするヒト生殖リスク評価センター（CERHR）のアクリルアミド専門委員会の見解に同意する。

この結論は，一般集団におけるアクリルアミド暴露は低濃度であるとの判断に基づく。さらに，実験動物における発生への影響はかなり高い投与量で発現し，しばしば母体毒性がみられた。

NTP は，一般集団におけるアクリルアミド誘発経世代的影響の懸念は極めて少ないとする CERHR のアクリルアミド専門委員会の見解に同意する。

この結論は，雄齧歯類へのアクリルアミドの高用量暴露が精子に遺伝的損傷を誘発するという所見に基づく。これらの影響がみられる暴露濃度は，一般集団における暴露をはるかに上回っているものの，生殖細胞における遺伝的損傷の特質および潜在的重大性を考慮すると，懸念のレベルは無視できるレベルより高い。

NTP は，アクリルアミドの職業暴露による生殖発生影響に関し，いくらかの懸念があるとする CERHR のアクリルアミド専門委員会に同意する。

この結論は，神経毒性を発現したアクリルアミド暴露濃度で時折，生殖発生毒性の誘発を認めた動物試験結果に基づいている。神経毒性は，いくつかの職業環境で高いアクリルアミド暴露を受けた人々において報告されているため，有害な生殖発生毒性作用がこれらの神経毒性発現暴露レベルで生ずる可能性がある。しかし，NAPPA のコメント（Appendix Ⅲ参照）によれば，「米国では過去 20 年，職場でのアクリルアミド暴露による神経毒性の症例は報告されていない」。

以上の結論は，本要約作成時に入手可能な情報に基づいている。新たな毒性および暴露情報が蓄積するにつれ，結論で述べた懸念のレベルを上下する必要がある。

参考文献

Alder ID, Gonda H, Hrabe de Angelis M, Jentsch I, Otten IS, Speicher MR. (2004) Heritable translocations induced by dermal exposure of male mice to acrylamide. Cytogenet. Genome Res. 104:271-276.

Ghanatem BI, Witt KL, El-Hadri L, Hoffler U, Kissling GE, Shelby MD, Bishop JB. (2005) Comparison of germ cell mutagenicity in male CYP2E1-null and wild-type mice trated with acrylamide: evidence supporting a glycidamide-mediated effect. Biology of Reproduction. 72:157-163.

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF ACRYLAMIDE, “5.0　Summary and Conclusion”

5.0　要約および結論

5.1　発生毒性

アクリルアミドをラットおよびマウスでは妊娠期間の母動物に投与して，さらに，ラットでは妊娠および授乳期間に経口投与して発生毒性を評価した。ラットでは母動物に約 4〜5 mg/kg 体重/日 [訳注：以下 kg 体重の”体重”を略]を飲水投与あるいは経口投与すると出生児体重の僅かな減少が見られ，マウスでは 45 mg/kg/日を経口投与すると胎児体重の減少が見られたことから，これらの成績は，アクリルアミドが発生毒性物質であると結論するのに十分である。ラットの発生神経毒性試験では，15 mg/kg/日で行動様式の変化および聴覚性驚愕反応の低下がラット出生児に発現し，本経口投与量では母動物にも明らかな神経毒性が認められた。10 mg/kg/日以上の暴露において，ラットおよびマウスの出生児への影響と母体毒性に起因する影響を切り離すこと，あるいは，母動物への妊娠期または授乳期投与，またはその両期への投与のどれが齧歯類の発生毒性発現に重要であるかを決定することはできなかった。これらのデータは，ヒトのハザード評価に関連するものと推察される。ヒトのアクリルアミド暴露による発生影響に関する情報はない。

5.2　生殖毒性

雄動物に対する影響

マウスおよびラットにアクリルアミドを飲水投与した亜慢性および多世代反復投与試験において，有意な同腹児数の減少および着床後胚損失率の増加がみられた。投与動物を非投与雌と交配させて優性致死作用を調べたこれらの試験により，同腹児数の減少および着床後胚損失率の増加は雄に起因したものと確認され，精子における遺伝的影響が示唆された。最小毒性用量（LOAEL）は，マウスでは約 14 mg/kg/日あるいは 7〜8 mg/kg/日，ラットでは 7〜8 mg/kg/日であった。

ラットおよびマウスを用いた多くの短期および長期投与試験において，遺伝的影響（優性致死として）が雄生殖毒性の主因であることが示されている；精子細胞が感受性の高い生殖細胞ステージと考えられる。いくつかの例では精子搬送（射精あるいは子宮への輸送）が損なわれた。試験した最低用量（マウス全試験で陽性結果を示した）は，経世代転座における 40 mg/kg/日の 5 日間投与および 50 mg/kg の単回投与，ならびに特定座位突然変異における 100 mg/kg の単回投与であった。

雌動物に対する影響

最終結論ではないが，現在のデータではラットの飲水投与による 100 ppm （10〜14 mg/kg/日）まで，およびマウスの飲水投与による 30 ppm（7〜8 mg/kg/日）までの用量で，雌動物の生殖毒性はみられていない。

以上を併せて考えると，これらのデータはラットおよびマウスにおけるアクリルアミドの主

として優性致死による生殖毒性を示している。これらのデータはヒトハザード評価に関連するものと推察される。ヒトのアクリルアミド暴露による生殖影響に関する情報はない。

5.3　ヒト暴露の要約

飲食物摂取，喫煙，化粧品やケア用品のようなアクリルアミド含有製品の経皮的な接触およびアクリルアミドの蒸気あるいは粒子への職業暴露により，ヒトはアクリルアミドに暴露される可能性がある。これらの多くの経路の特徴を明らかにするデータは極めて限られている。しかし，食事，喫煙あるいは職業暴露などのさまざまな暴露源からのアクリルアミド相対摂取量はヘモグロビンのアクリルアミド付加体の測定から推定できる。

加えて，微量暴露とアクリルアミド残留物の摂取が，一般製品に使用されるポリアクリルアミド樹脂のアクリルアミド残留物に由来して生ずる。これらの暴露は食品容器の塗料の浸出，医薬品のゼラチンカプセル服用，いくつかの園芸用品，紙およびパルプ製品，塗装ならびに繊維製品との皮膚接触である。空気中のごく低濃度のアクリルアミドが科学実験室でのアクリルアミドゲル調製でみられている。

Table 37. Summary of Exposure Estimates (µg/kg bw/day[a]) by Sources and Population Groups

Sources of exposure		*Mean or median*	*90th Percentile or upper boundary*
Diet	General population	0.43	0.92
	2–5-year-olds	1.06	2.31
Drinking Water		No data	<0.01
Personal Care Products		~0.5	1.1 (female)
Cigarette Smoking		0.67 (from cigarette data)	1.3
		2.6 (from adduct data)[b]	~6
Occupational exposures		1.4 – 18	43 (based on PEL)
General population (adults, totals)			
Nonsmokers		0.98[c] 0.85 (from adduct data)	2.0
Smokers		1.7 (from cigarette data) 3.6 (from adduct data)	3.2
Occupational exposure[d] (adults, totals)			***45–52***
Non-smokers		2.4–19	45
Smokers		3.1–20 (cigarette data)	46
		5–22 (adduct data)	51

[a]Dose levels in experimental animal studies are expressed as mg/kg bw/day; human exposures are expressed in µg/kg bw/day. To convert figures in table to mg/kg/day, divide by 1,000.

[b]Acrylamide exposure in smokers based on adduct formation was estimated by taking the value for total exposure in smokers (3.4 µg/kg bw/day) and subtracting the value for total exposure in non-smokers (0.85 µg/kg bw/day).

[c]Estimated from diet, water, and personal care products. The adduct-derived estimates are considered more comprehensive.

[d]Occupational exposures include monomer and polymer production and grouting applications.

食物摂取

米国人集団の食事からの暴露の系統的推定が，米国食品医薬品局（FDA）の研究者から最近発表された（DiNovi および Howard，2004）。FDA の研究者は，必ずしも統計的な代表例ではな

いが十分な量の，米国で消費される主要な食品中のアクリルアミド測定値を収集した。これら測定値および米国人集団の大きな代表的サンプルによる異なる食品の消費に関する大規模調査の結果から，一般米国人集団（2 歳以上）の食物暴露は平均 0.43 μg/kg/日，90 パーセンタイル値は 0.92 μg/kg/日と推定された。この推定値はほぼ正規対数分布であった。2～5 歳の幼児群ではより高い暴露が見積られた（平均 1.06 μg/kg/日および 90 パーセンタイル値 2.31 μg/kg/日）。これらの結果は，他の先進国で行なわれた同タイプの推定値とかなり一致する。

非喫煙者のヘモグロビン付加体データに基づき，Schettgen らは，全食品および非職業暴露源からの総摂取量の中央値を 0.85 μg/kg/日と推定した。

飲用水からの摂取

飲用水は一般に懸濁粒子除去のためポリアクリルアミド樹脂で処理される。用いたポリマーにおける遊離アクリルアミド量の限度が<0.05%w/w であるため，この処理でアクリルアミド濃度が 0.5 μg/L 以下になると推定された。推定上限暴露は飲用水 2 L/日で 0.01 μg/kg/日である。

喫煙による暴露

タバコの主流煙はタバコ 1 本につき 1～2 μg のアクリルアミドを含む。体重 70 kg の成人が 1 日 20 本喫煙すると，平均吸入摂取量は 0.67 μg/kg/日となる。喫煙者は，職業暴露のない非喫煙者よりもヘモグロビン付加体量が 3～4 倍高い。喫煙者のヘモグロビンバリン付加体濃度の中央値は 85 pmol/g グロビンであり，推定アクリルアミド暴露量中央値の 3.4 μg/kg/日に一致すると考えられた。非喫煙者の背景を差し引くと，アクリルアミド暴露量中央値は 2.6 μg/kg/日であり，タバコ主流煙のアクリルアミド含量からの推定摂取量よりも 4 倍高い。両者ともいくつかのキーとなる仮定があり，これらのどちらがより妥当な推定値かは明らかではない。副流煙（間接喫煙）については測定されていないが，おそらくこれにもアクリルアミドが含まれており，非喫煙者の室内タバコ暴露に結びつくであろう。

職業暴露のない非喫煙者の付加体濃度は 21 pmol/g グロビンである。これらの値は他の 2 試験の値と一致する。喫煙者よりも約 4 倍高い付加体濃度中央値と仮定すると，毎日の食事による摂取よりも喫煙はアクリルアミド暴露のより重要な供給源であるといえる。

ヒトケア製品

これらの製品でアクリルアミドを直接測定したことはない。体表（全身）および吸収（100%）の非現実的な推定で最悪のケースを算出すると，摂取量は約 1 μg/kg/日と少ない。

職業暴露

歴史的に，職業上の吸入および皮膚暴露がアクリルアミドの製造や工業的使用においてみられる。これらの空気中暴露シナリオの最新データとしてアクリルアミドモノマー（幾何平均 0.09～0.13 mg/m^3）およびポリマー（幾何平均 0.01～0.02 mg/m^3），ならびに下水システムの封水剤としてのアクリルアミドモルタル使用（幾何平均 0.01～0.03 mg/m^3）がある。これらの推定幾何平均に基づいた吸入量は 1.4～18.6 μg/kg/日の範囲である。皮膚暴露量および摂取量は不明であり，測定あるいは推定は困難である。

5.4　全体的結論

アクリルアミドの発生毒性に関するヒトのデータはない。ラットおよびマウスではアクリルアミドが発生毒性を誘発すると結論する十分な試験データがある。これらの齧歯類データはヒトに関連すると判断される。したがって，本評価での使用においては動物試験から用量レベルを確認した。

- 飲用水あるいは経口による母動物への暴露で出生後の出生児体重に軽微な減少が認められたことに基づき，ラットの発生毒性に対する最小毒性用量（LOAEL）は 4～5 mg/kg/日（4,000～5,000 μg/kg/日）とした。
- 母動物への経口暴露で行動様式の変化および聴覚性驚愕反応の低下が認められたことに基づき，ラットの発生神経毒性に対する LOAEL は 15 mg/kg/日（15,000 μg/kg/日）とした。本用量では母動物においても神経毒性症状がみられた。
- 母動物への経口暴露で胎児体重の減少が認められたことに基づき，マウスの発生毒性に対する LOAEL は 45 mg/kg/日（45,000 μg/kg/日）とした。

専門委員会は，10 mg/kg/日（10,000 μg/kg/日）以上の暴露量における母体毒性に起因すると考えられる影響とラットおよびマウスの次世代児の発生に対する影響とを切り離すこと，あるいは，母動物への妊娠期または授乳期投与，またはその両期への投与のどれが齧歯類の発生毒性に重要であるかを決定することはできなかった。

アクリルアミドの生殖毒性に関するヒトのデータはない。無処置の雌と交配させた雄のラットおよびマウスにおいて，アクリルアミドが生殖毒性物質であると結論する十分なデータがある。これらの齧歯類データはヒトと関連性があると考えられる。

- ラットにおける雄の生殖毒性に対する LOAEL は，飲用水暴露で 5～8 mg/kg/日（5,000～8,000 μg/kg/日）とした。毒性は雌生殖系への精子搬送障害および着床後胚損失増加による同腹児数減少であった。
- マウスにおける雄の生殖毒性に対する LOAEL は，飲用水暴露で 7～14 mg/kg/日（7,000～14,000 μg/kg/日）とした。毒性は同腹児数の減少および着床後胚損失の増加であった。

動物試験データは，これら暴露濃度（5～14 mg/kg/日，5,000～14,000 μg/kg/日）では，アクリルアミドはラットおよびマウスの雌の生殖機能に影響を及ぼさないことを示している。専門委員会は，齧歯類におけるアクリルアミドの雄の生殖毒性が，これらの用量での雄の交配能力障害および着床後胚損失，ならびに，さらに高い用量における精子機能の変化を含む複合的な影響に起因すると判断した。

以上に加え，アクリルアミドが相互転座および遺伝子突然変異の形でマウスの雄性生殖細胞に経世代的な遺伝的損傷を誘発すると結論するに足るデータがある。このような作用は次世代における遺伝性疾患や不妊をもたらすことがある。専門委員会は，生殖発生毒性作用が観察されない低用量レベルで試験が実施されてないことから，LOAEL の評価においてこのようなリスクは考慮しなかった。しかし，試験に用いた最低用量（40 mg/kg/日 [4,000 μg/kg/日]×5 日間あるいは単回投与として 50 mg/kg [5,000 μg/kg]）で遺伝性転座が認められた反応の大きさを考慮に入れると，このような影響がより低用量で発現すると考えるのは妥当である。

生殖発生毒性試験では体内のアクリルアミド濃度測定は実施しなかった。したがって，これらの動物試験の用量は，懸念レベルを確かめるため推定ヒト暴露量（Table 37）との直接比較に用いる必要がある。これらの動物試験ではいくつかの異なる投与経路および暴露期間が用いら

れ，試験動物に取り込まれたアクリルアミド量の違いを補正しておらず，このことはμg/kg/日による比較を実際よりも不確実なものとしていることに注意すべきである。吸入，経口および経皮からの取り込みによるヒト暴露量の推定値にも同様の懸念がある。

専門委員会の結論

1. 種々の暴露源に由来するアクリルアミドのヒト推定暴露レベルが低いことを考慮し，専門委員会は，一般集団における重篤な生殖発生への影響の懸念は無視できるものと考える。

2. 専門委員会は，一般集団におけるアクリルアミド誘発の遺伝的影響について最小限の懸念があると考える。専門委員会は，これらの影響については用量反応に関する情報が限定されたものであることを認識している。[1]

3. 広範なアクリルアミドの職業暴露推定，いくつかの職業背景における神経毒性の発現，ならびにいくつかの動物試験での神経毒性および生殖毒性の同時発現を考慮して，専門委員会は職業暴露に経世代的な影響を含む生殖発生への有害影響の懸念があると考える。

5.5 必要とされる重要データ

必要とされる重要データは，ヒトの生殖発生リスクの評価を十分に改善できる情報を提供することが可能な試験あるいは測定と定義される。委員会は，下記の項目を暴露および影響において必要とされる重要データと考える。

第1項：化学，使用およびヒト暴露

- 職業暴露，特に高暴露群についてより明確にする必要がある。
- ヒトにおける外因性暴露とヘモグロビンおよび精子付加体濃度間の関連性について注意深く評価する必要がある。喫煙および非喫煙一般集団の付加体に基づく暴露推定値と食事暴露に基づく暴露推定値との間の相違を一致させるための研究が必要である。
- 暴露における亜集団の差，特に若年成人による高濃度のアクリルアミドを含む食品の摂取について明らかにする必要がある。
- アクリルアミド代謝に関連する酵素の代謝遺伝子型に基づき，影響を受けやすい亜集団について調査する研究が必要である。

[1] Dr. Dale Hattis と Dr. John Favor は，一般集団での遺伝的影響は「最小限の懸念」とする専門委員会の見解に同意しなかった。Dr. Hattis と Dr. Favor は，生殖細胞における遺伝的損傷の一部は低暴露量で線形性の用量反応関係を示す可能性があることに基づき，より高いレベルの懸念，すなわち「いくらかの懸念」が妥当であると結論した。どこにでもあるアクリルアミドの一般集団への暴露のため，このような用量反応の線形の部分は，彼らの評価では，かなりの数の有害影響を生ずる可能性がある。

第2 項：発生毒性

- 発生毒性に関する必要とされる重要データはない。アクリルアミドは複数の投与経路による 2 種の動物での試験が実施されており，新たな試験は必要ない。

第3 項：生殖毒性

- CYP2E1 ノックアウトマウスの使用のような技術により，生物学的に関連のある付加体とそれらの生殖毒性との関係を確認する試験は，遺伝的損傷におけるアクリルアミド代謝の役割を決定するために必要である。
- 雄生殖細胞の遺伝性変化の用量反応関係を明らかにする試験が必要である；繁殖試験よりも生殖細胞の直接試験が望ましい。
- 外因性暴露と暴露の内因性バイオマーカー，精子の完全性の直接試験を含む男性の生殖学的健康状態および神経行動学的影響の関係を評価するため，職業暴露される男性労働者における生殖疫学研究が必要である。