

(案)

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10月

食品安全委員会 添加物専門調査会

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プン 安全性試験結果..... | 28 |
| 表2 アセチル化リン酸架橋デンプン 安全性試験結果..... | 30 |
| 表3 アセチル化酸化デンプン 安全性試験結果..... | 32 |
| 表4 オクテニルコハク酸デンプンナトリウム(OS) 安全性試験結果..... | 33 |
| 表5 酢酸デンプン 安全性試験結果..... | 34 |
| 表6 酸化デンプン 安全性試験結果..... | 36 |
| 表7 ヒドロキシプロピルデンプン 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プン 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プン 安全性試験結果..... | 39 |
| 表10 リン酸化デンプン 安全性試験結果..... | 41 |
| 表11 リン酸架橋デンプン 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) |

〈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

^{*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

生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、いくつかが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ピニルでエステル化したもの。

英名：Acetylated Distarch Phosphate

構造式： $(C_6H_{10}O_5)_n(PhO_2)_x(C_2H_3O)_y$

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

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。

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る製造したもの。

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 ^{14}C 標識アジペートの体内動態について調べた結果、 ^{14}C アジピン酸とデンプンの混合物投与に比し、デンプン ^{14}C 標識アジペートでは $^{14}CO_2$ 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⁾。

^{14}C 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

※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 |

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、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プン

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プン（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プン（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プン（5%、10%、25%；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、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プン

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

デンブン（投与群：30%；15 g/kg 体重/日^{※2}）又は未加工デンブン（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ブン（30%；45 g/kg 体重/日^{※3}）又は未加工デンブン（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ブン（投与群：30%；45 g/kg 体重/日^{※3}）又は未加工デンブン（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、投与群で腎皮質の癥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ブン

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ブン（投与群：30%；15 g/kg 体重/日^{※3}）又は未加工デンブン（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ブン

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ブン（62%；31 g/kg 体重/日^{※2}）又は未加工デンブン（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（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ブ、アセチル化リン酸架橋デンブ、アセチル化酸化デンブ、ヒドロキシプロピルデンブ、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブ及びリン酸モノエステル化リン酸架橋デンブについて、遺伝毒性試験は報告されていない。

加工デンブ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ブナトリウム及びその他加工デンブ 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ブについて、いずれも陰性との報告があり、加工デンブ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ブ

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ブ (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酢酸デンブ

成人 12 名にアセチル化率 1.98%の酢酸デンブ (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ブ

成人 12 名にリン酸モノエステル化リン酸架橋デンブ (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 種の加工デンブは 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ブ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る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えられている。

(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%) が糞中に排出される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、デンプン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プン⁵⁾

得られているいくつかの短期毒性試験では、加工デンプン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プン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プン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、加工デンプン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) リン酸化デンプン³⁾

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

(11) リン酸架橋デンプン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プン (リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン) 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プンは 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、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 品目の加工デンプン中アセチル化酸化デンプンを除く 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プン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 1273.5 g/ヒト/日とされ、このうち炭水化物の平均摂取量は 186.7 g/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 4.90~6.31 g/ヒト/日、4 歳以上で 8.19 g/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 0.5 g/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。

表1 アセチル化アジピン酸架橋デンプン 安全性試験結果

| 試験 | 投与期間 | 投与方法 | 動物種・動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は濃度 | 試験結果 | 文献No. |
|-------------------------|--------------------|------|---------------------|--|---|---|--------|
| 短期毒性 | 90日間 | 混餌 | ラット 雄15、雌10 | アセチル 化率3.1% | 50%; 25 g/kg 体重/日 ^{※2} (対 照群: 50%未 加工デンプ ン) | 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。 | 3 4 |
| 長期 毒性 | 2年間 | 混餌 | ラット 雌雄各30 | アセチル 基2.5%以 下、アジピ ル基0.09% 以下 | 62%; 31 g/kg 体重/日 ^{※2} (対 照群: 62%未 加工コーン スターチ) | 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。 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。 | 17 |
| 大量 反復投与による腎変化についての検討 | 30日間 | 混餌 | ラット 雌雄各6又 は12 | — | 30%; 15 g/kg 体重/日 ^{※2} + 10%; 5 g/kg 体重/日 ^{※2} 未 加工デンプ ン(対照群: 40%未加工デ ンプン) (Ca、P、Mg 濃度を変動) | 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、盲腸の拡張がみられた。 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。 | 4 |
| | 1年間 及び 9ヶ月間 | 混餌 | 雌ラット 25匹 | — | 30%; 15 g/kg 体重/日 ^{※2} (対 照群: 30%未 加工デンプ ン) (Ca: 約 1%、P: 約 0.8%、Mg: 約0.15%) | 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。投与群で盲腸の拡張と重量増 加がみられた。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 |
| | 30日間 | 混餌 | ハムスター 雌雄各10 | — | 30%; 45 g/kg 体重/日 ^{※3} (対 照群: 30%未 加工デンプ ン) | 1日当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。 | 4 |
| | 30日間 及び 60日間 | 混餌 | ハムスター 雄8、雌12 | — | 30%; 45 g/kg 体重/日 ^{※3} (対 照群: 30%未 加工デンプ ン) (Ca: 0.51%、 P: 0.4%、 Mg: 0.017~ 0.21%) | 投与群では盲腸の重量増加がみられた。 投与群で腎皮質の癒痕化と尿管の拡張 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つ た。 | 4 |

| 臓 器 | 投与 期間 | 投与 方法 | 動物種・ 動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は 濃度 | 試験結果 | 文献 No. |
|----------------------------|--------------|----------|---------------|--|---|--|-----------|
| 発 がん 性 | 2年間 | 混餌 | ラット 雌雄各 40 | アセチル 基 2.5%以 下、アジピ ル基 0.09% 以下 | 62%; 31 g/kg 体重/日 ^{※2} (対 照群: 62%未 加工デンプ ン) | 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 |
| 生 殖 発 生 毒 性 | 2年間 (3世代) | 混餌 | ラット 雌雄各 10 | アセチル 基 2.5%以 下、アジピ ル基 0.09% 以下 | 62%; 31 g/kg 体重/日 ^{※2} (対 照群: 62%未 加工コーン スターチ) | 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 |

表2 アセチル化リン酸架橋デンプン 安全性試験結果

| 課題 | 投与期間 | 投与方法 | 動物種・動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は濃度 | 試験結果 | 文献No. |
|-------------------------|-------------------|------|----------------|---------------------------|--|--|-------|
| 短期毒性 | 30日間 | 混餌 | ハムスター 雌雄各10 | — | 30%; 45 g/kg 体重/日 ^{※3} (対 照群: 30%未 加工デンプ ン) | 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。 | 4 |
| | 8週間 | 混餌 | ラット 雌雄各10 | 無水酢酸 及びビニ ル酢酸処 理 | 0、25、50%; 0、12.5、25 g/kg 体重/日 ^{※2} | 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 |
| | 14週間 | 混餌 | ブタ 雌雄各4 | — | 0、35、70%; 0、14、28 g/kg 体重/日 ^{※2} | 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 |
| | 14週間 | 混餌 | ブタ 8匹 | — | 0、5、15、25%; 0、2、6、10 g/kg 体重/日 ^{※2} | 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つ た。 | 4 |
| 長期毒性 | 104週間 | 混餌 | ラット 雌雄各30 | アセチル 化率2.33% | 0、5、10、 30%;0、2.5、 5、15 g/kg 体 重/日 ^{※2} | 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。 | 18 |
| | 2年間 | 混餌 | ラット 雌雄各30 | — | 0、5、10、30%; 0、2.5、5、15 g/kg 体重/日 ^{※2} (対照群 30% 未加工デ ンプン) | 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 学的変化は伴うものではなかった。 | 4 |
| 大量反復投与による腎変 化についての検討 | 1年間 及び 9ヶ月間 | 混餌 | 雌ラット 25匹 | — | 30%; 15 g/kg 体重/日 ^{※2} (対 照群: 30%未 加工デンプ ン) (Ca: 約 1%、P: 約 0.8%、Mg: 約0.15%) | 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 |

| 臓 種 | 投与 期間 | 投与 方法 | 動物種・ 動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は 濃度 | 試験結果 | 文献 No. |
|----------------------------|----------|----------|------------------------|--------------------------|---|---|-----------|
| 発 がん 性 | 104週間 | 混餌 | ラット 雌雄各 30 | アセチル 化率 2.33% | 5、10、30%; 2.5、5、15 g /kg 体重/日 ^{※2} (対照群： 30% 未加工 じゃがいも デンプン) | 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 |
| | 2年間 | 混餌 | ラット 雌雄各 30 | — | 5、10、30% (対照群： 30% コーン スターチ) | 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 |
| 生 殖 発 生 毒 性 | 2世代 | 混餌 | ラット 雄 10、雌 20 | アセチル 化率 2.33% | 10%; 5 g/kg 体重/日 ^{※2} (対照群： 30% 未加工 コーンスタ ーチ) | 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 |
| | 3世代 | 混餌 | ラット P：雄 10、 雌 20 | — | 10%; 5 g/kg 体重/日 ^{※2} + 20%; 10 g/kg 体重/日 ^{※2} 未 加工デンプ ン (対照群： 30% 未加工 デンプン) | 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 |
| ヒトにお ける 知見 | 4日間 | 経口 | ヒト 12名 | アセチル 化率 1.5、 2.33% | 60 g | 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 |

表3 アセチル化酸化デンプン 安全性試験結果

| 濺 額 | 投与 期間 | 投与 方法 | 動物種・ 動物数/群 | 投与量又は 濃度 | 試験結果 | 文献 No. |
|------------------|----------|----------|---------------|---|---|-----------|
| 短 期 毒 性 | 14日間 | 混餌 | 雄ラット 5匹 | 0、10、30、50% (0、5、15、25 g/kg 体重/日相当) | 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。 [NOEL : 10% (5.0 g/kg 体重/日)] | 6 |
| | 90日間 | 混餌 | ラット 雌雄各10 | 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) | 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 髓境界域の Ca 沈着の増加が認められた。 [NOEL : 10% (5.9 g/kg 体重/日)] | 6 |

表4 オクテニルコハク酸デンプンナトリウム (OS) 安全性試験結果

| 試験種 | 投与期間 | 投与方法 | 動物種・動物数/群 | 投与量又は濃度 | 試験結果 | 文献No. |
|--------|------------------------------------|------|---|--|--|----------|
| 短期毒性 | | 混餌 | ラット 雌雄各6 | 35%; 17.5 g/kg 体重/日 ^{※2} (又は35%コーンスターチ) | 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 |
| | 6週間 (0及び0.12g/kg 体重/日については回復期間3週間) | 混餌 | イヌ 雌雄各3又は5 | 0、3、6、12 g/kg 体重/日 | 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。 [NOEL:6 g/kg 体重/日 (雄) 12 g/kg 体重/日 (雌)] | 16 |
| 発がん性 | 130週間 | 混餌 | ラット 雌雄各52 | 0、5、12.5、30%; 0、2.5、6.25、15 g/kg 体重/日 ^{※2} | 発がん性を示す証拠は得られなかった。 | 24 |
| 生殖発生毒性 | 交配前～授乳期間 (F1bは～離乳後90日) | 混餌 | ラット P: 雄50、雌70 | 6、12、30%; 3、6、15 g/kg 体重/日 ^{※2} (又は30%未加工コーンスターチ) | 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 |
| | 復帰突然変異試験 | | S. <i>typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) | 50 ~ 5,000 µg/plate | S9mixの有無にかかわらず陰性であった。 | 28 |
| 遺伝毒性 | 姉妹染色体分体交換試験 | | チャイニーズハムスター-V79細胞 | 0.5~50 mg/mL | S9mixの有無にかかわらず陰性であった。 | 29 |

表5 酢酸デンプン 安全性試験結果

| 臓 種 | 投与 期間 | 投与 方法 | 動物種・ 動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は 濃度 | 試験結果 | 文献 No. |
|----------------------------|----------|----------|------------------------|--|--|---|-----------|
| 短 期 毒 性 | 28日間 | 混餌 | 雄ラット 10匹 | アセチル 化率 0、 1.24、2、 2.56、 3.25% | 60%; 30 g/kg 体重/日 ※2 | 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つ た。 | 3 4 |
| | 13週間 | 混餌 | ラット (F1) 雌雄各 10 | アセチル 化率 1.36% | 0、5、15、 45%; 0、2.5、 7.5 g/kg 体 重/日※2 | 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 |
| | 8週間 | 混餌 | ラット 雌雄各 10 | アセチル 化率 1.98% | 0、25、50%; 0、12.5、25 g/kg 体重/日 ※2 | 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 |
| 長 期 毒 性 | 89週間 | 混餌 | マウス 雌雄各 75 | アセチル 化率 1.6 ~2.5% | 55%; 82.5 g/kg 体重/日 ※2 (対照 群: 55%未 加工デンプ ン) | 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。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 |
| | 2年間 | 混餌 | ラット 雌雄各 30 | アセチル 化率 1.98% | 0、5、10、 30%; 0、2.5、 5 g/kg 体重/ 日※2 | 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。 | 21 |
| 発 がん 性 | 89週間 | 混餌 | マウス 雌雄各 75 | アセチル 化率 1.6 ~2.5% | 55%; 82.5 g/kg 体重/日 ※2 | 発がん性を示す所見は認められなかつ た。 | 19 20 |
| | 2年間 | 混餌 | ラット 雌雄各 30 | アセチル 化率 1.98% | 0、5、10、 30%; 0、2.5、 5、15 g/kg 体重/日※2 | 発がん性を示唆する所見は認められなかつ た。 | 21 |
| 生 殖 発 生 毒 性 | 3世代 | 混餌 | ラット P: 雄 10、雌 20 | アセチル 化率 1.98% | 10%; 5 g/kg 体重/日※2 | 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 |

| 臓 器 | 投与 期間 | 投与 方法 | 動物種・ 動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は 濃度 | 試験結果 | 文献 No. |
|--------------------------------------|--------------------------------------|----------|---|----------------------|-----------------------------------|---|-----------|
| 遺 伝 毒 性 | 復 帰 突 然 変 異 試 験 | / | S. <i>typhimurium</i> (TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>) | — | 50.0～5,000 µg/plate | S9mix の有無にかかわらず陰性であつた。 | 30 |
| | | | | — | 2.5～5,000 µg/plate | S9mix の有無にかかわらず陰性であつた。 | 31 |
| | 染 色 体 異 常 試 験 | / | CHL/IU 細胞 | — | 1.3～5.0 mg/mL | S9mix の有無にかかわらず陰性であつた。 | 32 |
| | 小 核 試 験 | / | 雄マウス | — | 0.25、0.5、 1.0、2.0 g/kg 体重/日 | 小核の誘発は認められなかった。 | 33 |
| ヒ ト に お け る 知 見 | 4日間 | 経口 | ヒト 12名 | アセチル 化 率 1.98% | 60 g | 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 |

表6 酸化デンプン 安全性試験結果

| 試験種 | 投与期間 | 投与方法 | 動物種・動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は濃度 | 試験結果 | 文献No. |
|------|----------|------|--|------------|--|---|-------|
| 短期毒性 | 10週間 | 混餌 | ラット | 0.375%塩素処理 | 70%; 35 g/kg 体重/日 ^{※2} (対照群: コーンスターチ) | 有害影響はみられなかった。 | 3 |
| | 90日間 | 混餌 | ラット 雌雄各15 | 5.5%塩素処理 | 0、5、10、25%; 0、2.5、5、12.5 g/kg 体重/日 ^{※2} | 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重量の増加が認められた。 | 3 |
| 遺伝毒性 | 復帰突然変異試験 | / | S. <i>typhimurium</i> (TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537) <i>E.coli</i> (WP2uvrA) | — | 50.0 ~ 5,000 µg/plate | S9mix の有無にかかわらず陰性であった。 | 34 |
| | | | | — | 2.5 ~ 5,000 µg/plate | S9mix の有無にかかわらず陰性であった。 | 35 |
| 遺伝毒性 | 染色体異常試験 | / | CHL/IU 細胞 | — | 1.3 ~ 5.0 mg/mL | S9mix の有無にかかわらず陰性であった。 | 36 |
| | 小核試験 | / | 雄マウス | — | 0.125、0.25、 0.5、1.0 g/kg 体重/日 | 小核の誘発は認められなかった。 | 37 |

表7 ヒドロキシプロピルデンプン 安全性試験結果

| 観 | 投与 | 投与 | 動物種・ | 被験物質 | 投与量又は | 試験結果 | 文献 |
|----------|------|----|--------------|------------------------|--|--|--------|
| 観 | 期間 | 方法 | 動物数/群 | | 濃度 | | No. |
| 短期 毒性 | 90日間 | 混餌 | ラット 雌雄各10 | 25%プロピ レンオキ シド処理 | 0、2、5、10、 25%; 0、1、 2.5、5、12.5 g/kg 体重/日 [※] ² (又は 25% 未加工デ ンプン) | 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。 | 3 4 |
| | 90日間 | 混餌 | ラット 雌雄各10 | 5%プロピ レンオキ シド処理 | 0、5、15、45%; 0、2.5、7.5、 22.5 g/kg 体重 /日 ^{※2} | 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 |

表 8 ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン 安全性試験結果

| 試験種 | 投与期間 | 投与方法 | 動物種・動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は濃度 | 試験結果 | 文献No. |
|------|------|------|--------------|--------------------------------|---|--|----------|
| 短期毒性 | 28日間 | 混餌 | 雄ラット 10匹 | — | 0、17、34、51、68%; 0、8.5、17、22.5、34 g/kg 体重/日 ^{※2} | 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。 | 3 |
| | 90日間 | 混餌 | ラット 雌雄各15 | 0.1%オキシ塩化リン処理、ヒドロキシプロピル化率0.07% | 0、5、10、25%; 0、2.5、5、12.5 g/kg 体重/日 ^{※2} | 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 |
| | 90日間 | 混餌 | ラット 雌雄各15 | 10%プロピレンオキシド処理 | 5、10、25%; 2.5、5、12.5 g/kg 体重/日 ^{※2} (又は25%未加工デンプン) | 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。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 |
| 長期毒性 | 89週間 | 混餌 | マウス 雌雄各75 | リン0.09%、ヒドロキシプロピル化率0.075% | 55%; 82.5 g/kg 体重/日 ^{※2} (対照群:55%未加工デンプン) | 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 |
| 発がん性 | 89週間 | 混餌 | マウス 雌雄各75 | リン0.09%、ヒドロキシプロピル化率0.075% | 55%; 82.5 g/kg 体重/日 ^{※2} | 発がん性は認められなかった。 | 19 20 |

表9 リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン 安全性試験結果

| 試験種 | 投与期間 | 投与方法 | 動物種・動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は濃度 | 試験結果 | 文献No. |
|--------|-------|------|--------------------|----------|---|--|----------|
| 短期毒性 | 8週間 | 混餌 | ラット 雌雄各 10 | リン 0.3% | 0、25、50%; 0、12.5、25 g/kg 体重/日 ^{※2} | 50%投与群で糞の水分含量にやや高値傾向がみられたが、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。 | 3 4 |
| | 60日間 | 混餌 | ラット 雌雄各 10 | — | 10~35%; 5~17.5 g/kg 体重/日 ^{※2} | 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。雌雄で腎重量の低値、雌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 |
| | 90日間 | 混餌 | ラット 雌雄各 25 | — | 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) | 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 |
| | 90日間 | 経口 | イヌ 雌雄各 3 | — | 0.05、0.25、1.25 mg/kg 体重/日 | 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 |
| | 25日間 | 混餌 | ミニブタ 8匹 | — | 5.6%; 0.56 g/kg 体重/日 ^{※3} (又は5.4%; 0.54 g/kg 体重/日 ^{※3} 未加工デンプン) | 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 |
| 長期毒性 | 104週間 | 混餌 | ラット 雌雄各 30 | リン 0.3% | 0、5、10、30%; 0、2.5、5、15 g/kg 体重/日 ^{※3} | 30%投与群の雌で腎比重量増加がみられた。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 |
| 発がん性 | 2年間 | 混餌 | ラット 雌雄各 30 | リン 0.35% | 5、10、30%; 2.5、5、15 g/kg 体重/日 ^{※2} (又は未加工デンプン) | 発がん性は認められなかった。 | 22 23 |
| 生殖発生毒性 | 3世代 | 混餌 | ラット P:雄 10、雌 20 | リン 0.35% | 10%; 5 g/kg 体重/日 ^{※2} (又は10%未加工コーンスターチ) | 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 |

| 観察 | 投与期間 | 投与方法 | 動物種・動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は濃度 | 試験結果 | 文献No. |
|----------|------|------|-----------|------|---------|---|-------|
| ヒトにおける知見 | 4日間 | 経口 | ヒト 12名 | — | 60 g | 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 |

表 10 リン酸化デンプン 安全性試験結果

| 試験 | 投与期間 | 投与方法 | 動物種・動物数/群 | 投与量又は濃度 | 試験結果 | 文献 No. |
|------|----------|------|--|----------------------------|------------------------|--------|
| 遺伝毒性 | 復帰突然変異試験 | / | S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537) E.coli (WP2uvrA) | 156 ~ 5,000 µg/plate | S9mix の有無にかかわらず陰性であった。 | 38 |
| | | | | 2.5 ~ 5,000 µg/plate | S9mix の有無にかかわらず陰性であった。 | 39 |
| | 染色体異常試験 | / | CHL/IU 細胞 | 1.3~5.0 mg/mL | S9mix の有無にかかわらず陰性であった。 | 40 |
| | 小核試験 | / | 雄マウス | 0.25、0.5、1.0、2.0 g/kg 体重/日 | 小核の誘発は認められなかった。 | 41 |

表 11 リン酸架橋デンプン 安全性試験結果

| 濃 額 | 投与 期間 | 投与 方法 | 動物種・ 動物数/群 | 被験物質 | 投与量又は 濃度 | 試験結果 | 文献 No. |
|------------------|------------------|----------|--|---------------------------------|---|--|-----------|
| 短期 毒性 | 90日間 | 混餌 | ラット 雌雄各 10 | エステル 化 率 0.085、 0.128% | 0.5、15、45%; 0、2.5、7.5、 22.5 g/kg 体重 /日 ^{※2} | 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つい て、投与に起因する変化は認められな かった。 | 3 |
| 遺 伝 毒 性 | 復帰突 然変異 試験 | / | S. typhimurium (TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537) E.coli (WP2uvrA) | — | 51.2 ~ 5,000 µg/plate | S9mix の有無にかかわらず陰性であ った。 | 42 |
| | | | | — | 2.5 ~ 5,000 µg/plate | S9mix の有無にかかわらず陰性であ った。 | 43 |
| | 染色体異 常試験 | / | CHL/U 細胞 | — | 1.3 ~ 5.0 mg/mL | S9mix の有無にかかわらず陰性であ った。 | 44 |
| 小核試 験 | / | 雄マウス | — | 0.5、1.0、2.0 g/kg 体重/日 | 小核の誘発は認められなかった。 | 45 | |

※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 |

<参照>

- 1) 化工デンプンの取扱い通知（米国大使館宛）環食化第46号 昭和54年9月20日
- 2) JECFA. Summary of evaluations performed by the JECFA (2001) Modified starches.
- 3) JECFA. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifier and thickening agents. WHO Food Additive Series No.5 (1974).
- 4) JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additive Series No.17. (1982).
- 5) JECFA. Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavour enhancers. WHO Food Additive Series No.6 (1975).
- 6) JECFA. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Series No.48 (2001).
- 7) 島下 昌夫. 化工澱粉について. *澱粉科学* (1991) 38: 55-63.
- 8) 稲田 和之. 食品産業における加工デンプン. *化学経済* (1995) 42(1): 73-81
- 9) 高橋 禮治. デンプン製品の知識（幸書房）
- 10) Further studies on 78-1087 starch rate of metabolism in albino rats. Food and Drug Research Laboratories (1959).
- 11) Machinist JM, Bopp BA. Metabolism of [¹⁴C] octenylsuccinate in male rats following oral and intravenous administration. Abbott Laboratories (1985).
- 12) Machinist JM, Bopp BA. Metabolism of [¹⁴C] octenylsuccinate in adult and young beagle dogs following oral administration. Abbott Laboratories (1985).
- 13) Rat metabolism of modified starches final report distarch phosphate. Hazleton Laboratories (1971)
- 14) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Environmental Health Criteria 70. IPCS in cooperation with the JECFA. World Health Organization, Geneva. (1987).
- 15) 田嶋 嘉雄 監修. 実験動物の生物学的特性データ. ソフトサイエンス社 (1989)
- 16) Kehoe DF. Six-week oral toxicity study of octenyl succinate-modified food starch in beagle puppies. Hazleton Laboratories (1988).
- 17) Truhaut R, Coquit B, Fouillat X, Galland D, Guyot D, Long D, Rouaud JL. Two-year oral toxicity and multigeneration studies in rats on two chemically modified maize starches. *Fd Cosmet. Toxicol.* (1978) 17: 11-17.
- 18) Til HP, Feron VJ, Spanjers MTh, de Groot AP. Chronic (two-year) feeding study in rats with two chemically modified starches (acetylated distarch phosphate and acetylated diamylopectin phosphate). Central Institute for Nutrition and Food Research (1971).
- 19) Feron VJ, Til HP, 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).
- 20) Feron VJ, Til HP, Immel HR, Vogel WF. Chronic (89-week) feeding study with hydroxypropyl distarch phosphate, starch acetate, lactose and sodium alginate in mice. *Fd Chem. Toxicol.* (1986) 24: 825-834.
 - 21) Til HP, Spanjers MTh, Meulen HC, de Groot AP. Chronic (two-year) feeding study in rats with two chemically modified starches (starch acetate and hydroxypropyl distarch glycerol). Central Institute for Nutrition and Food Research (1971).
 - 22) de Knecht-Van E, Eekelen A, Til HP, Willems MI, de Groot AP. Chronic (two-year) feeding study in albino rats with phosphated distarch phosphate (a chemically modified starch). Central Institute for Nutrition and Food Research (1971).
 - 23) Feron VJ, Til HP, de Groot AP. Two-year feeding and multigeneration studies in rats on five chemically modified starches. *Fd Cosmet. Toxicol.* (1974) 12: 651-663.
 - 24) Parish WE. Combined chronic toxicity and carcinogenicity study in rats fed starch octenyl succinate for 130 weeks (2.5 years). Environmental Safety Laboratory Unilever Research (1987).
 - 25) Til HP, Spanjers MTh, Meulen HC, de Groot AP. Multi-generation study in rats with five chemically modified starches. Central Institute for Nutrition and Food Research (1971).
 - 26) Newbern PM, Buttolph ML. Final report on study #78-1 octenyl succinate modified food starch. Massachusetts Institute of Technology (1979).
 - 27) Newbern PM, Buttolph ML. Subchronic studies in rats fed octenyl succinate-modified food starch. *Fd Cosmet. Toxicol.* (1980) 18: 357-362.
 - 28) Parish WE. The effect of starch sodium octenyl succinate in a bacterial mutation assay (Ames test). Environmental Safety Laboratory Unilever Research (1984).
 - 29) Parish WE. The effect of starch sodium octenyl succinate in the sister chromatid exchange assay. Environmental Safety Laboratory Unilever Research (1984).
 - 30) (財) 食品薬品安全センター秦野研究所. ELASTITEX 2 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (2003).
 - 31) Bio Reliance. Ames test. Acetylated starch. Nippon NSC Ltd. (2004).
 - 32) (財) 食品薬品安全センター秦野研究所. ELASTITEX 2 のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. (2003)
 - 33) (財) 食品薬品安全センター秦野研究所. ELASTITEX 2 のマウスを用いる小核試験 (2004).
 - 34) (財) 食品薬品安全センター秦野研究所. NATIONAL I の細菌を用いる復帰突然変異試験 (2003).
 - 35) Bio Reliance. Ames test. Oxidized starch. Nippon NSC Ltd. (2004).
 - 36) (財) 食品薬品安全センター秦野研究所. NATIONAL I のチャイニーズ・ハム

- スター培養細胞を用いる染色体異常試験 (2003).
- 37) (財) 食品薬品安全センター-秦野研究所. NATIONAL I のマウスを用いる小核試験 (2004).
- 38) (財) 食品農医薬品安全性評価センター. Regular corn starch の細菌を用いる復帰突然変異試験 (2003).
- 39) Bio Reliance. Ames test. Monostarch phosphate. Nippon NSC Ltd. (2004).
- 40) (財) 食品農医薬品安全性評価センター. Regular corn starch のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (2003).
- 41) (財) 食品農医薬品安全性評価センター. Regular corn starch のマウスを用いる小核試験 (2003).
- 42) (財) 食品農医薬品安全性評価センター. Waxy corn starch の細菌を用いる復帰突然変異試験 (2003).
- 43) Bio Reliance. Ames test. Distarch phosphate. Nippon NSC Ltd. (2004).
- 44) (財) 食品農医薬品安全性評価センター. Waxy corn starch のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (2003).
- 45) (財) 食品農医薬品安全性評価センター. Waxy corn starch のマウスを用いる小核試験 (2003).
- 46) White TA. Food starches modified. *Cereal Science Today* (1963) vol. 8.
- 47) US FDA. 21CFR172.892. "Food Starch-Modified".
- 48) European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweetener. 1995L0002-EN-24.02.2001.
- 49) Reports of the scientific committee for food (Second series). Commission of the European Communities (1976).
- 50) Food-science and techniques. Reports of the scientific committee for food (Thirteenth series). Commission of the European Communities (1982).
- 51) Food-science and techniques. Reports of the scientific committee for food (Thirty-second series). European Commission (1994).
- 52) Food-science and techniques. Reports of the scientific committee for food (Thirty-sixth series). European Commission (1997).
- 53) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 60 (1994)
- 54) 2002 年度加工デンプン輸入実績. 厚生労働省基準審査課
- 55) 加工澱粉の利用の現状と法規制. *月刊フードケミカル* (1997) 70-73.
- 56) 厚生労働省. 平成 16 年国民健康・栄養調査報告. (平成 18 年 9 月): 52
- 57) National Research Council, Washington DC. 1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food. NTIS Technical Report, Dec, 89 (PB91-127266).
- 58) Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Dietary intake of food additives in the UK: initial surveillance. Food Surveillance Paper No.37.