

対象外物質※評価書

ヒドロキシプロピル化 リン酸架橋デンプン

2017年10月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	2
○ 食品安全委員会委員名簿.....	2
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	2
○ 要 約.....	4
I. 評価対象農薬の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	5
6. 構造式.....	5
7. 開発の経緯等.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	7
2. 毒性に関する知見.....	7
(1) 急性毒性試験 <参考資料>	7
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験<参考資料>.....	7
(3) 28日間亜急性毒性試験（ラット）.....	8
(4) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①.....	8
(5) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②.....	8
(6) 89週間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）.....	9
(7) 遺伝毒性試験	9
3. 残留性について.....	9
4. 国際機関等における添加物としての評価.....	9
(1) JECFAにおける評価（1975、1982年）.....	9
(2) 米国食品医薬品庁（FDA）における評価	10
(3) 欧州食品科学委員会（SCF）における評価	10
(4) 食品安全委員会における添加物としての評価（2007年）.....	10
III. 食品健康影響評価.....	11
・ 参照.....	12

<審議の経緯>

- 2016年 8月 17日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：かんきつ、りんご等）
- 2017年 5月 24日 厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0524第11号）、関係書類の接受（参照1～12）
- 2017年 5月 30日 第651回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 7月 7日 第150回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 8月 1日 第660回食品安全委員会（報告）
- 2017年 8月 2日 から8月31日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年 10月 12日 第153回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 10月 25日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2017年 10月 31日 第671回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2017年1月7日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2016年4月1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田真理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也
小野 敦（座長代理）	中島美紀
納屋聖人（座長代理）	中島裕司
腰岡政二	中山真義
杉原数美	根岸友恵

八田稔久
福井義浩
本間正充*
美谷島克宏
義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀
長野嘉介（座長代理）	川口博明
與語靖洋（座長代理）	久野壽也
石井雄二	篠原厚子
太田敏博	代田真理子

高橋祐次
塚原伸治
中塚敏夫
増村健一
吉田 充

*：2017年9月30日まで

<第150回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清
上路雅子	

松本清司

<第153回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清
上路雅子	本間正充

松本清司

要 約

殺虫剤（殺ダニ剤）「ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン」（CAS No. 53124-00-8）について、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、食品安全委員会添加物評価書等の資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む加工デンプンは食品添加物として食品安全委員会で既に評価されており、本剤の対象外物質としての食品健康影響評価に当たり、この評価結果を用いることが妥当と判断した。

各種毒性試験の結果から、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン投与により、高用量投与群で主に盲腸重量の増加及び腎臓へのカルシウム沈着が認められたが、添加物評価書と同様に、これらの変化はヒトに対する安全性にほとんど関係しないと考えられた。

また、食品添加物として使用されるヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、添加物評価書の評価結果を踏まえつつ、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン

英名：hydroxypropyl distarch phosphate

3. 化学名

CAS (No. 53124-00-8)

英名：Starch, hydrogen phosphate, 2-hydroxypropyl ether

4. 分子式

$(C_6H_{10}O_5)_n(C_3H_7O)_x(PhO_2)_y$

5. 分子量

数万～数十万

6. 構造式

デンプンをトリメタ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であり、構造は特定できない。

7. 開発の経緯等

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、株式会社アグロスによって発見された殺虫剤（殺ダニ剤）であり、散布された薬液が虫体を被覆することによりハダニ類、アブラムシ類、コジラミ類のような微小害虫の運動を阻害する効果及び呼吸器官である気門を物理的に封鎖して窒息させる効果が確認されている。なお、製造過程において用いられるプロピレンオキシドは、精製過程における水洗により除去できるとされている。

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、食品添加物の加工デンプン¹の一つとして、2007年に食品安全委員会で評価され、「ADIを特定する必要なし」と結論づけられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：かんきつ、りんご等）がなされ、また、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、ヒ

¹ 11種類の加工デンプン：ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、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、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、リン酸架橋デンプン（以下同じ。）。

ドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

各種試験成績等を基に、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンに関する科学的知見を整理した。（参照 2～24）

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む加工デンプンは食品添加物として食品安全委員会で既に評価されており、食品安全委員会は本剤の対象外物質としての食品健康影響評価に当たり、この評価結果を用いることが妥当と判断した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

In vivo の体内動態に関する報告はみられないが、*in vitro* におけるパンクレアチン及び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。（参照 15）

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験 <参考資料²>

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（製剤：5%液剤）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 2、4～6）

表 1 急性毒性試験概要（製剤）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄で軽度な立毛及び被毛の汚れ 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験<参考資料³>

NZW ウサギを用いた眼・皮膚に対する刺激性試験（製剤：5%液剤）が実施された結果、眼に対しては軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 2、7、8）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）（製剤：5%液剤）が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 2、9）

² 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

³ 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

(3) 28日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、一群雄 10 匹）を用いたヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの混餌（0%、17%、34%、51%及び 68%：平均検体摂取量⁴ は 0、8.5、17、22.5 及び 34 g/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

51%以上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、病理組織学的検査では検体投与による影響は認められなかった。（参照 14）

(4) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①

ラット（系統不明、一群雌雄各 15 匹）を用い、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プンの混餌（0%、5%、10%及び 25%：平均検体摂取量は 0、2.5、5 及び 12.5 g/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、成長、摂餌量、食餌効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では、検体投与による影響は認められなかった。10%以上投与群で下痢はみられなかったが、糞中水分量及び摂餌量当たりの乾燥糞便量の増加が認められた。25%投与群の雌雄で盲腸重量の増加、同投与群の雄で副腎及び精巣重量の軽度な減少がみられたが、病理組織学的検査では検体投与による影響は認められなかった。（参照 14）

(5) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②

離乳直後の Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用い、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プンの混餌（5%、10%及び 25%：平均検体摂取量は 5、10 及び 25 g/kg 体重/日）又は未加工デンプン（25%：平均検体摂取量は 25 g/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に 4 匹の死亡が認められたが、検体投与によるものではないと考えられた。検体の 25%投与群では、軟便が投与開始から 7 週にわたってみられたが、残りの期間では正常便であった。また、同投与群の雄で食餌効率の軽度な低下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検体投与による影響は認められなかった。病理組織学的検査では、全ての検体投与群で腎盂のカルシウム沈着及び上皮の過形成が認められた（5%投与群：30 例中 18 例、10%投与群：30 例中 20 例、25%投与群：30 例中 22 例）。（参照 14）

⁴ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 13）（以下同じ。）。

(6) 89 週間慢性毒性及び発がん性試験 (マウス)

Swiss マウス (一群雌雄各 75 匹) を用い、0.09%リンを含むヒドロキシ化率 0.075%のヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの混餌 (55% : 平均検体摂取量は 82.5 g/kg 体重/日) 又は未加工デンプン (55% : 平均検体摂取量は 82.5 g/kg 体重/日) 投与による 89 週間慢性毒性及び発がん性試験が実施された。

検体投与群で、軟便の発生数の僅かな増加並びに盲腸及び結腸の肥大等が認められた。発がん性は認められなかった。(参照 17、18)

(7) 遺伝毒性試験

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 2 に示されているとおり、陰性であった。(参照 2、10)

表 2 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/プレート (+/-S9) ^a	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : -S9 条件下では 1,250 µg/プレート以上、+S9 条件下では 313 µg/プレート以上で検体の沈澱が認められた。

3. 残留性について

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン (製剤 : デンプン 5%) の 100 倍希釈液に、なす、きゅうり、トマト及びいちごの果実並びに茶葉を浸漬処理した場合の果実又は茶葉デンプン付着量は 1.5~48.3 mg/kg であった。

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、食品添加物としてめん類、米菓等に使用されており、配合割合が 0.3%~20% (3,000~200,000 mg/kg) であることを考えれば、農薬ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの使用に起因する作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。(参照 11、12)

4. 国際機関等における添加物としての評価

(1) JECFA における評価 (1975、1982 年)

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む 11 種類の加工デンプンについて、一日摂取許容量 (ADI) は「特定しない (not specified)」との結論が出

されている。(参照 15～16)

(2) 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価

米国において、加工デンプンは 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。ただし、食品添加物名が記載されているのではなく、化学的処理に使用する物質名が記載されており、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン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、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ともに、食品中の残留基準値等が規定されている。(参照 19)

(3) 欧州食品科学委員会 (SCF) における評価

SCF では、第 2 回 (1976 年)、第 13 回 (1982 年)、第 32 回 (1994 年) 及び第 36 回 (1995 年) 会合において、加工デンプンの安全性評価を行い、11 種類の加工デンプンを「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り、それ以外の食品には制限なく使用できる。ただし、プロピレンオキシド⁵で処理したデンプン (ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン及びヒドロキシプロピルデンプン) 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。また、「ADI は不要である」と評価している。

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として、SCF 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。(参照 20～23)

(4) 食品安全委員会における添加物としての評価 (2007 年)

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む 11 種類の加工デンプンが添加物として適切に使用された場合、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されている。ただし、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り、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としている。(参照 3)

⁵ 国際がん研究機関 (IARC) は、ヒトで発がん性を示す証拠はないが、実験動物では十分な証拠があり、「グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある)」と評価している。(参照 24)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、殺虫剤（殺ダニ剤）「ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン」の食品健康影響評価を実施した。

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む加工デンプンは食品添加物として食品安全委員会で既に評価されており、本剤の対象外物質としての食品健康影響評価に当たり、この評価結果を用いることが妥当と判断した。

各種毒性試験の結果から、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン投与により、高用量投与群で主に盲腸重量の増加及び腎臓へのカルシウム沈着が認められたが、添加物評価書と同様に、これらの変化はヒトに対する安全性にほとんど関係しないと考えられた。

また、食品添加物として使用されるヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、添加物評価書の評価結果を踏まえつつ、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（平成 29 年 5 月 24 日付け厚生労働省発生食 0524 第 11 号）
- 2 農薬抄録：ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（殺虫剤）（平成 26 年 3 月 5 日作成）：住友化学株式会社、一部公表
- 3 食品安全委員会：添加物評価書「加工デンプン」、2007 年 11 月
- 4 AGI-941: ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE RAT: Safepharm Laboratories Limited (1996)、未公表
- 5 AGI-941: ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT) TEST IN MICE: Inveresk Research International (1995)、未公表
- 6 粘着くん製剤のラットを用いる急性経皮投与毒性試験：株式会社バイオトクステック（2013）、未公表
- 7 AGI-941: PRIMARY EYE IRRITATION TEST IN RABBITS: Inveresk Research International (1995)、未公表
- 8 AGI-941: PRIMARY SKIN IRRITATION TEST IN RABBITS: : Inveresk Research International (1995)、未公表
- 9 AGI-941: BUEHLER DELAYED CONTACT HYPERSENSITIVITY STUDY IN THE GUINEA PIG: Safepharm Laboratories Limited (1996)、未公表
- 10 ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの細菌を用いる復帰突然変異試験：株式会社バイオトクステック（2013）、未公表
- 11 粘着くん液剤のナス、キュウリ、トマト、イチゴ、チャに対する付着量：株式会社アグロス、1998 年、未公表
- 12 ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンについて：松谷工業株式会社、平成 26 年、未公表
- 13 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY: Environmental Health Criteria 240: Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residue in Food (2009)
- 14 JECFA: Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifier and thickening agents. WHO Food Additives Series No.5 (1974)
- 15 JECFA: Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavor enhancers, thickening agents, and certain food additives. WHO Food Additives Series No.6 (1975)
- 16 JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series No. 17 (1982)
- 17 Feron VJ, Til HP, and Immel HR: Chronic (89-week) feeding study with hydroxypropyl distarch phosphate, starch acetate, lactose and sodium alginate in mice. Central Institute for Nutrition and Food Research (1978)

- 18 Til HP, Feron VJ, Immel HR, and Vogel WF: Chronic (89-week) feeding study with hydroxypropyl distarch phosphate, starch acetate, lactose and sodium alginate in mice. *Fd Chem. Toxicol.* 24: 825-834 (1986)
- 19 U.S. FDA: 21CFR172.892. "Food Starch-Modified".
- 20 Reports of scientific committee for food (Second series). Commission of the European Communities (1976)
- 21 Food-science and techniques. Reports of the scientific committee for food (Thirteenth series). Commission of the European Communities (1982)
- 22 Food-science and techniques. Reports of the scientific committee for food (Thirty-second series). European Commission (1982)
- 23 Food-science and techniques. Reports of the scientific committee for food (Thirty-sixth series). European Commission (1982)
- 24 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 60 (1994)