

## 5. 安全性に関する資料

亜酸化窒素の吸入毒性に関しては、長年麻酔薬（笑気ガス）として使用されており、安全性に関する試験が多数報告されている。しかし、食品添加物として使用する場合の投与経路である経口での安全性試験に関する報告は皆無である。今回、本要請にあたり5日間および28日間反復経口投与毒性試験を新たに実施し、その安全性を確認した。

今回実施した試験を含め、亜酸化窒素の安全性に関する試験結果の総括を下表に示す。

亜酸化窒素（N<sub>2</sub>O）の安全性に関する試験結果<総括>

試験の種類	投与期間	供試動物	投与方法	1群当たり動物（被験者）数	投与量および濃度	試験結果	資料番号
急性毒性	5日間	ラット	経口	4	0、5、10、15 g/kg (ホップクリーム重量)	15 g/kg投与群で、投与4日目に対照に比べ体重・摂餌量が低値 5、10、15 g/kg投与群においてそれぞれ1、3、3例にガス貯留による胃の膨張がみられた 一般状態、病理学的検査では影響なし	37
	30分間	ブタ	静脈内投与	6	0.1 ml/kg/min	死亡例はなく、血液pH、血中二酸化炭素分圧、心拍数、平均動脈圧、終末呼気二酸化炭素濃度にも影響無し	39
反復投与毒性（亜急性）	28日間	ラット	経口	6	0、2.5、5、10 g/kg (ホップクリーム重量)	摂餌量、摂水量、尿検査および血液生化学的検査において変化がみられたが、クリームの影響と判断され、N <sub>2</sub> Oに起因しないと結論した その他の所見でN <sub>2</sub> Oの影響なし <NOAEL：67.1 mg/kg>	38
	14日間	ラット 性別不分別	吸入	10	25%、60% N <sub>2</sub> O（1、2週間）	N <sub>2</sub> O曝露により、用量に相関して白血球数が有意に減少	40
繁殖試験	雌：妊娠6-15日目 雄：交配前9週間	マウス	吸入	生存児：761	0.5、5.0、50% N <sub>2</sub> O 4時間/日	雄の受精能、同腹仔数、胎児重量に影響なし	43
	最長35日間	ラット 雄性	吸入	4-5	20% N <sub>2</sub> O、20% O <sub>2</sub> 、60% N <sub>2</sub>	精細管の精子形成細胞障害による精細胞の減少	44
催奇形性試験	妊娠中2-6日間	ラット 雌性	吸入	生存児：105	50% N <sub>2</sub> O 2 L/min	妊娠中のラットへのN <sub>2</sub> O曝露により、胎仔死亡、内蔵・骨格の異常	46
	妊娠5-11日目のうち1日		吸入	生存児：108 (妊娠9日目 <sup>10/10</sup> )	70% N <sub>2</sub> O、30% O <sub>2</sub> 、24時間	妊娠9日目の投与で、生存児108例中54例に何らかの異常があり、この54例中51例は椎骨中心の完全分離であった	
発がん性試験	78週間	マウス	吸入	75~91	10% N <sub>2</sub> O、または40% N <sub>2</sub> O 4時間/日、5日/週	40% N <sub>2</sub> O投与群で、5%程度の体重増加抑制が見られた他は、体重、平均器官重量、生存率、肉眼的および病理学的検査において、投与の影響はみられなかった	47
変異原性試験	インキュベーション40時間	オシネリ菌 TA98、TA100	インキュベーション		N <sub>2</sub> O分圧; 0.5-6気圧	4、6気圧において生存率の低下を示したが、復帰突然変異体の増加はいずれの分圧においてもみられず、変異原性は示さなかった	48
	インキュベーション1、24時間	チャイニーズハムスター-卵巣細胞	インキュベーション		75% N <sub>2</sub> O	1MAC（最小肺胞内濃度）用量である75% N <sub>2</sub> Oで、姉妹染色分体交換（SCE）の有意な誘発はみられなかった	49
	24時間	チャイニーズハムスター-培養線維芽細胞	インキュベーション		75% N <sub>2</sub> O、24時間	変異原性は示さなかった	50
疫学調査	不明	ヒト	吸入	約300万例	鎮痛薬として30-35% N <sub>2</sub> O吸入	15年間にわたる調査において、吸入による合併症の発症なし	42