

和名：メタリン酸ナトリウム

No.983

英名：Sodium Metaphosphate

コード：109115

CAS 登録番号：50813-16-6

別名：ヘキサメタリン酸ナトリウム

食品添加物名：メタリン酸ナトリウム

収載公定書：

☐ JP () ☒ 薬添規 () ☐ 局外規 ☒ 食添 (7) ☐ 粧原基・粧配規 () ☐ 外原規 ()
☐ USP/NF () ☐ EP (4) ☒ EU (E 452) CFR (☒ GRAS:182.6760、182.6769、☐ 食品添
加物)

最大使用量

使用基準：無し

無毒性量 (NOEL)、無影響量 (NOEL)：

JECFA の評価：MTDI (Maximum Tolerable Daily Intake (最大耐用 1 日摂取量))：リンとして
70 mg/kg b. w. /day

この MTDI はリンの最大耐用 1 日摂取量を意味し、天然食品由来のリンを含
め摂取する全てのリンに適用される。また、この MTDI はカルシウムの摂取
量が栄養学的に適切な場合に適用される。カルシウムの摂取量が高い場
合には同様に MTDI も高くなり、逆に低い場合には当然リンの MTDI も小さく
なる。

食品添加物としては JECFA で評価済みのリン酸塩類及びポリリン酸塩類
が含まれる。

1 単回投与毒性¹⁾

1. 1 LD₅₀

Sodium hexameta phosphate	マウス	経口	3,700	Food and Drug Research Lab., Inc., 1975d
	ラット	経口	2,400	

2 反復投与毒性¹⁾

2. 1 ラット

2. 1. 1 ポリリン酸ナトリウム参照

2. 1. 2 各群雌雄 50 匹のラットからなる各群に、メタリン酸ナトリウム (ヘキサメタリ
ン酸 Na) 0.05、0.5、5% を 2 年間混餌投与した。5% 投与群のみに成長抑制、腎重量の

増加が認められ、石灰化が観察された。投与群においては動物の死亡数が高率で認められたが、投与量との間に相関は認められなかった。0.5%投与群における腎臓の病理学的変化は認められなかった(Hodge, 1960b)。

2. 2 犬

2. 2. 1 ポリリン酸ナトリウム参照

3 遺伝毒性¹⁾

3. 1 *in-vitro* 試験

試験方法	動物数又は群	試験結果
復帰変異試験 (+/-S9mix)	TA1535 TA1536 TA1537	陰性

4 癌原性

なし

5 生殖発生毒性

5. 1 マウス¹⁾

各群約 24 匹からなる妊娠 6-16 日の CD-1 マウスに、メタリン酸ナトリウム(ヘキサメタリン酸ナトリウム)を強制経口投与し催奇形性試験を実施した結果、370 mg/kg 体重まで母動物に対する毒性や児への催奇形性は認められなかった(Food and Drug Research Lab., Inc., 1975c)。

5. 2 ラット

5. 2. 1 各群約 24 匹からなる妊娠 Wistar ラットに、ポリリン酸ナトリウム(トリポリリン酸ナトリウム)を強制経口投与し、催奇形性試験を実施した結果、240 mg/kg 体重までの投与量では母動物への毒性や児に対する催奇形性は認められなかった(Food and Drug Research Lab., Inc., 1975c)。¹⁾

5. 2. 2 各群雄 8 匹、雌 16 匹のラットに離乳時から生後 100 日まで、三世代にわたりメタリン酸ナトリウム(ヘキサメタリン酸ナトリウム)0.05%を混餌投与した。繁殖能、出産児数、児動物の成長、生存率に投与による影響は認められなかった。また、三世代の児における臓器重量並びに肉眼及び病理組織学的検査結果は、対照群と同等であった。²⁾

6 局所刺激性

なし

7 その他の毒性

なし

8 ヒトにおける知見
なし

引用文献

1. WHO Food Additives Series No. 17 (1982)
2. 食品安全委員会 添加物専門調査会 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(案)
(2006年9月)

改定経歴

版No :01

作成日:2005年2月10日

内容:新規作成(JECFA-Monographs & Evaluation)

和名: 硫酸アルミニウムカリウム

No.: 1068

英名: Aluminium Potassium Sulfate

コード: 001677

CAS 登録番号: 7784-24-9

別名: ミョウバン, カリミョウバン, Alum (USP, BP, EP), INS 522, E No 522

収載公定書:

☒ JP(14) ☐ 薬添規 ☐ 局外規 ☒ 食添 ☒ 粧原基・粧配規 ☐ 外原規
☒ USP/NF(26/21) ☒ EP ☐ FDA ☒ FCC
☐ GRAS

使用基準(国内、食品添加物として): 指定添加物、みそを除く食品に適正量使用することが認められている。

最大使用量(国内、医薬品添加物として): 筋肉内注射 4.4mg, 皮下注射 4.4mg, 一般外用剤 8mg/g

JECFA の評価

安全性: ADI 設定未了(第 22 回会議(1978))¹⁾

成分規格: 改訂規格(第 55 回会議(2000))²⁾

但し、アルミニウムを含む他のミョウバン物質である、硫酸アルミニウムアンモニウム(欧米ならびにわが国において食添、JP など医薬品関係の規格書には未収載)と酸性リン酸アルミニウムナトリウム(欧米において食添、わが国では未指定、JP など医薬品関係の規格書には同様に未収載と思われる)に関しては、アルミニウム含有物質として安全性評価がなされている。概要は以下の通りである。

第 33 回会議(1988): 暫定週間摂取摂取耐容量(PTWI): 7mg/kg 体重^{3), 4)}

第 67 回会議(2006): 暫定週間摂取摂取耐容量(PTWI): 1mg/kg 体重⁵⁾

1 単回投与毒性

LD₅₀

ラット 経口 2.0g/kg 体重超(アルミニウムとして 114mg/kg 超)⁵⁾

致死量

イヌ 経口 30 - 50g/kg 体重⁶⁾

ネコ 経口 5 - 10g/kg 体重⁶⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラット (Long Evans, 一群雌雄 52 匹) を用いた硫酸アルミニウムカリウムの飲水混入 (0, 5 ppm) による 1044 -1084 日間の長期毒性試験が実施された。体重、心臓重量、血清のグルコース、コレステロール及び尿酸値、尿の蛋白、グルコースおよび pH は検体投与で影響がなかった。生存期間への影響も認められず、腫瘍発生への影響も認められなかった。⁴⁾

2.1.2 硫酸アルミニウムカリウム ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ (A) とコチニール色素(C) の、ラット(Wistar 5 週令、雌雄)を用いた (15 匹/群) 混餌投与 (0, 0.75%A および 0.75%C(1.5%AC), 1.5%A および 1.5%C(3.0%AC) , 3%A, 3%C)による 13 週間反復投与毒性試験が実施された。一般状態の観察ではいずれの群も検体投与による特異症状は認められず、死亡例もなかった。摂餌量は各群の雌雄とも殆ど差が見られなかったが、硫酸アルミニウムカリウム単独投与群(3%)は、雄で軽度の体重増加の抑制が認められた。血液生化学的検査において、1.5%AC 及び 3.0%AC の雄群で血清 GLDH 値が対照群より高かった。病理組織検査の結果投与による変化はいずれの群でも認められなかった。⁸⁾

2.2 マウス

2.2.1 マウス (B6C3F1, 一群雌雄 60 匹) を用いた硫酸アルミニウムカリウム ($\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, APS) の混餌投与(0, 1.0, 2.5, 5.0, 10 % w/w)による 20 ヶ月間の慢性毒性・発がん性併用試験が実施された。摂餌量はいずれの群も雌雄とも検体投与による影響はなかった。体重は雌雄とも 10% 群は減少、1.0, 2.5%群は微増、5%群が対照群と同等であった。生存率は対照群で雄、雌それぞれ 73.3%、78.3%、投与群で雄は 86.7 - 95.0%、雌 86.7 - 91.7%と、APS 投与により増加する傾向が認められた。APS 投与による腫瘍性および非腫瘍性病変の発生・増加は認められなかった。⁹⁾

3 遺伝毒性

3.1 In Vitro

3.1.1 硫酸アルミニウムカリウムは *S. typhimurium* を用いた復帰変異試験において代謝活性系の有無にかかわらず陰性の結果が得られた。^{10, 11)}

3.1.2 硫酸アルミニウムカリウムはチャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL) を用いた

染色体異常試験において陰性の結果が得られた。¹⁰⁾

4 癌原性

4.1 ラット

4.1.1 前記 2.1.1 参照

4.2 マウス

4.2.1 前記 2.1.1 参照

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 Wistar 雌ラットにカリウムミョウバン alum ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$, I) を妊娠 7・14 日間、混餌 (0.32, 2.5, 10%) 投与した催奇形試験が実施された。いずれの投与群においても妊娠ラットの摂餌量は低下し、10%及び 2.5%投与群の母体重増加は無投与対照群に比べて低下した。死亡胎児はいずれの投与群でもみられず、着床数及び吸収胚数も対照群と差がなかった。生存胎児の性比も対照群と差が見られなかったが、生存胎児の体重は雌雄とも対照群に比べて低下していた。いずれの投与群の雌雄胎児ラットも外表奇形は認めず、また、骨格及び内情異常の出現頻度は各投与群とも対照群とほとんど差がなかった。本試験の結果から 0.32・10%の alum はラットにおいて催奇形性を有しないと結論された。⁶⁾

6 局所刺激性

報告なし。

7 ヒトにおける知見⁴⁾

報告なし。

引用文献

- 1) Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (22nd Reopt of JECFA), WHO Tech.. Rep. Ser. 631, p 21, 1978
(accessed: Jan. 2007, <http://www.who.int./ipcs/publications/jecfa>)
- 2) Combined Compendium Food Additive Specifications, FAO JECFA Monograph 1, 2005
(accessed: Jan 2007, <http://www.fao.org./ag/agn/jecfa-additives/search/>)
- 3) Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (33rd JECFA), WHO Tech.. Rep. Ser. 776, p 26, 1989

- (accessed: Jan. 2007, <http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa>)
- 4) Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (33rd JECFA)
WHO Food Add. Series, 24, p 113 – 147, 1989
(accessed: Jan. 2007, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc194.htm>)
 - 5) The Summary report of the 67th JECFA meeting (Rome, 20–29 June 2006)
(accessed: Jan 2007, http://www.fao.org/ag/agn/jecfa/jecfa67_final.pdf)
 - 6) 加納春三郎ほか、殺虫剤および食品添加物等のラットにおける胎児毒性に関する毒性
(第2報)ミョウバンの胎児毒性、応用薬理、Vol. 24(1), 65–69, 1982
 - 7) 池田良雄、薬物致死量集 189、南山堂、1961 (『食品添加物公定書解説書』、第7版、硫酸アルミニウムカリウムの項、広川書店)
 - 8) 川崎 靖ほか、コチニール (Cochineal) およびミョウバン (Aluminium potassium sulfate) のラットにおける 13 週間同時反復投与毒性試験
衛生試験所報告 112 号、48 – 56、1994
 - 9) S. Oneda, T. et al., Chronic Toxicity and Tumorigenicity Study of Aluminum Potassium Sulfate in B6C3F1 Mice, In Vivo Vol. 8, 271-278, 1994
 - 10) 石館 基ほか、食品添加物の変異原性試験成績(その3) – 昭和 56 年度厚生省試験研究費による –、変異原と毒性、Vol. 5, 579–587, 1982
 - 11) 藤田ら、Salmonella typhimurium TA 97, TA 102 を用いた食品添加物の変異原性試験
(第4報)、東京都立衛生研究所年報、41 号、355 – 362、1989

改訂経歴

版 No :01

作成日:2007 年 1 月 7 日

硫酸カルシウム

01

和名: 硫酸カルシウム

No.: 1072

英名: Calcium sulfate

コード:101192

CAS 登録番号:7778-18-9

別名: 石こう

収載公定書:

☐JP() ☒薬添規() ☐局外規() ☒食添(7) ☐粧原基・粧配規() ☐外原規()

☒USP/NF(27/22) ☒EP(4) ☒EU(516) CFR(☒GRAS (184.123 Calcium sulfate)

☒食品添加物)

最大使用量:経口投与 1.2g、直腸腔尿道適用 103mg

JECFA の評価:

ADI は「制限せず」と評価されている。(第 17 回会議、1973 年)

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

該当文献なし。

8.2 その他

8.2.1 凝固剤として使用されていることを考慮すると、規定の毒性試験を必要としない。これらのイオンはヒト生体の正常構成成分である。

引用文献

- 1) FAO Nutrition Meetings Report Series 46a Calcium sulfate 1969 (accessed ; Jun. 2006)

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46aje61.htm>

http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_315.htm

改訂経歴

版 No :01

作成日 :2006 年 6 月 3 日

内容:新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations)

和名 亜硝酸ナトリウム

英文名 Sodium Nitrite

CAS 7632-00-0

別名

食品添加物名:

亜硝酸ナトリウム

収載公定書 食添(7) EU(E 250) CFR(Prior Sanction:181.34 GRAS:172.175)

■最大使用量

使用基準: 殺虫剤

■JECFA の評価

ADI 0-0.07 mg/kg bw/日(亜硝酸イオンとして) (2002 年、第 59 回) (ADIには、自然界から由来するすべての亜硝酸イオンを含む。但し、3ヶ月以下の乳幼児を除く。)

亜硝酸ナトリウムは、1961 年に開かれたJECFAで評価され、ADI 0-0.4mg/kg bw (亜硝酸ナトリウムとして)(条件付 ADI:0.4-0.8)が設定された。

その後、第 17 回 JECFA(1973 年)において、ADI 0-0.2mg/kg bw(暫定、亜硝酸ナトリウムとして)に引き下げられ、第 20 回(1976 年)には「6ヶ月以下の乳幼児用食品へは使用すべきではない。」という条件が付された。

1995 年、第 44 回で再評価され、ADI 0-0.06 mg/kg bw(亜硝酸イオンとして、自然界から由来するすべての亜硝酸塩を含む。)とされ、更に「3ヶ月以下の乳幼児食には使用すべきでない。」と変更された。¹⁾

その後、2002 年第 59 回において硝酸塩、亜硝酸塩について再評価され、ADI 0-0.07 mg/kg bw/日に変更された。²⁾

無作用量(NOEL): ラット(100ml/L、飲料水で投与、10mg/kg bw/day に相当)²⁾

■単回投与毒性¹⁾

動物種	投与経路	LD50	文献
ラット	経口	85 mg/kg bw	Lehman, 1958
マウス	経口	175-220 mg/kg bw	Greenberg, 1945; Lehman,1958

これらの「げっ歯類」における急性症状として、血管拡張、血圧低下、肝臓中のビタミン A 濃度の低下、甲状腺機能障害が認められた。

削除: 影響

削除: ゲッシ

削除: 動物

ラット¹²

単回投与した場合と同量の亜硝酸ナトリウムを数回に分けて投与した場合の影響について、雌ラットを用いて比較した。メトヘモグロビン血症を指標とし、亜硝酸ナトリウム 160 mg/kg bw 又は 320 mg/kg bw を少量に分けて(15 分毎に 3 回、続いて 30 分毎に 4 回)投与した結果、40 mg/kg 又は 80 mg/kg bw をそれぞれ単回投与した場合に比較し、毒性の発現は低かった(De Vries, 1938)。

同様の実験で、亜硝酸ナトリウム 100 mg/kg bw をラットに投与し、2 時間後に同量を再投与したところ、高い死亡率を示したが、4 時間後に同量投与した場合はすべての動物が生存していた。ラットにおけるメトヘモグロビンの半減期は 90 分と報告されており、この毒性発現結果の差異は、メトヘモグロビンの体内半減期に起因するものと推測される(Shuval & Gruener, 1972)。

1 群 18-24 匹からなる、45-55 日齢の Long-Evans Hooded 雄ラットに 0、50、75、100 mg/kg bw の亜硝酸ナトリウムを投与し、行動、血液学的検査、脳の病理組織学的検査を行った。行動変化については、亜硝酸ナトリウムを 75 mg/kg の割合で投与した後、25 分後に観察し、脳の病理組織学的検査については投与 24 時間後に検査した。

検査前に 10 分間動物を水に浸漬すると、重篤な運動失調を生じたが、検査前 10 分に、脚に軽度のショックを与えた場合は発現しなかった。

亜硝酸塩投与によるメトヘモグロビンの変化は認められなかった。虚血における変化と同様に、海馬形成細胞の延命作用が示唆された。(Isaacson & Fahey, 1987)¹⁾

イヌ¹⁾

イヌに亜硝酸ナトリウム 1-2g/kg をソーセージと共に投与したところ、投与後 1-2 時間内に、呼吸数及び心拍数が増加し、ECG も変化、メトヘモグロビン血症も認められ、血清中のナトリウムが増加しカリウムが減少、ASAT 活性も上昇した (Isaacson & Fahey, 1987)

■反復投与毒性

マウス

1 群 5 匹からなる、6 又は 55 週齢のマウスに、亜硝酸ナトリウム 0、110 mg/kg bw を 7 日間強制経口投与した。亜硝酸ナトリウム投与群では強制走行距離の減少、ECG(心電図)の異常、限外顕微鏡下で心筋の変化が観察された(Kinoshita et al., 1985)¹⁾

亜硝酸ナトリウム、0、100、1000、1500 又は 2000 mg/L を飲料水に添加(0、10、100、150 又は 200 mg/kg bw/日に相当する。)し 2 週間投与した結果、マウスの自発運動量が低下した(Gruener & Shuval, 1971)¹⁾

削除：¹⁾

削除：¹⁾

削除：生後

削除：組織

削除：

削除：組織

削除：重症

削除：モーター運動能力低下

削除：間

削除：温和な衝撃

削除：程度で

削除：、運動能力低下は見られ

削除：(MetHb と略)については、投与後に検査したが、これらの処理によると思われる MetHb

削除：の

削除：に及ぼす亜硝酸塩の長期影響は、虚血による変化と良く似ていた

削除：増加

削除：のマウス

削除：生後

コメント：？

削除：胃管

削除：運動能力

1 群 10 匹の雄マウスからなる 5 群に、0、100、1000、1500 又は 2000 mg/L の亜硝酸ナトリウムを含む飲料水(0、10、100、150 又は 200 mg/kg bw/日に相当する。)を投与した。亜硝酸ナトリウム投与群の自発運動量は低下したが、特に最高投与群でその影響が大きかった。メトヘモグロビン血症も同様に観察された。実験者によると、投与群の鎮静効果はメトヘモグロビン血症に起因するものとは思われないとしている(Behroozi et al., 1971)¹⁾

削除：運動能

削除：低下

1群雌雄 10 匹の B6C3F1 マウスに亜硝酸ナトリウムを 0、375、750、1500、3000 又は 5000 mg/L 含有する飲料水を 14 週間投与した。

削除：で

削除：、

この量は 1 日平均雄では 90、190、340、750、990 mg/kg bw、雌では 120、240、440、840 mg/kg bw に相当する。投与後 13 週で、亜硝酸ナトリウム最高投与群の雄マウスでは、対照群に比較し有意に体重増加率が減少した。

削除：ラット

削除：ラット

対照群と比較して、雄マウスの脾臓の相対重量、雌マウスの心臓、腎臓、肝臓及び脾臓の相対及び絶対重量の増加がみられた。最高投与群の雄では精子運動能が低下し、3 高投与群の雌マウスでは対照群に比較し発情周期が有意に延長した。2 高投与群の雌雄のマウスでは前胃の扁平上皮過形成が認められ、2 高投与群の雄マウス及び 3 高投与群の雌マウスにおいては脾臓の髄外造血が観察された。又、2 高投与群の雄マウスでは精巢に変性も認められた。無作用量は 190 mg/kg であった。(National Toxicology Program, 2001)²⁾

削除：ラット

削除：は対照群よりも大きかった

削除：力

削除：ラット

削除：長くなった

削除：ラット

ラット

削除：に

1 群雌雄 10 匹からなるラットに、亜硝酸ナトリウム 0、0.06、0.125、0.25、0.5 又は 1% 濃度含有する飲料水を 6 週間与えた。これらの濃度は、亜硝酸ナトリウムとして 0、60、125、250、500 又は 1000 mg/kg bw/日に相当する。1000 mg/kg bw/日投与群では中等度の体重増加の抑制が認められた。

削除：ラット

削除：ラット

削除：ラット

剖検の結果、高投与量の 2 群で血液、脾臓にメトヘモグロビン血症による著明な色調の変化(褐色化)が認められた。飲料水で投与する場合の最大耐量は 0.25% であった (Maekawa et al., 1982)¹⁾

削除：の

削除：量

削除：緩やかな

1 群雄ラット 8 匹からなる 4 群に、亜硝酸ナトリウム 0、100、300、2000 mg/L 含有する飲料水を 2 ヶ月間与えた。これらの濃度は、亜硝酸ナトリウムとして 0、10、30 又は 200mg/kg bw/日に相当する。最高投与群において FEG の異常が認められたが、その他の投与群ではみられなかった (Shuval & Gruener, 1972)¹⁾

削除：大

削除：ける

削除：に

1 群 8 匹の 1 ヶ月齢の雄ラットからなる 2 群に、亜硝酸ナトリウムを 0 又は 200mg/L を含む飲料水を 16 週間投与した。(亜硝酸ナトリウムとして 0 又は 20mg/kg bw/日に相当す

削除：においてはその程度がより小さかった

削除：生後

る。) メトヘモグロビン濃度は対照群で 0-1.2%であったのに対し、亜硝酸ナトリウム投与群では 0.5-3.1%であった。同時に、亜硝酸ナトリウム投与群では肺病変が高頻度に認められた。

削除：損傷の発生率が高かった

同様の実験で、2ヶ月齢のラット(亜硝酸ナトリウム投与群 12 匹、対照群 9 匹)に、亜硝酸ナトリウムを飲料水に 0、2000 mg/L 添加し、14 ヶ月間投与した。

削除：生後

メトヘモグロビン濃度は対照群が 0-1%であったのに対し、亜硝酸ナトリウム投与群では 1-35%とばらついていった。亜硝酸塩を摂取した動物は体重及び肝重量も小さく、血清ビタミン E 濃度も減少し、グルタチオン濃度の低い赤血球も増加し、すべての動物で重症な肺病変が認められた (Chow et al., 1980)¹⁾

削除：損傷

1 群雌雄各 10 匹のラットに、亜硝酸ナトリウム 0、380、750、1500、3000 又は 5000mg/L を含む飲料水を 14 週間投与した。この量は雄ラットでは 30、55、120、200、310 mg/kg bw/日、雌ラットでは 40、80、130、220 及び 340 mg/kg bw/日に相当する。更に、1 群雌雄 15 匹のラットを追加し、同濃度を含有する飲料水を 70-71 日間投与した。220 mg/kg bw/日を投与した群の雌 1 匹が試験終了前に死亡した。

削除：他の群に

310 mg/kg bw/日を投与した雄ラットは対照群に比較し明らかに体重が少なかった。又、310 mg/kg bw/日投与群の雄及び 2 高投与群の雌ラットにおいては、対照群に比較し 2、14 週に摂水量の低下がみられた。一般状態の変化として、雄で亜硝酸ナトリウムを 200、310 mg/kg bw/日投与した群、雌では 3 高投与群の目の褐色化、口、舌、耳、足にチアノーゼが観察された。網赤血球数は雌雄とも 2 高投与群で増加した。エリトロンは雌雄最高投与群で、投与後 19 日目に低減したが、14 週までに再び増加した。全ての投与群でメトヘモグロビン量は増加し、総ヘモグロビン量に対する割合は雄の対照群で 0.002%、200mg/kg bw/日投与群の雄で 4.4%、310 mg/kg bw/日投与群の雄で 17%、雌の対照群で 0.37%、220 mg/kg bw/日投与群で 5.8%、340 mg/kg bw/日投与群で 11%であった。実験者はこれらの影響に対する NOEL を算定できなかったと報告している。2 高投与群の雌雄における腎臓、脾臓の相対重量は増加し、200、310 mg/kg bw/日投与の雄ラットでは精子運動能の低下が観察された。2 高投与群の雌雄の骨髓において網赤血球数の増加がみられ、赤血球生成能の亢進が示唆された。最高投与群の雌雄ラットでは前胃の扁平上皮細胞の過形成が有意に認められた。メトヘモグロビンが 3%以下の場合悪影響及ぼすものではないと判断し、120 mg/kg bw/日投与群の精子運動能の低下を基に NOEL は 55 mg/kg bw/日とした (National Toxicology Program, 2001)²⁾

削除：

削除：雌ラットの

削除：の

削除：が低かった

削除：臨床所見では

1 群 8 匹の雄ラットに、亜硝酸ナトリウムを 0、100、1000、2000 又は 3000 mg/L を含む飲料水を 2 年間投与した。成長、発育、死亡率、総ヘモグロビン量については亜硝酸ナトリウム投与群と対照群の間に有意な差異は見られなかった。

削除：力

削除：おける

削除：は増加し、網赤血球数が増加した

削除：有意に

削除：鱗状細胞の

削除：の生成

削除：であれば

削除：があるとは言えず

しかし、亜硝酸ナトリウムを 1000、2000 又は 3000 mg/L 摂取した群では総メトヘモグロビン量は試験中有意に高く、対照群に比較し、それぞれ 5%、12%、22%高かった。主要な病理

削除：力

削除：組織

組織学的変化は最高投与群において肺、心臓にみられ、心筋に小さな変性と線維化が観察された。冠動脈は、通常この年齢でみられるような厚く狭くなる代わりに、薄く拡張していた。肺における変化はリンパ球が浸潤した気管支拡張、肺胞の極度の膨張が認められ、亜硝酸ナトリウムを 1000、2000 又は 3000 mg/L 摂取した群でこのような現象が認められた。

削除：見

削除：織

削除：見

この試験における NOEL は亜硝酸ナトリウムとして 100 mg/L であり、10 mg/kg bw /日に相当し、亜硝酸イオンとして 6.7mg /kg bw /日となる (Shuval & Gruener, 1972)¹⁾

ウサギ¹⁾

ラットで見られた副腎皮質球状帯の変化を裏つける現象として、亜硝酸ナトリウム 10 mg/kg bw /日を非経口投与により 18 日間投与し、尿中ステロイドの排泄の変化をみた (Violante et al., 1973) 結果、時間の経過と共に、尿中の 17-ヒドロキシー、17-ケト、17-ケテンの形をしたステロイド類の排泄量が減少した。NaNO₂ 20 mg/kg bw /日を 14 日間投与した場合でも 17-ヒドロキシー及び 17-ケトステロイドの排泄量が減少した。

■ 遺伝毒性

亜硝酸ナトリウムは Salmonella typhimurium による Ames テストで、復帰突然変異性を示したが、市販の SOS-chromotest では他の変異原性物質と同様陰性であった (Brams et al., 1987)。

しかし、Nakamura らによると、SOS-chromotest を用いたテストでは弱い遺伝毒性を示した (1987)¹⁾。

削除：も

マウス細胞によるテストで、亜硝酸ナトリウムは代謝活性化系非存在下では single strand breaks の増加を認めなかったが、比較的高濃度では投与量に比例し遺伝子突然変異、染色体異常がそれぞれ増加した。この変異原性はおそらく DNA の脱アミノ化によるもので、ニトロ素アミンの生成に起因するものではないと推定される (Kodama et al., 1976)¹⁾

削除：がない場合には

削除：多分

V79 ハムスター細胞に亜硝酸ナトリウムを約 pH5 の酸性下で投与すると、6-TG mutant の増加が認められた (Budayoba, 1985)¹⁾

ハムスター培養細胞による試験では明らかに染色体異常が増加した (Tuda et al., 1976)。End-duplication も同様に報告されている。(Tuda & Kato, 1977)

亜硝酸ナトリウムは人胚肺組織から得た異常細胞を急激に誘導した (Stanford Research Institute, 1972-報告書なし)。マウスリンパ腫 L5178Y による thymidine kinase locus assay では、亜硝酸ナトリウムは 0.02-1mmol/L 濃度で陽性であり、既知の変異原物質、発がん物質に比較し弱い変異原性を示す (Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988)¹⁾

Syrian ハムスターの妊娠 11 又は 12 日目に、亜硝酸ナトリウムを経口投与した。ハムスタ

一胚細胞の培養細胞で薬剤抵抗性を示す変異(8-AG、オウバイン)が増加した。同時に、用量依存性の小核形成の増加が認められたが、染色体異常発現細胞の増加は認められなかった(Inui et al., 1979)¹⁾

In vitro で、亜硝酸ナトリウム添加によるハムスター細胞の形態の変異が報告されている(Tsuda et al., 1973)。In vitro では胚細胞の変異が生じるが、in-vivo でこの変異した細胞を移植すると、腫瘍細胞へ変化した(Inui et al., 1979)¹⁾

ショウジョウバエ翅毛スポットテスト(wing spot test)で、Graf et al. (1989)は翅体細胞に大小のシングルスポットの出現頻度の変化による突然変異性を観察した。

E. coli K 12 uvr B/rec A DNA repair を用いた宿主経路試験、及びマウス小核試験の2種の in vivo テストで変異原性は認められなかった(Couchell & Friedman, 1975; Hayashi et al., 1981, 1988; Hellmer & Bolcsfoldi, 1992)¹⁾。しかしながら、約 210 mg /kg bw になるように亜硝酸ナトリウムを飲料水に溶かし、妊娠ラットの妊娠 5-18 日及び非妊娠ラットにそれぞれ投与したところ、両群共骨髓細胞に染色体異常を誘発し、同様に胎児の肝細胞にも染色体異常が認められた。対照群及び被験物質投与群において、この分裂中期(metaphase)の染色体異常を有する細胞数の割合は成熟ラットの骨髓に比較し、胎児の肝細胞の方が高かった(El Nahas et al., 1984; Luca et al., 1987)¹⁾。

Zimmermann(1977)によると、亜硝酸塩は次の三段階によって突然変異を誘発するとしている。

(1) DNA 鎖中の DNA 塩基から脱アミノする。しかしながら、脱アミノはしばしば自然発生的にも生じ、これらの損傷に対する DNA 修復システムはバクテリアに存在することが知られており、おそらく哺乳類の細胞にも存在すると考えられている。

(2) DNA 鎖のプリン残基同士のクロスリンクの形成が2重鎖DNAの場合にヘリクスの歪が生じる。このタイプの損傷の誘発はDNAの近くにポリアミン、グリコール、アルコール、フェノール等の分子が存在する場合に増強される(Thomas et al., 1979)。

(3) 亜硝酸塩はニトロ化され易い物質と反応し、N-ニトロ化合物をつくり、間接的に変異原性をあらわす。¹⁾

Alavantic et al.(1988)は、雄マウスの生殖細胞を用いて in vivo テストで亜硝酸塩及び硝酸塩の影響を調査した。亜硝酸ナトリウム 60 もしくは 120 mg/kg bw/日を 17 日間投与後、UDS(処理後 17 日)及び精子細胞における精子形態異常(処理後 11 日又は 17 日)を調査した。硝酸塩は 600 又は 1200 mg/kg bw/日を 3 日間投与した。この結果、亜硝酸塩(硝酸塩も)は UDS 反応を誘発しなかった。精子頭部形態異常試験において、亜硝酸ナトリウム 120 mg/kg bw/日を投与した群では投与 11 及び 17 日の検査で陽性が認められた。¹⁾

削除：の生成

削除：。しかし

削除：の検知

削除：出来

削除：投与

削除：新生物

削除：一つは

削除：

削除：胚

削除：異常

削除：胚

削除：起こるが

削除：動物

削除：でも同様と思われる

削除：存在する

削除：で

削除：胚

削除：に対し、

削除：奇形

削除：も同様に

削除：唯一

削除：奇形テストで

削除：であった

亜硝酸ナトリウムは Salmonella typhimurium TA100 に対して、Aroclor 1254 で誘導したハムスター及びラットの肝臓酵素による代謝活性化の有無に係わらず、変異原性を示したが、TA98 に対しては陰性であった。雄ラット及びマウスに亜硝酸ナトリウムを腹腔内投与し小核試験を行ったが、骨髄の小核形成は認められず、マウスの末梢血液を用いた 14 週にわたる小核試験でも陰性の結果が得られている (National Toxicology Program, 2001)。²⁾

削除：-

削除：に

削除：の誘導

■癌原性

マウス

1 群雌雄 50 匹のマウスからなる 4 群に、亜硝酸ナトリウムをそれぞれ 0、1000、2500 又は 5000 mg/L 含有する飲料水を 18 ヶ月間投与 (0、200、500、1000 mg/kg bw/日にそれぞれ相当する。)した。腫瘍の発生は認められなかった (Inai et al., 1964)¹⁾。

1 群 200 匹からなる近交系マウスに、0 又は 0.2%/L 亜硝酸ナトリウムを含有する飲料水を投与した。その内、100 匹は 0.2%/L 亜硝酸ナトリウムに子宮内暴露 (妊娠中、授乳中) し、離乳後は 0.2%/L 亜硝酸ナトリウム飲料水を投与した。病理組織学的検査では、亜硝酸ナトリウムは暴露期間に関係なく中枢神経系の腫瘍発生に影響を及ぼさないことが示唆された。この結果は亜硝酸ナトリウムが VM マウスで脳グリオーマの原因の可能性が高いことを示唆する先の実験結果と矛盾するものであった (Hawkes et al., 1992)¹⁾。

削除：同血統交配の

削除：通常の

削除：ように思えた

削除：に

削除：が高い傾向

削除：に有意に

削除：生成が観察された

削除：これら

削除：生成が陽性傾向にあ

削除：るというだけで、発癌性が認められるとするには証拠不十分である

削除：US

削除：

削除：37

削除：産

削除：及び

削除：前

削除：継続

1 群雌雄各 50 匹の B6C3F1 マウスに亜硝酸ナトリウムを 0、750、1500 又は 3000 mg/L を含む飲料水を 2 年間投与した。これらの投与量はそれぞれ雄では 60、120、220 mg/kg bw/日、雌では 45、90、160 mg/kg bw/日に相当する。投与群の生存率は対照群と変わらなかった。最高投与群の雌では実験終了まで対照群に比較し体重が小さく、投与群の摂水量も対照群に比較し少なかった。雌マウスの前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度の増加が認められた。最高投与群の雄では対照群に比較し、前胃の腺上皮の過形成の発生頻度の増加がみられた。しかし、前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度の増加傾向のみでがん原性を判断することはできなかった (National Toxicology Program, 2001)²⁾。

ラット

米国 FDA による大規模試験 (Newbern, 1978, 1979) で、対照群ラット 573 匹、亜硝酸塩投与群では 1383 匹のラットにそれぞれ 0、25、50、100、200 mg/kg bw を餌又は飲料水に添加し投与した。亜硝酸塩投与群の一部は出生 5 日前から、その他は離乳から生涯投与を開始した。餌は、通常用いる動物飼料及び寒天をベースにした半合成飼料の 2 種類を用いた。Newbern (1978, 1979) は全ての亜硝酸塩投与群でリンパ腫の発生が増加したと

報告した(投与群の発生率が10.2%に対し、対照群では5.4%であった。)。しかしながら、政府の Interagency Working Group は同一組織プレバートを精査し異なる結論、即ち、亜硝酸塩処理群及び対照群とも、リンパ腫の発生率は少数(約1%)であると結論した。この不一致は Newbern がリンパ腫と診断したものを、Interagency Working Group は髓外造血、形質細胞増多症又は組織球肉腫と診断し、リンパ腫は極少数でしかなかったことによる。その他の腫瘍の発生は認められなかった (FDA, 1980a,b)¹⁾。

1群雌雄 50 匹の F344 ラット 3 群に、亜硝酸ナトリウムを 0、0.125 又は 0.25%濃度になるよう飲料水に加え、2 年間投与した。発癌の所見は認められなかった。対照群に比較し、高投与群の雌ラットにおいて有意に腫瘍発生率の低下が観察された。この低下の理由の一つとして、この種のラットで自然発生的にみられる(約 25%)単核細胞白血病(mononuclear cell leukaemia)に起因するものと思われる (Mekawa et al, 1982)¹⁾。

1 群雌雄 24 匹からなる F344 ラットに、亜硝酸ナトリウムを 2000 mg/kg 添加した餌(100 mg/kg bw/日に相当する。)或いは 200 mg/kg bw/日に相当する亜硝酸ナトリウムを添加した飲料水を投与した。この結果、癌原性は認められず、亜硝酸塩処理群で雌雄ともに F344 系ラットに高頻度に自然発生する単球性白血病の発現頻度の低下が認められた。亜硝酸塩投与群において、その他の腫瘍発生増加は認められなかった(Lijinsky et al, 1983)¹⁾。

1 群 50 匹からなる 6 週齢の F344 雄ラットを用いて長期投与試験を行った。亜硝酸ナトリウムの 0.2 又は 0.5%を低たん白飼料に混合し 115 週間投与した。雄 20 匹からなる対照群は低たん白飼料のみを投与した。亜硝酸ナトリウム投与群では体重増加率が減少し、投与開始 1 週間後の RBC、PCV 及びヘモグロビン量は減少した。RBC は 8 週後も引き続き減少したが、徐々に回復し 52 週には正常に戻った。投与量に依存して、リンパ腫、白血病、精巢間質細胞腫の発生時期、発生頻度の低下が認められた。白血病はリンパ腫を持つ動物のみに認められ、この 2 つの腫瘍には関連性のあることが示唆された。この実験条件では亜硝酸ナトリウムのラットにおける発癌性は認められず、むしろ、投与量に依存して腫瘍発生率が低減する傾向が見られた(Grant & Butler, 1989)¹⁾。

1 群雌雄各 50 匹の Fisher344 ラットに、最初の 3 群には基礎食にフィッシュミールを 8%、32%、64%強化した餌を与え、0.12%亜硝酸ナトリウム含有飲料水を投与した。他の 3 群にはこれと同比率でフィッシュミールを強化し、飲用水にはタップウォーターを用いた。104 週経過後、生存する動物を全てと殺し、組織検査を行った。フィッシュミールを強化した餌で飼育した雄ラットでは、強化量に比例して異常細管、アデノマ、腎細胞カルシノーマの発生が認められた。雌では雄に比較して腎腫瘍の誘導に関する感受性は低かった。フィッシュミールを 64%強化した餌を摂取した群と 8%強化した群とを比較すると、64%強化群で

削除：plasmacytosis(

削除：)

削除：histiocytic sarcoma(

削除：)

削除：として

削除：見とめ

削除：飼育

削除：減少

削除：は

削除：見

削除：種

削除：減少

削除：ナトリウム

削除：生後

削除：令

削除：で

削除：は 115 週まで

削除：低減

削除：餌

削除：低減

削除：相関

削除：数の減少

削除：は

削除：対し

削除：相応

削除：発癌

は異常細管の出現率と多様性は有意に高かった。腎障害の発生は亜硝酸ナトリウムの摂取量に関係なく、フィッシュミールの強化量と有意な相関を示し、雌よりも雄で発生率が高かった。64%フィッシュミール強化餌と0.12%亜硝酸ナトリウム含有飲料水を摂取したラットの投与4週間後の胃中N-ニトロソジメチルアミン量は、8%強化餌と0.12%亜硝酸ナトリウム含有飲料水を摂取した群に比べ、2倍量高かった。このように、フィッシュミールと亜硝酸ナトリウムを同時に投与すると腎臓上皮に腫瘍が誘発される(Frukawa et al., 2000)²⁾。

1群雌雄各50匹のFisher344/Nラットに、亜硝酸ナトリウム0、750、1500、3000 mg/Lを飲料水に添加し、2年間投与した。この量は雄では35、70、130 mg/kg bw、雌では40、80、150 mg/kg bwに相当する。血漿亜硝酸及び血中ヘモグロビンのトキシコキネティクス検査を目的として、雌雄各10匹に同量の亜硝酸ナトリウムを12ヶ月間投与した。生存率に対照群との差は認められなかった。最高投与群においては対照群に比べ、試験期間を通して平均体重が低く、摂水量も低かった。又、その他の投与群における摂水量は14週以降で低かった。最高投与群の雌雄ラットにおいて、前胃の上皮に過形成が認められ、その発生頻度は対照群に比較し有意に高かった。雌ラットにおいて乳腺線維腺腫の発生は中間投与群で有意に高く、低投与の2群においても多発性の線維腺腫の増加が認められたものの、これらの腫瘍の背景値は高頻度であり、最高投与群では発生頻度の増加は認められなかった。単核細胞白血症の発生は80、150 mg/kg bw/日投与群の雌雄で有意に減少した。本試験条件下においてがん原性を示唆する結果は認められなかった(National Toxicology Program, 2001)²⁾。

生殖発生毒性

マウス

1群約15匹からなる妊娠ICRマウスに、亜硝酸ナトリウムを0、100又は1000 mg/L濃度で含有する飲料水を妊娠7-18日間投与した。亜硝酸ナトリウム投与群と対照群を比較し、胎児数、胎児の体重、死亡胎児数に、亜硝酸ナトリウムの毒性を示唆する影響は認められなかった。

亜硝酸ナトリウム投与群の胎児の外表異常、骨格異常も対照群と比較し差は認められなかった。亜硝酸ナトリウムにより子宮内で暴露された胎児の肝細胞の染色体について観察した結果、染色体切断及びギャップの発現頻度に差は認められなかった。以上のとおり、この実験条件において亜硝酸ナトリウムの催奇形性、変異原性は認められなかった(Shimaria et al., 1989)¹⁾。

Swiss CD-1マウスを用い、亜硝酸ナトリウムの繁殖に及ぼす影響を見た。投与量を設定する目的で、同居期間中0.06%、0.12%、0.24%(W/V)濃度の亜硝酸ナトリウムを含有する飲

コメント：この報告は不要ではないでしょうか。

削除：飼育

削除：毒力学的調査

削除：に

削除：は

削除：変わら

削除：後

削除：の発生

削除：率

削除：腺

削除：多様な腺

削除：新生物の発生は

削除：対照群においても観察されるものであった。

削除：においては、これら新生物

削除：これらの結果から、発癌性の証拠は見当たらない

削除：等

削除：投与による

削除：生

削除：破損

削除：等

削除：増加も

削除：が

削除：これらの結果から

削除：の投与量では

削除：突然

料水を投与した。同居期間の高投与群におけるF0の体重は減少しなかったものの、摂水量は10-17%減少した。亜硝酸ナトリウムの摂取量はそれぞれ120、260、420 mg/kg bwであった。この段階で、9匹のマウスが死亡したが、0.06%投与群で3匹、0.12%投与群で4匹、0.24%投与群は0、対照群で1匹であった。1対当りの平均産児数、同腹児数、生存児数及び体重には、投与による影響は認められなかった。妊娠期間にも影響はなかった。各母動物は同居から離乳迄、出生児を哺育させた。哺育中の死亡率には亜硝酸塩処理による影響は認められなかったが、F1動物の体重増加率は、最高投与群で生後7-21日にかけ12-17%減少した。この原因は母動物の摂水量が減少したため、結果として乳の生成が減少したことによると思われる。

この段階において、繁殖に何ら影響が認められなかったので、対照群及び最高投与群のマウスのみについて生殖能に対する影響について検査した。この試験期間中、摂水量は8%低減した。F1の交配期の初期体重は全ての群で差がなかった。

F1マウスの妊娠率、交尾率には投与による影響は認められず、生殖能も変わらなかった。産児数、生存児数、F2動物の体重は投与による減少は認められなかった。分娩後、F2動物、F1動物をと殺し検査した。最終体重は投与による影響は認められず、各臓器重量にも変化は認められなかった。発情周期も変わらず、精巣上体の精子において活動性、濃度、形態に変化は認められなかった。病理組織学的検査では、0.24%投与群のマウスの肝臓、腎臓とも対照群と変わらなかった。このように、亜硝酸ナトリウムはマウスに対し420 mg/kg 体重迄は生殖能への影響は認められず、この値が繁殖毒性のNOELと考えられる(Chapin et al., 1997)²⁾

1群12匹の妊娠ラットに亜硝酸ナトリウムを飲料水に0、2000又は3000 mg/L 添加し投与した。この濃度は亜硝酸ナトリウムとして0、200、300 mg/kg bw/日に相当する。非妊娠ラットにも同様の処理を行った。亜硝酸ナトリウムを投与した妊娠ラットには貧血症状が現れ、同様の処理を行った非妊娠ラットに比較し血中メトヘモグロビン含量も高かった。又、亜硝酸ナトリウムを投与した母ラットにおける新生児の死亡率は対照群に比較し明らかに高く、特に、離乳前3週間において顕著であった。児ラットの死亡率は対照群で6%であったが、2000 mg 投与群では30%、3000 mg 投与群では53%であった。出生時体重は全ての群で同等であったが、親動物に亜硝酸ナトリウムを投与した群の児ラットの体重増加率は顕著に低かった(Shuval & Gruener, 1972)¹⁾。

亜硝酸ナトリウムを2.5-50 mg/kg bw を妊娠ラットに投与した結果、胎児にメトヘモグロビンの産生がみられ、化合物の胎盤移行が示唆された。(Shuval & Gruener, 1972)

2世代繁殖試験において、亜硝酸ナトリウムを0、240又は460 mg 含有する餌で妊娠時から28ヶ月間飼育したが、出生児数、死亡数、生涯成長率等に変化は認められなかった。この投与量は、それぞれ0、12、23 mg/kg bw/日に相当する。(Shank & Newberne, 1976)

削除：子動物の

削除：等

削除：各子動物の分娩までの日数

削除：段階

削除：産

削除：飼育

削除：飼

削除：子

削除：潜在的繁殖毒性を調査

削除：交尾能力

削除：子

削除：子

削除：マウス

削除：精子運動能力や形態学的

削除：も

削除：繁殖に悪

削除：ラット¹⁾

削除：からなる

削除：子

削除：子

書式変更：上付き

削除：胎盤を経 由して

削除：が

削除：症を呈した

削除：産

削除：の

妊娠 Long-Evans ラットに妊娠期間を通じ、亜硝酸ナトリウムを 0.5、1、2 又は 3g/L 添加した飲料水を投与した。投与群及び対照群の出産児には有意な差異は観察されなかった。その後、母動物に亜硝酸ナトリウムを 2 又は 3g/L 投与した群の F1 動物は体重増加率が低下し、著しい貧血症を呈し、出生後 3 週間で死亡する子ラットも出た。出生後 2 週間で、子ラットの血中 Hb、RBC、MCV (Mean corpuscular volume) は、対照群に比較し顕著に低下した。又、脂肪肝が観察され、血液塗末標本では顕著な不同血球、難染色性、乳糜様脂肪血が観察された。病理組織検査では中心小葉肝細胞の細胞質空胞化、骨髓・脾臓における血液形成の低下が認められた。1g/L 投与群においては、血液学的変化も認められたが、成長及び死亡率への影響は認められなかった。

以上の結果から、0.5g 投与群が NOEL か又はそれに近い値であった。亜硝酸塩処理による影響をみるには、妊娠中よりも授乳期間中の方がより観察しやすい。(Roth et al., 1987)。

妊娠及び授乳期間中、亜硝酸ナトリウムを 2 又は 3g/L 添加した飲料水を投与した Long-Evans ラットの親動物から出生した新生児及び授乳児は重篤な小球性貧血及び発育遅延、高死亡率が認められ、更に、脂肪血症、脂肪肝損傷、骨髓・脾臓における血液形成低下、血清及び組織中の鉄濃度の低下が観察された。これらは全て鉄欠乏症に係わる特徴と一致する。母動物に亜硝酸ナトリウムを投与した新生児ラットに鉄補助剤を与えると新生児の貧血は消失し、他の亜硝酸塩によって生じた悪影響も消失した (Shuval & Gruener, 1972; Roth et al., 1987)。

亜硝酸塩投与をした母ラットの母乳中の鉄含量は低減し、胎児又は授乳児で顕著な鉄欠乏症が観察された。このように、亜硝酸塩投与を行った母ラットでは胎児及び新生児に対する鉄供給能力が減少することにより、新生児において重篤な鉄欠乏症を引き起こす (Roth & Smith, 1988)。

40 日令のラットに亜硝酸ナトリウムを 0、200、1000 及び 4000mg/kg を含む加熱殺菌処理した肉を投与した。この量は 0、10、50 及び 200mg/kg bw/日に相当する。F1b 世代を妊娠 21 日目にと殺し観察した結果、着床前ロス数や再吸収、奇形数等に有意な差は認められなかった。胎児数、雌雄数、平均体重等対照群との差も認められなかった (Carstensen & Hasselager, 1972, 要約のみ)。

妊娠ラット 10 匹及び 15 匹からなる 2 群に、それぞれ妊娠 9 日、10 日目に亜硝酸ナトリウム 3g 又は 10g を混餌投与した。この量は 150 及び 500mg/kg bw/日の相当する。この結果は、何ら胎児毒性、催奇形性は認められなかった (Alexandrov et al., 1990)。

モルモット¹⁾

1 群 4 匹の妊娠モルモットに、亜硝酸ナトリウム 0、50 又は 60 mg/kg bw/日を出産前 15 日

削除：親

削除：子ラット

削除：病理

削除：形成

削除：産生

削除：減少

削除：見

削除：観察する上で妥当なツールとなる

削除：重症

削除：赤血

削除：症

削除：成長抑制

削除：産生減少

削除：親

削除：強化

削除：処理

削除：処理

削除：し

削除：対し重大

コメント：不要