



府食第1172号

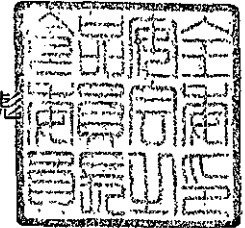
平成19年11月29日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成16年11月26日付け厚生労働省発食安第1126002号をもって貴省から当委員会に意見を求められた加工デンプン（アセチル化アジピン酸架橋デンプン、アセチル化リン酸架橋デンプン、アセチル化酸化デンプン、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、酢酸デンプン、酸化デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン、リン酸化デンプン及びリン酸架橋デンプンに限る。）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

評価の対象となった11種類の加工デンプンが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、一日摂取許容量を特定する必要はない。

添加物評価書

加工デンプン

アセチル化アジピン酸架橋デンプン、アセチル化リン酸架橋デンプン、アセチル化酸化デンプン、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、酢酸デンプン、酸化デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン、リン酸化デンプン及びリン酸架橋デンプンに限る。

2007年11月

食品安全委員会

目次

| | |
|---|----|
| ○審議の経緯..... | 2 |
| ○食品安全委員会委員名簿..... | 2 |
| ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿..... | 2 |
| ○要約..... | 3 |
| I. はじめに..... | 4 |
| II. 背景等..... | 4 |
| III. 添加物指定の概要..... | 5 |
| IV. 名称等..... | 5 |
| V. 安全性..... | 8 |
| 1. 体内動態..... | 8 |
| 2. 毒性..... | 10 |
| (1) 反復投与毒性(短期毒性)..... | 10 |
| (2) 反復投与毒性(長期毒性)..... | 14 |
| (3) 大量反復投与による腎変化についての検討..... | 16 |
| (4) 発がん性..... | 17 |
| (5) 生殖発生毒性..... | 19 |
| (6) 遺伝毒性..... | 21 |
| (7) ヒトにおける知見..... | 22 |
| VI. 国際機関等における評価..... | 22 |
| 1. JECFA における評価..... | 22 |
| 2. 米国食品医薬品庁(FDA)における評価..... | 24 |
| 3. 欧州食品科学委員会(SCF)における評価..... | 24 |
| 4. 国際がん研究機関(IARC)における評価..... | 25 |
| VII. 一日摂取量の推計等..... | 25 |
| VIII. 食品健康影響評価..... | 26 |
| 表1 アセチル化アジピン酸架橋デンブン 安全性試験結果..... | 28 |
| 表2 アセチル化リン酸架橋デンブン 安全性試験結果..... | 30 |
| 表3 アセチル化酸化デンブン 安全性試験結果..... | 32 |
| 表4 オクテニルコハク酸デンブンプナトリウム(OS) 安全性試験結果..... | 33 |
| 表5 酢酸デンブン 安全性試験結果..... | 34 |
| 表6 酸化デンブン 安全性試験結果..... | 36 |
| 表7 ヒドロキシプロピルデンブン 安全性試験結果..... | 37 |
| 表8 ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブン 安全性試験結果..... | 38 |
| 表9 リン酸モノエステル化リン酸架橋デンブン 安全性試験結果..... | 39 |
| 表10 リン酸化デンブン 安全性試験結果..... | 41 |
| 表11 リン酸架橋デンブン 安全性試験結果..... | 42 |
| <参照>..... | 43 |

〈審議の経緯〉

| | |
|--------------------|---|
| 2004年11月26日 | 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受 |
| 2004年12月2日 | 第72回食品安全委員会(要請事項説明) |
| 2005年3月23日 | 第19回添加物専門調査会 |
| 2005年5月17日 | 第21回添加物専門調査会 |
| 2007年8月27日 | 第47回添加物専門調査会 |
| 2007年9月28日 | 第48回添加物専門調査会 |
| 2007年10月11日 | 第210回食品安全委員会(報告) |
| 2007年10月11日から11月9日 | 国民からの意見・情報の募集 |
| 2007年11月28日 | 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2007年11月29日 | 第217回食品安全委員会(報告) |
| | (同日付け厚生労働大臣に通知) |

〈食品安全委員会委員〉

| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2006年12月21日から) |
|----------------|-----------------|-----------------|
| 寺田 雅昭 (委員長) | 寺田 雅昭 (委員長) | 見上 彪 (委員長) |
| 寺尾 允男 (委員長代理) | 見上 彪 (委員長代理) | 小泉 直子 (委員長代理*) |
| 小泉 直子 | 小泉 直子 | 長尾 拓 |
| 坂本 元子 | 長尾 拓 | 野村 一正 |
| 中村 靖彦 | 野村 一正 | 畑江 敬子 |
| 本間 清一 | 畑江 敬子 | 廣瀬 雅雄** |
| 見上 彪 | 本間 清一 | 本間 清一 |

*平成19年2月1日から

**平成19年4月1日から

〈食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〉

| (2005年9月30日まで) | (2007年9月30日まで) | (2007年10月1日から) |
|----------------|----------------|----------------|
| 福島 昭治 (座長) | 福島 昭治 (座長) | 石塚 真由美 |
| 山添 康 (座長代理) | 山添 康 (座長代理) | 井上 和秀 |
| 井上 和秀 | 石塚 真由美 | 今井田 克己 |
| 今井田 克己 | 井上 和秀 | 梅村 隆志 |
| 江馬 眞 | 今井田 克己 | 江馬 眞 |
| 大野 泰雄 | 江馬 眞 | 久保田 紀久枝 |
| 西川 秋佳 | 大野 泰雄 | 頭金 正博 |
| 林 眞 | 久保田 紀久枝 | 中江 大 |
| 三森 国敏 | 中島 恵美 | 中島 恵美 |
| 吉池 信男 | 西川 秋佳 | 林 眞 |
| | 林 眞 | 福島 昭治 |
| | 三森 国敏 | 三森 国敏 |
| | 吉池 信男 | 山添 康 |
| | | 吉池 信男 |

〈参考人〉

梅村 隆志

要 約

増粘剤、安定剤、乳化剤等として使用される添加物「アセチル化アジピン酸架橋デンプン」、「アセチル化リン酸架橋デンプン」、「アセチル化酸化デンプン」、「オクテニルコハク酸デンプンナトリウム」、「酢酸デンプン」、「酸化デンプン」、「ヒドロキシプロピルデンプン」、「ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン」、「リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン」、「リン酸化デンプン」及び「リン酸架橋デンプン」(CAS 番号：68130-14-3、なし (INS 番号：1414)、68187-08-6、なし (INS 番号：1450)、9045-28-7、なし (INS 番号：1404)、68130-14-3、53124-00-8、なし (INS 番号：1413)、なし (INS 番号：1410)、なし (INS 番号：1412)) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等である。

今回評価の対象となった11種類の加工デンプンについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、それぞれの化学構造の類似性及び認められている毒性影響から総合的に判断し、これらをグループとして評価することは可能と判断した。

加工デンプンの試験成績を評価した結果、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられる。また、反復投与毒性試験では、高用量投与群で、主に盲腸や腎臓に変化が認められているが、これらの変化は通常の未加工のデンプンでも発生するラットに特異的な所見であり、ヒトの安全性に対する懸念はほとんどないと考えられた。

今回評価の対象となった11種類の加工デンプンについては、わが国においても、食品として長い食経験があり、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。また、評価に際しては、国際機関、米国及びEUにおける評価結果を参照した。

以上から、今回評価の対象となった11種類の加工デンプンが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、一日摂取許容量 (ADI) を特定する必要はないと評価した。

但し、リスク管理機関は今後、乳幼児向け食品における加工デンプンの使用についてモニタリングを実施することを検討するべきである。また、プロピレンオキシドが残留する可能性のある加工デンプンについては、技術的に可能なレベルでプロピレンオキシドの低減化を図るよう留意するべきである。

I. はじめに

加工デンプン（Modified Starch）は、デンプンを工業的に利用する際に、本来の物理化学的性状のうち高粘性や冷却するとゲル化するという欠点を克服するために、物理的、酵素的又は化学的に加工を加えたものをいう。

このうち、通常の調理過程にありうる加工法（加熱処理等）である物理的加工を行ったもの及びアミラーゼ等の酵素による加工を行ったものについては、わが国及び欧州連合（EU）においては食品として、米国においては食品添加物として取り扱われている。

一方、各種化学物質を用いて化学的加工を行ったものは、デンプンの糖（グルコース）の水酸基に種々の官能基を導入する等の分子構造の変化によって、それぞれ特性を付与したもので、食品用途としては糊料、乳化剤、増粘安定剤、その他食品の製造加工用剤として使用されており、米国及びEUにおいては食品添加物として取り扱われている。わが国においては、化学的加工を行ったもののうち「デンプングリコール酸ナトリウム」及び「デンプンリン酸エステルナトリウム」の2品目が昭和30年代に食品添加物として指定されており、その他の化学的加工を行ったものについては、昭和54年以降、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）において安全性評価の終了したものに限り、食品として取り扱われてきている¹⁾。これらの品目については、国際的な整合性を図るため、わが国においても食品添加物として指定することが必要とされている。

JECFAにおいては、加工デンプンであるアセチル化アジピン酸架橋デンプン、アセチル化リン酸架橋デンプン、アセチル化酸化デンプン、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、酢酸デンプン、酸化デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン、リン酸化デンプン及びリン酸架橋デンプンについて、1969年から2001年までに食品添加物としての安全性が評価されており、グループとして「ADIを特定しない（not specified）」としている²⁾⁻⁶⁾。

II. 背景等

厚生労働省は、2006年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物46品目については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。この方針に従い、加工デンプン^{※1}について評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、厚生

※1 アセチル化アジピン酸架橋デンプン、アセチル化リン酸架橋デンプン、アセチル化酸化デンプン、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、酢酸デンプン、酸化

労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである。（2004年11月26日、関係書類を接受）

Ⅲ. 添加物指定の概要

国際的な状況を踏まえ、加工デンプン^{※1}の使用基準及び成分規格について検討した上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

Ⅳ. 名称等⁷⁾⁻⁹⁾

加工デンプン^{※1}の処理方法、構造式、性状等を以下にまとめる。

1. アセチル化アジピン酸架橋デンプン

定義：デンプンを無水酢酸と無水アジピン酸でエステル化したもの。

英名：Acetylated Distarch Adipate

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n(C_6H_8O_2)_x(C_2H_3O)_y$

隣り合ったデンプン分子のうち、いくつかの水酸基がアジピン酸基で結合している。また、デンプン分子の水酸基のうち、いくつかはアセチル化されている。

CAS 番号：68130-14-3

性状等：糊化開始温度が低い、加熱時の膨潤が抑制される、離水等のデンプン老化が抑制される、耐せん断性、耐酸性など、酢酸デンプンと架橋デンプンの性質を併せ持つ。

2. アセチル化リン酸架橋デンプン

定義：デンプンをオキシ塩化リン又は三メタリン酸及び無水酢酸又は酢酸ビニルでエステル化したもの。

英名：Acetylated Distarch Phosphate

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n(PO_2)_x(C_2H_3O)_y$

オキシ塩化リン又は三メタリン酸を用いてデンプン分子間が架橋されている。また、他の水酸基がアセチル基でエステル化されている。

CAS 番号：なし（INS 番号：1414）

性状等：上記アセチル化アジピン酸架橋デンプンと同様。

3. アセチル化酸化デンプン

定義：デンプンを次亜塩素酸ナトリウムで処理（酸化）後、無水酢酸でエステル化したもの。

英名：Acetylated Oxidized Starch

デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン、リン酸化デンプン及びリン酸架橋デンプンに限る。

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n(CHO_2)_x(C_2H_3O)_y$

デンプン分子の水酸基のうち、いくつかがアセチル化されている。

CAS 番号：68187-08-6

性状等：糊化開始温度が低い、糊液の粘性が抑制される、透明性が高い、老化が抑制される、漂白性があるなど、酢酸デンプンと酸化デンプンの性質を併せ持つ。

4. オクテニルコハク酸デンプンナトリウム

定義：デンプンを無水オクテニルコハク酸でエステル化したもの。

英名：Starch Sodium Octenyl Succinate

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n[C(O)CH(CH_2COONa)CH_2CH:CH(CH_2)_4CH_3]_x$

CAS 番号：なし（INS 番号：1450）

性状等：糊化温度はやや低く、粘性は上昇し保存安定性も向上する。界面活性を持つデンプンとなり、乳化能を持つ。

5. 酢酸デンプン

定義：デンプンを無水酢酸又は酢酸ビニルでエステル化したもの。

英名：Starch Acetate

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n(C_2H_3O)_x$

CAS 番号：9045-28-7

性状等：グルコース 1 残基当たりの置換基の数（DS：置換度）が増すほど糊化温度が低下し、弾力が減少し、粘着性が強くなる。デンプンを含む食品の調理後の老化に対する安定性と透明性が増す。カルボキシメチルセルロースに比べ、耐塩性、耐酸性で劣る。

6. 酸化デンプン

定義：デンプンを次亜塩素酸ナトリウムで処理（酸化）したもの。

英名：Oxidized Starch

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n(CHO_2)_x$

CAS 番号：なし（INS 番号：1404）

性状等：糊化開始温度が低く、糊液の粘度安定性が高く、老化しにくい。透明性が増す。漂白効果により天然のデンプンより白いのが特徴である。

7. ヒドロキシプロピルデンプン

定義：デンプンをプロピレンオキシドでエーテル化したもの。

英名：Hydroxypropyl Starch

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n[CH_2CH(OH)CH_2]_x$

デンプン分子のうち、いくつかの水酸基がヒドロキシプロピル基でエーテル化されている。

CAS 番号：68130-14-3

性状等：親水性が増大するので、DS 0.1 で糊化温度は 10°C 程度低下する。水と加熱すると均一な糊液となる。糊液は冷却しても透明であり、冷蔵や、凍結融解に対して優れた安定性を持つ。電解性があるので耐塩性、耐酸性で劣る。

8. ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン

定義：デンプンをトリメタリン酸ナトリウム又はオキシ塩化リンでエステル化し、プロピレンオキシドでエーテル化したもの。

英名：Hydroxypropyl Distarch Phosphate

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n(C_3H_7O)_x(PO_2)_y$

CAS 番号：53124-00-8

性状等：親水性増大、糊化温度低下、糊液の膨潤抑制、粘性調節、冷却時、凍結・融解時及び加熱時の透明性・安定性など、ヒドロキシプロピルデンプンとリン酸架橋デンプンの性質を併せ持つ。

9. リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン

定義：リン酸化デンプンとリン酸架橋デンプンの製造法を組み合わせ製造したもの。

英名：Phosphated Distarch Phosphate

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n(PO_2)_x(PH_2O_3)_y$

CAS 番号：なし (INS 番号：1413)

性状等：透明で安定性の高い糊液を作る。凍結に対する安定性に優れる。電解性があるので耐塩性、耐酸性で劣る。

10. リン酸化デンプン

定義：デンプンをオルトリン酸、又はオルトリン酸カリウム、又はオルトリン酸ナトリウム、又はトリポリリン酸ナトリウムでエステル化したもの。

英名：Monostarch Phosphate

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n(PH_2O_3)_x$

CAS 番号：なし (INS 番号：1410)

性状等：DS が増えるにつれて糊化しやすくなり、DS 0.05 付近から冷水でも膨潤し、糊液は高粘性で透明であり、保水性が強く老化しにくいので耐冷凍性にも富んでいる。

11. リン酸架橋デンプン

定義：デンプンをトリメタリン酸ナトリウム又はオキシ塩化リンでエステル化したもの。

英名：Distarch Phosphate

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n(PO_2)_x$

CAS 番号：なし（INS 番号：1412）

性状等： 架橋によりデンプン粒の膨潤や糊化が抑制され、かく拌や酸による粘度低下に抵抗性を持つようになる。低架橋度では、デンプン粒の膨潤が適度に抑制されて粘度が上昇するが、高架橋度ではデンプン粒の膨潤が強く抑制されるので粘度は低下する。

V. 安全性

1. 体内動態

(1) アセチル化アジピン酸架橋デンプン

アセチル基は、パンクレアチンやアミログルコシダーゼで効率よく加水分解されるが、アジピン酸との結合部位は十分加水分解されない。一方、ラットでのデンプン¹⁴C標識アジペートの体内動態について調べた結果、¹⁴Cアジピン酸とデンプンの混合物投与に比し、デンプン¹⁴C標識アジペートでは¹⁴CO₂の排泄速度は遅かったが、投与後 23 時間までに投与放射能の 70.5%（アジピン酸では 99.3%）が呼気中に、24.5%（アジピン酸では検出されず）が糞中に、7.2%（アジピン酸では 5.8%）が尿中に排泄された^{3), 4), 10)}。

(2) アセチル化リン酸架橋デンプン

パンクレアチン及びブタ小腸粘膜酵素による加水分解率は、未加工デンプンと比較して、アセチル化度 1.6% の場合には 93%、また、アセチル化度 2.3% の場合には 31% であった³⁾。

(3) アセチル化酸化デンプン

本加工デンプンの消化酵素分解や体内動態に関する文献は見当たらないが、強酸処理すると徐々に加水分解され、グルコース、グルコン酸及び酢酸を生成する⁶⁾。

(4) オクテニルコハク酸デンプンナトリウム

本加工デンプンの消化酵素分解に関する文献は見当たらない。一般的に、多くの化合物のエステル結合部位は消化管のエステラーゼにより容易に分解されると考えられる。本加工デンプンを混餌投与したラットの体重増加率に関する報告では、未加工デンプンを投与したラットと差は認められていない⁴⁾。

¹⁴C標識オクテニルコハク酸ナトリウム塩をラットへ経口投与したところ、投与後 3 日間で、投与放射能の 80.9% が尿中へ、18.2% が糞中へ排泄された。投与後 24 時間の尿中代謝物の検索の結果、投与量の約 10% が未変化体であり、その他多くの酸化代謝物が同定された¹¹⁾。また、イヌを用いた同様の試験では、投与後 3~4 日間で、投与放射能の 63~76% が尿中へ、18~29% が糞中へ排泄され、投

与後 24 時間の尿中代謝物の検索の結果は、40～60%が未変化体であった¹²⁾。なお、ラット、イヌいずれにおいても、呼気中排泄は極めてわずかであった。

(5) 酢酸デンプン

*In vitro*において、生物化学的酸素要求量 (BOD) により算出される加水分解率、カビ、パンクレアチン及びブタ小腸粘膜酵素による加水分解率を調べた結果、未加工デンプンに比べ若干低かった³⁾。

(6) 酸化デンプン

消化酵素による加水分解率は、*in vitro*において、未加工デンプンに比べ若干低いとする報告もあるが、ラットに酸化小麦デンプンを 28 日間混餌投与した試験では、消化分解率に未加工デンプンとの差は認められていない。他方、ラットに酸化デンプン (カルボキシル基 0.57%、0.8%、0.9% 含有) を 10 日間混餌投与した結果、酸化度が増えるに従い消化分解率は低下した³⁾。

(7) ヒドロキシプロピルデンプン

¹⁴C 標識プロピレンオキシド処理により製造した加工デンプンを雄ラットに経口投与したところ、投与後 50 時間で放射能の 92% が糞中に、3.6% が尿中に排泄された。また、*in vitro*において、ヒドロキシプロピル基の低置換及び高置換デンプンは、程度の差はあるものの共に、未加工デンプンと同様に消化酵素により加水分解されることが示されている。一方、パンクレアチンによる消化分解率は、DS の増加に伴い減少した³⁾。

(8) ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン

本加工デンプンの体内動態に関する報告はみられないが、*in vitro*において、パンクレアチン、アミラーゼによる加水分解率は、デンプンの糊化条件 (時間、温度、pH) や糊化状態に依存するとされている³⁾。

(9) リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン

*In vitro*において、アミラーゼ、パンクレアチン及びブタ小腸粘膜酵素による加水分解率を調べた結果、未加工デンプンに比べ消化分解率は幾分低かった³⁾。

(10) リン酸化デンプン

小麦 α アミラーゼによる加水分解率は、未加工デンプンと大差ないことが示されている。また、³²P 標識リン酸化デンプンをラットに経口投与した結果、投与後 48 時間までの放射能の排泄量及び分布量は、オルトリン酸やピロリン酸と同様であった³⁾。

(11) リン酸架橋デンプン

トリメタホスフェート処理したリン酸架橋デンプンのアミラーゼによる加水

分解率は、未加工デンプンに比べ若干低かった。一方、オキシ塩化リン処理コーン及びじゃがいもリン酸架橋デンプンの消化酵素による加水分解様相は未加工デンプンのそれと類似していた。また、修飾度が高くなるにつれ体内への吸収は低下する。オキシ塩化リン処理した加工デンプンのアミログルコシダーゼによる加水分解率は96.4～98.3%であった。ラットでの経口投与時の³²P標識リン架橋デンプンの放射能の体内動態を調べた結果、大部分の放射能は、投与後24時間までに糞及び尿中に排泄された（主排泄経路は糞、尿は一部）^{3), 13)}。

2. 毒性

(1) 反復投与毒性（短期毒性）

①アセチル化アジピン酸架橋デンプン

ラット（各群雄15匹、雌10匹）にアセチル化率3.1%のアセチル化アジピン酸架橋デンプン（投与群：50%；25 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工デンプン（対照群：50%；25 g/kg体重/日^{※2}）を90日間混餌投与したところ、投与群の雌雄で盲腸の重量増加が、雄で体重増加率の減少が認められた。肝及び腎重量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査等において両群間に差がみられなかった^{3), 4)}。

②アセチル化リン酸架橋デンプン

シリアンゴールデンハムスター（各群雌雄各10匹）にアセチル化リン酸架橋デンプン（投与群：30%；45 g/kg体重/日^{※3}）又は未加工デンプン（対照群：30%；45 g/kg体重/日^{※3}）を30日間混餌投与したところ、投与群は対照群に比べ、1日あたりの体重増加率及び摂餌量が減少していたが、飼料効率については両群間に差はみられなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査には異常はなく、肝臓及び腎臓の病理組織学的検査においても投与による病変はみられなかった⁴⁾。

ラット（各群雌雄各10匹）に2種類のアセチル化リン酸架橋デンプン（無水酢酸、ビニル酢酸処理）（0%、25%、50%；0、12.5、25 g/kg体重/日^{※2}）を8週間混餌投与した。50%投与群に体重の軽度な減少傾向がみられたが、対照群との間に

※² JECFAで用いられている換算値を用いて摂取量を推定¹⁴⁾。

| 種 | 最終体重 (kg) | 摂餌量 (g/動物/日) | 摂餌量 (g/kg 体重/日) |
|-----|--------------|-----------------|--------------------|
| マウス | 0.02 | 3 | 150 |
| ラット | 0.4 | 20 | 50 |
| ブタ | 60 | 2,400 | 40 |

※³ 「実験動物の生物学的特性データ」(ソフトサイエンス社)で用いられている換算値を用いて摂取量を推定。なお、摂餌量はシリアンハムスターで2.8～22.7 g/動物/日、ミニブタで227～907 g/動物/日とされている¹⁵⁾。

| 種 | 最終体重 (kg) | 摂餌量 (g/動物/日) | 摂餌量 (g/kg 体重/日) |
|-----------|--------------|-----------------|--------------------|
| シリアンハムスター | 0.1 | 15 | 150 |
| ミニブタ | 50 | 500 | 10 |

有意差はみられなかった。糞の水分含量は個体間で変動が認められたが、加工デンプンの添加濃度との関係はみられなかった。乾燥糞量は50%投与群で増加し、25%投与群においても増加傾向がみられた。下痢の発現には群間の差はなかったが、盲腸重量は用量に相関した増加がみられた。拡張した盲腸を組織学的に検査したが異常は認められなかった⁴⁾。

ブタ（各群雌雄各4匹）にアセチル化リン酸架橋デンプン（0%、35%、70%；0、14、28 g/kg体重/日^{※2)}）を約14週間混餌投与した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査において投与による有害影響は認められず、臓器重量や病理組織学的検査において異常は認められなかった。70%投与群の3例が投与期間中に突然に死亡し、70%及び35%投与群の各1例に神経症状が発現したが病理組織学的な変化は認められていない⁴⁾。

ブタ（各群8匹）にアセチル化リン酸架橋デンプン（0%、5%、15%、25%；0、2、6、10 g/kg体重/日^{※2)}）を14週間混餌投与した結果、成長、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査に異常はみられなかった⁴⁾。

③アセチル化酸化デンプン

Wistarラット（各群雄5匹）にアセチル化酸化デンプン（0%、10%、30%、50%（未加工デンプンを加えて各飼料のデンプン濃度を50%に調製；0、5、15、25 g/kg体重/日相当））を14日間混餌投与したところ、30%投与群以上で盲腸重量増加及び盲腸の拡張がみられた。10%投与群には盲腸の変化がみられなかったことから、無影響量（NOEL）は10%（5.0 g/kg体重/日）とされている⁶⁾。

Wistarラット（各群雌雄各10匹）にアセチル化酸化デンプン（0%、5%、10%、30%（雄：0、3、5.9、18 g/kg体重/日、雌：0、3.4、6.6、20 g/kg体重/日相当））を90日間混餌投与したところ、外見、行動、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査には加工デンプン投与に関連する異常はみられていない。体重及び飼料効率にも有意な変動がみられなかった。盲腸重量は30%投与群の雌雄において有意な増加がみられた。病理組織学的検査では、30%投与群の雄に膀胱上皮の過形成がみられ、30%投与群の雌雄に腎盂上皮の肥厚並びに腎盂及び腎の皮髄境界域のカルシウム（Ca）沈着の増加が認められた。腎及び膀胱の組織学的変化に基づき、NOELは10%（5.9 g/kg体重/日）とされている⁶⁾。

④オクテニルコハク酸デンプンナトリウム

離乳アルビノラット（各群雌雄各6匹）にオクテニルコハク酸デンプンナトリウム（OS）（35%；17.5 g/kg体重/日^{※2)}）又はコーンスターチ（35%；17.5 g/kg体重/日^{※2)}）を混餌投与したところ、OS投与群はコーンスターチ投与群に比べて成長率の軽度な低下がみられたが、この変化は摂餌量の減少によるもので、飼料効率については、群間に相違はないとされている⁴⁾。

ビーグル犬（幼犬、各群雌雄各3又は5匹）にOS（0、3、6、12 g/kg体重/日）

を6週間混餌投与（0及び12 g/kg体重/日投与群については回復期間3週間）したところ、試験期間中、一般状態には異常はなく、摂餌量に群間の差はみられなかった。12 g/kg体重/日投与群の雄で体重増加の減少が認められた。眼科的検査、血液生化学的検査、剖検所見及び病理組織学的所見についてOS投与による影響は認められなかった。著者は、NOELは雄で6 g/kg体重/日、雌で12 g/kg体重/日としている¹⁶⁾。

⑤酢酸デンプン

ラット（各群雄10匹）にアセチル化率0%、1.24%、2%、2.56%又は3.25%の酢酸デンプン（60%；30 g/kg体重/日^{※2}）を28日間混餌投与したところ、アセチル化率2%以上のデンプン投与群に体重増加率の減少及び下痢の発現がみられたが、盲腸には明らかな変化はなかったとされている^{3), 4)}。

ラット（各群雌雄各10匹）にアセチル化率1.36%のじゃがいも酢酸デンプン（0%、5%、15%、45%；0、2.5、7.5、22.5 g/kg体重/日^{※2}）を13週間混餌投与した結果、死亡例はなく、成長率及び血液学的検査に異常がみられなかった。45%及び15%投与群の雄に盲腸重量増加及び盲腸の拡張がみられたが、病理組織学的変化はみられなかった^{3), 4)}。

ラット（各群雌雄各10匹）にアセチル化率1.98%の酢酸デンプン（0%、25%、50%；0、12.5、25 g/kg体重/日^{※2}）を8週間混餌投与したところ、体重増加、糞中の水分含量と糞便量に変化はみられなかった。下痢はみられなかったが、摂取飼料単位重量あたりの乾燥糞便重量が50%投与群において増加の傾向がみられた。盲腸重量は用量に相関して増加したが、病理組織学的に異常は認められなかった^{3), 4)}。

⑥酸化デンプン

離乳アルビノラット（各群性及び匹数不明）に0.375%の塩素で処理したデンプン（70%；35 g/kg体重/日^{※2}）又はコーンスターチ（対照群）を10週間混餌投与したところ、有害影響はみられなかったと報告されている³⁾。

ラット（各群雌雄各15匹）に5.5%の塩素で処理したコーンスターチ（0%、5%、10%、25%；0、2.5、5、12.5 g/kg体重/日^{※2}）を90日間混餌投与したところ、一般状態、成長、摂餌量、飼料効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び剖検所見には異常はみられなかった。下痢はみられなかったが、25%投与群で摂取飼料単位重量あたりの乾燥糞便量に軽度な増加がみられた。25%投与群の雌でわずかな盲腸の重量増加がみられた³⁾。

⑦ヒドロキシプロピルデンプン

ラット（各群雌雄各10匹）に25%プロピレンオキシドで処理したヒドロキシプロピルデンプン（0%、2%、5%、10%、25%；0、1、2.5、5、12.5 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工デンプン（25%；12.5 g/kg体重/日^{※2}）を90日間混餌投与したところ、

死亡率、尿検査及び血液学的検査に異常はみられなかった。25%投与群で成長率及び飼料効率の軽度な抑制及び軽度の下痢がみられた。剖検所見、臓器重量及び病理組織所見には投与による変化はみられなかった^{3), 4)}。

ラット（各群雌雄各 10 匹）に 5%プロピレンオキシドで処理したヒドロキシプロピルデンブロン（0%、5%、15%、45%；0、2.5、7.5、22.5 g/kg体重/日^{※2}）を 90 日間混餌投与したところ、飼料効率及び血液学的検査に差異はみられなかった。45%投与群で盲腸の拡張が顕著であったが 15%投与群では極めて軽度であった。病理組織学的検査ではいずれの器官にも異常はみられず、拡張した盲腸においても病理組織学的に異常な所見は認められなかった^{3), 4)}。

⑧ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブロン

ラット（各群雄 10 匹）にヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブロン（0%、17%、34%、51%、68%；0、8.5、17、22.5、34 g/kg体重/日^{※2}）を 28 日間混餌投与したところ、68%及び 51%投与群で体重が減少し、盲腸重量が用量相関的に増加した。肝臓、腎臓、脾臓、心臓及び盲腸において病理組織学的変化はみられなかった³⁾。

ラット（各群雌雄各 15 匹）に 0.1%オキシ塩化リンで処理したヒドロキシプロピル化率 0.07%のヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブロン（0%、5%、10%、25%；0、2.5、5、12.5 g/kg体重/日^{※2}）を 90 日間混餌投与したところ、一般状態、成長、摂餌量、飼料効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検所見及び病理組織学的所見に異常はみられなかった。下痢はみられなかったが、25%及び 10%投与群で糞中の水分量及び摂取飼料単位重量あたりの乾燥糞便量の増加がみられた。25%投与群の雌雄で盲腸重量の増加、雄で副腎及び精巣重量の軽度な減少が認められているが、投与に起因した病理組織学的な変化は認められなかった³⁾。

離乳FDRL-Wistarラット（各群雌雄各 15 匹）に 10%プロピレンオキシドで処理したヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブロン（5%、10%、25%；2.5、5、12.5 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工デンブロン（25%；12.5 g/kg体重/日^{※2}）を 90 日間混餌投与したところ、試験期間中に計 4 例が死亡したが、投与によるものではないとされている。25%投与群では、試験開始後 7 週間で軟便がみられたが、残りの試験期間では正常に回復した。25%投与群の雄で飼料効率の軽度な減少及び盲腸重量の有意な増加がみられたが、成長、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では異常はみられなかった。病理組織学的検査では、全投与群（5%群：18/30、10%群：20/30、25%群：22/30）で腎盂のCa沈着と上皮の過形成がみられた³⁾。

⑨リン酸モノエステル化リン酸架橋デンブロン

ラット（各群雌雄 10 匹）に 0.3%リンを含むリン酸モノエステル化リン酸架橋デンブロン（0%、25%、50%；0、12.5、25 g/kg体重/日^{※2}）を 8 週間混餌投与したところ、体重に異常はみられず、50%投与群で糞の水分含量にやや高値の傾向がみられたが、変動が大きく有意ではなかった。25%投与群の雄でわずかな盲腸の重

量増加がみられた。下痢はいずれの群でも認められなかった^{3), 4)}。

ラット（各群雌雄各 10 匹）にリン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン（10～35%；5～17.5 g/kg体重/日^{※2)}）を 60 日間混餌投与したところ、試験期間中を通して雌で体重増加抑制がみられた。投与群の 4 匹、対照群の 2 匹が試験期間中に死亡したが、投与とは無関係とされた。投与群において、血液学的検査及び尿検査に異常は認められなかった。臓器重量については、雌雄で腎重量の低値、雄で肝重量の低値がみられたが、肉眼的又は病理組織学的な変化を伴うものではなかった^{3), 4)}。

ラット（各群雌雄各 25 匹）に加工デンプン（0.2%、1.0%、5.0%；0.1、0.5、2.5 g/kg体重/日^{※2)}）又は未加工デンプンを 90 日間混餌投与したところ、対照群の 11 匹、投与群の 3 匹が死亡したが、投与とは無関係とされている。投与に起因する肉眼的又は病理組織学的変化は認められず、臓器重量、血液学的検査及び尿検査に異常は認められなかった^{3), 4)}。

ビーグル犬（各群雌雄各 3 匹）にリン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン（0.05、0.25、1.25 g/kg体重）を含有したゼラチンカプセルを 90 日間連日経口投与した結果、行動、体重、死亡率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、肝機能検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見に異常はみられなかった^{3), 4)}。

Pitman-Mooreミニブタ（各群 8 匹）を生後 3 日に離乳させ、リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン（5.6%；0.56 g/kg体重/日^{※3)}）又は未加工デンプン（5.4%；0.54 g/kg体重/日^{※3)}）を 25 日間混餌投与したところ、成長、血液生化学的検査、血中ヘモグロビン量及び臓器比重量等について、両群間に差はみられなかった^{3), 4)}。

⑩リン酸架橋デンプン

ラット（各群雌雄各 10 匹）にエステル化率 0.085%又は 0.128%のリン酸架橋デンプン（0%、5%、15%、45%；0、2.5、7.5、22.5 g/kg体重/日^{※2)}）を 90 日間混餌投与したところ、一般状態、行動、死亡率、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検所見及び病理組織学的検査において、投与に起因する変化は認められなかった³⁾。

リン酸化デンプンについて、短期毒性試験のデータは報告されていない。

(2) 反復投与毒性（長期毒性）

①アセチル化アジピン酸架橋デンプン

SD由来OFAラット（4～5 週齢、各群雌雄各 30 匹）にアセチル基 2.5%以下、アジピル基 0.09%以下を含むアセチル化アジピン酸架橋デンプン（投与群：62%；31 g/kg体重/日^{※2)}）又はコーンスターチ（対照群：62%；31 g/kg体重/日^{※2)}）を 2 年間混餌投与したところ、投与群において体重増加抑制がみられ、2 年までの生存率

は投与群（60%）の方が対照群（52%）に比べてやや高かった。摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査に異常が認められなかった。剖検において、投与群に脂肪組織の減少がみられた。両群に腎盂上皮の過形成及びCa沈着がみられているが、雌では投与群で発現頻度が高率であった。病理組織学的検査では、対照群との間に非腫瘍病変又は腫瘍病変に明らかな差は認められなかった¹⁷⁾。

②アセチル化リン酸架橋デンプン

Wistarラット（各群雌雄各 30 匹）にアセチル化率 2.33%のアセチル化リン酸架橋デンプン（0%、5%、10%、30%；0、2.5、5、15 g/kg体重/日^{※2}）を 104 週間混餌投与したところ、外観、行動、摂餌量、死亡率、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与による有害影響はみられず、下痢の発現も群間に差はなかった。30%投与群の雌雄及び 10%投与群の雄で盲腸の重量増加がみられたが、拡張した盲腸について病理組織学的に異常はみられなかった。その他の臓器重量や病理組織学的検査において投与に起因する影響は認められず、発がん性も認められなかった¹⁸⁾。

Wistarラット（各群雌雄各 30 匹）にアセチル化リン酸架橋デンプン（0%、5%、10%、30%；0、2.5、5、15 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工デンプン（30%；15 g/kg体重/日^{※2}）を 2 年間混餌投与したところ、摂餌量、生存率、血液学的検査及び血液生化学的検査に投与による影響は認められなかった。30%投与群において、軽度の成長抑制と盲腸の重量増加がみられ、雄ではCa沈着を伴う腎盂上皮の過形成が認められた。雌では用量に相関して副腎比重量が増加したが、病理組織学的変化を伴うものではなかった⁴⁾。

③酢酸デンプン

SwissアルビノSPFマウス（各群雌雄各 75 匹）にアセチル化率 1.6～2.5%の酢酸デンプン（投与群：55%；82.5 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工デンプン（対照群：55%；82.5 g/kg体重/日^{※2}）を 89 週間混餌投与したところ、投与群で体重増加率の減少がみられたが、死亡率は対照群の方がやや高率であった。投与群では摂水量の増加がみられたが、軟便の頻度は両群間に差がみられなかった。対照群に比べ、投与群では盲腸及び結腸重量の増加が認められた。投与群の雄では対照群に比べ、尿中のCaの析出が著しく、膀胱上皮の肥厚も高率にみられた。病理組織学的検査では、腎尿細管中のCaの析出が対照群（5/28）よりも投与群（25/49）の方が高率で、雄における腎盂のCa沈着は投与群で 9/74、対照群で 0/73 であった^{19), 20)}。

離乳ラット（各群雌雄各 30 匹）にアセチル化率 1.98%の酢酸デンプン（0%、5%、10%、30%；0、2.5、5、15 g/kg体重/日^{※2}）を 2 年間混餌投与したところ、行動、一般状態、死亡率、成長、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与による影響はみられなかった。30%投与群の雌及び 10%投与群以上の雄で盲腸重量の増加がみられ、投与群において腎盂のCaの沈着が対照群に比べやや高

率にみられた。その他に変化は認められなかったことから、無毒性量（NOAEL）は10%（5 g/kg体重/日）とされている²¹⁾。

④ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン

SwissアルビノSPFマウス（各群雌雄各75匹）に0.09%リンを含むヒドロキシプロピル化率0.075%のヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（投与群：55%；82.5 g/kg体重/日^{※2)}）又は未加工デンプン（対照群：55%；82.5 g/kg体重/日^{※2)}）を89週間混餌投与したところ、わずかな軟便の発生増加、盲腸及び結腸の肥大等がみられた^{19), 20)}。

⑤リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン

Wistarラット（各群雌雄各30匹）に0.3%リンを含むリン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン（0%、5%、10%、30%；0、2.5、5、15 g/kg体重/日^{※2)}）を104週間混餌投与した結果、一般状態、行動、死亡率、摂餌量、成長率、飼料効率、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与による影響はみられなかった。30%投与群の雌で腎比重量増加がみられた。また、病理組織学的検査において、投与群で、腎のCa沈着と腎盂上皮の過形成の発生率が対照群に比べ軽度が高かった^{22), 23)}。

アセチル化酸化デンプン、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、酸化デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、リン酸化デンプン及びリン酸架橋デンプンについて、長期毒性試験の報告はない。

（3）大量反復投与による腎変化についての検討

①アセチル化アジピン酸架橋デンプン

離乳SDラット（各群雌雄各6又は12匹）にアセチル化アジピン酸架橋デンプン（30%；15 g/kg体重/日^{※2)}）と未加工デンプン（10%；5 g/kg体重/日^{※2)}）、又は未加工デンプン（対照群：40%；20 g/kg体重/日^{※2)}）を30日間混餌投与した。飼料中のCa、リン（P）及びマグネシウム（Mg）の濃度は試験目的により変動させ、その他のミネラル濃度は一定にしている。飼料中のCa/P比を低くすると投与群の雌では血清中のCa濃度の軽度な増加傾向がみられた。投与群では尿中のMg濃度の増加傾向、剖検において盲腸の拡張がみられた。病理組織学的検査において、腎の皮髄境界域のCa沈着が両群にみられたが、その程度は投与群の雌により著明であった。腎のCa沈着は飼料中のCa/Pの比率を高く（5.8/1）し、P濃度を低く（0.26%）すると抑制された。Ca/P比を著しく変動させても骨及び副甲状腺には影響がみられなかった⁴⁾。

離乳期及び9ヶ月齢のSDラット（各群雌25匹）にアセチル化アジピン酸架橋デンプン（投与群：30%；15 g/kg体重/日^{※2)}）又は未加工デンプン（対照群：30%；15 g/kg体重/日^{※2)}）をそれぞれ1年間、9ヶ月間混餌投与した。飼料中のCa濃度は

約 1%、P濃度は約 0.8%、Mg濃度は約 0.15%としている。尿中のCa濃度及び尿中へのCa総排泄量は両試験共に投与群に有意な増加がみられた。剖検において、投与群で盲腸の拡張と重量増加がみられた。病理組織学的検査において、投与群で腎盂のCa沈着が対照群よりも高率にみられた。腎盂のCa沈着、Caの尿中排泄量、腎組織中のCa蓄積の間には相関がみられた。投与群における腎組織中のCa残留量は対照群に比べ有意に高かった⁴⁾。

シリアンゴールデンハムスター（各群雌雄各 10 匹）にアセチル化アジピン酸架橋デンプン（30%；45 g/kg体重/日^{※3)}）又は未加工デンプン（30%；45 g/kg体重/日^{※3)}）を 30 日間混餌投与したところ、1 日当たりの体重増加率と摂餌量は対照群に比べ投与群において減少がみられた。血液学的検査、血液生化学的検査並びに腎及び肝の病理組織学的検査において、投与による影響はみられなかった⁴⁾。

離乳シリアンゴールデンハムスター（各群雄 8 匹、雌 12 匹）にアセチル化アジピン酸架橋デンプン（投与群：30%；45 g/kg体重/日^{※3)}）又は未加工デンプン（対照群：30%；45 g/kg体重/日^{※3)}）を 30 日間及び 60 日間混餌投与した。飼料中のCa濃度は 0.51%、P濃度は 0.4%、Mg濃度は 0.017%～0.21%としている（Mgの要求量約 0.6%）。投与群では盲腸の重量増加がみられた。病理組織学的検査では、投与群で腎皮質の癒痕化と尿細管の拡張がみられたが、この変化は飼料中のMg量を補強した例では発現しなかった⁴⁾。

②アセチル化リン酸架橋デンプン

離乳期及び 9 ヶ月齢のSDラット（各群雌 25 匹）にアセチル化リン酸架橋デンプン（投与群：30%；15 g/kg体重/日^{※3)}）又は未加工デンプン（対照群：30%；15 g/kg体重/日^{※3)}）をそれぞれ 1 年間、9 ヶ月間混餌投与した。飼料中のCa濃度は約 1%、P濃度は約 0.8%、Mg濃度は約 0.15%としている。投与群で、尿中のCa濃度及びCaの総排泄量の有意な増加並びに盲腸重量の増加がみられた。病理組織学的検査において、投与群においては腎盂のCa沈着が対照群よりも高頻度にみられた。腎盂のCa沈着と腎中のCaの蓄積量並びに尿中へのCaの排泄量との間には相関があるとされている⁴⁾。

（４）発がん性

①アセチル化アジピン酸架橋デンプン

SD由来OFAラット（SPF）（各群雌雄各 40 匹）にアセチル基 2.5%以下、アジピル基 0.09%以下を含むアセチル化アジピン酸架橋デンプン（62%；31 g/kg体重/日^{※2)}）又は未加工デンプン（62%；31 g/kg体重/日^{※2)}）を 2 年間混餌投与したところ、病理組織学的検査において腫瘍の誘発は認められず、また、自然発生腫瘍への影響も認められなかった¹⁷⁾。

②アセチル化リン酸架橋デンプン

Wistarラット（各群雌雄各 30 匹）にアセチル化率 2.33%のアセチル化リン酸架橋デンプン（5%、10%、30%；2.5、5、15 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工じゃがいもデンプン（30%；15 g/kg体重/日^{※2}）を 104 週間混餌投与したところ、病理組織学的に腫瘍の誘発は認められず、また、自然発生腫瘍の発生促進も認められなかった¹⁸⁾。

Wistarラット（各群雌雄各 30 匹）にアセチル化リン酸架橋デンプン（5%、10%、30%；2.5、5、15 g/kg体重/日^{※2}）又はコーンスターチ（30%；15 g/kg体重/日^{※2}）を 2 年間混餌投与したところ、発生腫瘍に一定の傾向はなく、投与による影響は認められなかった⁴⁾。

③オクテニルコハク酸デンプンナトリウム

Colworth Wistarラット（各群雌雄各 52 匹）にオクテニルコハク酸デンプンナトリウム（0、5%、12.5%、30%；0、2.5、6.25、15 g/kg体重/日^{※2}）を 130 週間混餌投与したところ、発がん性を示す証拠は得られなかった²⁴⁾。

④酢酸デンプン

Swissマウス（各群雌雄各 75 匹）にアセチル化率 1.6～2.5%の酢酸デンプン（55%；82.5 g/kg体重/日^{※2}）又はゼラチン化じゃがいもデンプン（55%；82.5 g/kg体重/日^{※2}）を 89 週間混餌投与したところ、発がん性を示す所見は認められなかった^{19), 20)}。

Wistarラット（雌雄各 30 匹）にアセチル化率 1.98%の酢酸デンプン（5%、10%、30%；2.5、5、15 g/kg体重/日^{※2}）又はじゃがいもデンプン（30%；15 g/kg体重/日^{※2}）を 2 年間混餌投与したところ、発がん性を示唆する所見は認められなかった²¹⁾。

⑤ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン

Swissマウス（各群雌雄各 75 匹）に 0.09%リンを含むヒドロキシプロピル化率 0.075%のヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（55%；82.5 g/kg体重/日^{※2}）又はゼラチン化じゃがいもデンプン（55%；82.5 g/kg体重/日^{※2}）を 89 週間混餌投与した結果、発がん性は認められなかった^{19), 20)}。

⑥リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン

Wistarラット（各群雌雄各 30 匹）に 0.35%リンを含むリン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン（5%、10%、30%；2.5、5、15 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工コーンスターチ（30%；15 g/kg体重/日^{※2}）を 2 年間混餌投与したところ、発がん性は認められなかった^{22), 23)}。

アセチル化酸化デンプン、酸化デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、リン酸化デンプン及びリン酸架橋デンプンについて、発がん性を検討した報告はない。

(5) 生殖発生毒性

①アセチル化アジピン酸架橋デンプン

SD由来OFAラット（各群雌雄各 10 匹）にアセチル基 2.5%以下、アジピル基 0.09%以下を含むアセチル化アジピン酸架橋デンプン（投与群：62%；31 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工コーンスターチ（対照群：62%；31 g/kg体重/日^{※2}）を2年間混餌投与した。親動物（P）から無作為に選び交配させ、F1aとF1bを得た。F1aは離乳時に屠殺剖検された。F1bからは無作為に雌雄各 10 匹を選び、F2aとF2bを得るために交配させた。F1bのその他の動物は屠殺した。同様にF2bにおいてもF3a及びF3bを出産させた。F3aは離乳時に屠殺し、F3bは離乳後 6 週で屠殺した。離乳前の新生児死亡率がF3bで前世代に比べ両群で上昇したが、死亡率は背景データの範囲内であった。その他、同腹児数、死産率、離乳児の性比、離乳前成長率は対照群と同様であった。F3bの剖検時の検査において、主要臓器の病理組織学的検査を含め明らかな変化は認められなかった¹⁷⁾。

②アセチル化リン酸架橋デンプン

Wistarラット（雄 10 匹、雌 20 匹）に3世代にわたってアセチル化率 2.33%のアセチル化リン酸架橋デンプン（10%；5 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工コーンスターチ（10%；5 g/kg体重/日^{※2}）を混餌投与し、これらの母動物は離乳後 12 週と 20 週目に交配し連続的に同腹児を出産させた。F3bの雌雄各 10 匹には離乳後 3 週間アセチル化リン酸架橋デンプン（10%；5 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工コーンスターチ（10%；5 g/kg体重/日^{※2}）を混餌投与し、その後組織学的検査のため屠殺された。一般状態、行動、死亡率、成長率、受胎能、同腹児数、着床後胚死亡率、新生児の離乳時体重及び死亡率に影響は認められなかった。F3aで、甲状腺重量のわずかな減少、盲腸重量のわずかな増加が観察された。病理組織学的検査では、投与に関連した明らかな変化は認められなかった^{23), 25)}。

Wistarラット（各群雄 10 匹、雌 20 匹：P）にアセチル化リン酸架橋デンプン（10%；5 g/kg体重/日^{※2}）と未加工デンプン（20%；10 g/kg体重/日^{※2}）、又は未加工デンプン（対照群：30%；15 g/kg体重/日^{※2}）を交配前、妊娠、授乳期間を通して混餌投与し、12 週と 20 週時に雄 5 匹と雌 10 匹で交配させ連続的に児（F1a、F1b）を出産させた。離乳時F1bから無作為に各群雄 10 匹及び雌 20 匹を選択し、上記の方法に準じてF2a及びF2bを出産させた。同様に、F2bの雌雄を交配しF3a及びF3bを出産させた。F3bは離乳時に雄 10 匹及び雌 20 匹が選ばれ、さらに3週間各群の飼料を混餌投与した後、屠殺した。死亡率、受胎能及び新生児の成長率について、投与群と対照群の間で差は認められなかった。着床後胚死亡率及び離乳前の死亡率は全ての投与群で低値を示した。F3bでは肉眼的及び病理組織学的検査において投与に関係した変化は観察されなかった⁴⁾。

③オクテニルコハク酸デンプンナトリウム

Fischer344 ラット（各群雄 50 匹、雌 70 匹：P）にオクテニルコハク酸デンプン

ン（OS）（6%、12%、30%；3、6、15 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工コーンスターチ（30%；15 g/kg体重/日^{※2}）を混餌投与し、雄1匹と雌3匹を交配させ、F1aを出産させた。また、母動物は休養期間を経過した後2回目の交配を行い、同様にF1bを出産させた。母動物には交配期間中、妊娠及び授乳期間を通して混餌投与された。F1aは離乳時に肉眼的検査が行われた後、屠殺された。F1bは、離乳時に各投与群のそれぞれの同腹児から無作為的に雌雄各2匹が選ばれ、この後90日間、母動物と同用量の加工デンプンを混餌投与した。成長率、体重並びに血液学的及び血液生化学的検査において、投与群と対照群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。雌雄で腎重量、雌で肝重量がOS投与量の増加とともに軽度の増加傾向を示した。尿検査ではCa及びMg濃度が雄よりも雌で高値を示した。30%OS投与群の30日の屠殺例では雌雄共に盲腸の重量が増加していたが、同群の90日目の屠殺例では盲腸変化が雌のみにみられた。病理組織学的検査では、腎の皮髄境界におけるCa沈着が加工デンプン投与群に認められ、その程度は雌でより著明であった。この腎変化は大量の炭水化物を飼料に用いる際にみられるMgのわずかな欠乏に基づくものとされている^{26), 27)}。

④ 酢酸デンプン

Wistarラット（雄10匹、雌20匹）に3世代にわたってアセチル化率1.98%の酢酸デンプン（10%；5 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工コーンスターチ（10%；5 g/kg体重/日^{※2}）を混餌投与し、これらの母動物は離乳後12週と20週目に交配し連続的に同腹児を出産させた。F3bの雌雄各10匹には離乳後3週間同用量の酢酸デンプンを混餌投与し、その後屠殺された。一般状態、行動、死亡率、成長率、受胎能、同腹児数、着床後胚死亡率、新生児の離乳時体重及び死亡率に影響は認められなかった。F3bで盲腸重量の増加が認められたが、肉眼的及び病理組織学的検査では投与に関連した明らかな変化は観察されなかった^{23), 25)}。

⑤ リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン

ラット（雄10匹、雌20匹）に3世代にわたって0.35%リンを含むリン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン（10%；5 g/kg体重/日^{※2}）又は未加工コーンスターチ（10%；5 g/kg体重/日^{※2}）を混餌投与し、これらの母動物は離乳後12週と20週目に交配し連続的に同腹児を出産させた。F3bの雌雄各10匹には離乳後3週間同用量のリン酸モノエステル化リン酸架橋デンプンを混餌投与し、その後屠殺された。一般状態、行動、死亡率、成長率、受胎能、同腹児数、着床後胚死亡率、新生児の離乳時体重及び死亡率に影響は認められなかった。F1の雄動物において盲腸重量の増加が認められた。F3bの雌で脾臓重量の増加が認められたが、肉眼的及び病理組織学的検査では明らかな変化は観察されなかった^{23), 25)}。

アセチル化酸化デンプン、酸化デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、リン酸化デンプン及びリン酸架橋デンプン

ンについて、生殖発生毒性試験は実施されていない。

(6) 遺伝毒性

①オクテニルコハク酸デンプンナトリウム

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (50~5,000 µg/plate)²⁸⁾及びチャイニーズ・ハムスターV79細胞を用いた姉妹染色体分体交換試験 (0.5~50 mg/mL)²⁹⁾において、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。

②酢酸デンプン (酢酸化系)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (50.0~5,000 µg/plate³⁰⁾、2.5~5,000 µg/plate³¹⁾)及びチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 (1.3~5.0 mg/mL)³²⁾において、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。

ICR雄マウスを用いた*in vivo*小核試験 (0.25、0.5、1.0、2.0 g/kg体重/日) において、小核の誘発は認められなかった³³⁾。

③酸化デンプン (酸化系)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*E. coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (50.0~5,000 µg/plate³⁴⁾、2.5~5,000 µg/plate³⁵⁾)及びチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 (1.3~5.0 mg/mL)³⁶⁾において、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。

ICR雄マウスを用いた*in vivo*小核試験 (0.125、0.25、0.5、1.0 g/kg体重/日) において、小核の誘発は認められなかった³⁷⁾。

④リン酸化デンプン (リン酸化系)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*E. coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (156~5,000 µg/plate³⁸⁾、2.5~5,000 µg/plate³⁹⁾)及びチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 (1.3~5.0 mg/mL)⁴⁰⁾において、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。

BDF₁雄マウスを用いた*in vivo*小核試験 (0.25、0.5、1.0、2.0 g/kg体重/日) において、小核の誘発は認められなかった⁴¹⁾。

⑤リン酸架橋デンプン (架橋系)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*E. coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (51.2~5,000 µg/plate⁴²⁾、2.5~5,000 µg/plate⁴³⁾)及びチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 (1.3~5.0 mg/mL)⁴⁴⁾において、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。

BDF₁雄マウスを用いた*in vivo*小核試験 (0.5、1.0、2.0 g/kg体重/日) において、

小核の誘発は認められなかった⁴⁵⁾。

アセチル化アジピン酸架橋デンプン、アセチル化リン酸架橋デンプン、アセチル化酸化デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン及びリン酸モノエステル化リン酸架橋デンプンについて、遺伝毒性試験は報告されていない。

加工デンプンの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム及びその他加工デンプン 10 種類の化学構造を考慮した 4 系統（酢酸化系、酸化系、リン酸化系、架橋系）のうち代表的な加工デンプンについて、いずれも陰性との報告があり、加工デンプンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を有するものではないと考えられる。

（7）ヒトにおける知見

①アセチル化リン酸架橋デンプン

成人 12 名にアセチル化率 1.5%又は 2.33%のアセチル化リン酸架橋デンプン（60 g）を連日 4 日間投与する試験において、便通の回数と量、糞便中の水分含量と乳酸含量に異常はなく、その他の有害影響もみられなかった⁴⁾。

②酢酸デンプン

成人 12 名にアセチル化率 1.98%の酢酸デンプン（60 g）を連日 4 日間投与する試験において、便通の回数と量、糞便中の水分含量と乳酸含量に変化はみられず、その他の有害影響もみられなかった⁴⁾。

③リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン

成人 12 名にリン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン（60 g）を連日 4 日間投与する試験において、有害影響はみられず、便通の回数と量、糞便中の水分含量と乳酸含量に変化はみられなかった⁴⁾。

VI. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

JECFAにおいて、今回評価の対象となった 11 種の加工デンプンは 1969 年から 2001 年にかけて、各時点で入手可能な資料に基づき安全性に関して慎重な検討が行われ、最終的に各物質について「ADIを特定しない（not specified）」と評価されている³⁾⁻⁶⁾。評価に際しJECFAが議論の対象とした事項は以下のとおり。

（1）アセチル化アジピン酸架橋デンプン⁴⁾

短期間の大量反復投与試験では盲腸の重量増加と拡張がみられるが、病理組織学的変化を伴っていないので毒性学的意義は少ないと判断される。腎組織におけ

る Ca 沈着はミネラルの不均衡に基づく変化で、飼料中の Ca/P 比を高く、P 濃度を低くし、Mg 濃度を適切にすれば抑制されたとの知見が得られている。生殖発生毒性はなく、62% 混餌投与による生涯試験においても腎盂上皮の過形成がみられたのみである。

(2) アセチル化リン酸架橋デンプン⁴⁾

アセチル化アジピン酸架橋デンプンと同様の意見が述べられている。

(3) アセチル化酸化デンプン⁶⁾

大量の反復投与による盲腸の重量増加と拡張は高濃度の難消化性炭水化物に対する小動物、特にラットにみられる反応として周知されており、その機序として、微生物代謝によって生成した短鎖脂肪酸に基づく浸透圧の上昇と水分の貯留が考えられている。膀胱上皮の過形成は尿中に析出した Ca による刺激によると判断される。

(4) オクテニルコハク酸デンプンナトリウム⁴⁾

本加工デンプンの大量反復投与による腎の Ca 沈着は、腎盂ではなく皮髄境界域を主体としている点に特徴がある。この腎変化は Mg の尿中排泄量の増加を伴い、雌により著明に起きる。この病変の発生には Mg を欠乏させた状態で炭水化物を主とした飼料を用いて飼育するという条件が関係していると考察されている。

(5) 酢酸デンプン⁴⁾

短期毒性試験、長期毒性試験及び生殖発生毒性試験を通じて、極端な大量投与による体重増加率の減少、盲腸の拡張及び腎の Ca 沈着以外には特記すべき影響がみられていない。

(6) 酸化デンプン³⁾

次亜塩素酸による酸化デンプンについて、生体内での消化性は未加工デンプンと同様であるとの知見が得られている。JECFA ではグルコース 25 分子についてカルボキシル基の生成が 1 以下ならば加工デンプンの生物作用に有害性が現れないと判断している。

(7) ヒドロキシプロピルデンプン⁴⁾

¹⁴C 標識ヒドロキシプロピルデンプンを用いたラットでの代謝試験において、投与した放射能の大半 (92%) が糞中に排出されたとの知見が得られている。長期毒性試験は実施されていないが、より高度に加工されているヒドロキシプロピル化エピ架橋デンプン (Hydroxypropyl distarch glycerol) の長期毒性試験におい

て有害影響がみられていないことから、デンブ分子へのヒドロキシプロピル基の導入は有害影響を惹起しないと考えられる。

(8) ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブ⁵⁾

得られているいくつかの短期毒性試験では、加工デンブ投与による重篤な毒性影響は認められていない。腎への Ca 沈着が報告されているが、他のリン酸加工デンブと同様の変化である。

(9) リン酸モノエステル化リン酸架橋デンブ⁴⁾

導入したリン酸部分の代謝については調べられていない。短期毒性試験において、加工デンブ投与による有害影響はみられていない。また、長期毒性及び生殖発生毒性試験において、わずかな腎盂過形成及び腎のミネラル沈着を除き、投与による有害影響は認められていない。腎の変化は、飼料中の Ca/P 及び Mg のアンバランスによるものと考えられる。

(10) リン酸化デンブ³⁾

生化学的試験により本加工デンブは未加工デンブと同様の代謝挙動を示すとの知見が得られている。

(11) リン酸架橋デンブ³⁾

導入したリン酸部分の代謝については調べられていない。長期毒性試験の成績はないが、短期毒性試験の知見及び類縁加工デンブ(リン酸モノエステル化リン酸架橋デンブ)での知見から、長期投与による有害影響はないと判断される。

2. 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価

米国において加工デンブは 1950 年代から FDA の管理下で使用されている⁴⁶⁾。現在は、FDA の連邦規則集 21 (21CFR) の中で、ヒトが摂取する食品への直接添加が認められる食品添加物とされている⁴⁷⁾。ただし、21CFR では個々の食品添加物名を記載するのではなく、化学的処理に使用する物質名が記載されており、今回対象としている 11 品目の加工デンブを製造するための物質は全てこの中に含まれている。なお、ここでは化学的処理に使用する物質の製造基準が設定されていると共に、食品中の残留基準等が規定されている⁴⁷⁾。

3. 欧州食品科学委員会 (SCF) における評価

EU では、1995 年に今回対象としている 11 品目の加工デンブ中アセチル化酸化デンブを除く 10 品目について、一部の食品を除く全ての食品に必要量を添加することができる食品添加物としている。1998 年にはアセチル化酸化デンブもリストに追加されている⁴⁸⁾。

SCFでは、第2回（1976年）⁴⁹⁾、第13回（1982年）⁵⁰⁾、第32回（1994年）⁵¹⁾及び第36回（1995年）⁵²⁾会合において、加工デンプンの評価を行い、最終的に11品目の加工デンプンを「グループB（乳幼児向け食品については5%以下の濃度で使用すべきであるとし、それ以外の食品には特に制限なく使用できる。ただし、プロピレンオキシドで処理したデンプン（ヒドロキシプロピルデンプン及びヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン）については、乳幼児向け食品には用いるべきではない。）」に入れることとしている。なお、5%の根拠となる資料は確認されていないが、SCFでは、「腎障害については、カルシウムの吸収促進と関係しており、感受性の高いラットに特異的な所見であり、加工デンプンのヒトに対する安全性評価にほとんど関係しない。」「個々の加工デンプンにADIは不要である。」と評価している。また、プロピレンオキシドで処理したデンプンを乳幼児向け食品には用いるべきではないとする理由については、エーテル化剤として用いられるプロピレンオキシド等の安全性情報が不足していることを挙げている⁴⁹⁾。

4. 国際がん研究機関（IARC）における評価

ヒドロキシプロピルデンプン及びヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンに残存するおそれのあるプロピレンオキシドの評価を行っている。

1994年、プロピレンオキシドは、ヒトに発がん性を示す証拠はないが、実験動物には十分な証拠があることから、「グループ2B（ヒトに対して発がん性を示す可能性がある）」と評価している⁵³⁾。

Ⅶ. 一日摂取量の推計等

わが国に輸入される加工デンプンの量は、2002年度合計量で171千トン、うちタイ国からが全体の約55%と多く約95千トン、ほかドイツ14.2千トン、オーストラリア13.7千トン、米国13.7千トン、スウェーデン11.1千トンなどとなっている⁵⁴⁾。国内における加工デンプンの生産量は、デキストリン（食品）を除いて約40万トンで、輸入分を加えると約60万トンとなり、このうち、約15万トンが食品に使用されていると推定されている^{9), 55)}。

平成16年の国民健康・栄養調査報告によると、1～6歳までの食品の総摂取量は1273.5g/ヒト/日とされ、このうち炭水化物の平均摂取量は186.7g/ヒト/日とされている⁵⁶⁾。

また、国民健康・栄養調査報告による各食品の各年齢段階における摂取量データに、関連事業者より提供された加工デンプンの各食品への添加率をかけあわせることにより、一人当たりの一日の加工デンプンの平均摂取量は、1～3歳の乳幼児で4.90～6.31g/ヒト/日、4歳以上で8.19g/ヒト/日と推定される。

米国におけるNAS/NRC調査報告書では、焙焼デンプン、漂白デンプン等も含む加工デンプンの摂取量は38,300トン（米国の人口を2.1億人として約0.5g/ヒト/

日に相当)と報告されている⁵⁷⁾。

英国における食品添加物の摂取量調査報告では、化学的加工デンプン類の摂取量は1509.3 mg/ヒト/日とされている⁵⁸⁾。

Ⅷ. 食品健康影響評価

今回評価の対象となった11種類の加工デンプンについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、それぞれの化学構造の類似性及び認められている毒性影響から総合的に判断し、これらをグループとして評価することは可能と判断した。

加工デンプンの安全性試験成績(表1~11)を評価した結果、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられる。また、反復投与毒性試験では、高用量投与群で、主に盲腸や腎臓に変化が認められているが、これらの変化は通常の未加工のデンプンでも発生するラットに特異的な所見であり、ヒトに対する安全性評価にほとんど関係しないと考えられた。

EUにおいては、加工デンプンのうち9種類について、ラットの長期毒性試験でみられた腎臓の変化を根拠に乳幼児向け食品に対し、5%の使用制限を設けているが、その論拠は明確となっておらず、EUの規制の妥当性は判断できない。従って、以下の理由から、わが国でEUと同様の規制を設ける必要性は低いと考えられる。

1. 規制の根拠とされている腎臓の変化は、未加工のデンプンでも発生するラットに特異的な所見であり、ヒトの安全性評価においては重要なものではないと考えられること。
2. わが国の乳幼児(1~3歳)の平均の加工デンプン推定摂取量は、4.90~6.31g/ヒト/日であり、乳幼児向け食品の摂取量は不明であるが、より安全側にたって炭水化物の平均摂取量に対する割合を算出したところ、5%を超えないと推察されること。

また、EUにおいては、ヒドロキシプロピルデンプン及びヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの2種類の加工デンプンについては、エーテル化剤として用いられるプロピレンオキシド等の安全性情報が不足していることから、乳幼児向け食品には用いるべきではないとされている。プロピレンオキシドは、遺伝毒性発がん物質であることが否定できないことから、米国における発がんリスクの定量評価結果をもとに、わが国の推定摂取量に基づく生涯リスクを導いたところ、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる100万分の1レベルを下回った。また、生体組織に吸収されたプロピレンオキシドは、グルタチオン抱合や加水分解により代謝、解毒されるとされており、そのリスクは極めて低いと考えられた。

今回評価の対象となった11種類の加工デンプンについては、わが国においても、食品として長い食経験があり、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。JECFA では、「ADI を特定しない (not specified)」と評価している。

以上から、今回評価の対象となった11種類の加工デンプンが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評価した。

但し、リスク管理機関は今後、乳幼児向け食品における加工デンプンの使用についてモニタリングを実施することを検討すべきである。また、プロピレンオキシドが残留する可能性のある加工デンプンについては、技術的に可能なレベルでプロピレンオキシドの低減化を図るよう留意すべきである。