

(案)

添加物評価書

ポリビニルピロリドン

2 0 0 6 年 9 月

食品安全委員会 添加物専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	1
○ 食品安全委員会委員名簿	1
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
○ ポリビニルピロリドンを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について	2
1. はじめに	2
2. 背景等	2
3. 添加物指定の概要	2
4. 名称等	2
5. 安全性	3
(1) 体内動態	3
吸収及び排泄	3
分布	4
代謝	4
排泄	4
(2) 毒性	5
急性毒性	5
反復投与毒性	5
発がん性	6
生殖発生毒性	7
遺伝毒性	8
一般薬理	8
ヒトにおける知見	9
(3) PVP 夾雑物に関する安全性	9
ヒドラジン	9
N-ビニル-2-ピロリドン(NVP)	11
6. 海外における使用量	13
7. 一日摂取量の推計等	13
8. 国際機関等における評価	14
(1) JECFA における評価	14
(2) FDA における評価	14
(3) EU における評価	14
(4) 国際がん研究機関(IARC)における評価	14
(5) 環境保健クライテリア(EHC)における評価	15
(6) 日本における評価	15
9. 評価結果	.
・ 引用文献	15
・ 引用文献ポリビニルピロリドン(PVP)安全性試験結果	20
・ (参考) ビニルピロリドン(NVP)	22
ヒドラジン	

審議の経緯

平成17年6月21日	厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康 影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年6月23日	第100回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年9月13日	第36回添加物専門調査会

食品安全委員会委員

平成18年6月30日まで

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

平成18年7月1日から

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	見上 彪
	小泉 直子
	長尾 拓
	野村 一正
	畑江 敬子
	本間 清一

食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

座 長	福島 昭治
座長代理	山添 康
	石塚 真由美
	井上 和秀
	今井田 克己
	江馬 眞
	大野 泰雄
	久保田 紀久枝
	中島 恵美
	西川 秋佳
	林 眞
	三森 国敏
	吉池 信男

ポリビニルピロリドン添加物として定めること に係る食品健康影響評価について

1. はじめに

ポリビニルピロリドン(PVP)は1930年代に開発され、わが国においては医薬品、化粧品等の分野で使用されている。

米国においては、生鮮かんきつ果実の被膜剤としての使用、ビール、食酢等に清澄剤、ビタミン、ミネラル製品における安定剤、増粘剤、分散剤として、着色料製剤の希釈剤としての使用などが認められている^{11), 12), 13)}。

欧州連合(EU)では、健康食品の錠剤の被膜剤や甘味料の担体として必要量の使用が認められている¹⁵⁾。

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、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(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、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。この方針に従い、ポリビニルピロリドンについて評価資料がまとまったことから、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17年6月21日、関係書類を接受)

3. 添加物指定の概要

今般、ポリビニルピロリドン(分子量約40,000、約360,000)をカプセル、錠剤食品の製造用途に限り、新たに添加物として指定しようとするものである。

4. 名称等

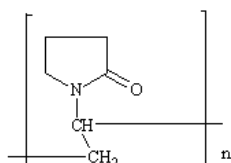
名 称： ポリビニルピロリドン(別名 ポビドン)

英 名： Polyvinylpyrrolidone (Povidone)

化学式： $(C_6H_9NO)_n$

CAS 番号： 9003-39-8

構造式：



性状等： 1-ビニル-2-ピロリドンの重合体であり、分子量約40,000の低分子量品と、分子量約360,000の高分子量品がある。

白色の粉末で吸湿性が高く、水、アルコール類、酢酸エチル、クロロホルム、ピリジンに溶ける。アセトンには溶けにくく、ベンゼン、四塩化炭素、炭化水素類にはほとんど溶けない。

5．安全性

(1) 体内動態

吸収及び排泄

ウサギの小腸を用いて、分子量 60～80,000 の水溶性物質の透過性を測定した研究では、吸収量と分子量の間には両対数変換した場合に反比例の関係が見られたと報告されている。消化管腔から血流によって運び去られた PVP (平均分子量 33,000) は尿素の 0.39% であった。尿素が完全に消化管から吸収されるとすれば、この PVP の吸収は 0.39% である^{10), 17)}。

PVP (平均分子量 40,000) の溶液 (7% : 1,400mg) をウサギの小腸に灌流して、門脈血中の PVP を測定した結果、10 分後をピークに投与量の 0.026% (370 µg) が小腸の粘膜を通して門脈血中に吸収され、肝臓に蓄積されると推測している^{10), 18), 37)}。

ラット (5 匹) に 3.5% ¹⁴C-標識 Polyvinylpyrrolidone (¹⁴C-PVP) (K-30) 溶液を 6～10 g/kg 体重の割合で経口投与した研究で、投与後 5 日間に 99% が糞中に排泄されたが、そのほとんどは第 1 日目にみられた。尿中には約 1%、呼気中には CO₂ として 0.25% が認められ、残尿中に 0.5% が存在した。しかしながら、多量の PVP 投与により下痢を生じ、その結果糞の回収に信頼性を欠き、尿への汚染も考えられたこと、また、残尿中に存在した 0.5% についても主要臓器 (肝、腎、肺、脾) には 0.001% 以下であったが他は不明なこと、その他皮膚の汚染、消化管内残留など、放射能の収支研究としては多くの問題がある³⁷⁾。

ラット (各群 5 匹) に ¹⁴C-PVP を強制経口投与 (0.9 mg/匹 : 約 3～5 mg/kg 体重) した結果、PVP は痕跡程度にしか吸収されず、糞中には投与後 12 時間までに投与量の 90.8% が、48 時間までに 98.4% が回収された。PVP 投与後 6 時間及び 48 時間後の主要臓器 (腎、胃、肝、肺、胸腺、脾) 中の放射活性はいずれもバックグラウンドのレベルであり、無処置対照群との間に有意差は認められなかった。一方、尿中にはわずかの放射活性しか認められず、0.04% が排泄されたに過ぎなかった³⁷⁾。

更に、1 匹のラットに ¹⁴C-PVP を強制経口投与し、麻酔下に頸動脈にカニューレを挿入して、1 時間毎に 6 時間まで放射活性を測定したところ、2 時間で最高値に達し、減衰の半減期は 1.5 時間であった。体内に吸収された PVP は低分子量であると考えられたので、使用した ¹⁴C-PVP を透析したところ、4.0% が透析膜を通過した (分子量 3,500 未満)。この低分子量物質の比率は、市販の PVP (K-30) より少ないが、前述の動物実験で見られた血液及び尿中の ¹⁴C 活性を説明するには十分であった。また、種々の分子量物質を除去可能な透析膜を用いて調べた結

果、 ^{14}C -PVP の 7.9% は分子量が 12,000 ~ 14,000 以下であることが明らかとなった。なお、消化管から吸収され、尿中に排泄された物質は極微量であったため、吸収された PVP の分子量分布を示すことはできなかった。一方、ラットに ^{14}C -NVP (N-ビニル-2-ピロリドン) を静脈内投与したときの半減期は PVP と同様に 1.5 時間であった。更に著者は PVP には約 1% の未反応モノマーが含まれており、これが吸収された放射活性に一部寄与していると推定している³⁷⁾。

大腸転移がん患者 10 名について 5-fluorouracil 投与による消化管の透過性変化を調べた研究で、 ^{14}C -PVP (分子量 20,000 ~ 50,000 dalton) を空腹時の患者に 1 週間隔で経口投与をしたところ、投与後 4 ~ 5 日で大便中に実質上 100% が排泄された。投与物質のうちいくらかは吸収され、胆汁を介して大便中に排泄されたと考えられるが、これを明らかにすることはできなかった。また、5-fluorouracil を投与する前に調べた尿中への ^{14}C -PVP 排泄量は投与量の 0.013 ~ 0.04% (平均 0.03%) であり、これは実際に PVP が吸収され、尿中に排泄されたものと考えられる³⁷⁾。

以上より、PVP は経口的に摂取した場合消化管からはほとんど吸収されず、糞便中に排泄されると考えられる。なお、混在する低分子ポリマーおよびモノマーは一部消化管から吸収され、その一部が尿中に排泄されると考える。

分布

経口投与による PVP の吸収は極めて低いことから、PVP の体内分布に関する研究は静脈内または腹腔内投与によって行われている。

分子量の異なる PVP をウサギ、ラット、イヌ及びヒトに静脈内投与したところ、PVP は細網内皮系に蓄積し、高分子量の分子はより長期間にわたって滞留し、平均分子量 40,000 以下の PVP は数日間で体内より消失したと報告されている^{10), 21)}。同様に平均分子量 38,000 及び 40,000 の PVP が細網内皮系に蓄積されるという報告もある¹⁰⁾。この PVP の細網内皮系への貯留は、PVP が細胞吸水作用によってマクロファージに取り込まれた結果であると考えられる^{10), 23)}。また、種々の分子量の PVP は血液-脳及び胎盤関門を通過しないと報告されている^{10), 21)}。

末期がんの患者に PVP (平均分子量 40,000) を静脈内投与し剖検したところ、腎臓、肺、肝臓、脾臓、リンパ節に蓄積がみられた³⁵⁾。PVP は血漿増量剤として使用され、大量の静脈内投与により、脾、リンパ節、骨髓、腎、肝に蓄積されることが知られている。その程度は全投与量及び分子量により異なり、分子量が 29,800 のものでは総用量が 70 g/ヒトまでは蓄積がみられず、分子量が 12,600 のものでは総用量が 500 g/ヒトで軽度の蓄積がみられた³⁸⁾。

代謝

PVP を静脈内投与した場合、ラット、ウサギ、イヌとも特筆すべき代謝物は認められなかった。なお、高分子物質では組織内への残留が認められた³⁵⁾。

排泄

末期がんの患者に PVP（平均分子量 40,000）を静脈内投与したところ、約 1/3 は投与後 6 時間で、他の 1/3 はさらに 18 時間で尿中に排泄された。分子量 25,000 以下の PVP は腎臓を介して排泄される³⁵⁾。

平均分子量 40,000 の PVP の半減期は短いもので 12 時間、長いもので 72 時間と報告されている。糸球体では分子量 25,000 ~ 40,000 位の PVP は通過すると考えられている¹⁰⁾。

(2) 毒性

急性毒性

マウスへの PVP（分子量不明）の単回経口投与による LD₅₀ 値は、40 g/kg 体重と報告されている^{10), 39), 40)}。

ラットに 2 種の PVP（分子量 10,000 ~ 30,000、平均分子量 40,000）を単回経口投与した試験による LD₅₀ 値は、40 g/kg 体重あるいは 100 g/kg 体重とされている^{10), 39), 40)}。

モルモットへの PVP（平均分子量 40,000）の単回経口投与による LD₅₀ 値は、100 g/kg 体重とされている^{10), 39), 40)}。

反復投与毒性

SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に PVP（平均分子量 360,000 ; 0、2.5、5% ; 0、1.25、2.5 g/kg 体重/日¹⁾）を 28 日間混餌投与したところ、投与に起因した毒性や組織学的変化は認められなかった^{10), 39), 40)}。

ビーグル犬（各群雌雄各群 4 匹）に PVP（平均分子量 360,000 : 0、2.5、5、10% ; 0、0.625、1.25、2.5 g/kg 体重/日¹⁾、セルロース 10%）を 28 日間混餌投与した試験では、10%投与群の雌で脾比重量のわずかな増加が認められたが、その他投与に起因した毒性や組織学的変化は観察されなかった^{10), 39), 40)}。

Wistar ラット（各群雌雄各 25 匹）に PVP（平均分子量 360,000 : 0、2、5、10% ; 0、1、2.5、5 g/kg 体重/日¹⁾）を 90 日間混餌投与したところ、投与に起因した毒性や組織学的変化は認められず、特殊染色においても PVP は検出されなかった^{39), 40)}。

ビーグル犬（各群雌雄各 2 匹）に PVP（平均分子量 360,000 : 0、2、5、10% ; 0、0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日¹⁾）を 90 日間混餌投与した試験では、10%投与群で体重の有意な減少が認められたが、その他投与に起因した毒性や組織学的変化

¹⁾ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定^{追 1)}

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット	0.4	20	50
イヌ	10	250	25

は観察されなかった^{39), 40)}。

ラット（各群雄 9 匹）に PVP（平均分子量 11,500：0、3%；0、1.5 g/kg 体重/日¹⁾）を 24 週間飲水投与した試験では、体重は対照群と同様の推移を示し、肝臓の組織学的検査でも PVP の蓄積は認められなかった^{19), 40)}。

ビーグル犬（計 32 匹）に PVP（平均分子量 37,900：5、5%以上；1.25、1.25 g/kg 体重/日以上¹⁾）を 1 年間混餌投与した試験では、毒性学的影響はみられなかった。しかし、5%以上投与群において腸間膜リンパ節で特殊染色により PVP 陽性物質が確認され、対照群の動物においても類似した陽性物質が確認されたことから、評価には注意が必要であると報告されている^{10), 39), 40)}。

Wistar ラット（各群雌雄各 50 匹）に PVP（平均分子量 37,900：0、1、10%；0、0.5、5 g/kg 体重/日¹⁾）を 2 年間混餌投与した試験では、10%投与群で水様便が観察されたが、体重は実験期間を通して対照群の 10%の範囲内であった。血液学的検査においても正常の範囲内で、同時期に実施した尿検査では 15 ヶ月までは明らかな差は認められなかったが、18 ヶ月目では 10%投与群でアルブミンが検出され、21 ヶ月目には対照群を含む総ての群でアルブミンが検出されたと報告されている。組織学的検査では、投与に起因したと考えられる肉眼的ならびに組織学的変化観察されなかった^{39), 40)}。

SD ラット（各群雌雄各 50 匹）に PVP（平均分子量 30,000：0、5、10%；0、2.5、5 g/kg 体重/日¹⁾、セルロース 5%）を 2 年間混餌投与した試験では、体重、摂餌量、臨床検査成績、臓器重量、肉眼的及び組織学的検査において投与に起因する影響は認められなかった^{10), 39), 40)}。

SD ラット（対照群：雌雄各 125 匹、投与群：各群雌雄各 75 匹）に PVP（対照群：セルロース 5%；2.5 g/kg 体重/日¹⁾、投与群：1、2.5、5%；0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日¹⁾）を 104 週間混餌投与し、その後各群雌雄各 5 匹について 13 週間回復期間を設ける試験を行った。生存動物では投与に起因した影響は一般状態、摂餌量、飲水量、糞便、体重増加、血液学的検査、眼科学的検査及び聴覚検査、臓器重量や各種組織学的検査において認められず、心臓、肝臓、腎臓及びリンパ節に PVP の蓄積は認められなかった^{39), 40)}。

ビーグル犬（各群雌雄各 2 匹）に PVP（平均分子量 37,900）とセルロースの混合物（0、10%PVP(2.5 g/kg 体重/日¹⁾、5%PVP(1.25 g/kg 体重/日¹⁾)+5%セルロース、2%PVP(0.5 g/kg 体重/日¹⁾)+8%セルロース、10%セルロース）を 2 年間混餌投与した試験では、リンパ節における細網内皮系細胞の腫大が PVP の用量相関的に観察されたが、体重、摂餌量及び血液学的検査や肉眼的及び病理組織学的検査において異常は観察されなかった^{10), 20), 39), 40)}。

発がん性

Wistar ラット（各群雌雄各 50 匹）に PVP（平均分子量 37,900：0、1、10%；0、0.5、5 g/kg 体重/日¹⁾）を 2 年間混餌投与した試験、および SD ラット（対照群：

雌雄各 125 匹、投与群：各群雌雄各 75 匹）に PVP（対照群：セルロース 5%、投与群：1、2.5、5%；0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日¹）を 104 週間混餌投与した試験の成績では発がん性を示す知見は全く得られなかった^{39), 40)}。（反復投与毒性の項参照）

SD ラット（各群雌雄 50 匹）に PVP（対照群：セルロース 5%、投与群：平均分子量 30,000：5、10%；2.5、5 g/kg 体重/日¹）を 2 年間混餌投与した試験では、毒性所見を全く認めなかったほか、腫瘍の発生は対照群、投与群とも通常認められる良性並びに悪性腫瘍の発生率の範囲内であった^{39), 40)}。（反復投与毒性の項参照）

ビーグル犬（各群雌雄各 2 匹）に PVP（平均分子量 37,900）とセルロースの混合物（0、10%PVP(2.5 g/kg 体重/日¹)、5%PVP(1.25 g/kg 体重/日¹) + 5%セルロース、2%PVP(0.5 g/kg 体重/日¹) + 8%セルロース、10%セルロース）を 2 年間混餌投与した試験では、すべての動物が健在で主要臓器について組織学的に検索したが、発がん性を示す所見は認められていない^{10), 20), 39), 40)}。また 1 年間の試験を行った 2 つの試験についても結果は陰性とされている^{10), 20) 39), 40)}。（反復投与毒性の項参照）

ラット（52 匹）に PVP（200 mg/日）を 32 ヶ月間静脈投与した試験において 1 例に自然発生子宮がんが認められた³⁹⁾。

ラット（30 匹）に PVP（6%）を 1 ml/週皮下投与した試験において、73 週間後に投与部位に繊維肉腫発生が 43%に認められたが、同様にカルボキシメチルセルロース（CMC）、Tween60 を皮下投与した試験においてもそれぞれ 43%、17%の肉腫の発生が認められた。しかし、これについては肉芽腫を肉腫と誤って判断したとの疑いがある³⁹⁾。

以上より、PVP には発がん性を示唆する所見は認められなかった。

生殖発生毒性

SD ラット（各群雌 25 匹）に PVP（平均分子量 25,000：0、10%；0、5 g/kg 体重/日¹）を妊娠 0～20 日の間自由摂取させ、妊娠 20 日に母動物を帝王切開して母動物及び胎児への影響を調べたところ、~~母動物では軽度な体重増加量の減少や軽度な軟便が観察されたが、~~投与に起因した明らかな毒性影響は認められず、胎児~~において~~でも検査したすべての項目において投与に起因したと考えられる明らかな影響は認められなかった^{10), 39), 40)}。

~~同様に、~~SD ラット（各群雌 30 匹）に PVP（平均分子量 360,000：0、10%；0、5 g/kg 体重/日¹）を妊娠 0～20 日の間自由摂取させた試験においても、母動物では軽度な体重増加量の減少がみられたが、その他に投与に起因した明らかな影響は認められなかった^{10), 39), 40)}。

ウサギ（各群雌 11～12 匹）に生理食塩水に溶解した PVP（平均分子量 10,000：

0、50、250、1,250 mg/kg 体重) を妊娠 6～18 日の間、1 日 1 回静脈内投与し、妊娠 28 日に母動物を帝王切開した結果、50 及び 250 mg/kg 体重投与群では投与に起因した明らかな影響は認められなかった。1,250 mg/kg 体重投与群では摂餌量の軽度な減少、12 匹中 8 匹で 2 回目の投与後にのみほぼ 3 分間の振せん、呼吸促進や痙攣が認められたが、~~妊娠率、着床数、~~吸収胚数には投与による影響は認められなかった。また、胎児の体重や大きさ、胎盤重量や成長遅延等においても投与の影響は認められなかった^{39), 40)}。

ウサギの卵黄嚢内に PVP (平均分子量 11,500 : 500 µg) を注入し、発生毒性を検討した試験では、投与に起因した吸収胚や奇形の発生頻度は、生理食塩水を投与した対照群と同程度であり、投与に起因した影響は認められなかった^{10), 39), 40), 47)}。

なお、反復投与毒性試験において、雌雄とも生殖器系に異常は観察されていないこと^{10), 39), 47)}から、繁殖性に有害な影響を与える可能性は極めて低いと推察されている。

遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた PVP の復帰突然変異試験 (0～10,000 µg/plate) において、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった⁴⁸⁾。

マウスリンパ腫細胞株 (L5178Y) を用いた遺伝子突然変異試験において、被験物質の毒性を 7 日間の生育試験により陰性対照と比較し検索した結果、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった⁴⁶⁾。併せて Balb/c 3T3 細胞を用いて PVP のトランスフォーメーション試験が行われているが、トランスフォーメーション能に影響を及ぼさなかった⁴⁶⁾。

優性致死法による優性致死突然変異の検索は、PVP (平均分子量 40,000 : 3,160 mg/kg 体重) を雄マウスに 1 回腹腔内注射し、受胎率、平均着床数、生存率等を算出し哺乳動物の試食細胞に対する影響を観察した結果、投与の影響を全く認めなかったと報告している¹⁰⁾。

一般薬理

PVP の一般薬理作用について、経口投与による報告は見当たらない。ラットへの腹腔内投与について以下の報告がある。

雌ネフローゼラットにその血漿容積が十分に増加する用量の PVP を腹腔内投与したところ、血漿中脂質濃度の有意な低下が認められた。投与期間中の血漿トリグリセリド濃度の低下は、総コレステロール及びリン脂質濃度の低下よりも大きかった。正常ラットに PVP を投与したところ、総コレステロールとリン脂質の低下がみられたが、その程度はネフローゼラットよりも小さかった。血漿中脂質

濃度の低下は、PVP の血漿濃度に比例していた。ラットにおけるネフローゼ状態の判定は、血漿アルブミン濃度や蛋白尿では有意な変化が認められず、脂質の変化によって適切に説明された。用いた PVP はリポタンパクリパーゼを遊離するかまたは遊離脂肪酸の受容体を活性化することによって、血漿脂質の低下を促進する事実は示されていない。この脂質低下作用は PVP の浸透圧が関係していると考えられている¹⁶⁾。

ヒトにおける知見

アセトアミノフェン含有の錠剤を経口摂取後にアナフィラキシー反応を発症した 32 歳の患者に対して行ったスクラッチテストにおいて、PVP が病因物質であることがわかった。このことは、医薬品の主成分だけでなく添加物も原因物質となりうるということを強調している^{b)}。

アトピー性皮膚炎で治療中の 6 歳男児が感冒時に処方薬を夕方より内服し、翌朝の内服後 30 分でアナフィラキシー症状を呈した。また数ヶ月後、市販の鎮痛薬を内服した翌朝、イソジン消毒の処置 15 分後、感冒時に処方薬を内服したときにも同様の症状を認めた。全ての薬剤を見直したところ、全てにおいて PVP が含まれており、PVP のプリックテストにおいてこれらの症状は PVP によるアナフィラキシーと診断された^{c)}。

PVP を添加した薬剤を長期間にわたって皮下注射した症例に投与部位の丘疹、組織内蓄積がみられたとの報告があるが、全身への有害影響はみられていない¹⁰⁾。

ヘア・トリートメント剤使用後に接触じんま疹の症状を呈する 59 歳の女性に対し行ったプリックテストにおいて、ポビドンヨードおよび PVP の両方に対して膨疹と発赤反応を示したが、ポビドンヨード溶液に含まれているヨウ素あるいはポリオキシエチレンノニルフェニルエーテルではみられなかった。PVP の刺激により末梢血からの好塩基球が相当量のヒスタミンの遊離を促すことを確認し、女性に対し PVP を含んでいる製品の使用を避けるよう勧めたところ、以後アナフィラキシー症状は出なかった^{a)}。

PVP を含んだ毛髪噴霧剤を連日 2～3 年間使用した例に炎症を示唆する肺 X-線像がみられ、噴霧剤の使用中止により消失したとの報告がある³⁸⁾。

(3) PVP 夾雑物に関する安全性

JECFA での規格によれば、PVP 中に極微量にヒドラジンやモノマーであるビニルピロリドン(NVP)が混在すると記載されている³⁾。これらの毒性試験について概略以下の報告がある。

ヒドラジン

ヒドラジンは NVP の重合反応時の過酸化水素(触媒)と分解防止ならびに酸度調整のために加えるアンモニアとの反応によって副生することから、JECFA³⁾及び

日本薬局方¹⁾では 1 mg/kg 以下と規格が定められている。

ア．急性毒性

ヒドラジンの単回投与による LD₅₀ 値は、マウス（経口、静注、腹腔内投与）で 57～82 mg/kg 体重、ラット（経口、静注、腹腔内投与）で 55～64 mg/kg 体重、モルモット（経口）及びウサギ（経口）では 26 mg/kg 体重及び 35 mg/kg 体重とされている⁵¹⁾。

イ．反復投与毒性

NMRI マウス(各群雌雄各 50 匹)に飲水に溶解したヒドラジン水和物(0、2、10、50 ppm)を 2 年間投与した結果、投与による腫瘍の誘発はみられなかったが、50 ppm 投与群で著しい体重増加抑制や生存率の低下等、明らかな毒性影響が認められた。10 ppm 投与群では中等度に体重増加抑制がみられた。飲水量の用量相関的な低下がみられたが、この度合いは雄より雌の方が大きかった⁵⁶⁾。

シリアンハムスター(各群 31～34 匹)に飲水に溶解した硫酸ヒドラジン(0、170、340、510 ppm；ヒドラジン 4.6、8.3、10.3 mg/kg 体重)を 2 年間投与した結果、340 ppm 投与群では 12%、510 ppm 投与群では 32%に肝細胞がんが認められた⁵⁵⁾。

Wistar ラット（各群雌雄各 50 匹）に飲水に溶解したヒドラジン水和物（0、2、10、50 ppm）を一生涯投与した結果、50 ppm 投与群において生存期間に明らかな影響は認められていないが、著しい体重増加抑制が認められ、雌雄あわせて 11.5%に肝細胞腺腫が観察された⁵⁴⁾。

ウ．発がん性

NMRI マウス（各群雌雄各 50 匹）に飲水に溶解したヒドラジン（0、2、10、50 ppm）を 2 年間投与した試験において、50 ppm 投与群で著しい体重増加抑制及び生存率の低下が認められた。腫瘍発生率の増加は認められなかった^{45), 56)}。

Wister ラット（各群雌雄各 50 匹）に飲水に溶解したヒドラジン（0、2、10、50 ppm）を 24 ヶ月間投与した試験において、50 ppm 投与群で著しい体重増加抑制が認められた。投与群において肝臓に腫瘍発生率の増加が認められた^{45), 54)}。

ハムスター（各群 31～34 匹）に飲水に溶解した硫酸ヒドラジン（170、340、510 ppm；4.6、8.3、10 mg/kg 体重）を 2 年間投与した試験において、肝細胞がんが 340 ppm 投与群で 34 匹中 4 例、510 ppm 投与群で 34 匹中 11 例認められた^{45), 55)}。

F344 ラット（各群雌雄各 100 匹）にヒドラジン（0、75、750 ppm）を 1 日 1 時間、週 1 日で 10 週間吸入暴露した試験において、750 ppm 投与群で腺腫性ポリプ（雄 99 匹中 4 匹に、雌で 95 匹中 6 匹）、鼻腔の偏平上皮細胞がん（雄 1 例）及び偏平上皮の過形成（雄 4 例、雌 1 例）が認められた⁴⁵⁾。

ヒドラジン製造に従事しているヒトを対象としたヒドラジン暴露に関する 2 種類の発がん性コホート研究では、いずれにおいても、発がん性は認められなかった⁴⁵⁾。

エ．生殖発生毒性

ラット(対照群：雌雄各 20 匹、投与群：各群雌雄各 10 匹) にヒドラジン(0、0.002、0.018、0.82 ppm ; 0、0.00016、0.0014、0.016 mg/kg 体重) を 6 ヶ月間飲水投与し、この間に交配実験を行った試験において、0.82 ppm 投与群で対照群に比べ生存胎児数が少なく、着床前ならびに着床後胚死亡、吸収胚も多く観察されたているが、0.002 ppm 投与群では投与の影響は認められなかった。また、各濃度の被験物質を投与した動物から得られた 293 匹の胎児において発生異常は認められなかった。0.018、0.82 ppm 投与群で精上皮の変性が観察された⁵¹⁾。

ラットにヒドラジン(0.01、0.13、0.85 mg/m³ ; 0.0012、0.016、0.1 mg/kg 体重) を 1 日 5 時間、週 5 日で 4 ヶ月間吸入暴露し、この間に交配実験を行った試験において、0.13、0.85 mg/m³ 投与群において、上記の飲水投与試験と同程度の胚致死作用胎児毒性が観察された。しかし、得られた 315 匹の胎児において発生異常は観察されておらず、雄における精上皮の変性も観察されていない⁵¹⁾。

Wistar ラット(各群雌 26 匹) にヒドラジン—塩酸塩(0、8 mg/kg 体重/日) を妊娠 11～20 日の間皮下投与し、妊娠 21 日に帝王切開または自然分娩させて生存母児動物を検索した。結果、投与群では母動物の体重増加抑制がみられ、自然分娩児の全てが分娩後 24 時間以内に死亡し、帝王切開母体でも胎児生存率の低下が認められた。生存胎児数は投与群で 63/172 匹、対照群では 142/179 匹であったが、同腹児当たりの着床数に差は認められなかった。投与群の胎児は体重は低値を示しが減少し、蒼白となり浮腫が散見されたが状を呈したが、奇形は観察されなかった⁵¹⁾。

F344 ラット(各群雌 6～27 匹) にヒドラジン(0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日) を妊娠 6～15 日の間 1 日 1 回腹腔内投与した結果、5、10 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制量の減少や、母動物当たりの吸収胚数の増加が用量相関的に有意に観察された。なお、異常を伴った胎児や同腹児数母体の増加は何れの投与群においても認められなかった⁵¹⁾。

オ．遺伝毒性

種々の細菌を用いた復帰突然変異試験ならびに哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験において、S9mix の有無にかかわらず陽性の結果が得られており、遺伝毒性は陽性と判断されている⁵¹⁾。

また、発がん性についても、種々の動物実験においてがんの発生が増加したとの報告があり、実験動物に対し発がん性を有するとされている⁵¹⁾。

N-ビニル-2-ピロリドン(NVP)

PVP は NVP の重合物で、モノマーとしての NVP が微量残存しており、PVP を摂取することにより NVP に暴露する可能性があることから、残存モノマーとして JECFA では 1% 以下³⁾、日本薬局方では 0.001% 以下¹⁾と規格が定められている。

ア．急性毒性

マウス（各群雌雄各 10 匹）への NVP 溶液（420、630、940、1,400 mg/kg 体重）の単回強制経口投与による LD₅₀ 値は 940 mg/kg 体重、ラット（各群雌雄各 2 匹）への NVP 溶液（0、834、1,314、2,085 mg/kg 体重）の単回強制経口投与による LD₅₀ 値は 834 ~ 1,314 mg/kg 体重であった⁴³⁾。

イ．反復投与毒性

Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）に NVP（0、5、12、30、75 ppm；0、0.5、1.2、3.0、7.5 mg/kg 体重/日）を 3 ヶ月間飲水投与した結果、体重、一般状態、尿検査及び血液学的検査では明らかな変化は認められなかったが、血液生化学検査では 75 ppm 投与群で総タンパク及びグロブリン、さらに雌ではアルブミンの減少が認められた。しかし、臓器重量及び病理組織学的検査では明らかな変化は観察されなかった^{25), 43)}。

Wistar ラット（各群雌雄各 5 匹）に NVP 水溶液（0、40、60、100 mg/kg 体重/日）を週に 5 日、3 ヶ月間強制経口投与した結果、100 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量のわずかな減少がみられたが、飲水量は用量相関的に増加がみられた。体重、一般状態及び尿検査では投与による明らかな変化は認められなかった。血液学的検査において 60 mg/kg 体重/日以上投与群で血小板数の増加、肝ホモジネートでは 40 mg/kg 体重/日以上投与群で γ -GTP 増加がみられた。40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝重量の増加、100 mg/kg 体重/日投与群で肝臓に変異細胞巣が観察された^{25), 43)}。

ウ．発がん性

NVP の発がん性について、経口投与による試験データは見当たらない。なお、経口投与以外の試験について以下のような報告がある。

SD ラット（各群雌雄各 100 匹）に NVP を 24 ヶ月間吸入暴露（0、5、10 及び 20 ppm；6 時間/日、5 日/週）した試験において、上気道では鼻腔に腺腫が用量に相関してみられ、10 ppm 以上投与群の雄及び 20 ppm 投与群の雌で腺癌が観察された。20 ppm 投与群で喉頭に扁平上皮癌が僅かに観察された。これらの腫瘍は炎症に伴う壊死と再生が繰り返される結果として増加した細胞増殖状態が持続したことによる非遺伝毒性メカニズムによることを指摘している。また、この実験で肝臓に肝細胞がんが 0、5、10 及び 20 ppm 群において、雄で 1.4、10.0、8.3 及び 28.3%、雌では 1.4、5.0、10.0 及び 43.3%観察されたと報告されており、NVP 暴露群での発がんメカニズムに関しては NVP の肝毒性による肝細胞再生の持続した刺激による可能性が考えられるとしているが、基本的なメカニズムに関しては未解明であることを指摘している^{35), 43), 59)}。

エ．生殖発生毒性

Wistar ラット（各群雌 25 匹）に NVP（0、1、5、20 ppm）を妊娠 6 ~ 19 日の間 1 日 6 時間暴露した後、妊娠 20 日に全ての母動物を帝王切開して母動物及び胎児への影響を調べたところ、母動物では死亡は認められなかったが、5 及び

なお、繁殖性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験において、雌雄とも生殖器官系に異常は観察されていないことから、繁殖性に有害な影響を与える可能性はきわめて低いと推察されている。

サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験に関する報告が 3 報あり、いずれも S9mix の有無にかかわらず陰性と報告されている^{26), 27), 43)}。

In vivo 試験では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験及びマウスを用いた小核試験ともに陰性と報告されている^{14), 34), 43)}。

以上のことから総合的に判断し、NVP には遺伝子異常惹起能はないものと考えられる。

米国におけるポリビニルピロリドンの食品向け使用量の合計(企業報告に基づく)は、1987年に413kgと報告³²⁾されている。これは、人口を2億4,000万人として平均4.715 µg/ヒト/日(体重60 kgとして0.0786 µg/kg 体重/日)に相当する。

わが国においては、健康食品又はサプリメントの公的な定義はなく、また、摂取量及び生産量についての統計資料は見当たらないため、PVPの推定摂取量を求めることは事実上困難である。このため、錠剤、カプセルであるサプリメントの常用者の一日の摂取状況を次のように想定し推定摂取量を算出した。

- 13 -

推定される。

この値は JECFA が定めた ADI : 50 mg/kg 体重に、日本人の平均体重 50 kg を掛け合わせて算出した 一日摂取許容量 2,500 mg/ヒト/日の約 12.89.6% に相当する。

また、通常では想定しがたいが、仮に素材が異なるサプリメント 3 種類をすべてチュアブル錠で摂取した場合の PVP の一日摂取量は $(1,000^2 \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04)$ 480 mg/日と推定され、上記一日摂取許容量 2,500 mg/ヒト/日の約 19.2% に相当する。

8 . 国際機関等における評価

(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価

JECFA は第 10 回 (1966 年) の会合において、PVP に対し 0 ~ 1 mg/kg 体重/日の conditional ADI (条件付 ADI) を設定したが、第 17 回 (1973 年) の会合において、この物質が腸管膜リンパ節などの細網内皮系細胞に取り込まれて体内に貯留する可能性についての懸念からこれを撤回した⁹⁾。その後、第 25 回 (1981 年) 会合において、それまでの研究データを審査して暫定 ADI (0 ~ 1 mg/kg 体重/日) を復活させた⁸⁾。

第 27 回 (1983 年) 会合において PVP に関する毒性データを再調査したところ、長期毒性試験において明らかな有害影響がみられないことから、暫定 ADI を 0 ~ 25 mg/kg 体重/日に変更した⁵⁾。第 29 回 (1985 年) 会合において PVP を反復投与したイヌを用いた免疫機能に関する研究が審査され、細網内皮系細胞に蓄積しても有害影響は惹起されないと判断された。またこの会合では、PVP に極めて微量に混在するヒドラジンの発がん性が問題になったが、PVP を 100 g/kg 飼料の濃度で添加した飼料によるラットの 2 年間投与試験で腫瘍の発生がなかったことから、食品添加物としての通常の使用条件においてヒトに対する発がんの懸念はないとされ、暫定 ADI 0 ~ 25 mg/kg 体重/日を維持するとされた⁶⁾。

さらに第 30 回 (1986 年) 会合において、現状での PVP 中のヒドラジンの混入濃度が 1 mg/kg 以下であるとの情報に基づき、PVP に対し 0 ~ 50 mg/kg 体重/日の ADI が設定された⁴⁾。

なお、NVP の濃度規格を 1% 以下としている³⁾。

(2) 米国 FDA における評価

企業側が提案した最大残留量 (ワイン 60 ppm 以下、酢 40 ppm 以下、ビール 10 ppm 以下) について毒性及び消費量の情報に基づいて評価し、いずれの値も許容しうると判断している¹¹⁾。

(3) EU における評価

² 錠剤一粒当たり約 250 mg、カプセル一粒当たり約 500 mg、チュアブル錠一粒当たり約 1,000 mg (市販品調査及び聞き取り調査による)

PVP には NVP 単量体が残留し、それが食品に移行して消費者が摂取する可能性がある。食品科学委員会（SCF）は NVP についての安全性の評価を行った。その結果、PVP が食品添加物として使用される場合には、それから食品に移行する程度の NVP をヒトが摂取しても安全上の懸念はない。しかしながら、PVP を栄養補助食品に使用する場合の安全性を保証するためには PVP 中に残留する NVP の限界濃度についての規格を現状のものから 10 mg/kg(10 ppm)と改訂する必要があると結論した^{14), 34)}。

（４）国際がん研究機関（IARC）における評価

PVP の発がん試験がいくつかの投与経路で種々の動物によって行われており、局所的な腫瘍の発生がみられたが、遺伝毒性試験は陰性であり、ヒトに対する発がん性は Group3（人に対する発がん性については分類できない）とされている。NVP の吸入により腫瘍は誘発されるが、遺伝毒性試験は陰性であり、1999 年に NVP のヒトに対する発がん性を評価して Group3（人に対する発がん性については分類できない）としている³⁵⁾。

ヒドラジンについては、ヒトへの発がん性については十分な証拠はないが、実験動物に関しては十分な証拠があることから、Group 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる）に位置づけられている⁴⁵⁾。

（５）環境保健クライテリア（EHC）における評価

ヒトにおけるヒドラジンの発がん性を評価するにはデータが不十分であるが、動物における変異原性データと発がん性データを考慮にいれば、ヒドラジンが発がん性物質である可能性があると評価している⁵¹⁾。

（６）日本における評価

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会では、平成 15 年 9 月 17 日に動物用医薬品カルバドックスの残留基準の改正に向けた審議が行われたが、その際、安全性に関する審議については、食品安全委員会での調査審議の結果に基づき行われた。食品安全委員会における調査審議では、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会において行われた「カルバドックス及びその代謝物であるヒドラジン、デスオキシカルバドックスは、閾値が設定できない遺伝毒性発がん物質である。」との評価結果について妥当と考え、カルバドックスについて一日摂取許容量（ADI）を設定することはできないとした^{追 2), 追 3)}。

【引用文献】

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編．ポビドン（povidone）．第十四改正日本薬局方解説書．(2001): D-1062-D-1068.

- 2) Institute of Medicine of the National Academies. Polyvinylpyrrolidone. *Food Chemical Codex Fifth Edition*. (2004).
- 3) Prepared at the 30th JECFA (1986), published in FNP37 (1986) and in FNO52 (1992). Polyvinylpyrrolidone.
http://www.grokfood.com/jecfa/additive_0323.htm.
- 4) Thirtieth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 751, Geneva 1987.
- 5) Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 733, Geneva 1986.
- 6) Twenty-seventh Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 696, Geneva 1983.
- 7) Twenty-fourth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives. WHO Technical Report Series 653, Geneva 1980.
- 8) Twenty-fifth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives. WHO Technical Report Series 669, Geneva 1981.
- 9) Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications. WHO Technical Report Series 539, Geneva 1973.
- 10) JECFA Roma, 24 March-2 April 1980. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives. WHO Food Additive series No.15.
- 11) Food and Drug Administration, HHS. § 175.55 Polyvinylpyrrolidone. 21 CFR Ch.1. (4-1-04 Edition).
- 12) Part 73-Listing of Color Additive Exempt from Certification Subpart A-foods. 21 CFR. (2003): 1.
- 13) Food and Drug Administration, HHS. Subpart C-Coating, Film and Related Substance : § 172.210 Coating on Fresh Citrus Fruits. 21 CFR Ch.1. (4-1-04 Edition).
- 14) EC Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Safety of N-vinyl-2-pyrrolidone residues in polyvinylpyrrolidone and polyvinylpolypyrrolidone (insoluble polyvinyl pyrrolidone) when used as food additives. SCF/CS/MsAd/198 Final Corrected 6 May 2002.
- 15) Office for Official Publications of the EC. European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners. (抜粋).Consleg: 1995L0002 - 24/02/2001: 1-7, 30-44.
- 16) Allen JC, Baxter JH, Goodman HC. Effects of dextran, polyvinylpyrrolidone and gamma globulin on the hyperlipidemia of experimental nephrosis. *The Journal of clinical investigation*. (1961) 40: 499-508.
- 17) Loehry CA, Axon ATR, Hilton PJ, Hider RC, Creamer B. Permeability of the small

- intestine to substances of different molecular weight. *Gut*. (1970) 11: 466-470.
- 18) Haranaka R. Intestinal absorption of polyvinylpyrrolidone. *Nihon Univ.J.Med.* (1971) 13: 129-146.
 - 19) Angervall L, Berntsson S. Oral toxicity of polyvinyl pyrrolidone products of low average molecular weight. *J.Inst.Brewing.* (1961) 67: 335-336.
 - 20) Burnette LW. A review of the physiological properties of polyvinylpyrrolidone. *Proceedings of the Scientific Section of the Toilet Goods Association.* (1962) 38: 1-4.
 - 21) Ravin HA, Seligman AM, Fine J. Polyvinyl pyrrolidone as a plasma expander studies on its excretion, distribution and metabolism. *The New England Journal of Medicine.* (1952) 24: 921-929.
 - 22) Heinrich HC, Gabbe EE, Nass WP, Becker K. Untersuchungen zum stoffwechselverhalten von ¹³¹J-polyvinylpyrrolidone im menschlichen korper. *Klin.Wschr.* (1966) 44: 488-493.
 - 23) Pratten MK, Lloyd JB. Effects of temperature, metabolic inhibitors and some other factors on fluid-phase and adsorptive pinocytosis by rat peritoneal macrophages. *The Biochemical journal.* (1979) 180: 567-571.
 - 24) Wessel W, Schoog M, WinklerE. Polyvinylpyrrolidone (PVP), its diagnostic, therapeutic and technical application and consequences thereof. *Arzneimittel-Forschung. (Drug Res.)* (1971) 21: 1468-1482.
 - 25) Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Kuttler K, Roe FJC. Subchronic inhalation and oral toxicity of N-vinylpyrrolidone-2. Studies in rodents. *Food and chemical toxicology.* (1997) 35: 1061-1074.
 - 26) Knaap AGA, Voogd CE, Kramers PGN. Mutagenicity of vinyl compounds. *Mutation Research.* (1985) 147: 303.
 - 27) Simmon VF, Baden JM. Mutagenic activity of vinyl compounds and derived epoxides. *Mutation Research.* (1980) 78: 227-231.
 - 28) Hueper WC. Experimental carcinogenic studies in macromolecular chemicals. I. Neoplastic reactions in rats and mice after parenteral introduction of polyvinyl pyrrolidones. *Cancer.* (1957) 10: 8-18.
 - 29) Hueper WC. Carcinogenic studies on water-soluble and insoluble macromolecules. *A.M.A. archives of pathology.* (1959) 67: 589-617.
 - 30) Hueper WC. Bioassay on polyvinylpyrrolidones with limited molecular weight range. *Journal of the National Cancer Institute.* (1961) 26: 229-237.
 - 31) 内山貞夫, 近藤龍雄, 内山充. ビール中の Polyvinylpyrrolidone の分析法. *食衛誌*. (1979) 20: 462-466.
 - 32) Food and Drug Administration. 1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to food. NTIS PB91-127266, Dec, 89.
 - 33) Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the European

Union.

(http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf)

- 34) European Commission. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). Opinion on the Results of the Risk Assessment of: 1-vinyl-2-Pyrrolidone. CAS No.:88-12-0, EINECS No.:201-800-4 Report Version (Human Health) Sep.2001.
- 35) International Agency for Research on Cancer (IARC). N-Vinyl-2-Pyrrolidone and Polyvinyl Pyrrolidone. *IARC Monographs*. (1999) 71: 1181-1187.
- 36) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. (1990): 1-5.
- 37) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. (1990): 29-54.
- 38) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. (1990): 85-103.
- 39) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. (1990): 121-145.
- 40) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. (1990): 180-202.
- 41) Badische Anilin & Soda Fabrik (BASF). コリドン（医薬用ポリビニルピロリドン）. BASF 武田ビタミン株式会社 Technical Information. (2004).
- 42) BASF 武田ビタミン株式会社 ビタミン技術開発ラボ. ポリビニルピロリドンのビタミンサプリメントへの応用. IFIA Japan 2004 (平成 16 年 5 月 28 日)
- 43) European Chemicals Bureau. European Union Risk Assessment Report. 1-vinyl-2-pyrrolidone. Final Report. (2003).
- 44) 粉体工学会・製剤と粒子設計部会編（日刊工業新聞社）. 粉体の圧縮成型技術. (1998).
- 45) International Agency for Research on Cancer (IARC). Hydrazine. *IARC Monographs*. (1999) 71: 991-1013.
- 46) Kessler FK, Laskin DL, Borzelleca JF, Carchman RA. Assessment of somatogenotoxicity of povidone-iodine using two in vitro assays. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*. (1980) 4-2,3: 327-335.
- 47) Claissenn U, Breuer HW. The teratogenic effects in rabbits of doxycycline, dissolved in polyvinylpyrrolidone, injected into the yolk sac. *Teratology*. (1975) 12: 297-302.

- 48) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella Mutagenicity Tests: .Results From the Testing of 255 Chemicals. (抜粋) *Environmental Mutagenesis*. (1987) 9: 1-2, 12-19, 92-93.
- 49) 化学大辞典編集委員会編 (共立出版) . ポリビニルピロリドン. 化学大辞典. (1993): 769.
- 50) 化学工業日報社. ポリビニルピロリドン. *14705 の化学商品*. (2005): 875.
- 51) UNEP/ILO/WHO. Hydrazine. IPCS Environmental Health Criteria 68. (1987).
- 52) BASF AG. Stability Tests of Kolidon 30. (1984).
- 53) BASF 社内資料. Stability Tests of Kolidon 90F. (2003).
- 54) Steinhoff D, Mohr U. The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Experimental pathology*. (1988) 33: 133-143.
- 55) Bosan WS, Shank RC, MacEwen JD, Gaworski CL, Newberne PM. Methylation of DNA guanine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine or dimethylnitrosamine. *Carcinogenesis*. (1987) 8: 439-444.
- 56) Steinhoff D, Mohr U, Schmidt WM. On the question of the carcinogenic action of hydrazine--evaluation on the basis of new experimental results. *Experimental pathology*. (1990) 39: 1-9.
- 57) Food and Drug Administration, HHS. § 182.1 Substances that are Generally Recognized as safe. 21 CFR Ch.1. (4-1-04 Edition).
- 58) Tenth Report of the JECFA. Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation: Some Emulsifiers and Stabilizers and Certain Other Substances. WHO Technical Report Series 373, (1967): 20, 27.
- 59) Klimisch HJ, Deckardt K, Gemhardt C, Hildebrand B, Kuttler K, Roe FJC. Long-term inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 vapours. Studies in rats. *Food and Chemical Toxicology*. (1997) 35: 1041-1060.
- a) Adachi A, Fukunaga A, Hayashi K, Kunisada M, Horikawa T. Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone after vaginal application of povidone-iodine. *Contact Dermatitis*. (2003) 48: 133-136.
- b) Rönna AC, Mulferink M, Gleichmann E, Unver E, Ruzicka T, Krutmann J, Grewe M. Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in an analgesic preparation. *The British journal of dermatology*. (2000) 143: 1055-1058.
- c) 板澤寿子, 中林玄一, 樋口収, 岡部美恵, 山元純子, 尾上洋一, 足立雄一, 宮脇利男. ポリビニルピロリドン (PVP) によるアナフィラキシーの一例 . 第 42 回 日本小児アレルギー学会. (2005).
- 追 1) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).

- 追 2) 厚生労働省. 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する乳肉水産食品・毒性合同部会報告について(平成 15 年 6 月 27 日薬食審第 0627014 号)
- 追 3) 食品安全委員会. 厚生労働省発食安第 0701013 号におけるカルバドックスに係る食品健康影響評価の結果の通知について(平成 15 年 8 月 28 日府食第 68 号)
- 第 8 回食品安全委員会配布資料 3

ポリビニルピロリドン（PVP） 安全性試験結果

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	分子量	投与量又は濃度	試験結果	文献No
急性毒性	マウス	単回	経口		不明		LD ₅₀ =40 g/kg	10
	ラット	単回	経口		10,000 ~ 30,000		LD ₅₀ =40 g/kg	39
					40,000		LD ₅₀ =100 g/kg	40
	モルモット	単回	経口		40,000		LD ₅₀ =100 g/kg	
反復投与毒性	ラット	28 日間	混餌	雌雄各 10 匹	360,000	0、2.5、5% (0、1.25、2.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	投与に起因した毒性や組織学的変化は認められない。	10
		90 日間	混餌	雌雄各 25 匹	360,000	0、2、5、10% (0、1、2.5、5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	投与に起因した毒性や組織学的変化は認められない。	39
		24 週間	飲水	雄 9 匹	11,500	0、3% (0、1.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	体重は対照群と同様の推移を示し、肝臓の組織学的検査においても蓄積は認められない。	40
		2 年間	混餌	雌雄各 50 匹	37,900	0、1、10% (0、0.5、5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	10%投与群：水様便、尿中アルブミン検出(18 ヶ月以降) 組織学的検査においては投与に起因した変化はみられない。	19
		2 年間	混餌	雌雄各 50 匹	30,000	0、5、10%、セルロース 5% (0、2.5、5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	投与に起因した影響は認められない。	40
		104 週間	混餌	対照群：雌雄各 125 匹 投与群：雌雄各群 75 匹	PVP	対照群：セルロース 5% 投与群：1、2.5、5% (0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	投与に起因した毒性や組織学的変化は認められない。	39
	イヌ	28 日間	混餌	雌雄各 4 匹	360,000	0、2.5、5、10%、セルロース 5% (0、0.625、1.25、2.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	雌 10%投与群：脾相対重量のわずかな増加	10
		90 日間	混餌	雌雄各 2 匹	360,000	0、2、5、10% (0、0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	10%投与群：体重の有意な減少	39
		1 年間	混餌	32 匹	37,900	5、5%以上 (1.25、1.25 g/kg 体重/日 ¹⁾)	5%以上投与群、対照群において腸間膜リンパ節で特殊染色により PVP 陽性物質が確認された。	40
		2 年間	混餌	雌雄各 2 匹	37,900	0、10%PVP(2.5 g/kg 体重/日 ¹⁾ 、5%PVP(1.25 g/kg 体重/日 ¹⁾ + 5% セ ル ロ ー ス、2%PVP(0.5 g/kg 体重/日 ¹⁾ + 8%セルロース、10%セルロース	リンパ節で細網内皮系細胞腫大が用量相関的に観察されたが、その他投与に起因した毒性や組織学的変化は認められない。	10
発がん性	ラット	2 年間	混餌	雌雄各 50 匹	37,900	0、1、10% (0、0.5、5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	発がん性を示す知見は得られなかった。	39
		104 週間	混餌	対照群：雌雄各 125 匹 投与群：雌雄各 75 匹	不明	対照群：セルロース 5% 投与群：1、2.5、5% (0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	発がん性を示す知見は得られなかった。	40
		2 年間	混餌	雌雄各 50 匹	30,000	対照群：セルロース 5% 投与群：5、10% (2.5、5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	腫瘍の発生は対照群、投与群とも通常認められる良性並びに悪性腫瘍の発生率の範囲内であった。	
	イヌ	2 年間	混餌	雌雄各 2 匹	37,900	0、10%PVP(2.5 g/kg 体重/日 ¹⁾ 、5%PVP(1.25 g/kg 体重/日 ¹⁾ + 5% セ ル ロ ー ス、2%PVP(0.5 g/kg 体重/日 ¹⁾ + 8%セルロース、10%セルロース	発がん性を示す所見は認められていない。	10

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	分子量	投与量又は濃度	試験結果	文献No
	ラット	32ヶ月間	静脈	52匹	PVP	200 mg/日	1例に自然発生子宮がんが認められた。	39
			皮下	30匹	PVP	6%	73週間後に投与部位に繊維肉腫発生(43%)が認められた。	39
生殖発生毒性	ラット	妊娠 0～20日	自由摂取	雌各 25匹	25,000	0, 10% (0, 5 g/kg 体重/日 ¹)	母動物及び胎児とも投与に起因した影響は認められない。	10 39 40
		妊娠 0～20日	自由摂取	雌各 30匹	360,000	0, 10% (0, 5 g/kg 体重/日 ¹)	母動物では軽度な体重増加量の減少が観察された。	
	ウサギ	妊娠 6～18日	静脈内	雌各群 11～12匹	10,000	0, 50, 250, 1,250 mg/kg 体重	1,250 mg/kg 体重投与群: 摂餌量の軽度な減少、8/12 で2回目の投与後に3分間の振せん、呼吸促進、痙攣がみられた。	39 40
	ウサギ卵黄嚢内		注入		11,500	500 µg	投与に起因した影響は認められない。	10 39 40 47
遺伝毒性	In vitro	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		TA98, TA100, TA1535, TA1537,	不明	0～10,000 µg/プレート	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	48
		遺伝子突然変異試験 (+/- S9mix)		L5178Y	不明		陰性。	46
		トランスインフォーメーション試験		Balb/c 3T3	不明		陰性。	14
	In vivo	優性致死試験	腹腔内		40,000	3,160 mg/kg 体重	投与の影響はみられない。	?
一般薬理	ラット (ラット、ネフローゼラット)		腹腔内			血漿容積が十分に増加する用量	血漿中脂質濃度の有意な低下が認められた。投与期間中の血漿トリグリセリド濃度の低下は総コレステロール及びリン脂質濃度の低下よりも大きかった。濃度の低下は PVP の血漿濃度に比例していた。	16
トクにおける知見	アナフィラキシー発症患者 (32歳)	スクラッチテスト					PVP が病因物質であることがわかった。	b
	アナフィラキシー発症患者 (6歳男児)	ブリックテスト					これらの症状は PVP によるアナフィラキシーと診断された。	c
		長期間	皮下注射		PVP 添加薬剤		投与部位の丘疹、組織内蓄積がみられたとの報告があるが、全身への有害影響はみられていない。	10
	女性 (59歳)	ブリックテスト					ポビドンヨードおよびポリビニルピロリドンの両方に対して膨疹と発赤反応を示したが、ポビドンヨード溶液に含まれているヨウ素あるいはポリオキシエチレンノニルフェニルエーテルではみられなかった。PVP の刺激により末梢血からの好塩基球が相当量のヒスタミンの遊離を促すことを確認した。	a
		連日 2～3年間	噴霧		PVP を含んだ毛髪噴霧剤		炎症を示唆する肺 X-線像がみられ、噴霧剤の使用中止により消失した。	38

(参考) ヒドラジン

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
急性毒性	マウス、ラット、モルモット、ウサギ	単回	経口		ヒドラジン		マウス：LD ₅₀ = 57 ~ 82 mg/kg 体重 ラット：LD ₅₀ = 55 ~ 64 mg/kg 体重	51
			静注 腹腔内 経口				モルモット：LD ₅₀ = 26 mg/kg 体重 ウサギ：LD ₅₀ = 35 mg/kg 体重	
反復投与毒性	マウス	2年間	飲水	雌雄各 50 匹	ヒドラジン水和物	0、2、10、50 ppm	10 ppm 投与群：中程度の体重抑制 50 ppm 投与群：著しい体重増加抑制 飲水量の用量相関的低下	56
	ハムスター	2年間	飲水	34 匹	硫酸ヒドラジン	0、170、340、510 ppm (ヒドラジン 4.6、8.3、10.3 mg/kg 体重)	340、510 ppm 投与群：それぞれ 12、32% に幹細胞がんがみられた。	55
	ラット ラット	一生涯	飲水	雌雄各 50 匹	ヒドラジン水和物	0、2、10、50 ppm	50 ppm 投与群：著しい体重増加抑制 雌雄あわせて 11.5% に幹細胞腺腫が観察された。	54
発がん性	マウス	2年間	飲水	雌雄各 50 匹	ヒドラジン	0、2、10、50 ppm	50 ppm 投与群：著しい体重増加抑制及び生存率の低下が認められた。 腫瘍発生率の増加は認められなかった。	45 56
	ラット	24ヶ月間	飲水	雌雄各 50 匹	ヒドラジン	0、2、10、50 ppm	50 ppm 投与群：著しい体重増加抑制が認められた。 投与群：肝臓に腫瘍発生率の増加が認められた。	45 54
	ハムスター	2年間	飲水	各群 31 ~ 34 匹	硫酸ヒドラジン	170、340、510 ppm (4.6、8.3、10 mg/kg 体重/日)	340 ppm 投与群：肝細胞がんが、34 匹中 4 例、510 ppm 投与群で 34 匹中 11 例認められた。	45 55
	ラット	10週間	吸入	雌雄各 100 匹	ヒドラジン	0、75、750 ppm	750 ppm 投与群：腺腫性ポリープ（雄 99 匹中 4 匹に、雌で 95 匹中 6 匹）、鼻腔の偏平上皮細胞がん（雄 1 例）及び偏平上皮の過形成（雄 4 例、雌 1 例）が認められた。	45
	ヒト（ヒドラジン発がん性コホート研究製造従事者（2種類））				ヒドラジン		いずれの研究においても、発がん性は認められなかった。	45
生殖発生毒性	ラット	6ヶ月間	飲水	対照群：雌雄各 20 匹 投与群：雌雄各群 10 匹	ヒドラジン	0、0.002、0.018、0.82 ppm (0、0.00016、0.0014、0.016 mg/kg 体重/日)	0.82 ppm 投与群：対照群に比べ生存胎児数が少なく、着床前ならびに着床後胚死亡、吸収胚も多く観察された。 0.018、0.82 ppm 投与群：精上皮の変性が観察された。	51
		4ヶ月間	吸入		ヒドラジン	0.01、0.13、0.85 mg/m ³ (0.0012、0.016、0.1 mg/kg 体重)	0.13、0.85 mg/m ³ 投与群：生存胎児数が少なく、着床前、着床後胚死亡、吸収胚が多く観察された。	
		妊娠 11 ~ 20 日	皮下	雌各群 26 匹	ヒドラジン一塩酸塩	0、8 mg/kg 体重	投与群：母動物の体重増加抑制がみられ、自然分娩児の全てが分娩後 24 時間以内に死亡し、帝王切開母体でも胎児生存率の低下が認められた。胎児は体重は低値を示し、浮腫が散見されたが、奇形は観察されなかった。	
		妊娠 6 ~ 15 日	腹腔内	6 ~ 27 匹	ヒドラジン	0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日	(母動物) 5、10 mg/kg 体重/日投与群：体重増加抑制、吸収胚数の増加が用量相関的に有意に観察された。	
	ハムスター	妊娠 12 日	経口	雌 24 匹	ヒドラジン水和物	0、170 mg/kg 体重	腸刷子縁酵素の発生に影響がみられた。	

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
遺伝毒性	<i>in vitro</i>				ヒドラジン		種々の細菌を用いた復帰突然変異試験ならびに哺乳類細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験においてミクロゾームの存在、非存在のいずれにおいても陽性の結果が得られており、遺伝毒性は陽性と判断されている。	51

(参考) ビニルピロリドン (NVP)

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
急性毒性	マウス	単回	強制経口	雌雄各 10 匹	NVP	420、630、940、1400 mg/kg 体重	LD ₅₀ = 940 mg/kg 体重	43
	ラット	単回	強制経口	雌雄各 2 匹	NVP	420、630、940、1400 mg/kg 体重	LD ₅₀ = 834 ~ 1,314 mg/kg 体重	
反復投与毒性	ラット	3 ヶ月	飲水	雌雄各 10 匹	NVP	0、5、12、30、75ppm (0、0.5、1.3、3.6、8.3 mg/kg 体重/日)	75ppm 投与群：総タンパク、グロブリンの減少 雌 75ppm 投与群：アルブミンの減少	25 43
		13 週間 (5 日/週)	強制経口	雌雄各 5 匹	NVP	0、40、60、100 mg/kg 体重/日	雌 40 mg/kg 体重/日以上、雄 60 mg/kg 体重/日以上投与群：肝重量増加 40 mg/kg 体重/日以上投与群：γ-GTP 増加 60 mg/kg 体重/日以上投与群：血小板の増加 100 mg/kg 体重/日投与群：摂餌量のわずかな減少、肝臓に変異細胞巣 飲水量の用量相関的増加	
発がん性	ラット	24 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週)	吸入	雌 雄 各 100 匹	NVP	0、5、10、20 ppm	上気道で鼻腔に腺腫が雌雄とも用量に相関してみられた。 10ppm 以上投与群の雄及び 20ppm 投与群の雌：腺癌が観察された。 20ppm 投与群：喉頭に扁平上皮癌が僅かに観察された。 0、5、10 及び 20ppm 群：肝臓に肝細胞癌が雄で 1.4、10.0、8.3 及び 28.3%、雌では 1.4、5.0、10.0 及び 43.3% 観察された。	35 43 59
生殖発生毒性	ラット	妊娠 6 ~ 19 日		雌各群 25 匹	NVP	0、1、5、20 ppm	(母動物) 5、20 ppm 投与群：体重増加抑制 (胎児) 20 ppm 投与群：胎児重量の減少 【NOAEL 親動物：1 ppm 胎 児：5 ppm】	34 43
遺伝毒性	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		サルモネラ菌	NVP		S9mix の有無にかかわらず、陰性。	26 27 43
		染色体異常試験 (+/- S9mix)		ヒトリンパ球	NVP		S9mix の有無にかかわらず、陰性。	14 34 43
		遺伝子突然変異試験 (+/- S9mix)		L5178Y	NVP		S9mix の有無にかかわらず、陰性。	
		不定期 DNA 合成試験		ラット肝細胞	NVP		陰性。	
		姉妹染色体分体交換試験		ヒトリンパ球	NVP		交換頻度のわずかな増加が認められた。	
	<i>in vivo</i>	伴性劣勢致死試験		ショウジョウバエ	NVP		陰性	
		小核試験		マウス	NVP		陰性	