

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.1

No. 35

アクリルアミド

Acrylamide

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-2

CAS 登録番号：79-06-1

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量.....	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 環境媒体別排出量の推定	4
4.5 排出シナリオ.....	5
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	6
5.2.1 非生物的分解性.....	6
5.2.2 生分解性.....	6
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	7

6. 環境中の生物への影響.....	7
6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	10
6.2 陸生生物に対する影響.....	10
6.2.1 微生物に対する毒性.....	10
6.2.2 植物に対する毒性.....	11
6.2.3 動物に対する毒性.....	11
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	11
7. ヒト健康への影響.....	11
7.1 生体内運命.....	11
7.2 疫学調査及び事例.....	14
7.3 実験動物に対する毒性.....	15
7.3.1 急性毒性.....	15
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	16
7.3.3 感作性.....	17
7.3.4 反復投与毒性.....	17
7.3.5 生殖・発生毒性.....	21
7.3.6 遺伝毒性.....	24
7.3.7 発がん性.....	28
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	31
文 献.....	33
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	44
有害性評価書外部レビュー一覧.....	44

1. 化学物質の同定情報

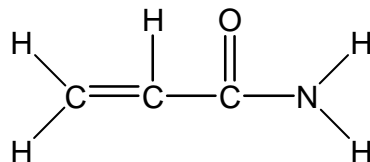
1.1 物質名 : アクリルアミド

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1014

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-2

1.4 CAS登録番号 : 79-06-1

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₃H₅NO

1.7 分子量 : 71.08

2. 一般情報

2.1 別名

アクリル酸アミド、2-プロペンアミド

2.2 純度

98%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

β-ヒドロキシプロピオンアミド、アクリロニトリル、アクリル酸、*p*-メトキシキノロン
(一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

消防法：貯蔵等の届出を要する物質

毒劇物取締法：劇物

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：特定化学物質等第二類物質、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、管理濃度 0.3 ppm

海洋汚染防止法：有害液体物質 D 類 (含有量が 50 重量%以下のもの)

船舶安全法：毒物類 (水溶液、固体)

航空法：毒物 (水溶液、固体)

3. 物理化学的性状

外 観:	無色固体	(U.S.NLM:HSDB, 2003)
融 点:	84.5°C	(Merck, 2001)
沸 点:	87°C (0.2 kPa)、103°C (0.7 kPa)	(Merck, 2001)
引 火 点:	138°C (密閉式)	(IPCS, 2000)
発 火 点:	240°C	(NFPA, 2002)
爆 発 限 界:	2.2~15.2 vol% (空气中、100°C)	(IPCS, 2000)
比 重:	1.122 (30°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度:	2.46 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧:	1 Pa (20°C)	(IPCS, 2000)
分 配 係 数:	オクタン-ル/水分配係数 log Kow = -0.67 (測定値)、-0.81 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解 離 定 数:	解離基なし	
スペクトル:	主要マススペクトルフラグメント m/z 27 (基準ピーク = 1.0)、44 (0.89)、55 (0.58)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性:	土壌吸着係数 Koc = 11 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶 解 性:	水: 640 g/L (25°C) メタノール: 1,550、エタノール: 862、アセトン: 631、酢酸エチル: 126、 クロロホルム: 26.6、ベンゼン: 3.46 g/L (30°C)	(SRC:PhysProp, 2002) (Merck, 2001)
ヘンリー定数:	$1.01 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($1.00 \times 10^{-9} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25°C、推定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数:	(気相、20°C) 1 ppm = 2.955 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.338 ppm (計算値)	
そ の 他:	加熱や紫外線の影響により重合することがある	(化学物質評価研究機構, 2002)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量

アクリルアミドの1999年から2003年までの5年間の製造量、輸出量を表4-1に示す(化学工業日報社, 2004)。大きな変化は見られない。

表 4-1 アクリルアミドの製造・輸入量(トン)

	1999	2000	2001	2002	2003
製造量	76,000	76,000	73,000	73,000	73,000
輸出量	16,000	15,000	15,000	15,500	15,500

(化学工業日報社, 2004)

4.2 用途情報

アクリルアミドの用途及びその使用割合を表4-2に示す(製品評価技術基盤機構, 2003)。アクリルアミドは主に紙力増強剤、凝集剤の重合原料として使用される。他にも、繊維加工や接着剤の性能向上のための加工剤の用途もある。また、化粧品原料やアクリル系熱硬化性塗料

の合成原料にも使用される。

表 4-2 アクリルアミドの用途別使用量の割合

用途		割合(%)
重 合 原 料	紙力増強剤	60
	凝集剤 (ポリアクリルアミド等)	30
その他		10
合計		100

(製品評価技術基盤機構,2003)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 15 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005a) (以下、2003 年度 PRTR データ) によると、アクリルアミドは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 0.84 トン、公共用水域へ 0.20 トン排出され、土壌への排出は 0.01 トン未満である。また、廃棄物として 22 トン、下水道に 0.04 トン移動している。届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 0.01 トンの排出量が推計されている。非対象業種及び家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、アクリルアミドの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示す (経済産業省, 環境省, 2005a,b)。

届出対象業種からのアクリルアミドの排出量のうち、ほとんどは化学工業からの大気への排出である。また、全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-3 アクリルアミドの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2003年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外	届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量			排出量 (推計)	排出計 ²⁾
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
化学工業	0.83	0.20	<0.01	22	0.04	0	1.0	97
食料品製造業	—	—	—	—	—	0.01	0.01	1
倉庫業	<0.01	0	0	0	0	0	<0.01	1
精密機械器具製造業	<0.01	0	0	0.02	0	0	<0.01	1
プラスチック製品製造業	<0.01	<0.01	0	0.02	0	0	<0.01	1
電気機械器具製造業	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	0.02
高等教育機関	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	0.01
自然科学研究所	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01
その他 ¹⁾	0	0	0	<0.01	0	0	0	0
合計 ²⁾	0.84	0.20	<0.01	22	0.04	0.01	1.0	100

(経済産業省、環境省, 2005a,b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.01 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.01」と表記した。

—: 届出なし又は推計されていない。

4.3.2 その他の排出源

2003 年度 PRTR データで推計対象としている以外のアクリルアミドの排出源として、紙力増強剤や凝集剤の使用に伴い、濾水中にアクリルアミドの残存モノマーが存在する報告がある(川村, 2003)。

2002 年の高分子凝集剤の市場調査の結果によれば、需要規模は、ノニオン・アニオン系 (ポリアクリルアミド・アクリルアミド / アクリル酸ソーダ (系) 共重合体) が 15,000 トン、カチオン系 (アクリルアミド / ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート 4 級塩 / アクリル酸ソーダ系共重合体) が 20,000 トン程度で、年間約 35,000 トンと推定される (シーエムシー出版, 2003)。一般排水処理用の高分子凝集剤の製品中残存モノマーの量は 0.2% 以下を自主規制値とし、浄水の場合はさらに 0.005% 以下となっている。凝集剤は、主に産業廃水の固液分離や汚泥の脱水を目的として使用される。(川村, 2003)。

その他、土壌の改良 (土壌保水、土壌硬化) を目的として使用されることあるが、アクリルアミドの土壌への排出に関して定量的な情報は、調査した範囲では得られなかった。

海外の報告書では、食物などの包装紙にアクリルアミドが残存 (IPCS, 1985)、下水管等のシーリング剤としてアクリルアミドを用いる (EU, 2000、Australia, 2002) といった報告があるが、国内の詳細な情報が得られていないため、その他の排出源となりうるかは不明である。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるアクリルアミドの環境媒体別排出量を表 4-4 に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。その際、2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

以上のことから、アクリルアミドは1年間に全国で、大気へ 0.85 トン、公共用水域へ 0.21 トン排出され、土壌への排出は 0.01 トン未満と推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4 アクリルアミドの環境媒体別排出量 (2003年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	0.84	0.21	<0.01
対象業種届出外 ¹⁾	0.01	<0.01	<0.01
合計	0.85	0.21	<0.01

(製品評価技術基盤機構, 2006)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があていない場合がある。

0.01 トン未満の排出量はすべて「<0.01」と表記した。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 0.21 トンのうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 0.17 トンであった (経済産業省, 2005)。届出外の公共用水域への排出についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 0.17 トンとなる。

4.5 排出シナリオ

2003 年において、アクリルアミドは国内で約 73,000 トン製造されるが、その排出原単位は 0 (日本化学工業協会, 2005) であるので、アクリルアミドの製造段階での排出はないものと推定できる。この調査は、日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施している。環境への排出量・移動量が、製造段階と使用段階とに分けて把握されている。

アクリルアミドの使用段階での排出は 2003 年度 PRTR データから判断すると主な排出経路は大気である。次いで、公共用水域への排出であると推定される。全体的には僅かではあるが、土壌への排出も推定される。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、アクリルアミドと OH ラジカルとの反応速度定数が $1.12 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 20~40 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、アクリルアミドとオゾンとの反応速度定数が $1.75 \times 10^{-18} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2003)。オゾン濃度を $7 \times 10^{11} \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 7 日と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、アクリルアミドと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

アクリルアミドの加水分解半減期は1年以上と推定されている (SRC:HydroWin, 2003) ので、水環境中での加水分解反応速度は遅い。加水分解生成物としてはアクリル酸及びアンモニアが推定される。

5.2.2 生分解性

アクリルアミドは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 70% (N の残留形態を NH_3 として算出) であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 83%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 87% であった (通商産業省, 1975)。

アクリルアミドの生分解半減期は、33~50 時間馴化した微生物を用いた好氣的生分解性試験では、55~70 時間であったとの報告がある (Conway et al., 1979)。アクリルアミドの生分解速度は、濃度に依存し、被験物質濃度 2 mg/L の条件における BOD 測定での分解率は、15 日間では 75.9%、28 日間では 100% との報告がある (United States Testing Company Inc., 1991)。

また、河川水や河口域の水を用いたアクリルアミドの生分解試験では、底質の添加により分解速度が速まることが示されている (Brown, et al., 1980)。

なお、アクリルアミドの生分解経路としては、まず脱アミノ化によりアクリル酸を生成し、更に、脱カルボニル反応などを経由した菌体内への取り込みや二酸化炭素などへの無機化が報告されている (Klump et al., 1986)。

アクリルアミドは嫌氣的条件下で生分解され、試験期間 14 日間での分解率は 21~84% との報告がある (Abelmagid and Tabatabai, 1982; Lande et al., 1979)。

以上のことから、アクリルアミドは、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。

5.2.3 下水処理による除去

マスフローでの検討により、下水処理場の活性汚泥処理槽でアクリルアミドは 50% が分解されることが観測されている (Brown et al., 1982)。

5.3 環境水中での動態

アクリルアミドは、水溶性が大きく (640 g/L, 25°C)、蒸気圧が小さく (1 Pa, 20°C) ヘンリー定数が小さい ($1.01 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (3 章参照)。また、土壌吸着係数 K_{oc} の値 11 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。したがって、水系や湿性土壌か

ら大気中への揮散の可能性は低く、土壌等に吸着されずに水に溶解して移動するものと推定される。なお、アクリルアミドは土壌凝集剤としての用途があり、土壌中でモノマーを重合させてポリマーにしており、未反応の残留モノマーは土壌から水系に溶出する可能性がある(4章参照)。

以上のこと及び5.2の結果より、環境水中にアクリルアミドが排出された場合は、主に生分解により除去されると推定される。アクリルアミドは水環境中で加水分解する可能性があるが、環境からの除去経路としては生分解と比較して主要ではないと推定される。

5.4 生物濃縮性

アクリルアミドの生物濃縮係数(BCF)は、20日間の濃縮性試験で、水中濃度が1及び10 mg/Lの場合、コイではそれぞれ0.26及び0.77、ヒメダカではそれぞれ0.31及び2.53であった(Fujiki et al., 1982)。また、ニジマスを用いた濃縮性試験では、72時間後に濃縮と排泄が平衡に達し、BCFは全身で1.44、内臓で1.65であった(Petersen et al., 1985)。

以上のことから、アクリルアミドの水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

アクリルアミドの微生物に対する毒性試験結果を表6-1に示す。

アクリルアミドの水系微生物に対する毒性として、細菌に対する影響が報告されており、海洋性発光細菌(*Photobacterium* 属)の発光阻害を指標としたEC₅₀が13,500 mg/Lであった(Spraggs et al., 1982)。

表 6-1 アクリルアミドの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度(°C)	エンドポイント		濃度(mg/L)	文献
細菌 <i>Escherichia coli</i> (大腸菌)	ND	16時間 EC ₁₀₀	細胞分裂阻害	20,000	Starostina et al., 1983
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	ND	EC ₅₀ (時間記載なし)	発光阻害	13,500	Spraggs et al., 1982

ND: データなし

6.1.2 藻類に対する毒性

アクリルアミドの藻類に対する毒性試験結果を表6-2に示す。

淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害試験について報告されている。OECDテストガイドラインに準じた生長阻害に関する72時間EC₅₀が33.8 mg/L、72時間NOECが16 mg/Lであった(SEPC, 1997)。

表 6-2 アクリルアミドの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水 閉鎖系	27	IC ₅₀	生長阻害	72	Spraggs et al., 1982
	OECD 201 止水	22.8- 23.5	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC	生長阻害	33.8 16	SEPC, 1997

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

アクリルアミドの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対するアクリルアミドの急性毒性については、淡水種としてオオミジンコとユスリカを用いた報告がある。このうちオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は、98 mg/L (Krautter et al., 1986) であった。

海産種としては、甲殻類のミシッドシュリンプを用いた報告があり、96 時間 LC₅₀ が 78 mg/L であった (EG & G Bionomics, 1986)。

長期毒性については、ミシッドシュリンプを用いた報告があり、致死を指標とした 28 日間 NOEC が 2.04 mg/L であった (Springborn Bionomics, 1985)。著者らは同報告で繁殖を指標とした 28 日間 NOEC が 4.4 mg/L 超としているが、対照区及び濃度区間で繁殖を指標とした試験データにばらつきがあり、致死が最も信頼性の高い指標であったと報告している。

表 6-3 アクリルアミドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 マダモシロ)	生後 24 時間 以内	流水	20	255	8.2- 8.4	24 時間 LC ₅₀	230	Krautter et al., 1986
						48 時間 LC ₅₀	160	
<i>Paratanytarsus parthenogenetica</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	生後 8-10 日	流水	19-20	255	8.4- 8.5	48 時間 EC ₅₀	98	
						遊泳阻害		
						48 時間 NOEC	60	
						致死、遊泳阻害	(m)	
海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 シッドシュリンプ、 アミ科)	4 日齢	ND	23-25	ND	7.7- 7.8	24 時間 LC ₅₀	>161	EG & G Bionomics, 1986
						48 時間 LC ₅₀	109	
						72 時間 LC ₅₀	94	
						96 時間 LC ₅₀	78	
						96 時間 NOEC	5.2	
							(m)	
	生後 26 時間 以内	ND	22.9- 26.9	塩分濃度 28-31	8.0- 8.1	96 時間 NOEC	2.04	Springborn Bionomics, 1985
						F1 世代致死	2.04	
						28 日間 NOEC 致死	2.04	
						28 日間 NOEC 繁殖	> 4.4	
							(m)	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

6.1.4 魚類に対する毒性

アクリルアミドの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ブルーギル、ファットヘッドミノー、ニジマス、ブラウンマス、キングョ、インドナマズ及びハーレクインフィッシュに関する急性毒性データがある。その LC₅₀ (24~96 時間) は 87~500 mg/L の範囲にあり (Bridie et al., 1973; 1979; Krautter et al., 1986; Petersen et al., 1985; Shanker and Seth, 1986; Tooby et al., 1975; United States Testing Company, 1990; Woodiwiss and Fretwell, 1974)、そのうちの 96 時間 LC₅₀ の最小値は、試験液中のアクリルアミドの平均測定濃度で示した、ブルーギルに対する 96 時間 LC₅₀ の 100 mg/L であった (Krautter et al., 1986)。

調査した範囲内では、アクリルアミドの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 6-4 アクリルアミドの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノー)	17 mm 0.11 g	流水	22±1	255	8.0- 8.3	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	320 230 120 (m)	Krautter et al., 1986
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	21 mm 0.23 g	流水	22±1	255	8.1- 8.2	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	260 160 100 (m)	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	2-4 g	止水	12	ND	ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 72 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	300 210 170 162 (m)	Petersen et al., 1985
	40 mm 1 g	流水	12±1	255	8.0- 8.3	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	370 240 110 (m)	Krautter et al., 1986
	< 50 mm 64 日齢	OECD 203 止水	15±2	90	7.5- 7.7	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 72 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	500 360 240 180 (n)	United States Testing Company, 1990
<i>Salmo trutta</i> (トラウトマス)	ND	止水	10	290-210	7.6- 8.0	48 時間 LC ₅₀	400 (n)	Woodiwiss & Fretwell, 1974
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	620 mm 3.3 g	APHA ¹⁾ 止水	20±1	ND	7.8	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	460 160 (m)	Bridie et al., 1979; Bridie et al., 1973
<i>Heteropneustes fossilis</i> (インドナマス)	160-200 mm 80-110 g	APHA ¹⁾ 止水	20-25	129	7.7	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	104 87	Shanker & Seth, 1986
<i>Rasbora heteromorpha</i> (ハレクインフィッシュ、コイ科)	10-30 mm	流水	20	20	8.1	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	460 250 130 (n)	Tooby et al., 1975

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (the American Public Health Association) テストガイドライン

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

カエルの背囊にアクリルアミド含有生理食塩水 50 μg/g を 7 日間 3 回注射によって投与した実験では、5 匹中 3 匹が死亡し、アクリルアミド 2%(w/v) 水溶液中で 2 時間飼育した実験で、3 匹中 2 匹が死亡した (Edwards, 1975)。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、アクリルアミドの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告

は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、アクリルアミドの植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、アクリルアミドの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

アクリルアミドの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標に検討されたデータがある。陸生生物に関する試験報告は得られていない。

水系微生物に関しては細菌を用いた報告があり、最小の EC_{50} は、海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) の発光阻害を指標とした 13,500 mg/L である。

類の生長阻害試験では、セレナストラムを用いた報告があり、72 時間の EC_{50} が 33.8 mg/L である。この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性としては生長阻害を指標とした 72 時間 NOEC が 16 mg/L である。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種としてオオミジンコを用いた報告があり、最小の 48 時間 EC_{50} (遊泳阻害) は、98 mg/L、海産種としては甲殻類のミシッドシュリンプを用いた報告があり、96 時間 LC_{50} が 78 mg/L である。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性としては、ミシッドシュリンプの致死を指標とした 28 日間 NOEC が 2.04 mg/L である。

魚類に対する急性毒性は、淡水魚としては、ブルーギル、ファットヘッドミノー、ニジマス、ブラウンマス、キンギョ、インドナマズ及びハーレクインフィッシュを用いた報告があり、そのうち 96 時間 LC_{50} の最小値は、ブルーギルに対する 100 mg/L である。この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。魚類の長期毒性についての試験報告は得られていない。

以上から、アクリルアミドの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、藻類では 16 mg/L、甲殻類では 2.04 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるミシッドシュリンプの致死を指標とした 28 日間 NOEC の 2.04 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

a. 吸収・分布

アクリルアミドは消化管、皮膚、肺から吸収される。48 kg の女性が自殺目的でアクリルアミド約 18 g を服用した事例では、速やかな吸収、各組織への分布により、5 時間後には胃からは検出

されず、症状としては幻覚、血圧低下、発作、消化管出血、末梢神経障害、肝毒性がみられたことが報告されている (Donovan and Pearson, 1987)。

マウス及びラットを用いた経口、経皮適用及び吸入暴露実験においても速やかな吸収がみられたことが報告されている。

雄マウスに放射性同位元素 ^{14}C -アクリルアミドを116~121 mg/kg単回経口投与した実験で、投与20分後に消化管で放射能が検出されたが、3時間後にはほとんど検出されず、非常に速やかな吸収がみられた (Marlowe et al., 1986)。

F344ラット及びB6C3F₁マウスに放射性同位元素で標識したアクリルアミドを吸入暴露した実験では、ラットに比べてマウスの方が高い吸収率がみられた (Summer et al., 2000)。

ラットに[1,3- ^{14}C]-アクリルアミド 2、50 mg/kg を単回経皮適用した実験で、24 時間後、適用量の25%が吸収されたと報告されている (Ramsey et al., 1984)。

F344ラットに[2, 3- ^{14}C]-アクリルアミド 10 mg/kgを経口投与した実験で、アクリルアミドは速やかに吸収された後、全身へ分布し、各器官、組織への分布の割合は各組織の相対重量に比例し、筋肉 (48%)、皮膚 (15%)、血液 (12%)、肝臓 (7%) で高く、脳、脊髄、坐骨神経では1%未満と低かった (Miller et al., 1982)。

妊娠雌マウスの妊娠期間13.5~17.5日に放射性同位元素で標識したアクリルアミドを経口投与した実験で、最終投与24時間後に放射能が胎児から検出され、アクリルアミド及びその代謝物が容易に胎盤を通過し、胎児に移行することが報告されている (Marlowe et al., 1986)。

b. 代謝

アクリルアミドの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

アクリルアミドの代謝経路は2通り考えられている。第1は肝臓でグルタチオン-S-トランスフェラーゼにより、グルタチオン抱合体が生成し、解毒され、尿中排泄される経路である (Dixit et al., 1982)。B6C3F₁マウス及びF344ラットを用いた放射性同位元素で標識したアクリルアミド 0、50 mg/kgを単回強制経口投与した実験で、24 時間後採集した尿中サンプルから、代謝物として、グリシドアミド、*N*-アセチル-S-(3-アミノ-3-オキソプロピル) システイン、*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、*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、2,3-ジヒドロキシプロピオナミドと微量の未変化体が検出された (Summer et al., 1992)。その他、ラットを用いた単回経口投与実験においても尿中でグルタチオン抱合体が検出された (Dixit et al., 1982; Miller et al., 1982)。

第2はシトクロムP450によって反応性の高い代謝物であるグリシドアミドへ生体内変換される経路である。グリシドアミドもまたグルタチオン抱合によって解毒され、尿中排泄される (Summer et al., 1992)。

アクリルアミドは、神経系のタンパク質と結合することにより、神経毒性を発現すると考えられており、さらに末梢神経障害においては、ニューロン特異的エノラーゼ、クレアチンキナーゼ、トランスグルタミナーゼなどを阻害することも報告されている (Bergamini and Signorini, 1990; Carrington et al., 1991; Howland et al., 1980a; b; Matsuoka et al., 1990)。

アクリルアミドは、細胞骨格に関わるタンパク質とも結合し (Lapadula et al., 1989)、また

精子中のプロタミンとの特異的な結合が優性致死突然変異の誘発と関連することも指摘されている (Sega et al., 1989)。

グリシドアミドは、反応性の高いエポキシドであり、ヘモグロビンやDNAと結合し、安定な付加体を形成することが示唆されている (Bergmark et al., 1993; Calleman et al., 1990; Dearfield et al., 1995)。

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、グリシドアミドへの代謝は暴露用量に依存することも示されており、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報告されている (Bergmark et al., 1991)。

c. 排泄

F344 ラットに[2, 3-¹⁴C]-アクリルアミド 10 mg/kg を経口投与した実験で、24 時間以内に投与量の 53~67%、7 日以内に 65~82%が排泄され、その大部分が尿中排泄であり、糞中排泄は7 日後で約 8%と報告されている (Miller et al., 1982)。

d. まとめ

アクリルアミドの暴露経路は経口、経皮、吸入であり、ヒトが服用した事例やマウスあるいはラットを用いた経口、経皮適用及び吸入暴露実験において速やかな吸収がみられている。投与後、吸収されたアクリルアミドは速やかに代謝され、その代謝物は皮膚、血液、肝臓、筋肉、脳及び脊髄等の広範囲に分布する。妊娠雌マウスにアクリルアミドを経口投与した実験で、アクリルアミド及びその代謝物が容易に胎盤を通過し、胎児に移行することが報告されている。

アクリルアミドは、直接グルタチオン抱合あるいはシトクロムP450によるグリシドアミドへの酸化を経て、グルタチオン抱合によって解毒され、尿中排泄される。アクリルアミドは、ヘモグロビンをはじめ、細胞骨格に関わるたんぱく質や精子プロタミン等と特異的に結合する。アクリルアミドの神経毒性は神経系タンパク質との結合や酵素阻害によって生じることが示されている。反応性の高いエポキシドであるグリシドアミドは、ヘモグロビンやDNAと結合し、安定な付加体を形成することが示唆されている。

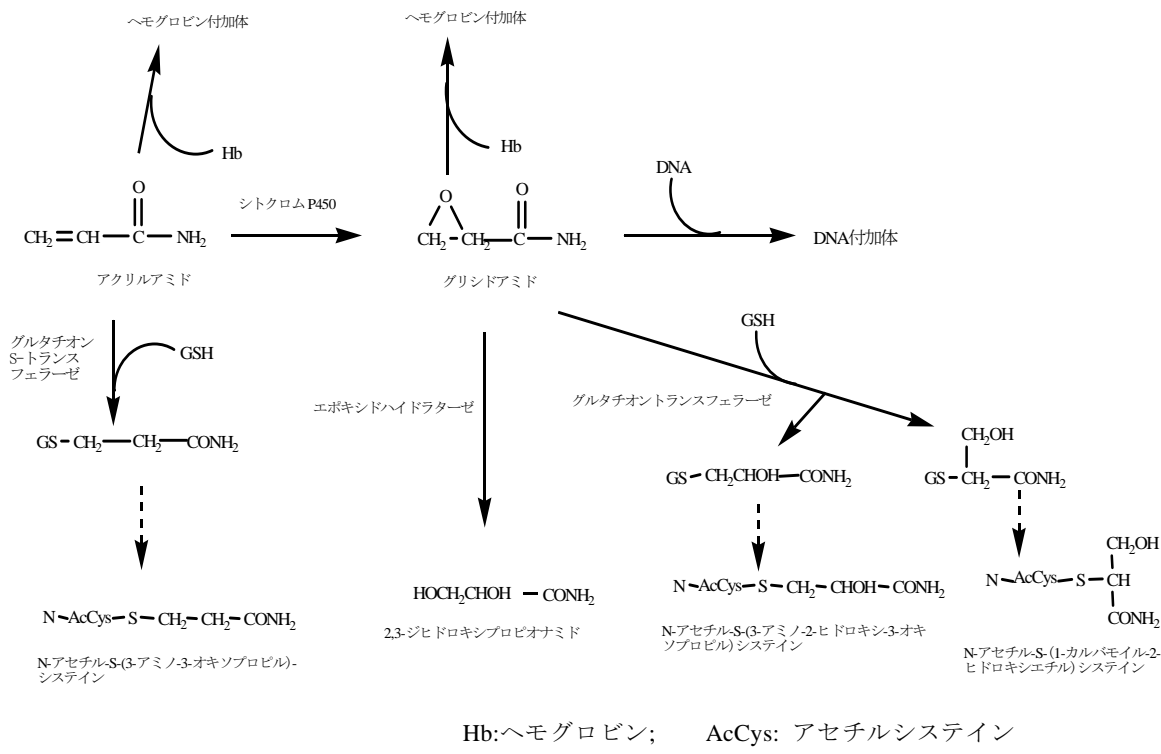


図 7-1 アクリルアミドの代謝経路図 (出典: Austrian Department of Health and Aging, 2002)

7.2 疫学調査及び事例

アクリルアミドの疫学調査及び事例を表 7-1に示す。

アクリルアミドの中毒例として、中枢及び末梢神経系の障害が認められている。筋力低下、感覚異常、四肢の知覚麻痺、歩行異常といった神経障害がみられ、症例によっては異常な疲労感、嗜眠、記憶障害、めまい、手足の異常発汗、言語障害も認められる (Davenport et al., 1976; Donovan and Pearson, 1987; Nordander et al., 1998; 森本ら, 1975)。

アクリルアミドの急性中毒例として、体重48 kgの女性がアクリルアミド約18 gを自殺目的で服用し、5時間後に幻覚、血圧低下、9時間後に消化管出血、末梢神経障害、肝障害、それらに起因する発作がみられた (Donovan and Pearson, 1987)。

福岡県の家族 5 人が 500 ppm 前後のアクリルアミドに汚染された井戸水を約 1 か月間飲用した中毒例では、歩行障害、記憶障害、幻覚、言語障害、四肢のしびれ感、手足の異常発汗、味覚異常等が報告されている (森本ら, 1975)。

またアクリルアミドは皮膚や粘膜に対して刺激性を有しており、皮膚接触によってしびれ感や落屑がみられる (Donovan and Pearson, 1987; Hagmer et al., 1998; He et al., 1989; Nordander et al., 1998)。

アクリルアミドによる暴露とヒトのがんに対する疫学調査が行われているが、いずれの調査報告でもがんによる死亡の増加はみられていない (Collins et al., 1989; Marsh et al., 1999; Sobel et al., 1986)。

表 7-1 アクリルアミドの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
女性 体重: 48 kg	経口暴露 単回 自殺目的で 服用	約 18 g	5時間後胃からは検出されなかったが、幻覚、血圧低下、9時間後消化管出血、末梢神経障害、肝障害、それらに起因する発作がみられた。速やかに吸収され、各組織に分布していることが示されている。	Donovan & Pearson, 1987
家族 5 人 (成人 3 人、 児童 2 人) 福岡県	経口暴露 1か月 薬液注入工事 によるアクリルアミド汚染 井戸水の摂取 中毒	500 ppm のアクリルアミドを含む 井戸水	歩行障害、記憶障害、幻覚、言語障害、四肢のしびれ感、手足の異常発汗、味覚異常	森本ら, 1975
工場労働者 25 歳男性	経皮暴露 6か月	ND	手のひら、足の裏に強い刺激、過度の発汗、言語障害、前肢運動不調和 (uncoordination of upper limbs)、大径神経線維の消失 (loss of nerve fibers and enlarged axons)	Davenport et al., 1976
工事作業員 242 人 スウェーデン	経皮暴露、吸入 暴露 6か月 薬液注入工事	ND	242人中223人に対する調査 皮膚や粘膜に対する刺激性、咳、息切れ、頭痛、吐き気、めまい 77人の血液サンプルからヘモグロビン付加体検出	Nordander et al., 1998
			50人に対して6か月後再調査 手足のチクチクした痛み、しびれ感	Hagmer et al., 1998
工場労働者 71 人 中国	経皮暴露 1-18か月	0.03 mg/m ³ 最大 410mg/l	手の皮膚の落屑、手足の麻痺、手足の冷え、疲労、眠気、筋力低下、食欲不振、	He et al., 1989
工場従業員 357 人	吸入暴露 1955-1982年 (暴露期間不明)	暴露量不明 8時間TWA値 1957年以前: 0.1-1 mg/m ³ 1957-1970年: 0.1-0.6 mg/m ³ 1970年以降: <0.1 mg/m ³	20人死亡 がんによる死亡の増加は認められなかった	Sobel et al., 1986
工場従業員 米国男性 8,508 人 3 工場	吸入暴露 1925年1月1日- 1973年1月31日 (1983年12月31日 まで追跡調査)	暴露群: >0.001 mg/m ³ /年 (>0.03 mg/m ³ /日 相当)	2,148人死亡、513人追跡調査中に不明、死亡原因不明111人 がんによる死亡数の増加はみられなかった	Collins et al., 1989; Marsh et al., 1999
工場従業員 オランダ男性 346 人 1 工場	日まで追跡調査)	非暴露群: <0.001 mg/m ³ /年	11人死亡、20人追跡調査中に不明、死亡原因不明2人 がんによる死亡の増加はみられなかった	

ND: データなし

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

アクリルアミドの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (Fullerton and Barnes, 1966; Hashimoto et al., 1981; Keeler et al., 1975; McCollister et al., 1964; Tilson and Cabe, 1979)。毒性症状として、ラットにアクリルアミド 250 mg/kg を単回経口投与した試験で後肢共同運動障害及び筋肉の機能障害、反射亢進、けいれん、振戦、瞳孔散大がみられ、7 日後には後肢の機

能は完全に回復した (Tilson and Cabe, 1979)。マウスでも神経障害がみられ (Hashimoto et al., 1981)、100～150 mg/kg 投与により、精子形成に影響がみられた (Sakamoto and Hashimoto, 1986)。ウサギに対する 806～1,612 mg/kg の皮下投与でも振戦、後肢の共同運動障害がみられた (Keeler et al., 1975)。

表 7-2 アクリルアミドの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
経口LD ₅₀ (mg/kg)	107	150 - 203	150 - 180	150 - 180
経皮LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	1,148

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

アクリルアミドの実験動物に対する刺激性試験結果を表 7-3 に示す。調査した範囲内では、アクリルアミドの実験動物に対する腐食性に関する試験報告は得られていない。アクリルアミドの刺激性に関してウサギの皮膚及び眼に適用した実験が報告されている。アクリルアミド水溶液をウサギの皮膚に適用した実験で、一過性の軽度の紅斑及び浮腫がみられた (Keeler et al., 1975; McCollister et al., 1964)が、最近の報告では、皮膚刺激性はみられなかった (Mercier, 1997a, b)。アクリルアミド水溶液をウサギの眼に適用した実験では軽度の結膜への刺激性が認められた (Keeler et al., 1975; McCollister et al., 1964; Mercier, 1997c, d)。

表 7-3 アクリルアミドの刺激性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ New Zealand White 3匹	剃毛 無傷皮膚 半閉塞	4時間 投与24、48、72 時間後評価	0.5 g 水に浸したアクリル アミド	刺激性なし	Mercier, 1997a
ウサギ	剃毛 無傷皮膚 半閉塞	4時間 投与24、48、72 時間後評価	0.5 ml 50%アクリルアミド 水溶液	刺激性なし	Mercier, 1997b
ウサギ 6匹	剃毛 半閉塞	4時間 投与24、48、72 時間後評価	51%アクリルアミド 水溶液	軽度の刺激	Keeler et al., 1975
ウサギ 3匹	剃毛 半閉塞 腹部	1回/1日 10日間 半閉塞 24、48、72時間 適用後評価	0.5 ml 51%アクリルアミド 水溶液	EUのスキームによる評価スコア の平均値で分類 紅斑1.4 (最高2) 浮腫1.0	Keeler et al., 1975
ウサギ 1匹	剃毛	2週間	10%アクリルアミド 水溶液	一過性のわずかな紅斑及び浮腫	McCollister et al., 1964
ウサギ New Zealand White 3匹	眼	単回 24、48、72時間、 21日適用後評 価	82 mgアクリルアミド 粉末	EUのスキームによる評価スコア の平均値分類 刺激：1.0 角膜混濁：2.0-2.3 結膜の発赤：2.0 結膜浮腫：1.3-2.0 21日後消失	Mercier, 1997c

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ 3匹	眼	単回	0.1 mL 50%アクリルアミド 水溶液	眼刺激性あり	Mercier, 1997d
ウサギ 3匹	眼	単回	0.1 mL 50%アクリルアミド 水溶液	眼刺激性あり	Keeler et al., 1975
ウサギ	眼	単回	10、40%アクリルアミド	刺激性あり (詳細不明)	McCollister et al., 1964

7.3.3 感作性

アクリルアミドの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。モルモットを用いたマキシマイゼーション (Maximization) 法で陽性を示す報告がある (Allan, 1995; Stockhausen, 1995)。

表 7-4 アクリルアミドの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
モルモット 20匹/群、対照 群10匹	Maximization法	ND	25%アクリルアミド 水溶液 感作：(50%まで局所 的、3.5%まで皮内)	陽性 (動物数の40%)	Allan, 1995
モルモット	Maximization法	ND	25%アクリルアミド 水溶液 感作：(50%まで局所 的、3.5%まで皮内)	陽性 (動物数の85%)	Stockhausen, 1995

ND: データなし

7.3.4 反復投与毒性

アクリルアミドの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5に示す。

アクリルアミドの反復投与毒性試験で主としてみられる影響は、神経障害と雄性生殖器障害であり、それ以外の器官に対してはほとんど影響がみられていない。

マウス、ラット、ネコ、サル等に対する反復投与毒性試験で、後肢虚弱や運動失調等の運動機能の低下がみられ、病理組織学的には脛骨や腓腹神経等の末梢神経の損傷、すなわち軸索の変性及び脱髄がみられている。神経症状は多くのデータで回復期間に徐々に消失し、最終的にはほとんどの症状が回復している。また、雄性生殖器に対する障害として、マウス及びラットの強制経口及び飲水投与試験で、精巣重量減少、精子数減少及び精巣萎縮等がみられている (Burek et al., 1980; Hashimoto et al., 1981)。アクリルアミドとエポキシド代謝物であるグリシドアミドは組織中のタンパク質や核酸と共有結合することが示されており、雄性生殖器毒性は精子プロタミン等との特異的な結合によって生じることが示されている (Sega et al., 1989)。

これらの実験データの中で反復投与毒性に対する NOAEL を決定する上で、最も重要なデータを以下に示す。

雌雄の F344 ラットにアクリルアミド 0、0.05、0.2、1、5、20 mg/kg/日を 90 日間飲水投与し

た試験で、1 mg/kg/日では、電顕所見として末梢神経の軸索鞘の陥入が観察され、5 mg/kg/日では、軽度の軸索変性及び脱髄がみられ、20 mg/kg/日で、体重増加抑制、摂水量減少、赤血球パラメーター (赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度) の低下、胸腺重量減少(雌)、精巣重量減少、つま先変形 (toe curling)、後肢の虚弱 (weak hindlimbs)、共同運動障害、末梢神経の軸索変性及び脱髄、脊髄変性、骨格筋萎縮、精巣萎縮等がみられ、主として末梢神経及び雄性生殖器に対する障害が認められた。1 mg/kg/日の末梢組織の微小変化は5 mg/kg/日以上でみられた末梢神経障害と関連する変化であることから、著者らはNOELを0.2 mg/kg/日としており (Burek et al., 1980)、本評価書ではこの値をNOAELと判断した。

雌雄のF344/Nラットにアクリルアミド0、0.01、0.1、0.5、2.0 mg/kg/日を2年間強制経口投与した試験で、雌雄の2 mg/kg/日で死亡数の増加、神経線維の限局性腫脹から成る脛骨神経の損傷がみられ、著者らはNOAELを0.5 mg/kg/日としている (Johnson et al., 1986)。

その他、報告が古く、1匹/群と実験例数が少ないため、評価の対象としないが、サルに対して6用量を経口投与した実験で3 mg/kg/日以上で一時的な膝蓋腱反射 (knee jerk) と瞳孔反射の低下等の末梢神経障害がみられている (McColister et al., 1964)。また、同報告ではネコを用いた同条件の試験で1 mg/kg/日以上で歩行機能の一過性の影響がみられたと報告しているが、全投与群が感染症で死亡しており、アクリルアミド投与との関連が不明である。

調査した範囲内では、アクリルアミドの吸入暴露に関する試験報告は得られていない。

以上、アクリルアミドの反復投与毒性は神経系及び雄性生殖器にみられ、経口投与によるNOAELは、ラットを用いた90日間経口投与試験 (Burek et al., 1980)の末梢神経の微小変化を指標とした0.2 mg/kg/日である。

表 7-5 アクリルアミドの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ddY 雄 5-6 週齢 6 匹/群	強制経口 投与	8 週間 2 日間/週	0、36 mg/kg/日	36 mg/kg/日 : 後肢虚弱、回転棒法でパフォーマンス 障害 (保持時間の減少)、精巣重量減 少、精子細胞及び精母細胞の減少、精 子数減少	Hashimoto et al., 1981
ラット SD 雌雄 10 匹/群	強制経口 投与	7 日間	0、12.5、25、 50 mg/kg/日	12.5 mg/kg/日以上: 活動低下、体重増加抑制、前肢・後肢 の握力低下、後肢の曲がり、腓腹神 経・脛骨神経の軸索変性	Newton et al., 1992; Hughes et al., 1994
ラット SD 雌雄 6 週齢 10 匹/群	強制経口 投与	3 週間 (7 日間/ 週) 回復期間: 10 日 間 7 日間再投与	0、10、30 mg/kg/日 (再投与: 0、 10、20 mg/kg/ 日)	20 mg/kg/日: 摂餌量減少、体重増加抑制、前肢・後 肢の握力低下、硬直、下垂症 (ptosis)、 呼吸低下	Schulze & Boyson, 1991
ラット F344 雄 230-300g 10 匹/群	強制経口 投与	4 週間 5 日間/週 回復期間: 2 週間	0、10、20 mg/kg/日	10 mg/kg/日以上: 体重減少、体重増加抑制、後肢の伸筋 応答 (extension response) 低下	Tilson & Cabe, 1979

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄 10 週齢 10 匹/群	強制経口 投与	13 週間 3 日間/週 回復期間： 1、5 週間	0、5、10、20 mg/kg/日	5 mg/kg/日： 影響なし 10 mg/kg/日以上： 体重増加抑制 末梢神経障害 (10 mg/kg では休薬 5 週 後回復) 20 mg/kg/日： 後肢の伸筋応答低下 (休薬 5 週後回 復) 自発運動低下 (休薬 5 週後回復) 前肢握力低下 (休薬 1 週後回復)	Tilson et al., 1979
イヌ 系統、性 別 及び週齢 不明 4 匹/群	強制経口 投与	6-7 週間 7 日間/週 回復期間：8 週間	6 mg/kg/日	6 mg/kg/日： 肺炎 (1 例)、深呼吸、迷走神経への 影響、後肢麻痺	Hersch et al., 1989
サル <i>Macaca nemestrina</i> 雌 週齢不明 投与群：4 匹 対照群：2 匹	強制経口 投与	44-61 日間 回復期間：146 日 間	0、10 mg/kg/日	10 mg/kg/日： 平衡感覚低下、運動低下、後肢虚弱、 前肢振戦、ミエリン鞘及びシュワン 細胞への影響 (前肢振戦は休薬 4 週 間で回復、他の影響は休薬 2 週間で 正常に復す)	Maurissen et al., 1983
サル <i>Macaca nemestrina</i> 雌 週齢不明 投与群：3 匹 対照群：2 匹	強制経口 投与	6-9 週間 5 日間/週 回復期間 30 週	0、10 mg/kg/日	10 mg/kg/日： 平衡感覚低下、運動低下、後肢虚弱、 前肢振戦 (多くの影響は回復期間中 に正常に復す)	Maurissen et al., 1990
サル <i>Macaca nemestrina</i> 雌 週齢不明 投与群：3 匹 対照群：1 匹	強制経口 投与	6-9 週間 5 日間/週 (投与群の 1 例は 投与後解剖、2 例 は 90 日間の回復 期間後に解剖)	0、10 mg/kg/日	10 mg/kg/日： 視力低下、後肢虚弱、歩行異常、体 重減少	Merigan et al., 1982
サル <i>Macaca nemestrina</i> 雌 週齢不明 3 匹/群	強制経口 投与	6-10 週間 5 日間/週	0、10 mg/kg/日	10 mg/kg/日： 視力低下	Merigan et al., 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
サル <i>Macaca nemestrina</i> 性別及び週齢不明 投与群: 7匹 対照群: 2匹	強制経口投与	13週間	0、10 mg/kg/日	10 mg/kg/日: ミエリン変性に基づく末梢神経の軸索変性、視索線維の軸索変性	Eskin et al., 1985
サル 系統及び週齢不明 雌 1匹/群 (3 mg/kg/日のみ 2匹)	強制経口投与	1年間 5日間/週	0、0.03、0.1、0.3、1、3、10 mg/kg/日	0、0.03、0.1、0.3、1 mg/kg/日: 影響なし 3 mg/kg/日: 一時的な膝蓋腱反射 (knee jerk) と瞳孔反射の低下 10 mg/kg/日: 重度の神経障害に関する臨床症状	McCollister et al., 1964
マウス BALB/c 雌 5匹/群	経口投与 (飲水) (250 ppm)	12日間	0、26 mg/kg/日 投与後、44日間の休薬期間を経て、19日間 20 mg/kg/日 投与	飲水:250 ppm (26 mg/kg/日): 後肢伸張、回転棒法の保持時間の減少、体重減少 (休薬期間後、回復)	Gilbert & Maurissen, 1982
ラット Wistar 雄 8-14週齢 4匹/群	経口投与 (飲水)	90日間	0、52、80、125 mg/L/日 (0、7.5、12、19、30 mg/kg/日)	7.5 mg/kg/日以上: 体重増加抑制 19 mg/kg/日以上: 90日目に回転棒法でパフォーマンス障害 (保持時間の減少) 臨床的所見 (投与用量記載なし) 後肢の虚弱、伸張、引きずり、尿失禁	Tanii & Hashimoto, 1983
ラット F344 雌雄 6週齢 10匹/群	経口投与 (飲水)	90日間 回復期間: 144日間	0、0.05、0.2、1、5、20 mg/kg/日	0、0.05、0.2 mg/kg/日: 影響なし 1 mg/kg/日 末梢神経の微小変化 (雄) (電顕で軸索鞘の陥入 axolemmal invagination を確認) 5 mg/kg/日 末梢神経損傷 (軸索変性及び脱髄) 20 mg/kg/日 体重増加抑制、摂水量減少、胸腺重量減少 (雌)、精巣重量減少、つま先変形、後肢の虚弱、共同運動障害、末梢神経損傷 (軸索変性及び脱髄)、脊髄損傷、骨格筋萎縮、精巣萎縮、赤血球パラメーター (赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度) 低下 144日の回復期間後、20 mg/kg/日で見られた一部の神経損傷及び精巣萎縮を除いて回復 NOAEL 0.2 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Burek et al., 1980

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Porton 雌雄 週齢不明	経口投与 (混餌)	48 週間 回復期間：5-9 か 月間	0、100、200、 300、400 ppm (0、10、20、30、 40 mg/kg/日)	200 ppm： 後肢の神経伝達速度低下 (6 か月間) 400 ppm： 後肢の神経伝達速度低下 (2 か月間) 休薬 5-9 か月後回復	Fullerton & Barnes, 1966
ラット F344/N 雌雄 5-6 週齢 60 匹/群	経口投与 (飲水)	2年間	0、0.01、0.1、 0.5、2 mg/kg/ 日	0、0.01、0.1、0.5 mg/kg/日： 影響なし 雌雄 2 mg/kg/日： 死亡数の増加、神経線維の限局性腫脹 から成る脛骨神経損傷 NOAEL 0.5 mg/kg/日	Johnson et al., 1986
ネコ 系統及び 性別不明 2-3 kg 17-23 匹/ 群	経口投与 (混餌)	16 週間 7 日間/週	0、15 mg/kg/日	15 mg/kg/日 後肢歩行異常、体重減少、	Post & McLeod, 1977
イヌ 系統、性 別 及び週齢 不明 14 匹	経口投与 (混餌)	10 週間	7 mg/kg/日 (対照群なし)	重度の後肢機能低下 toe-folding (30 日目)、運動失調 (40 日目)、 筋肉虚弱 (50 日目)、嘔吐 (60 日目)、食 道拡張 (3 例)	Satchell & McLeod, 1981
マウス 雄 24-30 匹/ 群	経皮適用	5 日間	0、25、75、100、 125 mg/kg/日	いずれの群でも影響がみられていない	Gutierrez-E speleta et al., 1992
ウサギ 系統、性 別 及び週齢 不明	経皮適用	5 週間 (50 mg/kg) 12 週間 (0、0.5、5 mg/kg)	0、0.5、5、50 mg/kg/日	50 mg/kg/日： 神経障害に関連する臨床所見あり	Dress et al., 1976

7.3.5 生殖・発生毒性

アクリルアミドの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-6に示す。

アクリルアミドの生殖への影響を調べるために、飲水投与あるいは強制経口投与したマウス及びラットの雄と非暴露の雌との交配試験が行われており、着床前後の死胚数の増加、雌を妊娠させる能力の低下等がみられている (Bishop et al., 1991; Sakamoto and Hashimoto, 1986; Smith et al., 1986; Sublet et al., 1989; Tyl, 1998a; U.S. NTP, 1993; Zenick et al., 1986)。

また受精率に対する影響がみられた用量で精子数の減少や精子の形態異常の増加等の雄性生殖器に対する影響が報告されている (Sakamoto and Hashimoto, 1986; Zenick et al., 1986)。その他、受精率の低下は反復投与毒性試験でみられた神経毒性の二次的影響が示唆され、NOAEL を求めるのが難しいデータがほとんどであるが、その中で最も重要なデータは雌雄の F344 ラットにアクリルアミド 0、0.5、2、5 mg/kg/日を交配前、妊娠、出産、授乳期を通じて飲水投与した 2 世代生殖試験である。F₀、F₁ 世代を通じて 5 mg/kg/日で着床数、胎児数、一腹あたりの生存児数の減少等、妊娠率に影響がみられ、著者らは NOAEL を 2 mg/kg/日としている (Tyl, 1987)。

発生毒性試験では、Swissマウスにアクリルアミド 0、3、15、45 mg kg/日を妊娠6日目から17

日目までの12日間経口投与した試験で、胎児において体重減少、過剰肋骨の増加がみられたとの報告があるが (Field et al., 1990)、母動物に対して体重の増加抑制と後肢の伸展等がみられた45 mg/kg/日以上で、胎児への影響がみられていることから、母動物に対する毒性の二次的な影響であると考えられている (EU, 2000)。

また母動物の授乳期に限定して、アクリルアミドを強制経口投与した試験で、授乳期の新生児に体重減少や神経毒性がみられたが、母動物毒性の二次的影響によるものか、乳汁の質的变化によるかについては解明されていない (Husain et al., 1987; Tyl, 1998b)。

以上、生殖・発生毒性試験結果から得られるアクリルアミドのNOAELは、ラットを用いた2世代試験の2 mg/kg/日である。

表 7-6 アクリルアミドの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
生殖試験					
マウス ddY 雌雄 9-24匹/群	経口投与 (飲水)	4週間 交差交配試験 (投与群と未 投与の相手と 交配)	雄: 0、21、43、64、 85 μ g/mL (0、3、6、 9、12 mg/kg/日相 当) 雌: 0、85 μ g/mL (0、 12 mg/kg/日相当)	雌雄: 85 μ g/mL: 神経障害 (後肢麻痺) 雄: 64 μ g/mL以上: 母動物一腹あたりの 胎児数減少 85 μ g/mL: 受精率、出産件数の低下、 精巣重量減少、精子数減 少、精子形態異常 雌: 85 μ g/mL: 母動物あたりの吸収胚の 増加	Sakamoto & Hashimoto, 1986
マウス CD-1 雄 20匹/群	経口投与 (飲水)	20週間 未投与の雌と の交配	0、10、20、30 ppm (0、0.7、2.1、6 mg/kg/日相当)	30 ppm: 着床前後の死胚数の増加	Bishop et al., 1991
マウス Swiss 雌雄 18-39匹/群	経口投与 (飲水)	27週間 連続繁殖試験 (投与群と未 投与の相手と 交配)	0、3、10、30 ppm (0、0.7、3、9 mg/kg/日相当)	F ₀ : 雄: 30 ppm 母動物あたりの生存児数減少	U.S. NTP, 1993
ラット Long-Evans 雄 12-14週齢 15匹/群	強制経口 投与	5日間 未投与の雌と の交配	0、5、15、30、45、 60 mg/kg/日	15 mg/kg/日以上: 雌を妊娠させる能力低下	Sublet et al., 1989
ラット Long-Evans 雄 25匹/群	強制経口 投与	5日間 未投与の雌と の交配	0、5、15、30、45、 60 mg/kg/日	15 mg/kg/日以上: 体重増加抑制、体重減少、受精率 低下 45 mg/kg/日以上: 立毛、身づくろいの減少 60 mg/kg/日 嗜眠、不規則な行動、後肢麻痺	Tyl, 1998a
ラット 雄	経口投与 (飲水)	80日間 未投与の雌と の交配	0、1.5、3、6 mg/kg/日	6 mg/kg/日: 着床前後の死胚数増加	Smith et al., 1986

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Long-Evans 雌雄 雄15匹/群	経口投与 (飲水)	雌：交配前2 週間、妊娠、 出産、授乳期 雄：交配前10 週間	雄：0、50、100、 200 ppm 雌：0、25、50、100 ppm (雄：0、4、8、10 mg/kg/日相当) 雌：0、5、10、15 mg/kg/日相当)	雄： 100 ppm： 後肢麻痺 (8週目から)、精子数減 少、未投与の雌との交配による妊 よう性低下 (33%、対照群79%)及 び着床後の死胚数の増加 200 ppm： 死亡1例 重度の神経障害 (後肢麻痺) (5-6週 で屠殺)、体重減少、摂水量減少 雌： 50 ppm 体重増加抑制 F ₁ の出生時体重減少、体重増加抑 制 100 ppm 体重減少、後肢麻痺 F ₁ の出生時体重減少、体重増加抑 制、発達遅延 (陰開口日遅延)	Zenick et al., 1986
ラット F344 雌雄 30匹/群	経口投与 (飲水)	雌雄交配前10 週間 妊娠、出産、 授乳期間	0、0.5、2、5 mg/kg/日	F ₀ ： 投与群の雌雄：体重増加抑制 5 mg/kg/日 雌雄：後肢麻痺 雄：斜頸 雌：胎児数減少、母動物あたり着 床数減少、一腹あたり生存児減少 NOAEL 2 mg/kg/日 F ₁ 雄： 2 mg/kg/日以上： 体重減少、体重増加抑制 5 mg/kg/日： 斜頸、坐骨及び脛骨神経線維の軸 索変性 雌： 2 mg/kg/日以上： 体重減少、体重増加抑制 5 mg/kg/日： 着床数低下、生存児数減少、F ₂ の 体重減少	Tyl, 1987
発生毒性					
マウス Swiss 雌 30匹/群	強制経口 投与	妊娠6-17日目	0、3、15、45 mg/kg/日	45 mg/kg/日 母動物の体重増加抑制及び後肢伸 展、胎児体重減少及び過剰肋骨の 発現率の増加	Field et al., 1990
マウス 雌	腹腔内投 与	妊娠10日-12 日目	75 mg/kg/日	着床後の死胚数増加、胎児体重減少	Neuhauser-K laus & Schmahl, 1989
ラット SD 雌	強制経口 投与	妊娠6-20日目	0、2.5、7.5、15 mg/kg/日	7.5 mg/kg/日以上 母動物の体重増加抑制	Field et al., 1990

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌 12匹/群	強制経口 投与	妊娠6-授乳10 日目	0、5、10、15、20 mg/kg/日	F ₀ : 10 mg/kg/日以上: 体重増加抑制、神経障害 生存児数減少、体重減少 F ₁ : 20 mg/kg/日: 生後児動物の死亡	Wise et al., 1995
ラット Porton 雌	経口投与 (混餌)	妊娠1-20日目	0、200、400ppm (0、15、30 mg/kg/日相当)	200 ppm以上 : 母動物の体重増加抑制及び神経障 害の臨床的症狀	Edwards, 1976

7.3.6 遺伝毒性

アクリルアミドの遺伝毒性試験結果を表 7-7 に、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-8 に、グリシドアミドの遺伝毒性試験結果は表 7-9 に示す。

in vitro においては、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79H3 細胞を用いる遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いる姉妹染色分体交換試験、ラット初代培養肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験でいずれも陰性を示した (Butterworth et al., 1992; Knaap et al., 1988; Miller and McQueen, 1986; Tsuda et al., 1993; Zeiger et al., 1987)。その一方で、枯草菌を用いた rec アッセイ、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験及び紡錘体影響試験、ヒト乳房上皮細胞を用いる不定期 DNA 合成試験ではいずれも陽性の結果が報告されている (Adler et al., 1993; Butterworth et al., 1992; Knaap et al., 1988; Moore et al., 1987; Sickles et al., 1995; Tsuda et al., 1993)。

in vivo においては、雄マウスにアクリルアミドを最高 150 mg/kg 腹腔内投与した場合で生殖細胞及び骨髄細胞に染色体異常の誘発が認められた (Adler et al., 1988; Cihak and Vontorkova, 1988; Kligerman et al., 1991; Pacchierotti et al., 1994; Shiraishi, 1978; Valdivia et al., 1989)。優性致死試験、マウススポットテスト、小核試験、姉妹染色分体交換試験、DNA アルキル化試験、DNA 損傷試験、マウス特定座位試験でいずれも陽性を示した (Backer et al., 1989; Collins et al., 1981; Dearfield et al., 1995; Ehling and Neuhauser-Klaus, 1992; Gutierrez-Espereta, 1992; Lahdetie et al., 1994; Neuhauser-Klaus and Schmahl, 1989; Russell et al., 1991; Russo et al., 1994; Sega et al., 1990; Sega and Generoso, 1990; Segerback et al., 1995; Smith et al., 1986; Sorg et al., 1982b; Tyl, 1987; U.S. NTP, 1993; Xiao and Tates, 1994)。

グリシドアミドはマウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験及びヒト乳房上皮細胞を用いる不定期 DNA 合成試験で陽性を示すと共に、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験で S9 添加の有無に関わらず、陽性を示した (Barftnecht et al., 1988; Butterworth et al., 1992; Hashimoto and Tanii, 1987)。

グリシドアミドはエポキシドの開環反応により、DNA付加体を形成することが示唆されている。グリシドアミドがネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陽性を示したのは、より安定なDNA付加体の形成によって、遺伝子変異を誘発したことによると考えられる (Dearfield et al., 1995)。

また、グリシドアミドはアクリルアミドのシトクロムP450によるエポキシド代謝物であると

考えられている (図 7-1 生体内運命 参照) が、アクリルアミドのS9添加条件下のネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陰性を示したことから、アクリルアミドのエポキシド化反応によるグリシドアミドの生成には、高い特異性を有するシトクロムP450分子種が関与していることが示唆されている (Dearfield et al., 1995)。

以上、アクリルアミドは、*in vitro*の試験系ではネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、染色体異常、遺伝子突然変異試験、姉妹染色分体交換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、ラットの優性致死試験、マウスの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など多くの試験で陽性あるいは弱陽性を示した。従って、アクリルアミドは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-7 アクリルアミドの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、 TA1535	プレインキ ュベーション 法	100-100,000 μ g/plate		-	-	Zeiger et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537	プレインキ ュベーション 法	1,000-100,000 μ g/plate		-	-	Knaap et al., 1988
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537	プレインキ ュベーション 法	500-5,000 μ g/plate		-	-	Tsuda et al., 1993
	突然変異試験	大腸菌 WP2 urvA-	ND	0.5-50 mg/plate		-	-	Tsuda et al., 1993
	マウスリン フォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y (TK, HPRT 座)	ND	0.5-7.5 mg/mL		±	±	Knaap et al., 1988
		マウスリンフォーマ細胞 L5178Y (TK)	ND	0-850 μ g/mL		+	ND	Moore et al., 1987
				10 mM		+	ND	Barftnecht et al., 1988
	変異原性試験 (HGPRT 試験) 前進突然変異	CHO 細胞 (HPRT)	ND	38-900 μ g/mL		±	±	Godek et al., 1982
		CHO 細胞 (HPRT)	ND	1,500 μ g/mL		-	-	Godek et al., 1984
		チャイニーズハムスター V79H3 細胞 (HPRT)	ND	0-500 μ g/mL		-	ND	Tsuda et al., 1993
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	ND	0-3,000 μ g/mL		+	+	Knaap et al., 1988
		チャイニーズハムスター V79H3 細胞	ND	0-355 μ g/mL		+	ND	Tsuda et al., 1993
		マウスリンフォーマ 細胞	ND	> 750 μ g/mL		+	+	Moore et al., 1987
	DNA アルキル 化	子牛胸腺 DNA	ND	ND		(+)	ND	Solomon et al., 1985
	DNA 損傷	rec アッセイ (孢子法)	ND	1-50 mg/disk		+		Tsuda et al., 1993
		神経細胞菌株	ND	ND		+		Benn & Thomas, 1997

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	ND	0-3.55 mg/mL		-	ND	Miller & McQueen, 1986
		ラット初代肝細胞	ND	0-100 mg/mL		±	ND	Naismith & Matthews, 1982
		ラット初代肝細胞	ND	0-71 μg/mL		-	ND	Butterworth et al., 1992
		ヒト乳房上皮細胞	ND	0-710 μg/mL		+	ND	Butterworth et al., 1992
	DNA 修復試験	ラット初代肝細胞	ND	0.7-710 μg/mL		-	ND	Miller & McQueen, 1986
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター V79H3 細胞	ND	0-213 μg/mL		(+)	ND	Tsuda et al., 1993
		チャイニーズハムスター V79 細胞	ND	0-1,000 μg/mL		(+)	(+)	Knaap et al., 1988
		CHO 細胞	ND	0-500 μg/mL		-	-	Sorg et al., 1982a
	紡錘体影響試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	ND	0.01-1 mg/mL		+	ND	Adler et al., 1993; Sickles et al., 1995
	細胞形質転換試験	マウス BALB/3T3	ND	10-300 μg/mL		±	±	Dearfield et al., 1995
フラクチュエーション試験	肺炎桿菌	ND	1-10 mg/mL		-	ND	Knaap et al., 1988	
受動形質転換試験 (Transfection assay)	大腸菌 CR63	ND	10 μg		+	ND	Vasavada & Padayatty, 1981	
DNA 応答試験	チャイニーズハムスター CO60 細胞	ND	0-150 μg/mL		-		Vanhorick & Moens, 1983	
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 生殖細胞	腹部注射 経口投与 (混餌)	2.8-3.5 mg/mL 17.5-355 μg/mL		-	+	Knaap et al., 1988
	優性致死試験	ラット (雄)	経口投与 (飲水)	0-6 mg/kg			+	Smith et al., 1986
		マウス (雄)	経口投与 (飲水)	0、3、10、30 ppm (0、0.7、3、9 mg/kg/日相当)			+	U.S. NTP, 1993
		ラット (雄)	経口投与	0-100 mg/kg/日 ×5			+	Tyl, 1987
		マウス (雄)	経皮投与	0-125 mg/kg/日 ×5			+	Gutierrez-Espeleta, 1992
マウススポットテスト	マウス(雌) 体細胞	経口投与 (混餌)	0-75 mg/kg			+	Neuhauser-Klaus & Schmahl, 1989	
特定座位試験	マウス (雄) 生殖細胞	腹腔内投与	0-125 mg/kg ×1 50 mg/kg ×5			+	Ehling & Neuhauser-Klaus, 1992; Russell et al., 1991	
染色体異常試験	マウス (雄) 骨髄細胞	腹腔内投与	0-100 mg/kg ×1			+	Cihak & Vontorkova, 1988; Kligerman et al., 1991	

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
	マウス (雄) 骨髄細胞	腹腔内投与	0-150 mg/kg		+		Adler et al., 1988
	マウス (雄) 骨髄細胞	経口投与 (混餌)	60 mg/kg 1、2、3 週間		(+)		Shiraishi, 1978
	マウス (雄) 体細胞、生殖細胞	腹腔内投与	0-125 mg/kg×1		-		Backer et al., 1989
	マウス (雄) 生殖細胞	腹腔内投与	100 mg/kg×1 100 mg/kg×1		+ -		Adler, 1990
	マウス (雄) 生殖細胞	腹腔内投与	150 mg/kg×1		+		Valdivia et al., 1989
	マウス (雄) 生殖細胞	腹腔内投与	0-125 mg/kg×1 50 mg/kg×5		+		Pacchierotti et al., 1994
	マウス (雄) 生殖細胞	経口投与 (混餌) 腹腔内投与	60 mg/kg、1、2、 3 週間 0-100 mg/kg×1		+		Shiraishi, 1978
	ラット (雄) 生殖細胞	経口投与 (飲水)	0-6 mg/kg、80 日		-		Smith et al., 1986
小核試験	マウス (雄/雌) 骨髄細胞、脾臓細胞、末梢赤血球	腹腔内投与	150 mg/kg×1、		+		Dearfield et al., 1995
	マウス (雄、雌) 骨髄細胞	経口投与 (混餌)	75 mg/kg×1		-		Sorg et al., 1982b
	ラット (雄) 生殖細胞	腹腔内投与	10-100 mg/kg×1 50 mg/kg×4		+		Russo et al., 1994; Collins et al., 1981
	ラット (雄) 生殖細胞	腹腔内投与	0-100 mg/kg×1 50 mg/kg×4		+		Xiao & Tates, 1994; Lahdetie et al., 1994
遺伝的転座試験	マウス 生殖細胞	混餌及び皮下	0-100 mg/kg×1 40-50 mg/kg×5		+		Shelby et al., 1987; Adler et al., 1994
姉妹染色分体交換試験	マウス (雄)	腹腔内投与	50、125 mg/kg ×1		+		Russo et al., 1994; Backer et al., 1989
DNA アルキル化試験	マウス(BALB/c) ラット (SD)	腹腔内投与	50 mg/kg×1 46 mg/kg×1		+		Sega et al., 1990 Segeberback et al., 1995
DNA 損傷試験	マウス 生殖細胞アルカリ溶出法	腹腔内投与	0-100 mg/kg		+		Sega & Generoso, 1990
不定期 DNA 合成試験	ラット F-344 (雄) 肝細胞 精母細胞	経口投与	0-100 mg/kg		- +		Butterworth et al., 1992
	マウス (雄) 肝細胞 精母細胞	腹腔内投与	0-125 mg/kg ×1、×5		- +		Sega et al., 1990
トランスジェニックマウスを用いた遺伝毒性試験	LacZ 変異系 体細胞、生殖細胞	腹腔内投与	50 mg/kg		±		Hoorn et al., 1993; Myhr, 1991; Murti et al., 1994

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
体細胞変異/ 組み換え試験	シヨウジョウバエ	腹腔内投与 経口投与 (混餌)	30-105 μ g/kg		(+) (S9)		Dearfield et al., 1995

+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、±: 判断できない、ND: データなし

1) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 7-8 アクリルアミドの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
バクテリア	-	-	ND	ND
カビ/酵母/植物	-	ND	ND	ND
昆虫	ND	ND	+, -	ND
培養細胞	+, -	-	+	+, -
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	+	+	+	ND
ヒト	ND	ND	ND	ND

+: 陽性、-: 陰性、ND: データなし

表 7-9 グリシドアミドの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、 TA1535	プレート法 及びプレイン キュベーション法	5-5,000 μ g/plate		+	+	Hashimoto & Tanii, 1987 (TA100、TA1535 \pm S9)
フラクチュエーション試験	肺炎桿菌	ND	50 mmol/L		-	-	Voogd et al., 1981
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y T ^{+/+} . tk locus		2.5 mM		+	-	Barftnecht et al., 1988
不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞	ND	4.0 mM		-	-	Butterworth et al., 1992
	ラット F-344 (雄) 肝細胞	ND	0.1-10 mM		+	-	
	ヒト乳房上皮細胞	ND	1-10 mM		+	-	

+: 陽性、-: 陰性、ND: データなし

7.3.7 発がん性

アクリルアミドの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-10 に示す。

雌雄の F344 ラットにアクリルアミド 0、0.01、0.1、0.5、2.0 mg/kg/日を 103 週強制経口投与した実験で、雄に精巣中皮腫及び甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生率が有意に増加し、雌に乳腺腫瘍、中枢神経系の腫瘍、口腔の乳頭腫、及び陰核腺腫の発生率が有意に増加した (Johnson et al.,

1984,1986)。

雌雄の F344 ラットにアクリルアミドを雄に 0、0.1、0.5、2.0 mg/kg/日、雌に 0、1.0、3.0 mg/kg/日を 103 週強制経口投与した実験では、雄に精巣中皮腫、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生率の有意な増加が、雌に乳腺線維腺腫、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生率が有意に増加した (Friedman et al., 1995)。雌の Sencar マウスにアクリルアミド 0、75、150、300 mg/kg を 2 週間で 6 回に分けて経口、経皮、腹腔内の 3 経路で投与、引き続き 12-*o*-Tetradecanoyl-phorbol 13-acetate (TPA) 1 μ g を背部皮膚へ 3 回/週で 20 週間塗布した実験で、全経路で皮膚腫瘍発生率が用量に依存して増加し、扁平上皮がんの発生増加が認められた (Bull et al., 1984a)。

同報告の中の雌雄の A/J マウスに 0、6.25、12.5、25 mg/kg を週 3 回、8 週間強制経口投与し、投与 7 か月後屠殺した試験で、肺腺腫が発生した動物数と一匹あたりの肺腺腫数に用量に依存した増加がみられた。また、同じく A/J マウスに 0、1、3、10、30、60 mg/kg を週 3 回、8 週間腹腔内投与した試験では、死亡数が多いため中止した 60 mg/kg 以外の群に、投与 6 週間後屠殺した結果、肺腺腫が発生した動物数と一匹あたりの肺腺腫数に用量に依存した増加がみられた (Bull et al., 1984a)。

以上、ヒトに対する暴露と発がん関連性を示唆する報告はなされていない (7.2 疫学調査及び事例参照) が、変異遺伝毒性試験では、ほ乳動物あるいはその培養細胞を用いるほとんどの試験系で陽性を示し、ラットの発がん性試験では、種々の腫瘍の発生頻度の増加が認められ、またマウスの皮膚二段階発がんモデル系でもイニシエーション作用を有することが示されていることから、ヒトに対して発がん性を示す可能性が高い。

アクリルアミドの国際機関等での発がん性評価を表 7-11 に示す。

IARC は、アクリルアミドをグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している。米国 EPA (環境保護庁) はアクリルアミドの発がん性については遺伝毒性のある発がん物質として 直線多段階発がんモデル (LMS) を用い、ラットの経口投与試験結果に基づき、経口摂取による過剰発がんリスクのスロープファクター $4.5 (\text{mg/kg/日})^{-1}$ 、飲料水ユニットリスクを $1.3 \times 10^{-4} \mu / \text{m}^3$ と算出している。また、同試験結果に基づき、吸入ユニットリスクを $1.3 \times 10^{-3} \mu / \text{m}^3$ と算出している (U.S.EPA, 2002)。

表 7-10 アクリルアミドの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果					文献	
ラット F344/N 雌雄 5-6 週齢 90 匹/群	強制 経口	103 週間	0、0.01、 0.1、0.5、 2.0 mg/kg/日	mg/kg/日					Johnson et al., 1984, 1986	
				0	0.01	0.1	0.5	2.0		
				雄：						
				精巣中皮腫	3/60	0/60	7/60	11/60*		10/60*
				甲状腺ろ胞細胞腺腫	1/60	0/58	2/59	1/59		7/59*
				雌：						
				乳腺腫瘍	10/60	11/60	9/60	19/58		23/61*
				中枢神経系腫瘍	10/60	11/60	9/60	19/58		23/61*
				甲状腺ろ胞細胞腺腫/ 腺がん	0/58	0/59	1/59	1/58		3/60
				口腔乳頭腫	1/58	0/59	0/59	0/58		3/60
子宮腺がん	0/60	3/60	2/60	1/60	7/61*					
陰核腺腺腫	1/60	2/60	1/60	0/59	5/60					
			0/2	11/3	3/4	2/4	5/5*			
ラット F344/N 雌雄 6 週齢 雄： 75-204 匹/群 雌： 50-100 匹/群	強制 経口	103 週間	雄：0、0.1、 0.5、2.0 mg/kg/日 雌：0、1.0、 3.0 mg/kg/日	mg/kg/日				Friedman et al., 1995		
				0	0.1	0.5	2.0			
				雄：						
				精巣中皮腫	8/204	9/204	8/102		13/75*	
				甲状腺ろ胞細胞腺腫	3/204	9/204	5/101		12/75*	
				mg/kg/日						
0	1.0	3.0								
雌：										
乳腺線維腺腫	9/96	20/94*	26/95*							
甲状腺ろ胞細胞腺腫	0/100	7/100*	16/100*							
マウス A/J 雌雄 8 週齢 40 匹/群	強制 経口	0、6.25、12.5、 25 mg/kg	肺腺腫が発生した動物数と一匹あたりの肺腺腫数の増加に用量依存性あり					Bull et al., 1984a		
			8 週間、週 3 回 投与 7 か月後屠殺							
マウス A/J 雌雄 8 週齢 16 匹/群	腹腔 内	0、1、3、10、30、 60 mg/kg	肺腺腫が発生した動物数と一匹あたりの肺腺腫数の増加に用量依存性あり					Bull et al., 1984a		
			8 週間、週 3 回 投与 6 週間後屠殺 (60 mg/kg 群は死亡数が多いため試験中止)							
マウス Sencar 雌 各 40 匹	経口	アクリルアミド 0、 75、150、300 mg/kg を 2 週間で 6 回に 分けて投与、引き 続き TPA 1 μg を背 部皮膚へ 3 回/週で 20 週間塗布	アクリルアミド (mg/kg)	TPA (μg)	扁平上皮がん					
			0	1	0/34					
			75	1	2/35					
			150	1	7/33					
			300	1	6/38					
	300		0	0/17						
	経皮		アクリルアミド (mg/kg)	TPA (μg)	扁平上皮がん					
			0	1	0/35					
			75	1	2/38					
			150	1	4/36					
			300	1	4/35					
	300		0	0/17						
	腹腔 内		アクリルアミド (mg/kg)	TPA (μg)	扁平上皮がん					
			0	1	0/36					
			75	1	1/38					
150		1	2/35							
300		1	3/34							
300	0	0/20								

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果				文献
マウス ICR 雌 各 40 匹	経口	アクリルアミド 0、 75、150、300 mg/kg を 2 週間で 6 回に 分けて投与、引き 続き TPA 2.5 μg を 背部皮膚へ 3 回/週 で 20 週間塗布	アクリルアミド(mg/kg)	TPA (μg)	皮膚腫瘍	扁平上皮 がん	Bull et al., 1984b	
			0	2.5	0/40	0/40		
			75	2.5	4/40	1/40		
			150	2.5	4/40	3/40		
			300	2.5	13/40	4/40**		
			300	0	10/40	1/40		
			0 ¹⁾	2.5	4/40	3/40		
皮膚腫瘍発生率が用量に依存して増加。 イニシエーション作用あり。								

* 統計学的に有意差あり

表 7-11 国際機関等でのアクリルアミドの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2005)	グループ 2A	ヒトに対しておそらく発がん性がある物質。
ACGIH (2005)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2005)	第 2 群 A	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠がより十分な物質。
U.S. EPA (2005)	グループ B2	動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学研究から不十分な証拠、またはデータがない物質。
U.S. NTP (2005)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

アクリルアミドは主に経口、経皮、吸入によって速やかに吸収され、アクリルアミド及びその代謝物は肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、骨格筋、血液、脳及び脂肪等に広く分布する。妊娠雌マウスにアクリルアミドを経口投与した実験で、アクリルアミド及びその代謝物が容易に胎盤を通過し、胎児に移行することが報告されている。アクリルアミドは、直接グルタチオン抱合あるいはシトクロムP450によるグリシドアミドへの酸化的代謝を経て、いずれもグルタチオン抱合によって解毒され、尿中排泄される。アクリルアミドは、ヘモグロビンをはじめ、細胞骨格に関わるタンパク質や精子プロタミン等と特異的に結合し、アクリルアミドの神経毒性は神経系タンパク質との結合や酵素阻害によって生じることが示されている。グリシドアミドは、反応性の高いエポキシドであり、ヘモグロビンやDNAと結合し、安定な付加体を形成することが示唆されている。

アクリルアミドのヒトでの中毒症状として、中枢及び末梢神経障害が認められている。筋力低下、感覚異常、四肢の知覚麻痺、歩行異常といった神経障害がみられ、症例によっては異常な疲労感、嗜眠、記憶障害、めまい、四肢の多汗、言語障害も認められる。またアクリルアミドは皮膚や粘膜に対する刺激性を有しており、皮膚接触によってしびれ感や落屑がみられる。

アクリルアミドの実験動物への急性毒性はマウス、ラット、モルモット及びウサギに対する経口投与で、LD₅₀は107～203 mg/kgの範囲にあった。

アクリルアミドの反復投与毒性試験では、主要な毒性変化は神経系及び雄性生殖器にみられ、

経口投与による NOAEL は、ラットを用いた 90 日間経口投与試験の末梢神経への微小変化を指標とした 0.2 mg/kg/日である。

生殖毒性については、アクリルアミドはマウス及びラットの雄性生殖器に対する毒性を有しており、未投与の雌と交配により妊よう性の低下がみられている。アクリルアミドの生殖発生毒性の NOAEL は、ラットを用いた 2 世代試験の結果をもとに 2 mg/kg/日である。

ヒトでは暴露と発がんの関連性を示唆する報告はない。

遺伝毒性については、アクリルアミドは、*in vitro*の試験系ではネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、染色体異常、遺伝子突然変異試験、姉妹染色分体交換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、ラットの優性致死試験、マウスの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など多くの試験で陽性あるいは弱陽性を示したことから、アクリルアミドは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、ラットでの発がん性試験において中枢神経系腫瘍をはじめ、種々の腫瘍の発生頻度の増加が認められている。さらにマウスによる皮膚二段階発がんモデル系においてもイニシエーション作用を有することが示されているため、ヒトで発がん性を示す可能性が高いと考えられる。IARC は、アクリルアミドをグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- Abelmagid, H.M. and Tabatabai, J. (1982) *J. Environ. Quality*, **11**, 701-704. (IPCS, 1985 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Adler, I. (1990) Clastogenic effects of acrylamide in different germ cell stages of male mice (Dearfield, K. et al., 1995から引用).
- Adler, I., Ingwersen, I., Kliesch, U. and El-Tarras, A. (1988) Clastogenic effects of acrylamide in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res.*, **206**, 379-385. (EU, 2000から引用)
- Adler, I., Reitmeir, P., Schmoller, R. and Schriever-Schwemmer, G. (1994) Dose response for heritable translocations induced by acrylamide in spermatids of mice. *Mutat. Res.*, **309**, 285-291.
- Adler, I., Zouh, R. and Schmid, E. (1993) Perturbation of cell division by acrylamide in vitro and in vivo. *Mutat. Res.*, **301**, 249-254. (EU, 2000から引用)
- Allan, S. (1995) CT-566-94 Acrylamide skin sensitisation in the guinea pig. Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, Cambs. England. Report no. CTI 2/940899/55. (EU, 2000から引用)
- Austrian Department of Health and Aging (2002) Acrylamide. Priority Existing Chemical Assessment Report No.23 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme.
- Backer, L., Dearfield, K., Erexson, G., Campbell, J., Westbrook-Collins, B. and Allen, J. (1989) The effects of acrylamide on mouse germ line and somatic cell chromosomes. *Environ. Mol. Mutagen.*, **13**, 218-226.
- Barftnecht, T., Mecca, D. and Naismith, R. (1988) The genotoxic activity of acrylamide. *Environ. Mutagen.*, **9**, A18 9. (EU, 2000から引用)
- Benn, T.M., and Thomas, S.M. (1997) Acrylamide induces oxidative damage to DNA in in vitro neuronal cultures. *Human and Experimental Toxicology*, **16**, 389. (Austrian Department of Health and Aging, 2002から引用)
- Bergamini, C.M. and Signorini, M. (1990) In vivo inactivation of transglutaminase during the acute acrylamide toxic syndrome in the rat. *Experientia*, **46**, 278-281. (IARC, 1994から引用)
- Bergmark, E., Calleman, C.J. and Costa, L.G. (1991) Formation of hemoglobin adducts of acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **111**, 352-363. (IARC, 1994から引用)
- Bergmark, E., Calleman, C., He, F. and Costa, L. (1993) Determination of haemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **120**, 45-54. (EU, 2000から引用)
- Bishop, J., Chapin, R., Fail, P., George, J., Grizzle, T., Sadler, B. and Heindel, J. (1991) Acrylamide induced dominant lethality in mice following low dose chronic administration in drinking water. *Environ. Mol. Mutagen.*, **17**, A25 11.
- Bridie, A.L., Winter, M. and Wolff, C.J.M. (1973) Determination of acute toxicity to fish of shell

¹⁾ データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2005 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- chemicals I. NTIS/OTS Order No. 0206200 Doc # 878210129. (EU, 2000から引用)
- Bridie, A.L., Wolff, C.J.M. and Winter, M. (1979) The acute toxicity of some peterochemicals to gold fish. *Water Res.*, **13**, 623-626. (EU, 2000から引用)
- Brown, L., Bancroft, K.C.C. and Rhead, M.M. (1980) Laboratory studies on the adsorption of acrylamide monomer by sludge, sediments, clays, peat and synthetic resins. *Water Res.*, **14**, 779-781. (EU, 2000から引用)
- Brown, L., Rhead, M.M. and Bancroft, K.C.C. (1982) Qualitative and quantitative studies on the in situ adsorption, degradation and toxicity of acrylamide by the spiking of the wastes of two sewage works and river. *Water Res.*, **16**, 579-591. (EU, 2000から引用)
- Bull, R., Robinson, M., Laurie, R., Stoner, G., Greisiger, E., Meier, J. and Stober, J. (1984a) Carcinogenic effects of acrylamide in SENCAR and A/J mice. *Cancer Res.*, **44**, 107-111.
- Bull, R.J., Robinson, M. and Stober, J.A. (1984b) Carcinogenic activity of acrylamide in the skin and lung of swiss-ICR mice. *Cancer Let.*, **24**, 209-212.
- Burek, J., Albee, R., Beyer, J., Bell, T., Carreon, R., Morden, D., Wade, C., Hermann, E. and Gorzinski, S. (1980) Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **4**, 157-182.
- Butterworth, B, Eldridge, S., Sprankle, C., Working, P., Bentley, K. and Hurtt, M. (1992) Tissuespecific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environ. Mol. Mutagen.*, **20**, 148-155. (EU, 2000から引用)
- Calleman, C., Bergmark, E. and Costa, L. (1990) Acrylamide is metabolised to glycidamide in the rat: evidence from haemoglobin adduct formation. *Chem. Res. Toxicol.*, **3**, 406-412. (EU, 2000から引用)
- Carrington, C.D., Lapadula, D.M., Dulak, L., Fridman, M. and Abou-Donia, M.B. (1991) In vivo binding of [¹⁴C]acrylamide to proteins in the mouse nervous system. *Neurochem. Int.*, **18**, 191-197. (IARC, 1994から引用)
- Cihak, R. and Vontorkova, M. (1988) Cytogenetic effects of acrylamide in the bone marrow of mice. *Mutat. Res.*, **209**, 91-94. (EU, 2000から引用)
- Collins, B.W, Howard, D.R. and Allen, J.W. (1981) Kinetochores-staining of spermatid micronuclei: studies of mice treated with X-radiation or acrylamide. *Mutat. Res.*, **281**, 287-294. (EU, 2000から引用)
- Collins, J., Swaen, G., Marsh, G., Utidjian, M., Carporossi, J. and Lucas, L. (1989) Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J. Occup. Med.*, **31**, 614-617. (EU, 2000から引用)
- Conway, E.J., Petersen, R.J., Collingswrth, R.F., Graca, J.G. and Carter, J.W. (1979) Assessment of the need for and character of limitations on acrylamid and its compounds, Washington DC, US Environmental Protection Agency (Report Prepared for the Office of Pesticides and Toxic Substances, Contract No. 68-10-4308). (IPCS 1985から引用)
- Davenport, J., Farrell, D. and Sumi, M. (1976) 'Giant axonal neuropathy' caused by industrial chemicals. *Neurol.*, **26**, 919-923.
- Dearfield, K.L., Douglas, G.R., Ehing, U.H., Moore, M.M., Sega, G.A., and Brusick, D.J. (1995)

- Acrylamide: a review of its genotoxicity and an assessment of heritable genetic risk. *Mutat. Res.*, **330**, 71-99.
- Dixit, R., Seth, P. and Mukhtar, H. (1982) Metabolism of acrylamide into urinary mercapturic acid and cysteine conjugates in rats. *Drug. Metab. Disp.*, **10**, 196-197. (EU, 2000から引用)
- Donovan, J. and Pearson, T. (1987) Ingestion of acrylamide with severe encephalopathy, neurotoxicity and hepatotoxicity. *Vet. Human Toxicol.*, **29**, A22-462. (EU, 2000から引用)
- Drees, D., Crago, F., Hopper, C. and Smith, J. (1976) Subchronic percutaneous toxicity of acrylamide and methacrylamide in the new-born rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **37**, A234-190.
- Edwards, P.M. (1975) Neurotoxicity of acrylamide and its analogues and effects of these analogues and other agents on acrylamide neuropathy. *British J. Med.*, **32**, 31-38. (EU, 2000から引用)
- Edwards, P. (1976) The insensitivity of the developing rat foetus to the toxic effects of acrylamide. *Chem. Biol. Interac.*, **12**, 13-18.
- EG & G Bionomics (1986). Acute toxicity of acrylamide to mysid shrimp (*Mysidopsis bahia*). Report No. BP-83-5-58-R.
- Ehling, U. and Neuhauser-Klaus, A. (1992) Re-evaluation of the induction of specific-locus mutations in spermatogonia of the mouse by acrylamide. *Mutat. Res.*, **283**(3), 185-191. (EU, 2000から引用)
- Eskin, T., Lapham, L., Maurissen, J. and Merigan, W. (1985) Acrylamide effects on the Macaque visual system. II. Retinogeniculate morphology. *Inv. Ophthalm. Vis. Sci.*, **26**, 317-329.
- EU, European Union (2000) European Union Risk Assessment Report, Acrylamide. ECB, European Chemical Bureau.
- Field, E., Price, C., Sleet, R., Marr, M., Schwetz, B. and Morrissey, R. (1990) Developmental toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **14**, 502-512.
- Friedman, M., Dulak, L. and Stedham, M. (1995) A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **27**, 95-105.
- Fujiki, M., Asada, J. and Shimizu, T. (1982) Studies on analytical method of acrylamid monomer and accumulation into fish. NTIS/AD P004 743. (EU, 2000 から引用)
- Fullerton, P. and Barnes, J. (1966) Peripheral neuropathy in rats produced by acrylamide. *Brit. J. Ind. Med.*, **23**, 210-221. (EU, 2000から引用)
- Gilbert, S. and Maurissen, J. (1982) Assessment of the effects of acrylamide, methylmercury, and 2,5-hexanedione on motor functions in mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, **10**, 31-41.
- Godek, E., Naismith, R. and Matthews, R. (1982). CHO/HGPRT Mammalian cell forward gene mutation assay. *Pharmakon Res. Int.*, USA. Report no. PH 314-AC-001-82. (EU, 2000から引用)
- Godek, E., Naismith, R. and Matthews, R. (1984) CHO/HGPRT Mammalian cell forward gene mutation assay. *Pharmakon Res. Int.* Report no. PH 314-AC-001-84. (EU, 2000から引用)
- Gutierrez-Espeleta, G., Hughes, L., Pierorsch, W., Shelby, M. and Generoso, W. (1992) Acrylamide: dermal exposure produces genetic damage in male mouse germ cells. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **18**, 189-192. (EU, 2000から引用)

- Hagmer, L., Tornqvist, M., Malmberg, B., Engqvist, K., Rosen, I., Aprea, P., Eriksson, A. and Nodander, C. (1998) Follow-up examination of tunnel workers 6 months after exposure to acrylamide. Report 12.02.1998. Clinic for Occupational and Environmental Medicine, Lund University hospital, 221 85 Lund, Sweden. (Austrian Department of Health and Aging, 2002 から引用)
- Hashimoto, K., Sakamoto, J. and Tani, H. (1981) Neurotoxicity of acrylamide and related compounds and their effects on male gonads in mice. *Arch. Toxicol.*, **47**, 179-189.
- Hashimoto, K. and Tani, H. (1987) Mutagenicity of acrylamide and its analogues in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **158**, 129-133. (Dearfield et al., 1995 から引用)
- He, F., Zhang, S., Wang, H., Li, G., Zhang, Z., Li, F., Dong, X. and Hu, F. (1989) Neurological and electroneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **15**, 125-129.
- Hersch, M., McLeod, J., Satchell, P., Early, R. and Sullivan, C. (1989) Breathing pattern, lung inflation reflex and airway tone in acrylamide neuropathy. *Resp. Physiol.*, **76**, 257-276.
- Hoorn, A., Custer, L., Myhr, B., Brusick, D., Gossen, J. and Vijg, J. (1993) Detection of chemical mutagens using MutaMouse: a transgenic mouse model. *Mutagenesis*, **8**, 7-10. (EU, 2000 から引用)
- Howland, R.D., Vyas, I.L. and Lowndes, H.E. (1980a) The etiology of acrylamide neuropathy: possible involvement of neuron specific enolase. *Mutat. Res.*, **190**, 529-535. (IARC, 1994 から引用)
- Howland, R.D., Vyas, I.L., Lowndes, H.E. and Argentieri, T.M. (1980b) The etiology of toxic peripheral neuropathies: in vitro effects of acrylamide and 2,5-hexanedione on brain enolase and other glycolytic enzymes. *Mutat. Res.*, **202**, 131-142. (IARC, 1994 から引用)
- Hughes, E., Newton, D., Harling, R. and Begg, S. (1994) Validation of a neurotoxicity screen with reference to motor and locomotor functions. Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, Cambs, England. (EU, 2000 から引用)
- Husain, R., Dixit, R., Das, M. and Seth, P. (1987) Neurotoxicity of acrylamide in developing rat brain: changes in the levels of brain biogenic amines and activities of monoamine oxidase. *Ind. Health*, **25**, 19-28. (EU, 2000 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1994) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **60**, 38-433.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS (1985) Environmental Health Criteria, **49**, Acrylamide, International Programme on Chemical Safety, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Johnson, K., Gorzinski, S., Bodner, K. and Campbell, R. (1984). Acrylamide: a two-year drinking water chronic toxicity-oncogenicity study in Fischer 344 rats. Dow Chemical USA, Midland,

- Michigan 48640, USA. (EU, 2000から引用)
- Johnson, K., Gorzinski, S., Bodner, K., Campbell, R., Wolf, C., Friedman, M. and Mast, R. (1986) Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **85**, 154-168.
- Keeler, P., Betso, J. and Yakel, H. (1975). Acute toxicological properties and industrial handling hazards of a 50.7% aqueous solution of acrylamide. Dow Chemical USA, Midland, Michigan 48640, USA. (EU, 2000から引用)
- Kligerman, A., Atwater, M., Bryant, M. et al. (1991) Cytogenic studies of ethyl acrylate using C57CL/6 mice. *Mutagenesis*, **6**, 137-141. (Austrian Department of Health and Aging , 2002から引用)
- Klump, J.V., Remsen, C.L. and Turnquist, K.A. (1986) Biodegradation of acrylamide in natural systems. Report for American Cyanamid Inc. (EU, 2000から引用)
- Knaap, A., Kramers, P., Voogd, C., Bergkamp, W., Groot, M., Langebroek, P., Mout, H., van der Stel, J. and Verharen, H. (1988) Mutagenic activity of acrylamide in eukaryotic systems but not in bacteria. *Mutagenesis*, **3**, 263-268.
- Krautter, G.R., Mast, R.W., Alexander, H.C., Wolf, C.H., Friedman, M.A., Koschier, F.J., Thompson, C.M. (1986) Acute aquatic toxicity tests with acrylamide monomer and macroinvertebrates and fish. *Environ. Toxicol. Chem.*, **5**, 373-377.
- Lahdetie, J., Suutari, A. and Sjoblom, T. (1994) The spermatid micronucleus test with the dissection technique detects the germ cell mutagenicity of acrylamide in rat meiotic cells. *Mutat. Res.*, **309**, 255-262. (EU, 2000から引用)
- Lande, S.S., Bosch, S.J. and Howard P.H. (1979) Degradation and leaching of acrylamide in soil. *J Environ. Mental Quality*, **8**, 133-137.(EU, 2000から引用)
- Lapadula, _D.M., Bowe, M., Carrington, C.D., Dulak, L., Friedman, M. Abou-Donia, M.B. (1989) In vitro binding of [¹⁴C]acrylamide to neurofilament and microtubule proteins of ats. *Brain Res.*, **481**, 157-161.
- Marlowe, C., Clark, M., Mast, R., Friedman, M. and Waddell, W. (1986) The distribution of [¹⁴C]acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by whole-body autoradiography. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **86**, 457-465. (EU, 2000から引用)
- Marsh G.M., Lucas, L.J., Youk, a.O., and Schall, L.C. (1999) Mortality patterns among workers exposed to acrylamide 1994 follow up. *Occuo. Environ. Med.*, **56**, 181-190. (Austrian Department of Health and Aging , 2002から引用)
- Matsuoka, M., Igisu, H., Lin, J. and Inoue, N. (1990) Effects of acrylamide and N,N'-methylene-bis-acrylamide on creatine kinase activity. *Brain Res.*, **507**, 351-353. (IARC, 1994から引用)
- Maurissen, J., Weiss, B. and Cox, C. (1990) Vibration sensitivity recovery after a second course of acrylamide intoxication. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **15**, 93-98.
- Maurissen, J., Weiss, B. and Davis, H. (1983) Somatosensory thresholds in monkeys exposed to acrylamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **71**, 266-279.
- McCollister, D., Oyen, F. and Rowe, V. (1964) Toxicology of acrylamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **6**,

172-181.

- Mercier, O. (1997a) Acrylamide – Primary cutaneous irritation and corrosivity test in the rabbit. Report No. 59996. Chrisalis Preclinical Services, Les Oncins, 69593 L'Arbresle, France. (EU, 2000から引用)
- Mercier, O. (1997b) Acrylamide (aqueous solution at 50%)– Primary cutaneous irritation and corrosivity test in the rabbit. Report No. 59996. Chrisalis Preclinical Services, Les Oncins, 69593 L'Arbresle, France. (EU, 2000から引用)
- Mercier, O. (1997c) Acrylamide – Ocular irritation and reversibility test in the rabbit. Report No.60096. chrysalis Preclinical Services, Les Oncins, 69593 L'Arbresle, France. (EU, 2000から引用)
- Mercier, O. (1997d) Acrylamide (aqueous solution at 50%)— Ocular irritation and reversibility test in the rabbit. Report No.60096. chrysalis Preclinical Services, Les Oncins, 69593 L'Arbresle, France. (EU, 2000から引用)
- Merigan, W., Barkdoll, E. and Maurissen, J. (1982) Acrylamide-induced visual impairment in primates. *Toxicol Appl. Pharmacol.*, **62**, 342-345.
- Merigan, W., Barkdoll, E., Maurissen, J., Eskin, T. and Lapham, L. (1985) Acrylamide effects on the Macaque visual system. *\$. psychophysics and electrophysiology. Inv. Ophth. Vis. Sci.*, **26**, 309-316.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miller, M., Carter, D. and Sipes, I. (1982) Pharmacokinetics of acrylamide in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **63**, 36-44. (EU, 2000から引用)
- Miller, M. and McQueen, C. (1986) The effect of acrylamide on hepatocellular DNA repair. *Environ. Mutag.*, **8**, 99-108.
- Moore, M., Amtower, A., Doerr, C., Brock, C. and Dearfield, K. (1987) Mutagenicity and clastogenicity of acrylamide in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mutagen.*, **9**, 261-267.
- Murti, J., Schimenti, K. and Schimenti, J. (1994) A recombination-based transgenic mouse system for genotoxicity testing. *Mutat. Res.*, **307**, 583-595. (EU, 2000から引用)
- Myhr, B. (1991) Validation studies with MutaMouse: a transgenic mouse model for detecting mutations in vivo. *Environ. Mol. Mutag.*, **18**, 308-315. (EU, 2000から引用)
- Naismith, R. and Matthews, R. (1982) Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Parmakon Res. Int.*, Report no. PH 311-AC-001-82. (EU, 2000から引用)
- Neuhauser-Klaus, A. and Schmahl, W. (1989) Mutagenic and teratogenic effects of acrylamide in the mammalian spot test. *Mutat. Res.*, **226**, 157-162. (EU, 2000から引用)
- Newton, D., Hughes, E., Harling, R., Gopinath, C. and Begg, S. (1992) A neurotoxicity screen in rats following treatment with acrylamide, carbaryl or p,p'-DDT. Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, Cambs, England. (EU, 2000から引用)
- NFA (2002) National Food Administration, Acrylamide in food (Summary-Acrylamide in Heat-processed Food)
(http://www.slv.se/templates/SLV_DocumentList.aspx?id=4529 から引用)

- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nordander, C., Tornqvist, M., Malmberg, B., Kautiane, A., Aprea, P., Magnusson, A.L., Eriksson, A. and Hagmer, L. (1998)[Results of health checks on tunnel workers exposed to Rhoca Gilwork-related symptoms, haemoglobin adducts of acylamide and the effect on vibration thresholds]. Report 05.02.1998. Clinic for Occupational and Environmental Medicine, Lund University Hospital, 221 85 Lund, Sweden. (Austrian Department of Health and Aging , 2002 から引用)
- Pacchierotti, F., Tiveron, C.D., Archivio, M., Bassani, B., Cordelli, E., Leter, G. and Spano, M. (1994) Acrylamide-induced chromosomal damage in male mouse germ cells detected by cytogenetic analysis of one-cell zygotes. *Mutat. Res.*, **309**, 273-284. (EU, 2000から引用)
- Petersen, D.W., Kleinow, K.M. and Kraska R.C., (1985) Uptake, disposition and elimination of acrylamide in rainbow trout. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **80**, 58-65. (EU, 2000 から引用)
- Post, E. and McLeod, J. (1977) Acrylamide autonomic neuropathy in the cat. *Neurophysiological and histological studies. J. Neurol. Sci.*, **33**, 353-374.
- Ramsey, J., Young, J. and Gorzinski, S. (1984) Acrylamide: toxicodynamics in rats. Dow Chemical USA, Midland, Michigan 48640, USA. (EU, 2000から引用)
- Russell, L., Hunsicker, P., Cacheiro, N. and Generoso, W. (1991) Induction of specific-locus mutations in male germ cells of the mouse by acrylamide monomer. *Mutat. Res.*, **262**, 101-107. (EU, 2000から引用)
- Russo, A., Gabbani, G. and Simoncini, B. (1994) Weak genotoxicity of acrylamide on premeiotic and somatic cells of the mouse. *Mutat. Res.*, **309**, 263-272. (EU, 2000から引用)
- Sakamoto, J. and Hashimoto, K. (1986) Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice - effects on fertility and sperm morphology. *Arch. Toxicol.*, **59**, 201-205.
- Satchell, P. and McLeod, J. (1981) Megaoesophagus due to acrylamide neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, **48**, 906-913. (EU, 2000から引用)
- Schulze, G. and Boysen, B. (1991) A neurotoxicity screening battery for use in safety evaluation: effects of acrylamide and 3',3'-iminodipropionitrile. *Fundam. Appl. Tox.*, **16**, 602-615.
- Sega G., Alcota, R., Tancongo, C., Brimer, P. (1989) Acrylamide binding to the DNA and protamine of spermiogenic stages in the mouse and its relationship to genetic damage, *Mutat. Res.*, **216**, 221-230.
- Sega, G. and Generoso, W. (1990) Measurement of DNA breakage in specific germ-cell stages of male mice exposed to acrylamide, using an alkaline-elution procedure. *Mutat. Res.*, **242**, 79-87.
- Sega, G., Generoso, W. and Brimer, P. (1990) Acrylamide exposure induces a delayed unscheduled DNA synthesis in germ cells of male mice that is correlated with the temporal pattern of adduct formation in testis DNA. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16**, 137-142.
- Segerback, D., Faustman, E., Costa, L., and Calleman, C.J. (1995) Formation of

- N-7-(2-carbamonyl-2-hydroxyethyl)guanine in DNA of the mouse and th rat following intraperitoneal administration of [14C] acrylamide. *Carcinogenesis*, **16**, 1161-1165. (EU, 2000から引用)
- SEPC (1997) Inhibition test (72 hours) in freshwater unicellular algae *Selenastrum capricornutum*. Company report G104. (EU, 2000から引用)
- Shanker, R. and Seth, P.K. (1986). Toxic effects of acrylamide in a freshwater fish, *Heteropneustes fossilis*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **37**, 274-280. (EU, 2000から引用)
- Shelby, M., Cain, K., Cornett, C. and Generoso, W. (1987) Acrylamide: induction of heritable translocations in male mice. *Environ. Mutagen.*, **9**, 363-368. (EU, 2000から引用)
- Shiraishi, Y. (1978) Chromosome aberrations induced by monomeric acrylamide in bone marrow and germ cells of mice. *Mutat. Res.*, **57**, 313-324.
- Sickles, D., Welter, D. and Friedman, M. (1995) Acrylamide arrests mitosis and prevents chromosome migration in the absence of changes in spindle microtubules. *J. Toxicol. Environ. Health*, **44**, 73-86. (EU, 2000から引用)
- Smith, M., Zenick, H., Preston, R., George, E. and Long, E. (1986) Dominant lethal effects of subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat. *Mutat. Res.*, **173**, 273-277.
- Sobel, W., Bond, G., Parsons, T. and Brenner, F. (1986) Acrylamide cohort mortality study. *Brit. J. Ind. Med.*, **43**, 785-788.
- Solomon, J., Fedyk, J., Mukai, F. and Segal, A. (1985) Direct alkylation of 2'-deoxynucleosides and DNA following in vitro reaction with acrylamide. *Cancer Res.*, **45**, 3465-3470.
- Sorg, R., Naismith, R. and Matthews, R. (1982a) In vitro sister chromatid exchange in Chinese Hamster Ovary cells. *Pharmakon Res. Int., USA*. Report no. PH 319-AC-001-82. (Austrian Department of Health and Aging , 2002から引用)
- Sorg, R., Naismith, R. and Matthews, R. (1982b) Genetic toxicity micronucleus test (MNT). *Pharmakon Res. Int., USA*. Report no. PH 309A-AC-001-82. (EU, 2000から引用)
- Spingborn Bionomics (1985). Toxicity test report - Chronic toxicity of acrylamide monomer to mysid. NTIS/OTS Order No. 0510508. Doc # 40-8631565.
- Spraggs, L.D., Gehr, R. and Hadjinicolaou, J. (1982). Polyelectrolyte toxicity tests by fish avoidance studies. *Water Sci. Technol.*, **14**, 1564-1567. (EU, 2000から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HydroWin Estimation Software, ver. 1.67, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.
(<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)

- Starostina, N.G., Lusta, K.A. and Fikhte, B.A. (1983) Morphological and physiological changes in bacterial cells treated with acrylamide. *European J. Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **18**, 264-270. (EU, 2000から引用)
- Stockhausen GmbH (1995) Skin sensitisation of acrylamide (50%) on guinea pigs. *Chemische Fabrik Stockhausen GmbH, D-47705 Krefeld, Germany. Final Report no. 138/95.* (EU, 2000から引用)
- Sublet, V., Zenick, H. and Smith, M. (1989) Factors associated with reduced fertility and implantation rates in females mated to acrylamide-treated males. *Toxicology*, **55**, 53-67.
- Summer, S.C.J., Asgharian, B., Williams, C.C. and Fennell, T.R. (2000) Acrylamide: metabolism, distribution, and hemoglobin adducts in male F344 rats and B6C3F1 mice following inhalation exposure and distribution and haemoglobin adducts following dermal application to F344 rats. Research Triangle Park, NC, CIIT, Centers for Health Research (Sponsored by Polyelectrolyte Producers group). (Austrian Department of Health and Aging, 2002から引用)
- Sumner, S., MacNeela, J. and Fennell, T. (1992) Characterisation and quantitation of urinary metabolites of [1,2,3-¹³C]acrylamide in rats and mice using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem. Res. Toxicol.*, **5**, 81-89. (EU, 2000から引用)
- Tanii, H. and Hashimoto, K. (1983) Neurotoxicity of acrylamide and related compounds in rats: effects on rotarod performance, morphology of nerves and neurotubulin. *Arch. Toxicol.*, **54**, 203-213.
- Tilson, H. and Cabe, P. (1979) The effects of acrylamide given acutely or in repeated doses on fore and hindlimb function in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **47**, 253-260.
- Tilson, H., Cabe, P. and Spencer, P. (1979) Acrylamide neurotoxicity in rats: a correlated neurobehavioural and pathological study. *Neurotoxicology*, **1**, 89-104.
- Tooby, T.E., Husey, P.A. and Alabaster, J. S. (1975). The acute toxicity of 102 pesticides and miscellaneous substances to fish. *Chemistry and Industry*, 523-526.
- Tsuda, H., Shimizu, C., Taketomi, M., Hasegawa, M., Hamada, A., Kawata, K. and Inui, N. (1993) Acrylamide: induction of DNA damage, chromosome aberrations and cell transformation without gene mutations. *Mutagenesis*, **8**, 23-29. (EU, 2000から引用)
- Tyl, R. (1987) Combined two-generation reproduction study and dominant lethal assay in Fischer 344 rats administered acrylamide in drinking water. Union Carbide Report no. 4-551, Bushy Run Research Center, Export, Pennsylvania 15632, USA.
- Tyl, R. (1998a) Modified dominant lethal evaluation of acrylamide monomer administered by gavage to male Long-Evans rats RTI Project No. 605-6821-200, Research Triangle Park, North Carolina 27709-2194 USA. (EU, 2000から引用)
- Tyl, R. (1998b) Effects of administration of acrylamide monomer by gavage to maternal Wistar rats during lactation on dams and offspring RTI Project No.604-6821-100, Research Triangle Park, North Carolina 27709-2194, USA. (EU, 2000から引用)
- United States Testing Company Inc. (1990). Aquatic toxicity tests versus *Oncorhynchus mikiss*. Test Report 063102-4. (EU, 2000から引用)
- United States Testing Company Inc., (1991) Modified OECD test for readily biodegradability. test

- report. 063102-4.(EU, 2000から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine.(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>から引用).
- U.S. Food and Drug Administration (2005) FDA Assesses New Report on Acrylamide (<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01161.html> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD.(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP (1993). Final report on the reproductive toxicity of acrylamide in CD-1 Swiss mice.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Valdivia, R., Lafuente, N. and Katoh, M. (1989) Acrylamide induced chromosome-type aberrations in spermiogenic stages evaluated in the first cleavage metaphases in the mouse. *Environ. Mol. Mutagen*, **14**(Suppl), 205. (Austrian Department of Health and Aging , 2002から引用)
- Vanhorick, M. and Moens, W. (1983) Carcinogen-mediated induction of SV40 DNA amplification is enhanced by acrylamide in Chinese Hamster CO60 cells. *Carcinogenesis*, **4**, 1459-1463. (EU, 2000から引用)
- Vasavada, H. and Padayatty, J. (1981) Rapid transfection assay for screening mutagens and carcinogens. *Mutat. Res.*, **91**, 9-14. (EU, 2000から引用)
- Voogd, C., van der Stel, J.J. and Jacobs, J.J.J.A.A. (1981) The mutagenic action of aliphatic epoxides, *Mutat. Res.*, **89**, 269-282. (Dearfield et al., 1995から引用)
- WHO (2002) World Health Organization Food Safety, Acrylamide (<http://who.int/foodsafety/chem/chemicals/acrylamide/en/>から引用)
- Wise, L., Gordon, L., Soper, K., Duchai, D. and Morrissey, R. (1995) Developmental neurotoxicity evaluation of acrylamide in Sprague-Dawley rats. *Neurotox. Teratol.*, **17**, 189-198.
- Woodiwiss, F.S. and Fretwell, G. (1974). The toxicities of sewage effluents, industrial discharges and some chemical substances to brown trout (*Salmo trutta*) in the trent river authority area. *Water Pollution Control*, 396-405. (EU, 2000から引用)
- Xiao, Y. and Tates, A. (1994) Increased frequencies of micronuclei in early spermatids of rats following exposure of young primary spermatocytes to acrylamide. *Mutat. Res.*, **309**, 245-254.
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., and Speck, W. (1987) Salmonella mutagenicity tests. III. Results from the testing of 255 chemicals, *Environ. Mutagen.*, **9** (Suppl. 9), 1-110. (Dearfield et al., 1995から引用)
- Zenick, H., Hope, E. and Smith, M. (1986) Reproductive toxicity associated with acrylamide in male and female rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, **17**, 457-472. (EU, 2000から引用)
- 化学工業日報社 (2004) 化学工業年鑑
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京.(http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm,

http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

川村和明 (2003) 高分子凝集剤の開発と今後の展望, 雑誌「高分子」, 高分子学会 51 巻 7 月号
経済産業省, 環境省 (2005a) 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) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出
外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 15 年度)
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm に記
載あり).

経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutuda
ta.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり).

シーエムシー出版 (2003) 2004 年版 ファインケミカル年鑑, pp212-213

製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/
平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/
平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1975) 通商産業省公報 (1975年8月27日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情
報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

内閣府 食品安全委員会 (2005) 加工食品中のアクリルアミドについて
(<http://www.fsc.go.jp/sonota/acrylamide-food170620.pdf>)

日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施
について - 2004 年度化学物質排出量調査結果 - (2003 年度実績).

日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産衛誌, **47**, 150-177.

森本昌宏、森彬、中村周三、深町和美、高尾真一、森田邦正、永淵義孝、森本弘樹、江崎義憲、
岸川昭夫、田上四郎、木藤壽正、高橋克巳、猿田南海雄、松尾和彦 (1975) 福岡県に
おけるアクリルアミド混入井戸水に起因する中毒患者の発生. 用水と廃水, **17**, 51-62.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	三浦 千明 林 浩次
6. 生態影響評価	石井 聡子 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	石井 聡子

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響（6章）

安野 正之 滋賀県立大学環境科学部

ヒト健康への影響（7章）

中江 大 財団法人佐々木研究所病理部

改訂記録

- 2003年 3月 初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成
- 2004年 7月 初期リスク評価指針 ver.1.0^{注)} に基づく 4章の改訂、及びデータの更新
- 2004年 10月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会
第20回安全評価管理小委員会審議了承
- 2006年 4月 Ver.1.1 初期リスク評価指針 ver. 2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加
(経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会に報告)

^{注)} 「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、ver.1.0とした。