

亜酸化窒素に関する論点整理

1. ADI 設定の可否について

(1) 推定摂取量が非常に少なく、NOAEL が大きければ（十分な安全マージンが確保されるならば）ADI を設定する必要がないのではないかと。

* 現時点での推定摂取量（0.2 mg/kg 体重/日）と 28 日間経口投与試験における NOAEL（67.1 mg/kg 体重/日）から算出される安全マージンは 336 であり、十分な安全域がとれない。

実際に摂取量がどのくらいであるかの再度精査が必要。

ホイップクリームの中に実際に溶存している量について、実際に使われている形態から測った資料があると良い。

.....資料 2 - 3（追加資料（1））参照

* 28 日間経口投与試験について、安全マージンの適正な値がどのくらいかについて検討が必要。

(2) ヒトでの使用経験により、ある程度の安全性がわかっているものについて、ADI を設定する必要はないのではないかとという考え方もある。

JECFA 及び JMPR では、ADI 設定の際にヒトのデータがあればそのデータを採用し、動物実験のデータはほとんど使わない。

2. 得られているデータの大半が吸入試験のデータであることに対する考え方

* 吸入試験の用量を経口投与の用量に換算するというのは、非常に難しいところがあり、吸入試験のデータは、あくまでも参考データとして考えるべき。

この物質に ADI の設定が必要かどうかを検討した上で、やはり必要であるという段階になれば、参考データも十分吟味する必要がある。

3. 低用量で影響がみられる追加関連論文〔第3回調査会配布資料3〕について

- a) Mazze RI et al. *Teratology*. (1984) 30: 259-265. [その1の1]
 LOAEL : 0.75% (1日間暴露)
 《換算投与量* : 1,777 mg/kg 体重/日》
- b) Healy CE et al. *Toxicol. Ind. Health*. (1990) 6: 57-70. [その2の1-1]
 NOAEL : 0.05% (雄マウス、6時間/日、5日/週)
 《換算投与量* : 231 mg/kg 体重/日》
- c) Vieira E et al. *Br. J. Anaesth.* (1983) 55: 67-69. [その2の1-3]
 NOAEL : 0.1% (妊娠ラット、6時間/日、5日/週)
 《換算投与量* : 296 mg/kg 体重/日》
- d) Vieira E et al. *Anesth. Analg.* (1980) 59: 175-177. [その2の1-4]
 NOAEL : 0.05% (妊娠ラット、19日間24時間連日暴露)
 《換算投与量* : 829 mg/kg 体重/日》
 手術室での chronic exposure の threshold limit value : 0.003%
 《換算投与量* : (持続暴露と仮定した場合) 7.8 mg/kg 体重/日》

* 換算投与量は、Lewis et al. A new approach to deriving community exposure guideline from “no-observed-adverse-effect-levels”. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* (1990) 11: 314-330^{e)}の Appendix B に基づく事務局換算。

【生体データ】

	呼吸量 (ml/分)	体重 (kg)
雄ラット	250	0.4
雌ラット	160	0.25
雄マウス	20	0.02
雌マウス	15	0.015
ヒト	7000 (10 m ³ /日)	70

【換算式】

$$\frac{X \text{ ppm}}{1} \times \frac{Y \text{ mg/m}^3}{\text{ppm}} \times \frac{Z \text{ mL}}{\text{min}} \times \frac{T \text{ min}}{\text{day}} \times \frac{5}{7} \times \frac{\text{m}^3}{10^6 \text{ mL}} \times \frac{1}{\text{kg body wt.}} = \frac{D \text{ mg}}{\text{kg/day}}$$

X = 試験濃度 Y = 単位変換のための値 (ppm mg/m³)
 Z = 呼吸量 (上記生体データ参照) T = 曝露時間の補正
 5/7 = 週5日曝露の場合に適用 D = 換算値 (mg/kg/day)

(参考) 28日間経口投与試験における NOAEL : 67.1 mg/kg 体重/日

4. 遺伝毒性について

- * 提出されている突然変異試験のデータに関しては問題ない。
- * もう一つの変異原性の指標である染色体異常に関するデータはあるか。
.....資料2 - 4 (追加資料(2)) 参照

5. 使用状況まで考慮して評価するのか？

- * 缶から出てきた亜酸化窒素ガスそのものの暴露を考えるか。
今までは、JECFA 等でも、あくまでも口から入ったものに対する安全性という形で評価されてきているのではないか。
想定できる暴露(使用)状況を広げて安全性について考えた方が良いのではないか。(乱用も含めて考えた方が良いのではないか。)

(参考) その他の意見

食品添加物として認められれば、幼児や老人も摂取することになるので、現在のデータでは評価は難しい。もう少しデータをそろえるべき。

一般家庭にこのホイップクリーム缶が出回ると、缶から出たガスそのものに暴露されるということも十分考える必要があるのではないか。吸入毒性のデータも十分見た上で判断する必要がある。

マヨネーズを直接チューブから吸う人がいるように、ホイップクリームが好きな人が直接缶から食べてしまう人がいるかもしれないので、安全性上想定できる状況は広げた方が良い。

ニュージーランド等で、乱用する人がいるとの参考文献があるため、そういう可能性も含めて考えるべき。