

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、投与群で腎皮質の瘢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

化デンブン及びリン酸架橋デンブンについて、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ブン

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ブン（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ブン

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ブン（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ブン（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ブン（10%；5 g/kg 体重/日^{※2}）と未加工デンブン（20%；10 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ブン、酸化デンブン、ヒドロキシプロピルデンブン、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブン、リン酸化デンブン及びリン酸架橋デンブンについて、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ブンナトリウム

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酢酸デンブン (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酸化デンブン (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リン酸化デンブン (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リン酸架橋デンブン (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(60g)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(60g)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(60g)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1273.5g/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 0.5 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⁾。

VII. 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。

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

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	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

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.
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

機 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	30日間	混餌	ハムスター 雌雄各10	—	30%: 45 g/kg 体重/日 ^{※1} (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った。	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見られた。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