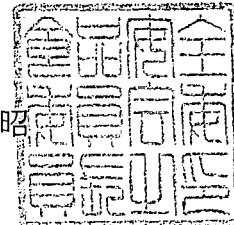


府食第1236号
平成16年12月9日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年10月20日付け厚生労働省発食安第1020003号をもって、貴省より当委員会に対し意見を求められた亜酸化窒素に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、審議結果をまとめたものは、別添のとおりです。

記

亜酸化窒素を乳脂肪及び／又は植物性脂肪のエアゾール缶入り加工食品（ホイップクリーム缶）に添加物として適切に使用する限りにおいては、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを設定する必要はない。

なお、亜酸化窒素の薬理作用を考慮すると、通常の使用方法によらない本物質の直接摂取等、本物質の過剰な摂取には注意が必要と考える。

亜酸化窒素を添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果

1 はじめに

亜酸化窒素は、無色のガスで、20カ国以上で食品添加物として用いられている。米国では、加圧容器入りの乳脂肪等の噴射剤として GRAS (Generally Recognized as Safe) 物質として使用が認められており¹⁾、欧州連合 (EU) においても、幅広い食品に一般的に使用可能な食品添加物とされている²⁾。

医療分野では、国内外で古くから吸入麻酔薬として用いられており、わが国では日本薬局方に収載されている³⁾。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、第 22 回 (1978 年) 会議⁴⁾ で評価された後、第 29 回 (1985 年)⁵⁾ 及び第 55 回 (2000 年)⁶⁾ で再評価された。第 29 回の JECFA において、噴射剤としての亜酸化窒素の使用は「Acceptable *」とされ、ADI は設定されていない。第 55 回の JECFA では packaging gas in modified atmospheric packaging への亜酸化窒素の使用について検討されたが、この用途からの摂取量に関する情報がなく、評価できないと結論されている。

2 背景等

厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、① JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物 46 品目については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。これに該当する亜酸化窒素については、指定の要請もあったことから、食品安全基本法に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである。(平成 15 年 10 月 20 日、関係書類を接受)

3 添加物指定の概要

今般、亜酸化窒素について、乳脂肪及び／又は植物性脂肪のエアゾール缶入り加工食品に用途を限定し、JECFA や日本薬局方等の規格を参考に規格を定めた上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

* Acceptable : 現在の特定用途（及び摂取量以下の）使用は毒性学的に問題がないと考えられる場合に用いられる。

4 物理化学的性質等

名 称： 亜酸化窒素（別名：一酸化二窒素、酸化二窒素）

英 名： Nitrous oxide、Dinitrogen monoxide、Hyponitrous acid anhydride

CAS 番号：010024-97-2

分子式： N₂O

分子量： 44.01

性状等： 室温、大気圧下において無色のガスで、においはない。

温度 0 °C、気圧 101.3 kPa における亜酸化窒素 1,000 mL の重量は約 1.96 g。

1 気圧、25 °C における亜酸化窒素の水への溶解性は 1.06 mg/g。

亜酸化窒素は、通常温度では安定であり、またオゾン、水素、ハロゲン類、アルカリ金属類とは反応しない。加熱条件下では、亜酸化窒素は支燃性ガスとなり、他の可燃性ガスと混ざると可燃性又は爆発性混合物を生成する。

亜酸化窒素は、我が国では、エアゾール缶入り加工食品にのみ使用されることが想定されている食品添加物であり、海外における実際の使用例として、1 缶（ホップクリーム約 198 g）に 8.5 g 程度の亜酸化窒素が充填されている。

吐出後のクリーム中の N₂O 含量は、実測値から泡中 N₂O 含量 1.7 ~ 4.57 mg/g クリームと溶解 N₂O 含量 1.06 mg/g クリームを合わせた 2.76 ~ 5.63 mg/g クリームと推定されている。

5 安全性に関する検討

1) 経口投与毒性試験

亜酸化窒素は長年麻酔薬として使用されており、その吸入による安全性に関する試験は多数報告されている。しかし、経口投与での安全性に関する試験報告はこれまでなく、今回、5 日間及び 28 日間反復投与毒性試験が実施された。

なお、亜酸化窒素は気体であり、経口投与することは不可能であるため、実際に人が摂取する亜酸化窒素含有ホップクリーム投与により亜酸化窒素の毒性を評価する方法が選択されている。

① 5 日間経口投与試験

6 週齢の F344/DuCrj (Fischer) 雄性ラット（各群 4 匹）に亜酸化窒素含有ホップクリーム 0、5、10 及び 15 g/kg 体重（亜酸化窒素として 0、29.80、59.60 及び 89.40 mg/kg 体重：推定値）を 5 日間連続強制経口投与し、毎日一般状態の観察を行うとともに体重測定、摂餌量測定及び病理学的検査が行われた⁷⁾。

対照群及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 体重投与群において、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、また、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、他に投与によると思われる影響は認められなかった。

各投与群（5、10 及び 15 g/kg 体重）の体重増加率は対照群のそれぞれ 98、88 及び 76%で、摂餌量は対照群のそれぞれ 90、89 及び 82%であった。

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变化は認められなかつたが、5 g/kg 体重投与群の 1 例、10 及び 15 g/kg 体重投与群のそれぞれ 3 例の胃内部にガスが貯留し、15 g/kg 体重投与群では 2 倍以上に膨張していた。また、5 g/kg 体重投与群の 1 例、10 及び 15 g/kg 体重投与群のそれぞれ 3 例の胃内部に白色内容物、さらに、5、10 及び 15 g/kg 体重投与群のそれぞれ 3 例の小腸内部に白色内容物が認められた。

15 g/kg 体重投与群で投与 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 体重が技術的に投与可能な上限であると考えられ、また、15 g/kg 体重投与群では、体重増加率と摂餌量が対照群よりも低値を示し、胃が 2 倍以上に膨張していたことから、28 日間反復経口投与試験の最高投与量は 10 g/kg 体重が妥当と判断されている。

② 28 日間反復経口投与試験

6 週齢の F344/DuCrj (Fischer) 雌雄ラット（各群 6 匹）に亜酸化窒素含有ホイップクリームを 0、2.5、5 及び 10 g/kg 体重（亜酸化窒素として 0、16.8、33.6 及び 67.1 mg/kg：推定値）、クリームのみ（亜酸化窒素非含有）又はクリームに空気を加えたもの（亜酸化窒素非含有）を 28 日間反復経口投与し、臨床症状の観察、行動機能検査、体重測定、摂餌量測定、摂水量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、眼科学的検査及び病理学的検査が行われた⁸⁾。

誤投与による 1 例を除き、各投与群とも死亡動物は認められなかつた。臨床症状及び行動機能検査では、いずれの投与群でも投与によると思われる影響は観察されず、体重増加についても各投与群とも明らかな差は認められなかつた。摂餌量及び摂水量は、雌雄ともに亜酸化窒素含有ホイップクリーム 10 g/kg 体重投与群、亜酸化窒素非含有クリーム 10 g/kg 体重投与群及び亜酸化窒素非含有クリーム 10 g/kg 体重 + 空気投与群において投与期間中減少傾向を示し、この減少はクリームの大量投与による影響と考えられている。

尿検査では、亜酸化窒素含有ホイップクリーム 10 g/kg 体重投与群の雌でナトリウム及び塩素の有意な低値が認められたが、亜酸化窒素非含有クリーム 10 g/kg 体重 + 空気投与群でも同様に低値を示しており、これは亜酸化窒素の影響ではないと判断される。また、各投与群の雄で塩素の有意な低値が認められたが、亜酸

化窒素非含有クリーム 10 g/kg 体重、亜酸化窒素非含有クリーム 10 g/kg 体重 + 空気投与群においても同様に低値を示している。

血液学的検査では、5 g/kg 体重投与群の雄で血小板数が有意な高値を示したが、用量相関が認められず、投与に起因した増加ではないと判断されている。

血液生化学的検査では、亜酸化窒素含有ホイップクリーム 10 g/kg 体重投与群の雄で尿素窒素が低値を示したが、亜酸化窒素非含有クリーム 10 g/kg 体重 + 空気投与群でも同様の低値が認められており、また、亜酸化窒素含有ホイップクリーム 5 及び 10 g/kg 体重投与群の雄でナトリウムの低値が認められたが、亜酸化窒素非含有クリーム 10 g/kg 体重投与群及び亜酸化窒素非含有クリーム 10 g/kg 体重 + 空気投与群でも同様に低値が認められており、さらに、亜酸化窒素含有ホイップクリーム 5 及び 10 g/kg 体重投与群の雄で塩素が低値を示したが、亜酸化窒素非含有クリーム 10 g/kg 体重 + 空気投与群でも認められており、これらはクリームによる影響と推察されている。

病理組織学的検査で無処置対照群を含む各群に散発的に病変が観察されたが、投与に関連したものは認められていない。

以上から、いくつかの所見は認められているが、亜酸化窒素によると考えられる影響は認められないとされ、本試験における亜酸化窒素の無毒性量 (NOAEL) は 67.1 mg/kg 体重/日と結論されている。

2) 経口投与以外の曝露による毒性試験

亜酸化窒素の吸入曝露による試験がいくつか報告されているが、想定される経口による摂取とは摂取経路が異なり、またいずれも曝露量レベルは、ヒトが食品を介して摂取するレベルよりも高いことから、今回の毒性評価にあたっては参考データとして取り扱うこととする。

なお、参考として、吸入曝露の各試験用量については、Lewis らの論文⁹⁾に基づき、その用量を経口による投与量に換算した値を試験結果一覧に併記する。

① 急性毒性試験

ブタに亜酸化窒素を大腿静脈から 30 分間静脈内投与 (0.1 mL/kg 体重/min) したところ、死亡例はなく、血液 pH、血中二酸化炭素分圧、心拍数、平均動脈圧及び終末呼気二酸化炭素濃度に有意な変化はみられなかった¹⁰⁾。

② 反復投与毒性試験

ラット (各群 12 匹) に、空気 (対照群)、25%亜酸化窒素、21%酸素及び 54% 窒素の混合気体、又は 60%亜酸化窒素、21%酸素及び 19%窒素の混合気体を 14 日間曝露した結果、60%亜酸化窒素曝露群において白血球数が有意に減少し、2 匹は白血球減少症を呈し、1 匹は白血球の著減を示して死亡し、60%亜酸化窒素

曝露群の実験は中止された¹¹⁾。

雄の CD-1 マウスに亜酸化窒素 (50、500 及び 5,000 ppm) を 1 日 6 時間、週に 5 日、2 又は 13 週間曝露したところ、5,000 ppm の 2 週間曝露及び 13 週間曝露で、いくつかの指標に影響（肝重量の減少、白血球減少等）が認められた¹²⁾。

③ 生殖発生毒性試験

マウスを用いて、亜酸化窒素 (0.5、5.0 及び 50%) を雌の妊娠 6 ~ 15 日の間に曝露する試験、及び雄の交配前 9 週間曝露する試験では、いずれの試験においても亜酸化窒素の影響はみられなかった¹³⁾。

LEW/f Mai 雄性ラットを 20%亜酸化窒素、20%酸素及び 60%窒素の混合気体に最長 35 日間曝露したところ、精細管の精子形成細胞の傷害、精子数の減少がみられた^{14), 15)}。

妊娠ラットに 50%亜酸化窒素を 2 ~ 6 日間曝露したところ、胎児死亡、胎児の内臓・骨格異常が観察された。また、ラットの妊娠 5 ~ 11 日のいずれか 1 日に 70%亜酸化窒素を 24 時間曝露したところ、妊娠 9 日の曝露で、生存児 108 例中 54 例に何らかの異常がみられた¹⁶⁾。

妊娠 9 日の SD ラットに亜酸化窒素 (0.75、7.5、25 及び 75%) を 24 時間曝露したところ、75%曝露群で初期及び後期の吸収胚の増加、催奇形性がみられたが、25%では有害影響は認められなかった¹⁷⁾。

Wistar ラットに亜酸化窒素 (0.025、0.05、0.1 及び 0.5%) を 1 日 6 時間、週に 5 日、妊娠期間中 3 週間持続曝露したところ、0.5%曝露群で平均胎児数が減少した。吸収胚や骨格奇形の増加の兆候はなかった¹⁸⁾。

妊娠中の Wistar ラットに亜酸化窒素 (0.025、0.05 及び 0.1%) を 19 日間持続曝露したところ、0.1%曝露群で胎児数の減少、吸収胚の増加等が認められた¹⁹⁾。

Wistar ラットに亜酸化窒素 (0.5%) を妊娠 1 ~ 19 日昼夜曝露したところ、胎児数の減少、吸収胚の増加、骨格異常、胎児重量の減少等が認められた²⁰⁾。

Wistar ラットに亜酸化窒素 (1%) を 1 日 6 時間、週に 5 日、妊娠第 1 週、妊娠第 1 週及び第 2 週、並びに妊娠第 1 ~ 第 3 週曝露したところ、平均胎児数の減少、全亜酸化窒素曝露群を合計して対照群と比較すると出生児の体重減少等が認められた²¹⁾。

④ 発がん性試験

3 週齢 Swiss-Webster マウスに、10 又は 40%亜酸化窒素の 1 日 4 時間週 5 日間の曝露を 78 週間行ったところ、40%曝露群で 5%程度の体重増加抑制がみられ

たが、それ以外に投与の影響は認められず、総腫瘍数及び腫瘍別の発生数でも全ての群間で有意な差はみられていない²²⁾。

ラットを用いた発がん性試験データは見当たらない。

3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（TA98 及び TA100）²³⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いた姉妹染色分体交換試験²⁴⁾及びチャイニーズハムスターの V79 系肺線維芽細胞を用いた 8-アザグアニン耐性突然変異コロニー数の計測²⁵⁾において、いずれも遺伝毒性は認められていない。

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、ハロタン : N₂O : O₂ = 1% : 74% : 25%、N₂O : O₂ = 75% : 25%、ハロタン : 空気 = 1% : 99%、空気の 4 種類を 48 時間曝露したところ、染色体異常の誘発は認められなかった²⁶⁾。

その他、植物細胞において染色体異常の誘発を示唆する報告²⁷⁾があるが、ヒトリンパ球を用いた試験においては高用量で染色体異常が認められていないことから、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。

4) 薬理作用

亜酸化窒素の薬理作用は個体により差が認められるものの、20%亜酸化窒素の吸入で鎮痛作用が現れ、30%で意識を喪失する例もあるが、大半は 30 ~ 80% で鎮静状態が得られた。また、心血管系への作用は軽微で、中枢神経系への副作用はなく、80%亜酸化窒素吸入によっても骨格筋は弛緩しない。術後 15% の患者に恶心あるいは嘔吐が起こる。また、亜酸化窒素は、ビタミン B₁₂ の不活性化により造血機能障害や神経障害を起こすことが知られている²⁸⁾。

80%亜酸化窒素と 20%酸素混合気体をラットに 2、4 及び 6 日間曝露した試験では、5 日目に生存していた動物の半数が 6 日目に死亡し、また、曝露群では“酩酊状態”（intoxicated）を呈し、対照群（空気投与）に比べて睡眠時間が長く、摂餌量及び摂水量も少なく、出血を伴わない下痢症状が投与 5 日以降に全ての動物で観察された。白血球数は、投与 4 及び 6 日後に有意に低下し、多形核球の減少が大きく、6 日目にはリンパ球のみとなった。大腿骨骨髄の病理組織学的検査において、進行性の形成不全が観察され、空胞の増加と形成不全に伴う髓質の赤血球の増加、有糸分裂像の消失が観察された。さらに重度に変性した髓質では、出血及び広範なフィブリン塊が観察された。また、曝露期間が長くなるのに伴って、巨核球が見かけ上増加した²⁹⁾。

80%亜酸化窒素、20%酸素の混合気体への 6 日間曝露により、ラットの白血球数は急激に減少し、亜酸化窒素曝露下の動物における急性骨髄形成不全は細

胞有糸分裂や再生の停止を導いた。また、骨髓性白血病患者 2 例に亜酸化窒素を曝露したところ、白血球数が減少したとの報告がある³⁰⁾。

ハロタンまたはメトキシフルランとの併用で、亜酸化窒素による血圧や心拍数の低下等が報告されている³¹⁾。

10 名の健常被験者に 40%亜酸化窒素と 60%酸素の混合気体を吸入させたところ、ほとんどの被験者は、亜酸化窒素曝露中に異常感覚の繰り返しを経験し、全ての人に聴覚過敏と痛覚消失があったが、不安や興奮はみられなかった。また 30%亜酸化窒素の吸入で意識の喪失が 1 例認められた³²⁾。

5) その他の生化学データ

Sprague-Dawley 及び Long-Evans ラットに通常の大気又は混合気体（70%亜酸化窒素、20%酸素及び 10%窒素）を曝露し、白血球数、骨髓と胸腺の RNA 及び DNA 含量を検討したところ、混合気体曝露群の DNA 含量は両系統ともに著しく減少したが、Long-Evans ラットでより顕著で、Long-Evans ラットでは胸腺で RNA 含量が著しく上昇した。DNA 含量の減少から新細胞形成速度の低下が示唆された³³⁾。

6) 体内動態

① 吸収

健常人に亜酸化窒素 80%と酸素 20%の混合気体をスピロメーターに連結して吸入（スピロメータ内の酸素により実際は亜酸化窒素 70%と酸素 30%の混合気体の吸入）させたところ、亜酸化窒素吸収は、開始直後には大量で、個体の飽和量の 50%は開始後 5 分以内に吸収されるが、時間の経過とともに急に減少した。また、吸収量には個体差があった³⁴⁾。

手術患者において、局所麻酔後に気管内挿管し、亜酸化窒素を吸入させ、吸気量と呼気量から亜酸化窒素吸収量を算出したところ、開始数分間は吸収は特に多く（個体差も大きい）、開始から早く 5 分、遅くても 20 分までの間に吸収は低下した³⁵⁾。

② 分布

ヒト及びイヌについて、*in vitro*、37 °C、1 気圧における亜酸化窒素の血中及び脳ホモジネートへの平衡濃度から求めた脳一血中分配係数は、それぞれ 1.06 及び 1.03 であった。40%亜酸化窒素、60%酸素混合気体のイヌへの 2 時間吸入試験では、脳と中心静脈血中の亜酸化窒素分配は約 10 分でほぼ平衡に達した³⁶⁾。

妊娠ヒツジ及びヤギへの亜酸化窒素と酸素の混合気体の吸入試験では、臍帯静脈と子宮静脈中の亜酸化窒素濃度はほぼ等しく、投与後 25 分には平衡に達した。母動物と臍帯動脈の亜酸化窒素濃度の平衡は大きく遅延した³⁷⁾。

③ 代謝

ヒト及びラットの腸内容物並びにラット腸管壁による¹⁵N 標識亜酸化窒素(0、5、10 及び 20%酸素条件)の代謝を *in vitro* で検討した結果、腸内容物により亜酸化窒素は窒素に還元された。この活性は、酸素濃度を上げると抑制されること、抗生素等により阻害されること、洗浄腸管壁による代謝はわずかであることから、この亜酸化窒素代謝は腸内微生物叢によるとされている³⁸⁾。

④ 排泄

75%亜酸化窒素の 60 分間吸入とそれに続く 45 分間の排泄段階において、肺と血液の分圧は排泄が始まるとすぐに非常に低い（非麻酔の）レベルに下がった。脳への血流量は多いため、麻酔ガスの脳における分圧は急激に下がるが、筋肉のような低血流の組織ではかなり長く残り、血流が非常に少ない脂肪ではさらに長時間残るとされている²⁸⁾。

7) ヒトにおける使用経験等

① 臨床における使用経験

我が国において、亜酸化窒素は、古くから、単独では歯科治療及び分娩第 1 期の鎮痛目的で吸入麻酔薬として使用されており、その副作用として、造血機能障害（顆粒球や血小板の減少等）や嘔気・嘔吐及び末梢神経障害が挙げられているが、その頻度は不明である³⁹⁾。

デンマークにおいて、歯科領域における鎮痛薬として 30 ~ 35%の亜酸化窒素を吸入した約 300 万例について調査が実施され、特筆すべき副作用はみられなかつたと報告されている⁴⁰⁾。

② 乱用に関する報告

亜酸化窒素の乱用に関し、死亡例も海外で報告されているが、乱用による死亡は窒息によるものが多く、それらの事例は亜酸化窒素ガスボンベ及びホイップクリーム用チャージャーを用いたものであり、市販ホイップクリーム缶による乱用の事例の報告は見当たらないとのことである⁴¹⁾。

6 国際機関等における評価

1) JECFA における評価⁵⁾

第 29 回の JECFA においては、亜酸化窒素の毒性影響について広範囲にわたり研究されているが、影響が認められる用量（濃度）は、エアゾール噴射剤により食品に分散する量（濃度）よりはるかに大きいとされ、亜酸化窒素の噴射剤としての食品への使用は「Acceptable」と評価されている。

2) 米国 FDA における評価⁴²⁾

米国 FDA は、1982 年の Federal Register において以下のように評価している。

亜酸化窒素は比較的安定な気体であり、ほ乳動物において代謝されることを示す証拠はほとんどない。亜酸化窒素に曝露された食物を摂餌させる試験がなく、吸入投与によって実施されたものだけである。これらの曝露はヒトの食品を介する摂取とは程遠く、食品に添加した亜酸化窒素の摂取量に外挿することは困難である。吸入による亜酸化窒素の毒性所見はあるが、その用量は曝露された食品由来の推定摂取量と比べるとはるかに大きい。

ほとんどの気体は食品として噴射調理される間、又は噴射後、おそらく拡散する。歯科医や口腔外科医を対象とした疫学調査では、週 3 時間以上麻酔時に曝露された場合、有害作用を示したが、特異な作用は亜酸化窒素の使用に起因したものではなかった。

亜酸化窒素が現在使用されている含量又は将来予測される含量で、加圧容器中の乳脂肪等の噴射剤として使用される場合、消費者への危険を疑わせる合理的な根拠を示唆する入手可能な情報はない。

亜酸化窒素に関する全ての入手可能な情報を評価した結果、現行の GRAS 指定に変更はない。

7 一日摂取量の推計等

米国における亜酸化窒素含有ホイップクリーム（ホイップクリーム缶）の年間総生産量は 2003 年に 43,389 t であり⁴³⁾、米国における一人当たりのホイップクリーム缶中クリームの一日摂取量は 6.8 mg/kg 体重/日と算出される。亜酸化窒素のホイップクリーム中含量は 2.76 ~ 5.63 mg/g とされている^{44), 45), 46)} ことから、米国における亜酸化窒素の一日摂取量は 0.02 ~ 0.04 mg/kg 体重/日と推定されている。

また、正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えるが、米国及び我が国におけるクリーム生産量（2003 年）に基づく摂取量の差を考慮すると、我が国における亜酸化窒素含有ホイップクリームの摂取量は、米国の約 30% より少ないものと推定される^{43), 47)} ことから、我が国におけるホイップクリーム由來の亜酸化窒素の一日摂取量は、0.006 ~ 0.01 mg/kg 体重/日を超えない想定される。

缶から吐出したクリーム中に含まれている亜酸化窒素は、時間と共に徐々に大気中に拡散していくため、実際の摂取量はより少なくなると考えられる。ただし、缶中クリームが残り少なくなると、吐出された液状クリーム中の亜酸化窒素濃度が高くなることから、当該クリームを摂取するようなケースでは、上記推定より実際の摂取量が多くなる可能性もあるが、例外的な状況であると思われる。