

(案)

添加物評価書

ポリビニルピロリドン

2012年10月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
＜審議の経緯＞	2
＜食品安全委員会委員名簿＞	2
＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞	3
要 約	5
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 主成分の名称	6
3. 分子式及び構造式	6
4. 分子量	6
5. 性状等	6
6. 評価要請の経緯	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 体内動態	7
(1) 吸収及び排泄	7
(2) 分布	9
(3) 代謝	10
(4) 排泄	10
2. 毒性	11
(1) ポリビニルピロリドン	11
① 遺伝毒性	11
② 急性毒性	11
③ 反復投与毒性	12
④ 発がん性	14
⑤ 生殖発生毒性	15
⑥ 一般薬理	16
⑦ ヒトにおける知見	16
(2) N-ビニル-2-ピロリドン (NVP)	17
① 遺伝毒性	17
② 急性毒性	18
③ 反復投与毒性	18
④ 発がん性	19
⑤ 生殖発生毒性	20
(3) ヒドラジン	20
① 遺伝毒性	20
② 急性毒性	20

③ 反復投与毒性／発がん性	21
④ 生殖発生毒性	22
⑤ ヒドラジンの毒性まとめ	24
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	24
1. 米国における摂取量	24
2. 欧州における摂取量	24
3. 我が国における摂取量	25
Ⅳ. 国際機関等における評価	25
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価	25
(2) 米国における評価	26
(3) 欧州における評価	26
(4) IARC における評価	27
(5) EHC における評価	28
(6) 我が国における評価	28
Ⅴ. 食品健康影響評価	28
<参照>	30

1	<審議の経緯>	
2	2005 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
3		ついて要請（厚生労働省発食安第 0620005 号）、関係書類
4		の接受
5	2005 年 6 月 23 日	第 100 回食品安全委員会（要請事項説明）
6	2006 年 10 月 13 日	第 37 回添加物専門調査会
7	2006 年 10 月 17 日	補足資料の提出依頼
8	2006 年 11 月 28 日	第 38 回添加物専門調査会
9	2006 年 12 月 5 日	補足資料の提出依頼
10	2006 年 12 月 19 日	第 39 回添加物専門調査会
11	2007 年 1 月 26 日	第 40 回添加物専門調査会
12	2012 年 5 月 31 日	補足資料の接受
13	2012 年 10 月 25 日	第 111 回添加物専門調査会

14
15 **<食品安全委員会委員名簿>**

(2006 年 6 月 30 日まで)		(2006 年 12 月 20 日まで)	
寺田	雅昭（委員長）	寺田	雅昭（委員長）
寺尾	允男（委員長代理）	見上	彪（委員長代理）
小泉	直子	小泉	直子
坂本	元子	長尾	拓
中村	靖彦	野村	一正
本間	清一	畑江	敬子
見上	彪	本間	清一
(2009 年 6 月 30 日まで)		(2011 年 1 月 6 日まで)	
見上	彪（委員長）	小泉	直子（委員長）
小泉	直子（委員長代理）	見上	彪（委員長代理）
長尾	拓	長尾	拓
野村	一正	野村	一正
畑江	敬子	畑江	敬子
廣瀬	雅雄	廣瀬	雅雄
本間	清一	村田	容常
(2012 年 6 月 30 日まで)		(2012 年 7 月 1 日から)	
小泉	直子（委員長）	熊谷	進（委員長）
熊谷	進（委員長代理）	佐藤	洋（委員長代理）
長尾	拓	山添	康（委員長代理）
野村	一正	三森	国敏（委員長代理）
畑江	敬子	石井	克枝
廣瀬	雅雄	上安平	冽子
村田	容常	村田	容常

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
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

<参考人>

広瀬 明彦

(2009年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2010年12月20日まで)

今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

(2011年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2012 年 6 月 30 日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2011 年 9 月 30 日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

(2012 年 10 月 1 日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

要 約

カプセル、錠剤食品の製造用途として使用される添加物「ポリビニルピロリドン」(CAS 登録番号：9003-39-8) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、ポリビニルピロリドン並びに添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれる N-ビニル-2-ピロリドン及びヒドラジンを被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

カプセル、錠剤食品の製造用途（参照 1）【本体】

2. 主成分の名称

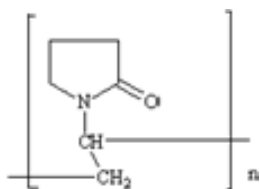
和名：ポリビニルピロリドン（別名 ポビドン）

英名：Polyvinylpyrrolidone (Povidone)

CAS 登録番号：9003-39-8（参照 1）【本体】

3. 分子式及び構造式

$(C_6H_9NO)_n$



（参照 1）【本体】

4. 分子量

約 40,000（低分子量品）、約 360,000（高分子量品）（参照 1）【本体】

5. 性状等

評価要請者による添加物「ポリビニルピロリドン」の成分規格案では、定義として「本品は、1-ビニル-2-ピロリドンの重合体であり、平均分子量約 40,000 の低分子量品と、平均分子量約 360,000 の高分子量品がある。」性状として、「本品は、白～淡褐色の粉末で、においがいいか又はわずかににおいがある。」とされている。また、純度試験の項目として、「残存モノマー 0.001%以下（1-ビニル 2-ピロリドンとして）」及び「ヒドラジン 1 mg/kg 以下」との規定がある。（参照 1）【本体】

評価要請者によれば、ポリビニルピロリドン（以下「PVP¹」という。）は、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、ピリジンに溶解するとされている。アセトンには溶解にくく、ベンゼン、四塩化炭素、炭化水素類にはほとんど溶解しないとされている。（参照 1）【本体】

6. 評価要請の経緯

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

評価要請者によれば、PVP は 1930 年代に開発され、我が国においては医薬品²、化粧品等の分野で使用されているとされている。(参照 1、2、3) 【本体、委員会資料、補足資料本体】

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、食酢等のに清澄剤、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。(参照 4、5、6) 【当初要請資料参考文献 11、12、13】

EU (欧州連合) 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。(参照 7) 【当初要請資料参考文献 15】

厚生労働省は、2002 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、①JECFA 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については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物「ポリビニルピロリドン」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

7. 添加物指定の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「ポリビニルピロリドン」について、「カプセル、錠剤食品の製造用途に限る」旨の使用基準を設定し、成分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としている。(参照 1、2) 【本体、委員会資料】

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収及び排泄

JECFA (1980) においても引用されている Loehry ら (1970) の報告によれば、ウサギの小腸を用いて PVP (分子量 8,000~80,000) の透過性を測定する試験が実施されており、その結果、消化管腔から血漿への吸収方向及び血漿から消化管腔への排泄方向のいずれについても透過性は分子量に大きく

² 医薬品としては、日本薬局方ポビドンとして使用されている。日本薬局方ポビドンの規格には「1-ビニル-2-ピロリドン 0.001%以下」「ヒドラジン 1mg/kg 以下」との規定がある。評価要請者によれば、本規定の設定は、日米欧による薬局方の国際調和によるものとされている。

依存したとされている。血流によって運び去られた PVP (平均分子量 33,000) は分子量 60 の尿素が 100% 消化管を通過すると仮定した場合の尿素の 0.39% であったとされている。すなわち、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% であるとされている。(参照 8、9) 【当初要請資料参考文献 10、17】

JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおいても引用されている Haranaka (1971) の報告によれば、20 mL の 7% PVP (平均分子量 40,000) の溶液 (PVP 総量: 7% ÷ 1,400 mg) をウサギの小腸に灌流して、門脈血中の PVP を測定する試験が実施されている。その結果、Haranaka PVP は、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たとされている。Haranaka は、吸収された PVP は、肝臓に蓄積されると推測している。(参照 8、10、11) 【当初要請資料参考文献 10、18、37】

Robinson ら (1990) のレビューによれば、Shelanski (1953) は、ラット (5 匹) に 3.5% ~~[¹⁴C]Polyvinylpyrrolidone~~ (¹⁴C]PVP) (K-30) 溶液を 6 ~ 10 g/kg 体重の割合で経口投与 (6 ~ 10 g/kg 体重) する試験を実施している。その結果、投与後 5 日間で PVP の 99% が糞中に排泄されたが、そのほとんどは第 1 日目にみられたとされている。尿中には約 1%、呼気中には CO₂ として 0.25% が認められ、残屍中には 0.5% が存在したとされている。しかしながら、Robinson らは、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、残屍中に存在した 0.5% についても、主要臓器 (肝、腎、肺、脾) には 0.001% 以下であ ~~る~~ たが り 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と指摘している。(参照 11) 【当初要請資料参考文献 37】

Robinson ら (1990) のレビューによれば、Digenis ら (1987) は、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) する試験を実施している。その結果、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% が回収されたとされている。PVP 投与後 6 時間及び 48 時間後 ~~の~~ における 腫瘍臓器 (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とされている。一方、尿中には ~~わずかの放射活性しか認められず、~~ 0.04% が排泄されたにすぎなかったとされている。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 投与後 6 時間

1 まで放射活性を測定する試験を実施している。その結果、投与後 2 時間で放
2 射活性は最高値に達し、減衰の半減期は 1.5 時間であったとされている。体
3 内に吸収された PVP は低分子量であると考えられたので、透析膜を使用し
4 てた[¹⁴C]PVP の分子量を推定を透析したところ、4.0%が透析膜を通過した
5 —(分子量 3,500 未満)—であったとされている。この低分子量物質の比率は、
6 市販の PVP (K-30) よりはるかに少ないが、前述の動物実験で見られた血
7 液及び尿中の ¹⁴C 活性を説明するには十分であったとされている。また、種々
8 の分子量物質を除去分別可能な透析膜を用いて調べた結果、[¹⁴C]PVP の
9 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とされて
10 いる。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
11 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とされてい
12 る。一方、McClanahan ら (1984) は、ラットに[¹⁴C]N-ビニル-2-ピロリド
13 ンを静脈内投与する試験を実施しており、その結果、その半減期は PVP と
14 同様に 1.5 時間であったとされている。更に Digenis ら (1987) は、PVP に
15 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
16 部寄与していると推定している。(参照 1 1)【当初要請資料参考文献 37】

17
18 Robinson ら (1990) のレビューによれば、Siber ら (1980) は、転移性
19 大腸癌患者 10 名に[¹⁴C]PVP (分子量 20,000~50,000~~-dalton~~) を空腹時に経
20 口投与する試験を実施している。その結果、投与後 4~5 日で大便中に実質
21 上 100%が排泄されたとされている。投与物質された[¹⁴C]PVP のうちのいく
22 らかは吸収され、胆汁を介して大便中に排泄された可能性がと考えられるが、
23 これを明らかにすることはできなかったとされている。尿中への[¹⁴C]PVP 排
24 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
25 吸収され、尿中に排泄されたもの結果生じたと考えられるとされている。(参
26 照 1 1)【当初要請資料参考文献 37】

27
28 以上より、本専門調査会としては、PVP はを経口的に摂取した場合消化管
29 からはほとんど吸収されずに、そのまま糞便中に排泄されると考える。なお、
30 混在する 1-ビニル-2-ピロリドンの低分子量ポリマー及びモノマーは一部消
31 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。

32 (2) 分布

33 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
34 する研究は静脈内又は腹腔内投与によって行われている。

35
36 JECFA (1980) においても引用されている Ravin (1952) らの報告によ
37 れば、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
38

1 する試験が実施されており、その結果、PVP は細網内皮系に蓄積し、高分子
2 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
3 数日間で体内より消失したとされている。JECFA (1990) における引用に
4 よれば、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
5 されるという Fresen & Weese (1952) や Jeckeln (1952) の報告もある。
6 JECFA (1980) においても引用されている Pratten & Lloyd (1979) の報
7 告によれば、この PVP の細網内皮系への貯留は、PVP がマクロファージに
8 取り込まれた結果であると考えられるとされている。また、Ravin ら (1952)
9 によれば、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
10 されている。(参照 8、12、13)【当初要請資料参考文献 10、21、23】

11
12 IARC (1999) によれば、末期がんの患者に PVP (平均分子量 40,000) を
13 静脈内投与し剖検した試験が紹介されており、その結果、腎臓、肺、肝臓、
14 脾臓、リンパ節に蓄積がみられたとされている。(参照 14)【当初要請資料
15 参考文献 35】

16
17 Robinson ら (1990) のレビューによれば、PVP は血漿増量剤として使用
18 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
19 ことが知られているとされている。その程度は全投与量及び分子量により異
20 なり、同レビューにおける引用によれば、Kojima (1967) らは、分子量が
21 ~~29,800~~24,800 のものでは総用量が 70 g/ヒトまではほとんど蓄積がみられず、
22 分子量が 12,600 のものでは総用量が 500 g/ヒトでごく微量軽度の蓄積がみ
23 られたと報告している。(参照 15)【当初要請資料参考文献 38】

24 25 (3) 代謝

26 IARC (1999) によれば、PVP を静脈内投与した試験が実施されており、
27 その結果、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つた
28 とされている。なお、分子量に比例した高分子物質では組織内への残留が認
29 められたとされている。(参照 14)【当初要請資料参考文献 35】

30 31 (4) 排泄

32 IARC (1999) によれば、末期がんの患者に PVP (平均分子量 40,000) を
33 静脈内投与した試験が紹介されており、その結果、約 1/3 は投与後 6 時間で、
34 他の 1/3 は~~それに続くさらに~~18 時間で尿中に排泄されたとされている。な
35 お、分子量 25,000 以下の PVP は腎臓を介して排泄されたとされている。(参
36 照 14)【当初要請資料参考文献 35】

37
38 JECFA (1980) における引用によれば、Weassel ら (1974) は、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 時間と報告している。また、Gartner ら (1968) は、糸球体では少なくとも分子量 25,000~40,000 位までの PVP は糸球体で除去されるが、尿細管周囲毛細血管ではより分子量の大きな PVP も~40,000 位の PVP は通過すると報告している。(参照 8)【当初要請資料参考文献 10】

2. 毒性

PVP を被験物質とした試験成績は以下のとおりである。また、評価要請者による添加物「ポリビニルピロリドン」の規格基準案において、PVP の残存モノマー (1-ビニル-2-ピロリドン) やヒドラジンの基準が定められていることから、これらの試験成績についても以下のとおり整理した。

(1) ポリビニルピロリドン

① 遺伝毒性

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

Zeiger ら (1987) の報告によれば、PVP についての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (0~10,000 µg/plate) において、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。(参照 16)【当初要請資料参考文献 48】

Kessler ら (1980) の報告によれば、PVP についての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、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。併せて Balb/c 3T3 細胞を用いてトランスフォーメーション試験が行われており、結果は陰性であったとされている。(参照 17)【当初要請資料参考文献 46】

b. 染色体異常を指標とする試験

JECFA (1980) における引用によれば、BASF (1977) は、PVP (平均分子量 40,000 : 3,160 mg/kg 体重) を雄マウスに 1 回腹腔内投与する優性致死試験を実施しており、その結果は陰性であった。(参照 8)【当初要請資料参考文献 10】

以上より、本専門調査会としては、PVP には遺伝毒性は認められていないと評価した。

② 急性毒性

JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用に

よれば、Scheffner (1955) は、マウスに PVP (分子量不明) を単回経口投与する試験を実施している。その結果、LD₅₀ 値は、40 g/kg 体重であったとされている。Shelanski ら (1954) 及び Scheffner (1955) はラットに PVP (分子量 10,000～30,000 及び平均分子量 40,000) を単回経口投与する試験を実施している。その結果、LD₅₀ 値は、40 g/kg 体重及び 100 g/kg 体重であったとされている。Shelanski ら (1954) は、モルモットに PVP (平均分子量 40,000) を単回経口投与する試験を実施している。その結果、LD₅₀ 値は、100 g/kg 体重であったとされている。(参照 8、18、19) 【当初要請資料参考文献 10、39、40】

③ 反復投与毒性

JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Kirsch ら (1972) は、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³⁾) を 28 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、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とされている。(参照 8、18、19) 【当初要請資料参考文献 10、39、40】

JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Kirsch ら (1975) は、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³⁾、セルロース 10%) を 28 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、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とされている。(参照 8、18、19) 【当初要請資料参考文献 10、39、40】

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Shelanski (1959) は、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³⁾) を 90 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、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とされている。(参照 18、19) 【当初要請資料参考文献 39、40】

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Shelanski (1956)

³ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定した。

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

1 は、ビーグル犬（各群雌雄各 2 匹）に PVP（平均分子量 360,000 : 0、2、
2 5、10% ; 0、0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日⁽³⁾）を 90 日間混餌投与する試験
3 を実施している。その結果、10%投与群で体重の有意な減少が認められた
4 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。（参照
5 1 8、1 9）【当初要請資料参考文献 39、40】

6
7 Robinson ら（1990）のレビューにおいても引用されている Angervall &
8 Berntsson（1961）の報告によれば、ラット（各群雄 9 匹）に PVP（平均
9 分子量 11,500 : 0、3% ; 0、1.5 g/kg 体重/日⁽³⁾）を 24 週間飲水投与した試
10 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
11 の蓄積は認められなかったとされている。（参照 1 9、2 0）【当初要請資
12 料参考文献 19、40】

13
14 JECFA（1980）及び Robinson ら（1990）のレビューにおける引用に
15 よれば、Shelanski（1958）及び Wolven & Levenstein（1957）は、ビー
16 グル犬（計 32 匹）に PVP（平均分子量 37,900 : 5、5%以上 ; 1.25、1.25
17 g/kg 体重/日以上⁽³⁾）を 1 年間混餌投与する試験を実施している。その結果、
18 毒性学的影響はみられなかったとされている。（参照 8、1 8、1 9）【当
19 初要請資料参考文献 10、39、40】

20
21 Robinson ら（1990）のレビューにおける引用によれば、Shelanski（1957）
22 は、Wistar ラット（各群雌雄各 50 匹）に PVP（平均分子量 37,900 : 0、
23 1、10% ; 0、0.5、5 g/kg 体重/日⁽³⁾）を 2 年間混餌投与する試験を実施し
24 ている。その結果、10%投与群で水様便が観察されたが、体重は実験期間
25 を通して対照群の 10%の範囲内であったとされている。血液学的検査にお
26 いても正常の範囲内で、同時期に実施した尿検査では 15 か月までは明ら
27 かな差は認められなかったが、18 か月目では 10%投与群でアルブミンが
28 検出され、21 か月目には対照群を含む全ての群でアルブミンが検出され
29 とされている。投与に起因したと考えられる肉眼的並びに組織学的変化は
30 観察されなかったとされている。（参照 1 8、1 9）【当初要請資料参考文
31 献 39、40】

32
33 JECFA（1980）及び Robinson ら（1990）のレビューにおける引用に
34 よれば、BASF（1978）は、SD ラット（各群雌雄各 50 匹）に PVP（平
35 均分子量 30,000 : 0、5、10% ; 0、2.5、5 g/kg 体重/日⁽³⁾、セルロース 5%）
36 を 2 年間混餌投与する試験を実施している。その結果、体重、摂餌量、臨
37 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
38 影響は認められなかったとされている。（参照 8、1 8、1 9）【当初要請

資料参考文献 10、39、40】

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、BASF (1980) は、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⁽³⁾、投与群：1、2.5、5% ; 0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日⁽³⁾) 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実施している。その結果、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とされている。(参照 18、19) 【当初要請資料参考文献 39、40】

JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Princiotto ら (1954) は、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⁽³⁾)、5%PVP (1.25 g/kg 体重/日⁽³⁾) +5%セルロース、2%PVP (0.5 g/kg 体重/日⁽³⁾) +8%セルロース、10%セルロース) を 2 年間混餌投与する試験を実施している。その結果、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とされている。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ず、毒性は認められなかったとされている。(参照 8、18、19、21) 【当初要請資料参考文献 10、20、39、40】

以上より、本専門調査会としては、PVP には反復投与毒性試験成績において安全性の懸念をもたらす証拠は得られていないと評価した。

④ 発がん性

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Shelanski (1957) は、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⁽³⁾) を 2 年間混餌投与する試験を実施し、また、BASF (1980) は、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⁽³⁾) を 104 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、いずれの試験においても発がん性を示す知見は得られなかったとされている。((2) 反復投与毒性の項参照) (参照 18、19) 【当初要請資料参考文献 39、40】

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、BASF (1978) は、SD ラット (各群雌雄 50 匹) に PVP (平均分子量 30,000 : 0、5、10% ; 0、2.5、5 g/kg 体重/日⁽³⁾、セルロース 5%) を 2 年間混餌投与する試験を実施している。その結果、毒性所見を認めなかったほか、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とされている。((2) 反復投与毒性の項参照) (参照 18、19) 【当初要請資料参考文献 39、40】

以上より、本専門調査会としては、PVP には発がん性は認められなかったものと評価した。

⑤ 生殖発生毒性

JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Zeller & Peh (1976a) は、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⁽³⁾) を妊娠 0~20 日 にこの間混餌投与し自由摂取させ、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る試験を実施している。その結果、投与に起因した明らかな毒性影響は認められず、PVP 投与群の妊娠ラットの体重増加がわずかに低下したが、胎児においても検査した全ての項目においてに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とされている。(参照 8、18、19) 【当初要請資料参考文献 10、39、40】

JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Zeller & Peh (1976b) は、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⁽³⁾) を妊娠 0~20 日の間自由摂取させた試験を実施している。その結果、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とされている。(参照 8、18、19) 【当初要請資料参考文献 10、39、40】

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Hofman & Peh (1977) は、Chbb:HM 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する試験を実施している。その結果、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とされている。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、呼吸促迫や痙攣が認められた。が、吸収胚数には投

1 与による影響は認められなかったとされている。また、胎児の体重、胎児
2 長や大きさ、胎盤重量、変異及び発育遅延の頻度にもや成長遅延等におい
3 ても投与の影響は認められなかったとされている。(参照 18、19)【当
4 初要請資料参考文献 39、40】

5
6 なお、JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおいて
7 は、反復投与毒性試験において、雌雄とも生殖器系には異常は観察されて
8 いないとされている。(参照 8、18)【当初要請資料参考文献 10、39】

9
10 以上より、本専門調査会としては、PVP には生殖発生毒性試験成績にお
11 いて安全性の懸念をもたらす証拠は得られていないと評価した。

12 13 ⑥ 一般薬理

14 PVP の一般薬理作用について、経口投与による報告は認められなかった。
15 ラットへの腹腔内投与について以下の報告がある。

16
17 Allen ら (1961) の報告によれば、雌ネフローゼラットにその血漿容積
18 が十分に増加する用量の PVP を腹腔内投与する試験が実施されている。
19 その結果、血漿中脂質濃度の有意な低下が認められたとされている。投与
20 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
21 質濃度の低下よりも大きかったとされている。正常ラットに PVP を投与
22 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
23 はネフローゼラットよりも小さかったとされている。血漿中脂質濃度の低
24 下は、PVP の血漿濃度に比例していたとされている。ラットにおけるネフ
25 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
26 られず、脂質の変化によって適切に説明されたとされている。なお、PVP
27 がリポタンパクリパーゼを遊離するか又は遊離脂肪酸の受容体を活性化す
28 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とされ
29 ている。以上から、Allen らは、この脂質低下作用は PVP の浸透圧が関係
30 している可能性を考察している。(参照 22)【当初要請資料参考文献 16】

31 32 ⑦ ヒトにおける知見

33 Rönnaу ら (2000) の報告によれば、アセトアミノフェン含有の錠剤を
34 経口摂取後にアナフィラキシー反応を発症した 32 歳の患者の症例が紹介
35 されている。この患者に対して行ったスクラッチテストにおいて、PVP が
36 病因物質であることがわかったとされている。このことは、医薬品の主成
37 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、と
38 Rönnaу らは述べている。(参照 23)【当初要請資料参考文献 b】

板澤ら（2005）の報告によれば、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という症例が紹介されている。また数か月後、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時にも同様の症状を認めたとされている。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とされている。（参照 2 4）【当初要請資料参考文献 c】

JECFA（1980）における引用によれば、La Chapelle（1966）は、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報告しているが、全身への有害影響がみられたという報告はない。（参照 8）【当初要請資料参考文献 10】

Adachi ら（2003）の報告によれば、ヘア・トリートメント剤使用後に接触蕁麻疹の症状を呈する 59 歳の女性にポピドンヨードの腫塗布で消毒した後にアナフィラキシーが現れた症例が紹介されている。この女性に対し行ったプリックテストにおいて、ポピドンヨード及び PVP の両方に対して膨疹と発赤反応を示したが、ポピ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反応はみられなかったとされている。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とされている。Adachi らは、ヘアケア製品等に含まれる PVP などの薬物がプリックテストにおける即時型皮膚応答を誘発したことから、PVP に対する感作が美容院でのヘアケア製品により成立したものと推測したとされている。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とされている。（参照 2 5）【当初要請資料参考文献 a】

Robinson ら（1990）のレビューによれば、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報告している。（参照 1 5）【当初要請資料参考文献 38】

以上を含め、PVP のアレルゲン性を示唆する文献が複数認められている。

（2）N-ビニル-2-ピロリドン（NVP）

① 遺伝毒性

1 Knaap (1985)、Simmon (1980)、EU Risk Assessment Report (2003)
2 によれば、NVP についてのサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験が 3
3 件実施されており、その結果、いずれも代謝活性化系の有無にかかわらず
4 陰性であったと報告されている。(参照 26、27、28)【当初要請資料
5 参考文献 26、27、43】

6
7 SCF (2001、2002)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、
8 NVP についてのヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫
9 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラット肝細胞を用いた不定
10 期 DNA 合成試験が実施されており、その結果、いずれも代謝活性化系の
11 有無にかかわらず陰性であったとされている。ヒトリンパ球を用いた染色
12 体異常試験はしかし、不十分な試験報告であったるが、ヒトリンパ球で姉
13 妹染色分体交換頻度のわずかな増加が認められたとされている。(参照 28、
14 29、30)【当初要請資料参考文献 14、34、43】

15
16 SCF (2001、2002)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、
17 NVP について、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
18 用いた小核試験が実施されており、ともに陰性と報告されている。(参照 2
19 8、29、30)【当初要請資料参考文献 14、34、43】

20
21 以上のことから総合的に判断し、NVP には生体にとって問題となる遺伝
22 毒性はないものと考えられる。

23 24 ② 急性毒性

25 EU Risk Assessment Report (2003) によれば、マウス（各群雌雄各
26 10 匹）への NVP 溶液（420、630、940、1,400 mg/kg 体重）の単回強制
27 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
28 の NVP 溶液（0、834、1,314、2,085 mg/kg 体重）の単回強制経口投与に
29 よる LD₅₀ 値は 834～1,314 mg/kg 体重であったとされている。(参照 28)
30 【当初要請資料参考文献 43】

31 32 ③ 反復投与毒性

33 Klimisch ら (1997)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、
34 Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）に NVP（0、5、12、30、75 ppm ; 0、
35 0.5、1.2、3.0、7.5 mg/kg 体重/日）を 3 か月間飲水投与する試験が実施さ
36 れている。その結果、体重、一般状態、尿検査及び血液学的検査では明ら
37 かな変化は認められなかったが、血液生化学的検査では 75 ppm 投与群で
38 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

とされている。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とされている。(参照 28、31)【当初要請資料参考文献 25、43】

Klimisch ら (1997)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、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 か月間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、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とされている。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とされている。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 増加がみられたとされている。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とされている。(参照 28、31)【当初要請資料参考文献 25、43】

④ 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。

IARC(1999)、EU Risk Assessment Report(2003)、Klimisch ら(1997b)によれば、SD ラット (各群雌雄各 100 匹) に NVP を 24 か月間吸入暴露 (0、5、10、20 ppm ; 6 時間/日、5 日/週) する試験が実施されている。その結果、上気道で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とされている。20 ppm 投与群で喉頭に扁平上皮癌がわずかに観察されたとされている。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が指摘されている。また、この実験で肝細胞癌が 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いる。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と指摘されている。(参照 14、28、32)【当初要請資料参考文献 35、43、59】

以上の結果から、本専門調査会としては、NVP には発がん性が認められるが、その発がん性メカニズムに関して考察することは困難であると評

1 価した。

2 3 ⑤ 生殖発生毒性

4 NVP の生殖発生毒性について、経口投与による試験データは見当たらない。
5 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。

6
7 SCF (2001)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、Wistar
8 ラット (各群雌 25 匹) に NVP (0、1、5、20 ppm) を妊娠 6～19 日の間
9 1 日 6 時間全身暴露した後、妊娠 20 日に全ての母動物を帝王切開する試験
10 が実施されている。その結果、母動物では死亡は認められなかったが、5
11 及び 20 ppm 投与群において体重増加抑制が認められたとされている。胎
12 児では肉眼的異常は観察されず、妊娠子宮重量、着床前及び着床後胚死亡
13 率、吸収胚数及び生存胎児数においても群間に差は認められなかったとさ
14 れている。しかし、20 ppm 投与群において胎児体重の減少、上後頭骨及
15 び舌骨骨化遅延、波状肋骨に発現頻度の上昇がみられたが観察されたとさ
16 れている。以上より、本試験における NOAEL は母動物に対して 1 ppm、
17 胎児に対して 5 ppm と報告されている。(参照 28、30)【当初要請資料
18 参考文献 34、43】

19
20 その他、繁殖性試験は実施されていないが、反復投与毒性において、雌
21 雄とも生殖器系の病理組織学的検査では異常は観察されていない。

22 23 (3) ヒドラジン

24 ① 遺伝毒性

25 EHC (1987) によれば、IPCS は、ヒドラジンについて種々の細菌を用
26 いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験において、代
27 謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が得られていることから、ヒド
28 ラジンの遺伝毒性は陽性と判断している。(参照 33)【当初要請資料参考
29 文献 51】

30
31 Parodi (1981) によれば、2～3 箇月齢の Swiss albino マウスにヒドラ
32 ジンの LD₅₀ 値 (156 mg/kg) の 1/2 量を 2 回又は 1/3 量を連続した 5 日間
33 投与する試験が実施されている。その結果、肝臓と肺の DNA 損傷につい
34 て陽性の結果が得られたとされている。(参照 34)【追加関連論文 II-1】

35 36 ② 急性毒性

37 EHC (1987) における引用によれば、ヒドラジンの単回投与による LD₅₀
38 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 体重であったと報告されている。(参照 3 3) 【当初要請資料参考文献 51】

③ 反復投与毒性／発がん性

EPA (1986)、EFSA (2010) でも引用されている Biancifiori (1970) の報告によれば、8 週齢の CBA/Cb/Aw マウス (各群雌雄各 24～30 匹) に硫酸ヒドラジン (0、0.14、0.28、0.56、1.13 mg/kg 体重/日) を週に 6 日間、25 週間強制経口投与する試験が行われている。その結果、肝細胞癌の発生率 (表 1) の増加が認められたとされている。(参照 3 5) 【追加関連論文 II-2】。EPA は、硫酸ヒドラジンの投与量について、ヒトに換算するとそれぞれ 0、0.044、0.103、0.222、0.403 mg/kg 体重/日であるとしている。一方、EFSA は、マウスの kg 体重ごとの投与量に換算するとそれぞれ 0、4.8、9.4、18.9、38.6 mg/kg 体重/日であるとしている。(参照) 【追加関連論文 II-5、補足資料参考文献 36】

表—1 Biancifiori (1970) によるマウス発がん性試験での腫瘍発生率 (参照)

腫瘍の種類	性別	投与量				
		0 (対照群)	0.14 mg/kg 体重/日	0.28 mg/kg 体重/日	0.56 mg/kg 体重/日	1.13 mg/kg 体重/日
肝細胞癌	雄	3/30	1/26	7/25	12/25	15/25
	雌	1/29	0/25	2/25	16/24	15/24

IARC (1999) でも引用されている Steinhoff (1990) の報告によれば、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 年間投与する試験が実施されている。その結果、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とされている。10 ppm 投与群では中等度に体重増加抑制がみられたとされている。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とされている。腫瘍発生率の増加は認められなかったとされている。(参照 3 6、3 7) 【当初要請資料参考文献 45、56】

IARC (1999) でも引用されている Bosan (1987) の報告によれば、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 0、4.6、8.3、10.3 mg/kg 体重) を 2 年

間投与する試験が実施されている。その結果、肝細胞癌が 340 ppm 投与群で 34 匹中 4 例 (12%)、510 ppm 投与群で 34 匹中 11 例 (32%) 認められたとされている。(参照 3 6、3 8)【当初要請資料参考文献 45、55】

IARC (1999) でも引用されている Steinhoff (1988) の報告によれば、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(24 か月間)投与し自然死するまで観察する試験が実施されている。その結果、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%に肝細胞性腫瘍が観察され、投与による発生増加が認められたとされている。同報告によれば、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、10 週間吸入暴露させる試験が実施されており、その結果、24~30 週間後において、750 ppm 投与群で腺腫性ポリープ(雄 99 匹中 4 匹に、雌で 95 匹中 6 匹)、鼻腔の扁平上皮細胞癌(雄 1 例)及び扁平上皮の過形成(雄 4 例、雌 1 例)が認められたとされている。(参照 3 6、3 9)【当初要請資料参考文献 45、54】

EHC (1987) によれば、IPCS は、様々な系統を用いたマウス発がん性試験において肺腺腫あるいは肺癌、肝腫瘍、肝癌の発生が増加したこと、ラットについても肺腫瘍及び肺癌の発生が増加したことから、ヒドラジンは実験動物において発がん性が認められると判断している。(参照 3 3)【当初要請資料参考文献 51】

④ 生殖発生毒性

化学物質毒性試験報告(2003)によれば、SD ラット(各群雌雄各 6 匹)にヒドラジン一水和物(0、2、6、18 mg/kg 体重/日)を雄に交配前 14 日から計 48 日間、雌に交配前 14 日から交配、妊娠中を通じて分娩後 3 日までの計 40~52 日間強制経口投与する経口投与簡易生殖毒性試験が実施されている。その結果、18 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡(2 例)、体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められたとされている。6 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎、18 mg/kg 体重/日投与群の雌で流涙が認められたとされている。18 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓及び腎臓、6 mg/kg 体重/日の雌で腎臓及び脾臓重量の高値が認められたとされている。6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 18 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の淡色及び脂肪化並びに脾臓の色素沈着(中程度)がみられたとされている。また、18 mg/kg 体重/日投与群の雄では 1 例に心臓の肥大(細胞浸潤及び心筋肥大)が認められ、死亡動物に観察された心臓の変化を考慮すると、被験物質の心臓に対する影響が示唆されたとされている。生殖発生毒性については、交尾能

及び受胎能に投与の影響は認められなかったが、18 mg/kg 体重/日投与群では児の喰殺等により分娩生児は得られなかったとされている。6 mg/kg 体重/日投与群では生後 4 日の児生存率の低下がみられたとされている。

(参照 4 0) 【追加関連論文 4】以上のことから、本専門調査会としては、本試験における NOAEL を、親動物の一般毒性に対して 2 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対して 2 mg/kg 体重/日と評価した。

EHC (1987) によれば、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/日) を 6 か月間飲水投与し、この間に交配を行う試験が実施されている。その結果、0.82 ppm 投与群で対照群に比べ生存胎児数が少なく、着床前及び着床後胚死亡が多く観察されたが、0.002 ppm 投与群では投与の影響は認められなかったとされている。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とされている。0.018、0.82 ppm 投与群で精上皮の変性が観察されたとされている。(参照 3 3) 【当初要請資料参考文献 51】

EHC (1987) によれば、ハムスター (各群雌 24 匹) にヒドラジン水和物 (0、170 mg/kg 体重) を妊娠 12 日に経口投与し、~~口蓋裂の発生をみ~~する試験が実施されており、その結果、口蓋裂の~~発現~~は観察されなかったとされている。(参照 3 3) 【当初要請資料参考文献 51】

⑤ ヒトにおける知見

IARC (1999) によれば、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とされている。(参照 3 6) 【当初要請資料参考文献 45】

前述の Biancifiori (1970) の報告によれば、ヒドラジンは、結核治療薬イソニアジドの代謝物であるとされている。(参照 3 5) 【追加関連論文 II-2】

Iguchi ら (1977) の報告によれば、健常人男性 (1 例) にイソニアジド (100 mg) 水溶液を経口投与する試験が実施されている。その結果、投与 8 時間後までの尿中にイソニアジドのアセチル体が 46.053 mg (投与したイソニアジドの 35%) ヒドラジンが 0.147 mg (投与したイソニアジドの 0.6%)、モノアセチルヒドラジンが 0.300 mg (投与したイソニアジドの 0.6%)、ジアセチルヒドラジンが 1.433 mg (投与したイソニアジドの 3.4%)

認められたとされている。(参照 4 1)【追加関連論文 II-3】

ScottStott ら (1976) の報告によれば、イソニアジドを投与された結核患者 (3842 例) について平均 19 年間の追跡調査が実施されている。その結果、77 例が癌により死亡したとされている。癌による死亡の相対危険度は、一般人口集団と比較した場合、イソニアジド投与群で 0.8 (1950～1952 投与開始群) 及び 1.4 (1953～1957 投与開始群)、イソニアジド非投与群で 0.5 (1950～1952 投与開始群) 及び 1.8 (1953～1957 投与開始群) だったとされている。結核化学療法開始からの時間経過による死亡の相対危険度の推移は、一般人口集団と比較した場合、イソニアジド投与群で 2.1 (4 年後)、1.3 (8 年後)、0.9 (12 年後)、1.2 (16 年後)、1.4 (20 年後)、イソニアジド非投与群で 1.9 (4 年後)、0.7 (8 年後)、0.7 (12 年後)、0.5 (16 年後)、0.5 (20 年後) となったとされている。投与量毎の癌による死亡の相対危険度は、一般人口集団と比較した場合、イソニアジドの総投与量が 50g 以下の群で 1.5、50～99g の群で 1.5、100～199g の群で 1.0、200g 以上の群で 1.3、一日摂取量が 250 mg 以下の群で 1.3、250mg 以上の群で 1.2 であったとされている。Scott らは、約 20 年の調査によれば、イソニアジドの投与によってがんの発生に変化は認められなかったとしている。(参照 4 2)【追加関連論文 II-4】

⑥ ヒドラジンの毒性まとめ

本専門調査会としては、提出された資料を検討した結果、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を否定できないと考え、NOAEL を評価することはできないと判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

米国における PVP の食品向け使用量の合計 (企業報告に基づく) は、1987 年に 413 kg と報告されている (参照 4 3)【当初要請資料参考文献 32】。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。

2. 欧州における摂取量

SCF (2002) によれば、PVP とポリビニルポリピロリドンの製造量は、2000 年に約 3,500 t であり、そのうち 2,000 t が医薬品工業に、1,000 t がビール及びワインの製造に、200 t が食品添加物に使用されているとされている。(参照 4 4)【補足 11】

3. 我が国における摂取量

評価要請者によれば、我が国において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とされている。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、推定摂取量の算出が行われている。

一般的なサプリメント常用者の1日の摂取量を1日3種類の錠剤又はカプセル（各2錠）をそれぞれ朝夕2回摂取すると仮定する。錠剤成形に添加するPVPの割合を約4%とし、全てのサプリメントにPVPを結着剤として使用すると仮定して単純に換算すると、PVPの推定摂取量が最大となるのは素材が異なるサプリメント3種類をすべてカプセルで摂取した場合であり、その場合のPVPの一日摂取量は240 mg/日（ $500^{(4)} \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04$ ）と推定される。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9.6%に相当する。

また、仮に素材が異なるサプリメント3種類を全てチュアブル錠で摂取した場合のPVPの一日摂取量は480 mg/日（ $1,000^{(4)} \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04$ ）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。（参照45）【当初要請資料参考文献41】

IV. 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

1966年の第10回会合において、JECFAは、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、この物質が腸間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。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。（参照46、47）【当初要請資料参考文献8、9】

1983年の第27回会合において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。（参照48）【当初要請資料参考文献6】

1985年の第29回会合において、PVPを反復投与したイヌを用いた免疫機能

⁴ 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）

1 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
2 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
3 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
4 よるラットの 2 年間投与試験で腫瘍の誘発がなかったことから、食品添加物と
5 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
6 ADI 0～25 mg/kg 体重/日を維持するとされた。(参照 4 9)【当初要請資料参考
7 文献 5】

8
9 さらに 1986 年の第 30 回会合において、現状での PVP 中のヒドラジンの混
10 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
11 重/日の ADI が設定された。(参照 5 0)【当初要請資料参考文献 4】

12
13 JECFA は、ヒドラジンの規格を 1 mg/kg 以下、NVP の濃度規格を 1%以下
14 としている(参照 5 1)【当初要請資料参考文献 3】。評価要請者によれば、ヒ
15 ドラジンの規格の設定根拠については、上述のラット 2 年間投与試験の結果及
16 び添加物「ポリビニルピロリドン」におけるヒドラジンの製造管理濃度が 1
17 mg/kg 以下であることを総合的に評価したものと考えられ、NVP の濃度規格
18 の設定根拠については、当時の GMP から可能なレベルとして 1%以下と設定
19 されたものと思われるとされている。

20 21 (2) 米国における評価

22 FDA は、企業側が提案した最大残留量(ワイン 60 ppm 以下、酢 40 ppm 以
23 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、
24 いずれの値も許容しうると判断している。(参照 4)【当初要請資料参考文献 11】

25
26 1986 年、EPA は、ヒドラジンの評価において、前述の Biancifiori (1970)
27 の報告に基づき、硫酸ヒドラジンの肝細胞がん発がん性発生リスクの定量評価
28 を行っている。その結果、線形マルチステージモデルを用いて算出すると、ヒ
29 ドラジンに体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわたり経口曝露した時に、こ
30 の曝露に関連してがんが生じるユニットリスク(経口傾斜係数)は 3.0 (mg/kg
31 体重/日)⁻¹、剰余腫瘍発生リスク 10⁻⁴、10⁻⁵、10⁻⁶ に相当する飲料水中の濃度
32 は、それぞれ 1.0、0.1、0.01 µg/L であったとされている。(参照 5 2)【追加
33 関連論文 II-5】

34 35 (3) 欧州における評価

36 2002 年、SCF は、PVP には NVP 単量体が残留し、それが食品に移行して
37 消費者が摂取する可能性があることから、NVP についての安全性の評価を行っ
38 ている。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としている。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ている。(参照 29、30)【当初要請資料参考文献 14、34】

2010 年、EFSA は、Polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate (ヒドラジン含有率 1 mg/kg) の評価において、前述の Biancifiori (1970) によるマウス 25 週間試験を基に、硫酸ヒドラジンの肝細胞がん発生リスクの定量評価を行っている。その結果、算出した硫酸ヒドラジン及びヒドラジンの BMDL₁₀ (剰余腫瘍発生リスク 10%に相当する用量の 95%信頼区間下限値) は表 2 のとおりとされている。このうち最も適切と評価された Weibull による BMDL₁₀ (それぞれ 2.3 mg/kg 体重/日 (ヒドラジンとして、0.57 mg/kg 体重/日) と成人及び小児の曝露量 (それぞれ 0.024、0.016 µg/kg 体重/日) を比較すると、MOE (曝露マージン) が硫酸ヒドラジンでは 96,000 (成人)、140,000 (小児)、ヒドラジンでは 23,000 (成人)、36,000 (小児) といずれも 10,000 を超えていることから、ヒドラジンの残留限度：1 mg/kg 以下という規格はヒトの健康への懸念は低い、可能な限りの低減を検討するべきと考えられると評価している。(参照 53)【補足資料参考文献 36】

表 2 EFSA (2010) によるヒドラジンの腫瘍発生率 (Biancifiori (1970)) の BMD 解析結果 (参照)

Model	No of Parameters	Log Likelihood	p value	accepted	BMDL ₁₀ (mg/kg 体重/日)	BMDL ₁₀ (mg/体重/日)
null	1	-78.8908				
full	5	-62.9489				
gamma	3	-65.3820	0.088	yes	6.5	2.4
logistic	2	-66.6562	0.060	yes	9.4	7.4
multistage	3	-65.6498	0.067	yes	5.0	3.3
probit	2	-66.4634	0.071	yes	8.8	7.1
Weibull	2	-65.4689	0.080	yes	6.0	2.3

(4) IARC における評価

1999 年、IARC は、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ることから、ヒトに対する発がん性を Group 3 (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。NVP については、吸入により腫瘍は誘発されるが、遺伝毒性試験が陰性であることから、1999 年に NVP のヒトに対する発がん性を評価して Group 3 (人に対する発がん性については分類できない)

1 としている。(参照 1 4)【当初要請資料参考文献 35】

2
3 1999 年、IARC は、ヒドラジンについて、ヒトへの発がん性については十分
4 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
5 (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。(参照 3 6)【当
6 初要請資料参考文献 45】

7 8 (5) EHC における評価

9 1987 年、EHC は、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
10 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
11 入れれば、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。(参
12 照 3 3)【当初要請資料参考文献 51】

13 14 (6) 我が国における評価

15 食品安全委員会において動物用医薬品カルバドックスを評価した際の調査審
16 議において、その代謝物であるヒドラジンについても併せて審議が行われてお
17 り、その結果、「カルバドックスについて薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
18 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
19 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
20 毒性発がん物質である。」との評価の結果は、当委員会として妥当と考える。従
21 って、カルバドックスについて ADI を設定することはできない。」としている。

22 なお、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
23 いては、ヒドラジンの発がん性について前述の Biancifiori (1970) を基に評価
24 を行っている。(参照 5 4、5 5)【追加関連論文 2、3】

25 26 V. 食品健康影響評価

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Level
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EHC	Environmental Health Criteria
EPA	US Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EU	European Union : 欧州連合
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際癌研究機関
IPCS	International Programme on Chemical Safety
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO : 合同食品添加物専門家会議
MOE	Margin of Exposure
NVP	N-vinyl-2-pyrrolidone : N-ビニル-2-ピロリドン
PVP	Polyvinylpyrrolidone : ポリビニルピロリドン
SCF	Scientific Committee on Food : 欧州食品科学委員会

2
3
4
5

1 <参照>

- ¹ 厚生労働省, ポリビニルピロリドンの指定に向けた検討のための報告書, 平成 18 年 9 月 【本体】
- ² 厚生労働省, 「ポリビニルピロリドン」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 100 回食品安全委員会 (平成 17 年 6 月 23 日)
- ³ 厚生労働省, ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料, 平成 24 年 5 月 【補足資料本体】
- ⁴ The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-04 edition), Chapter 1, Part 173, Subpart A, §173.55 Polyvinylpyrrolidone; p.124. 【当初要請資料参考文献 11】
- ⁵ The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-04 edition), Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.1 Diluents in color additive mixtures for food use exempt from certification; pp.365-68. 【当初要請資料参考文献 12】
- ⁶ The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-04 edition), Chapter 1, Part 172, Subpart C, §172.210 Coatings on fresh citrus fruit; pp.39-40. 【当初要請資料参考文献 13】
- ⁷ European Parliament and Council of the European Union: European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners, amended by Directive 96/85/EC of the European Parliament and of the Council of 19 December 1996, Directive 98/72/EC of the European Parliament and of the Council of 15 October 1998, Directive 2001/5/EC of the European Parliament and of the Council of 12 February 2001 and Directive 2003/52/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2003. In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Consolidated TEXT (CONSLEG: 1995L0002-17/07/2003): pp.1-7, 30-44. 【当初要請資料参考文献 15】
- ⁸ Polyvinylpyrrolidone (PVP). In WHO (ed.), Food Additives Series 15, Toxicological evaluation of certain food additives, prepared by the twenty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Roma, 24 March – 2 April 1980, WHO, Geneva, 1980. 【当初要請資料参考文献 10】
- ⁹ Loehry CA, Axon ATR, Hilton PJ, Hider RC and Creamer B: Permeability of the small intestine to substances of different molecular weight. Gut 1970; 11(6): 466-70 【当初要請資料参考文献 17】
- ¹⁰ Haranaka R: Intestinal absorption of polyvinylpyrrolidone. Nihon Univ J

Med 1971; 13: 129-46. 【当初要請資料参考文献 18】

- ^{1 1} Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF and Schwartz SL: Absorption of PVP by various routes of administration. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone), Lewis Publishers, 1990: pp.29-54, 151-77. 【当初要請資料参考文献 37】
- ^{1 2} Ravin HA, Seligman AM and Fine J: Polyvinyl pyrrolidone as a plasma expander; studies on its excretion, distribution and metabolism. N Engl J Med 1952; 247(24): 921-9 【当初要請資料参考文献 21】
- ^{1 3} Pratten MK and Lloyd JB: Effects of temperature, metabolic inhibitors and some other factors on fluid-phase and adsorptive pinocytosis by rat peritoneal macrophages. Biochem J 1979; 180(3): 567-71 【当初要請資料参考文献 23】
- ^{1 4} *N*-vinyl-2-pyrrolidone and polyvinyl pyrrolidone. In IARC (ed.), IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, 1999; pp.1181-7. 【当初要請資料参考文献 35】
- ^{1 5} Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF and Schwartz SL: Storage of PVP in humans. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone), Lewis Publishers 1990; pp.85-103. 【当初要請資料参考文献 38】
- ^{1 6} Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K and Speck W: *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environmental Mutagenesis 1987; 9 (Suppl 9): 1-19, 92,93 【当初要請資料参考文献 48】
- ^{1 7} Kessler FK, Laskin DL, Borzelleca JF and Carchman RA: Assessment of somatogenotoxicity of povidone-iodine using two in vitro assays. J Environ Pathol Toxicol 1980; 4(2-3): 327-35 【当初要請資料参考文献 46】
- ^{1 8} Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF and Schwartz SL: Toxicological studies on PVP. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone), Lewis Publishers 1990; pp.121-45, 151-77. 【当初要請資料参考文献 39】
- ^{1 9} Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF and Schwartz SL: Appendix. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone), Lewis Publishers, 1990; pp.180-202, 151-77. 【当初要請資料参考文献 40】
- ^{2 0} Angervall L and Berntsson S: Oral toxicity of polyvinyl pyrrolidone products

-
- of low average molecular weight. J Inst Brew 1961; 67: 335-6 【当初要請資料参考文献 19】
- ^{2 1} Burnette LW: A review of the physiological properties of polyvinylpyrrolidone. Proceedings of the Scientific Section of the Toilet Goods Association. 1962; 38: 1-4. 【当初要請資料参考文献 20】
- ^{2 2} Allen JC, Baxter JH and Goodman HC: Effects of dextran, polyvinylpyrrolidone and gamma globulin on the hyperlipidemia of experimental nephrosis. J Clin Invest 1961; 40: 499-508 【当初要請資料参考文献 16】
- ^{2 3} Rönna AC, Wulferink M, Gleichmann E, Unver E, Ruzicka T, Krutmann J et al.: Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in an analgesic preparation. Br J Dermatol 2000; 143(5): 1055-8 【当初要請資料参考文献 b】
- ^{2 4} 板澤寿子, 中林玄一, 樋口収, 岡部美恵, 山元純子, 尾上洋一, 他: 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会誌 2005 ; 19(4) : 685 【当初要請資料参考文献 c】
- ^{2 5} Adachi A, Fukunaga A, Hayashi K, Kunisada M and Horikawa T: Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone after vaginal application of povidone-iodine. Contact Dermatitis 2003; 48(3): 133-6 【当初要請資料参考文献 a】
- ^{2 6} Knaap AGA, Voogd CE, Kramers PGN: Mutagenicity of vinyl compounds. Mutation Research 1985; 147: 303. 【当初要請資料参考文献 26】
- ^{2 7} Simmon VF, Baden JM: Mutagenic activity of vinyl compounds and derived epoxides. Mutation Research 1980; 78: 227-31. 【当初要請資料参考文献 27】
- ^{2 8} European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report. 1-vinyl-2-pyrrolidone. 2nd Priority List vol. 39, Final Report 2003. 【当初要請資料参考文献 43】
- ^{2 9} 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 2002. 【当初要請資料参考文献 14】
- ^{3 0} 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. 【当初要請資料参考文献 34】
- ^{3 1} 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: 1061-74. 【当初要請資料参考文献 25】
- ^{3 2} Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt 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: 1041-60. 【当初要請資料参考文献 59】
- ^{3 3} UNEP/ILO/WHO. Hydrazine. IPCS Environmental Health Criteria 68. 1987. 【当初要請資料参考文献 51】
- ^{3 4} Parodi S, Flora SD, Cavanna M, Pino A, Robbiano L, Bennicelli C et al.:DNA- damaging Activity *in Vivo* and Bacterial Mutagenicity of Sixteen Hydrazine Derivatives as Related Quantitatively to their Carcinogenicity. Cancer Res 1981;41: 1469-82. 【追加関連論文Ⅱ-1】
- ^{3 5} Biancifiori C: Hepatomas in CBA/Cb/Se Mice and Liver Lesions in Golden Hamsters Induced by Hydrazine Sulfate. J Natl Cancer Inst 1970; 4: 943-9. 【追加関連論文Ⅱ-2】
- ^{3 6} HYDRAZINE. In IARC(ed.), IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, 1999; pp.991-1013. 【当初要請資料参考文献 45】
- ^{3 7} 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. 【当初要請資料参考文献 56】
- ^{3 8} 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(3): 439-44. 【当初要請資料参考文献 55】
- ^{3 9} Steinhoff D, Mohr U: The question of carcinogenic effects of hydrazine. Exp pathol. 1988; 33: 133-143. 【当初要請資料参考文献 54】
- ^{4 0} 化学物質毒性試験報告. ヒドラジーン水和物のラットを用いる経口投与簡易生殖毒性試験. Hydrazine monohydrate ヒドラジーン水和物. Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 2003; 10: 446-458. 【追加関連論文 4】
- ^{4 1} Iguchi S, Goromaru T, Noda A, Matsuyama K, Sogabe K: Quantitative Determination of Hydrazines derived from Isoniazid in Man 1977; 25: 2796-800. 【追加関連論文Ⅱ-3】

-
- ^{4 2} Stott H, Peto J, Stephens R, Fox W: An Assessment of The Carcinogenicity of Isoniazid in Patients with Pulmonary Tuberculosis. 1976; 57: 1-15. 【追加関連論文Ⅱ-4】
- ^{4 3} Food and Drug Administration: Poundage and technical effects update of substances Added to food. NTIS, PB91-127266 1987; 484. 【当初要請資料参考文献 32】
- ^{4 4} The Scientific Committee for Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of the safety of N-vinyl-2-pyrrolidone residue in polyvinylpyrrolidone and polyvinylpyrrolidone (insoluble polyvinylpyrrolidone) when used as food additives (expressed 30 May 2001, corrected 17 April 2002) 【補足資料文献 11】
- ^{4 5} 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; 1-8. 【当初要請資料参考文献 41】
- ^{4 6} Twenty-fifth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series 669 1981, pp33. 【当初要請資料参考文献 8】
- ^{4 7} 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, FAO Nutrition Meeting Report Series 53. 1973. 【当初要請資料参考文献 9】
- ^{4 8} Twenty-seventh Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 696 1983. 【当初要請資料参考文献 6】
- ^{4 9} Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 733 1986. 【当初要請資料参考文献 5】
- ^{5 0} Thirtieth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 751 1987. 【当初要請資料参考文献 4】
- ^{5 1} Compendium of polyvinylpyrrolidone. Prepared at the 30th JECFA 1986, published in FNP37 1986 and in FNP52 1992. 【当初要請資料参考文献 3】
- ^{5 2} US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS). Hydrazine/Hydrazine Sulfate (CASRN 302-01-2), Reference Dose for chronic Oral Exposure (RfD), Last revised 04/01/1991 【追加関連論文Ⅱ-5】

-
- ^{5 3} European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion On the safety of polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer for the proposed uses as a food additive. EFSA Journal 2010; 8(12): 1948 【補足資料文献 36】
- ^{5 4} 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）【追加関連論文 2】
- ^{5 5} 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 【追加関連論文 3】