

群	ホイップクリーム投与量 (g/kg)	亜酸化窒素としての投与量 (mg/kg)
1	0	0
2	5	29.80
3	10	59.60
4	15	89.40

亜酸化窒素含量は、缶からクリームを放出し、1分後に亜酸化窒素濃度を分析した結果である4.9 mg/gとクリーム中に溶存する1.06 mg/gの合計値5.96 mg/gを、クリーム中の被験物質濃度とした。

毎日一般状態の観察を行うとともに体重測定、摂餌量測定および病理学的検査を行った。

対照群および各投与群ともに死亡動物は認められなかった。一般状態では、15 g/kg投与群において、投与直後、口腔内へのクリームの逆流が投与1日目で2例に観察された。また、15 g/kg投与群では、投与1日目の投与15分後に腹部の軽度な膨満が2例にみられたが、上記以外には、投与によると思われる影響は認められなかった。

体重では、投与開始4日後における平均体重は15 g/kg投与群で135.7 gであり、対照群の144.0 gと比べ低値を示した(表5)。平均体重増加量についても同様で、15 g/kg投与群では対照群の76%と低値を示した。また、10および5 g/kg投与群でもそれぞれ対照群の88および98%であった。摂餌量では、15 g/kg投与群が対照群の82%と低値を示し、10および5 g/kg投与群もそれぞれ対照群の89および90%であった(表6)。

表5 亜酸化窒素含有ホイップクリーム5日間投与ラットの体重変化\*

群No.	投与量 (g/kg)	日		増加量 (g)	増加率 (%)
		0	4		
1	0	127.3 ± 6.4	144.0 ± 9.2	16.7 ± 3.1	100
2	5	125.3 ± 3.5	141.7 ± 4.2	16.3 ± 1.5	98
3	10	125.3 ± 5.5	140.0 ± 4.4	14.7 ± 1.2	88
4	15	123.0 ± 5.0	135.7 ± 6.1	12.7 ± 1.5	76

\*g、平均±標準偏差

表6 亜酸化窒素含有ホイップクリーム5日間投与ラットの摂餌量\*

群No.	投与量 (g/kg)	摂餌量 (g/匹/日)	摂餌率 (%)
1	0	13.7	100
2	5	12.3	90
3	10	12.2	89
4	15	11.2	82

\*g/匹/日、平均

なお、15 g/kg投与群で体重が著しく低値を示した理由は、摂餌量の減少によるものと推察された。摂餌量の減少はクリームが大量に投与された結果、胃がガスで膨満したためと考えられた。

肉眼的検査では、いずれの投与群においても、被験物質の投与によると思われる毒性学的変化は認められなかったが、5 g/kg 投与群の1例、10 および 15 g/kg 投与群のそれぞれ3例の胃内部にガスが貯留していた。なお、胃の膨張は、10 g/kg 投与群では対照群と同程度であるかあるいは1.5倍程度に膨張していたが、15 g/kg 投与群では3例全てにおいて2倍以上に膨張していた。また、5 g/kg 投与群の1例、10 および 15 g/kg 投与群のそれぞれ3例の胃内部に白色内容物を認めた。さらに、5、10 および 15 g/kg 投与群のそれぞれ3例に小腸内部に白色内容物を認めた。

以上の結果より、15 g/kg 投与群で投与1日目にホイップクリームの逆流が観察されたことから、10 g/kg が技術的に投与可能な容量の上限であると考えられた。また、15 g/kg 投与群においては体重増加率ならびに摂餌量が対照群と比べて76 および 82 %と著しく低値を示したこと、および胃がガスにより2倍以上に膨張していたことから、28日間反復投与毒性試験の最高投与量は10 g/kg とするのが妥当であると判断した。

## ② 28日間反復経口投与試験

6週齢のF344/DuCrj (Fischer) 系雄性ラット各群6匹に、米国で市販されている亜酸化窒素含有ホイップクリーム(脂質37.5%)を28日間反復経口投与し、亜酸化窒素の安全性を確認することを目的とした(38)。

本試験における投与量は、ラットを用いた5日間反復経口投与毒性試験の結果を基に、10 g/kg 体重/日を最高用量とし、以下、公比2で除した5 および 2.5 g/kg 体重/日とした。また、本試験においては亜酸化窒素含有ホイップクリームを投与していることから、クリームあるいは亜酸化窒素の体積による影響が考えられるためクリームだけを投与する群あるいはクリームに空気を加えた群を設定した。投与時の亜酸化窒素含有ホイップクリームに含まれる亜酸化窒素推定量をボイル・シャルルの法則により算出し、この体積の空気とクリームを注射筒に吸引し動物に投与した。

表7に投与量および群構成を示した。