

(案)

添加物評価書

ポリビニルピロリドン

2013年1月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	4
要 約	6
I. 評価対象品目の概要	7
1. 用途	7
2. 主成分の名称	7
3. 分子式及び構造式	7
4. 分子量	7
5. 性状等	7
6. 評価要請の経緯	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 体内動態	8
(1) 吸収及び排泄	8
(2) 分布	10
(3) 代謝	11
(4) 排泄	11
2. 毒性	12
(1) ポリビニルピロリドン	12
① 遺伝毒性	12
② 急性毒性	13
③ 反復投与毒性	13
④ 発がん性	15
⑤ 生殖発生毒性	16
⑥ 一般薬理	17
⑦ ヒトにおける知見	17
(2) N-ビニル-2-ピロリドン (NVP)	19
① 遺伝毒性	19
② 急性毒性	19
③ 反復投与毒性	20
④ 発がん性	20
⑤ 生殖発生毒性	21
(3) ヒドラジン	22
① 遺伝毒性	22
② 急性毒性	23

③ 反復投与毒性／発がん性.....	23
④ 発がんメカニズムの検討.....	2524
⑤ 生殖発生毒性	26
⑥ ヒトにおける知見	27
⑦ ヒドラジンの毒性まとめ.....	28
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	28
1. 米国における摂取量	28
2. 欧州における摂取量	28
3. 我が国における摂取量	29
Ⅳ. 国際機関等における評価	29
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価.....	29
(2) 米国における評価	30
(3) 欧州における評価	31
(4) IARC における評価	31
(5) EHC における評価	32
(6) 我が国における評価	32
Ⅴ. 食品健康影響評価	32
<別紙 1 : 略称>	33
<参照>	34

- 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 2012年12月18日 第113回添加物専門調査会
 15 2013年 1月22日 第114回添加物専門調査会

16
 17 <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

<専門参考人>

広瀬 明彦

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

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。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 カプセル、錠剤食品の製造用途 (参照1) 【本体】

5 2. 主成分の名称

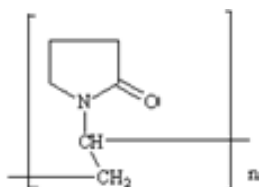
6 和名：ポリビニルピロリドン (別名 ポビドン)

7 英名：Polyvinylpyrrolidone (Povidone)

8 CAS登録番号：9003-39-8 (参照1) 【本体】

10 3. 分子式及び構造式

11 $(C_6H_9NO)_n$



13 (参照1) 【本体】

15 4. 分子量

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

18 5. 性状等

19 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
20 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
21 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、
22 「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。」
23 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-
24 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
25 ある。(参照1) 【本体】

26
27 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、
28 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、
29 ピリジンに溶解するとされている。アセトンには溶けにくく、ベンゼン、四塩化
30 炭素、炭化水素類にはほとんど溶けないとされている。(参照1) 【本体】

32 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。

1 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
2 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
3 体、委員会資料、補足資料本体】

4
5 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
6 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
7 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)
8 【当初要請資料参考文献11、12、13】

9
10 EU(欧州連合(European Union : EU))では、健康食品の錠剤の被膜剤や
11 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
12 参考文献15】

13
14 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
15 承事項に従い、①FAO/WHO : 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO
16 Expert Committee on Food Additives : JECFA)で国際的に安全性評価が終了
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 (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
23 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。

24 25 7. 添加物指定の概要

26 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、
27 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
28 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
29 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】

30 31 II. 安全性に係る知見の概要

32 1. 体内動態

33 (1) 吸収及び排泄

34 JECFA(1980)においても引用されているLoehryら(1970)の報告によ
35 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

² 医薬品としては、日本薬局方ポピドンとして使用されている。日本薬局方ポピドンの規格には「1-ピニル-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。

1 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
2 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
3 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)
4 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%
5 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
6 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
7 要請資料参考文献 10、17】
8

9 JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおいても引用さ
10 れている Haranaka (1971) の報告によれば、20 mL の 7% PVP (平均分子
11 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、
12 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、
13 Haranaka PVP は、10 分後をピークに投与量の 0.026% (370 µg) が小腸の
14 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
15 た PVP は、肝臓に蓄積されると推測している。(参照 8、10、11)【当
16 初要請資料参考文献 10、18、37】
17

18 Robinson ら (1990) のレビューによれば、Shelanski (1953) は、ラッ
19 ト (5 匹) に 3.5% [¹⁴C]Polyvinylpyrrolidone ([¹⁴C]PVP) (K-30) 溶液を 6
20 ~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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 るが、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
28 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
29 料参考文献 37】
30

31 Robinson ら (1990) のレビューによれば、Digenis ら (1987) は、ラッ
32 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
33 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、
34 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
35 収されたとされている。PVP 投与後 6 時間及び 48 時間後 における腫瘍主
36 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
37 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つたとさ
38 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

1 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
2 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
3 時間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
4 で放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。
5 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、透析膜を使用
6 してた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
7 た(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、
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 ため、吸収されたPVPの分子量分布を示すことはできなかつたとされてい
14 る。一方、McClanahanら(1984)は、ラットに¹⁴C]N-ビニル-2-ピロリド
15 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
16 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
17 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
18 部寄与していると推定している。(参照11)【当初要請資料参考文献37】

19
20 Robinsonら(1990)のレビューによれば、Siberら(1980)は、転移性
21 大腸癌患者10名に¹⁴C]PVP(分子量20,000~50,000-dalton)を空腹時に経
22 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
23 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
24 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、
25 これを明らかにすることはできなかつたとされている。尿中への¹⁴C]PVP排
26 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
27 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
28 照11)【当初要請資料参考文献37】

29
30 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
31 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、
32 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
33 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。

34 35 (2) 分布

36 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
37 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。

1 JECFA (1980) においても引用されている Ravin (1952) らの報告によ
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 されるといふ Fresen & Weese (1952) や Jeckeln (1952) の報告もある。
8 JECFA (1980) においても引用されている Pratten & Lloyd (1979) の報
9 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
10 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)
11 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
12 されている。(参照 8、12、13)【当初要請資料参考文献 10、21、23】

13
14 国際癌研究機関 (International Agency for Research on Cancer : IARC)
15 (1999) によれば、末期がんの患者に PVP (平均分子量 40,000) を静脈内
16 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、脾臓、
17 リンパ節に蓄積がみられたとされている。(参照 14)【当初要請資料参考文
18 献 35】

19
20 Robinson ら (1990) のレビューによれば、PVP は血漿増量剤として使用
21 され、大量の静脈内投与により、脾、リンパ節、骨髄、腎、肝に蓄積される
22 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
23 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
24 ~~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、
25 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
26 られたと報告している。(参照 15)【当初要請資料参考文献 38】

27 28 (3) 代謝

29 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、
30 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
31 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
32 められたとされている。(参照 14)【当初要請資料参考文献 35】

33 34 (4) 排泄

35 IARC (1999) によれば、末期がんの患者に PVP (平均分子量 40,000) を
36 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、
37 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
38 お、分子量 25,000 以下の PVP は腎臓を介して排泄されるとされている。(参

1 照 1 4) 【当初要請資料参考文献 35】

2
3 JECFA (1980) における引用によれば、Weassel ら (1974) は、平均分
4 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
5 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
6 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
7 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
8 いる。(参照 8) 【当初要請資料参考文献 10】

9 10 2. 毒性

11 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
12 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
13 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、
14 これらの試験成績についても以下のとおり整理した。

15 16 (1) ポリビニルピロリドン

17 ① 遺伝毒性

18 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

19 Zeiger ら (1987) の報告によれば、PVP についての細菌 (*Salmonella*
20 *typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変
21 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
22 らず、陰性であったとされている。(参照 1 6) 【当初要請資料参考文献
23 48】

24
25 Kessler ら (1980) の報告によれば、PVP についてのマウスリンパ腫
26 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
27 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
28 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
29 性であったとされている。(参照 1 7) 【当初要請資料参考文献 46】

30 31 b. 染色体異常を指標とする試験

32 JECFA (1980) における引用によれば、BASF (1977) は、PVP (平
33 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
34 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
35 初要請資料参考文献 10】

36
37 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
38 いと評価した。

1
2 ② 急性毒性

3 JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用に
4 よれば、Scheffner (1955) は、マウスに PVP (分子量不明) を単回経口
5 投与する試験を実施している。その結果、LD₅₀ 値は、40 g/kg 体重であつ
6 たとされている。Shelanski ら (1954) 及び Scheffner (1955) はラット
7 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
8 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
9 体重であつたされている。Shelanski ら (1954) は、モルモットに PVP
10 (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、
11 LD₅₀ 値は、100 g/kg 体重であつたとされている。(参照 8、18、19)
12 【当初要請資料参考文献 10、39、40】

13
14 ③ 反復投与毒性

15 JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用に
16 よれば、Kirsch ら (1972) は、SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に PVP (平
17 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
18 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
19 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
20 要請資料参考文献 10、39、40】

21
22 JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用に
23 よれば、Kirsch ら (1975) は、ビーグル犬 (各群雌雄各群 4 匹) に PVP
24 (平均分子量 360,000 : 0、2.5、5、10% ; 0、0.625、1.25、2.5 g/kg 体重
25 /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
26 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
27 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。
28 (参照 8、18、19) 【当初要請資料参考文献 10、39、40】

29
30 Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Shelanski (1959)
31 は、Wistar ラット (各群雌雄各 25 匹) に PVP (平均分子量 360,000 : 0、
32 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
33 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

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 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献 39、40】

2
3 Robinson ら(1990)のレビューにおける引用によれば、Shelanski(1956)
4 は、ビーグル犬(各群雌雄各 2 匹)に PVP(平均分子量 360,000 : 0、2、
5 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
6 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
7 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
8 1 8、1 9)【当初要請資料参考文献 39、40】

9
10 Robinson ら(1990)のレビューにおいても引用されている Angervall &
11 Berntsson (1961)の報告によれば、ラット(各群雄 9 匹)に PVP(平均
12 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
13 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
14 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
15 料参考文献 19、40】

16
17 JECFA (1980)及び Robinson ら(1990)のレビューにおける引用に
18 よれば、Shelanski (1958)及び Wolven & Levenstein (1957)は、ビー
19 グル犬(計 32 匹)に PVP(平均分子量 37,900 : 5、5%以上 ; 1.25、1.25
20 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、
21 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
22 初要請資料参考文献 10、39、40】

23
24 Robinson ら(1990)のレビューにおける引用によれば、Shelanski(1957)
25 は、Wistar ラット(各群雌雄各 50 匹)に PVP(平均分子量 37,900 : 0、
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 たとされている。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
33 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
34 献 39、40】

35
36 JECFA (1980)及び Robinson ら(1990)のレビューにおける引用に
37 よれば、BASF (1978)は、SD ラット(各群雌雄各 50 匹)に PVP(平
38 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%)

1 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
2 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
3 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
4 資料参考文献10、39、40】

5
6 Robinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、BASF(1980)
7 は、SDラット(対照群：雌雄各125匹、投与群：各群雌雄各75匹)に
8 PVP(対照群：セルロース5%；2.5g/kg体重/日⁽³⁾、投与群：1、2.5、5%；
9 0.5、1.25、2.5g/kg体重/日⁽³⁾)を104週間混餌投与し、その後各群雌雄各
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 考文献39、40】

16
17 JECFA(1980)及びRobinsonら(1990)のレビューにおける引用に
18 よれば、Princiottoら(1954)は、ビーグル犬(各群雌雄各2匹)にPVP
19 (平均分子量37,900)とセルロースの混合物(0、10%PVP(2.5g/kg体
20 重/日⁽³⁾)、5%PVP(1.25g/kg体重/日⁽³⁾)+5%セルロース、2%PVP(0.5g/kg
21 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
22 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
23 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
24 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
25 められなかったとされている。(参照8、18、19、21)【当初要請資
26 料参考文献10、20、39、40】

27
28 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
29 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。

30 31 ④ 発がん性

32 Robinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、Shelanski(1957)
33 は、Wistarラット(各群雌雄各50匹)にPVP(平均分子量37,900：0、
34 1、10%；0、0.5、5g/kg体重/日⁽³⁾)を2年間混餌投与する試験を実施し、
35 また、BASF(1980)は、SDラット(対照群：雌雄各125匹、投与群：
36 各群雌雄各75匹)にPVP(対照群：セルロース5%、投与群：1、2.5、
37 5%；0.5、1.25、2.5g/kg体重/日⁽³⁾)を104週間混餌投与する試験を実施
38 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

1 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)
2 【当初要請資料参考文献 39、40】

3
4 Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、BASF (1978)
5 は、SD ラット (各群雌雄 50 匹) に PVP (平均分子量 30,000 : 0、5、10% ;
6 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
7 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
8 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
9 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
10 初要請資料参考文献 39、40】

11
12 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つ
13 たものと評価した。

14 15 ⑤ 生殖発生毒性

16 JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用に
17 よれば、Zeller & Peh (1976a) は、SD ラット (各群雌 25 匹) に PVP (平
18 均分子量 25,000 : 0、10% ; 0、5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を妊娠 0~20 日 この間
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 8、18、19) 【当初要請資料参考文献 10、39、40】

25
26 JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用に
27 よれば、Zeller & Peh (1976b) は、SD ラット (各群雌 30 匹) に PVP (平
28 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
29 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
30 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
31 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、
32 39、40】

33
34 Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Hofman & Peh
35 (1977) は、Chbb:HM ウサギ (各群雌 11~12 匹) に生理食塩水に溶解
36 した PVP (平均分子量 10,000 : 0、50、250、1,250 mg/kg 体重) を妊娠
37 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
38 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 初要請資料参考文献 39、40】
8

9 なお、JECFA (1980) 及び Robinson ら (1990) のレビューにおいて
10 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
11 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】
12

13 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
14 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。
15

16 ⑥ 一般薬理

17 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。
18 ラットへの腹腔内投与について以下の報告がある。
19

20 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
21 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。
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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】
34

35 ⑦ ヒトにおける知見

36 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
37 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
38 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

1 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
2 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
3 Rönnaу らは述べている。(参照 2 3) 【当初要請資料参考文献 b】

4
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 る。(参照 2 4) 【当初要請資料参考文献 c】

13
14 JECFA (1980) における引用によれば、La Chapelle (1966) は、PVP
15 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、
16 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
17 という報告はない。(参照 8) 【当初要請資料参考文献 10】

18
19 Adachi ら (2003) の報告によれば、ヘア・トリートメント剤使用後に
20 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膾塗布で消毒
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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】

32
33 Robinson ら (1990) のレビューによれば、PVP を含んだ毛髪噴霧剤を
34 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
35 使用中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
36 文献 38】

37
38 以上を含め、PVP のアレルギー性を示唆する文献が複数認められている。

1
2 (2) N-ビニル-2-ピロリドン (NVP)

3 ① 遺伝毒性

4 ~~Knaap (1985)、Simmon (1980)~~、EU Risk Assessment Report (2003)
5 でも引用されている Knaap (1985)、Simmon (1980) の報告によれば、
6 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 件実施され
7 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陰性であつ
8 たと報告されている。(参照 26、27、28)【当初要請資料参考文献 26、
9 27、43】

10
11 欧州食品科学委員会 (Scientific Committee on Food:SCF) (2001、2002)、
12 EU Risk Assessment Report (2003) によれば、NVP についてのヒトリ
13 ンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた遺
14 伝子突然変異試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施
15 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陰性で
16 あつたとされている。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験はしかし、不
17 十分な試験報告であつたるが、ヒトリンパ球で姉妹染色分体交換頻度のわ
18 ずかな増加が認められたとされている。(参照 28、29、30)【当初要
19 請資料参考文献 14、34、43】

20
21 SCF (2001、2002)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、
22 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
23 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
24 8、29、30)【当初要請資料参考文献 14、34、43】

25
26 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
27 毒性はないものと考えられる。

28
29 ② 急性毒性

30 EU Risk Assessment Report (2003) における引用によれば、Schwach;
31 Hofer (1978) は、マウス (各群雌雄各 10 匹) にへのNVP 溶液 (420、
32 630、940、1,400 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験を実施して
33 おり、その結果、によるLD₅₀ 値は 940 mg/kg 体重であり、Huntingdon
34 Research Centre (1978) は、ラット (各群雌雄各 2 匹) にへのNVP 溶液
35 (0、834、1,314、2,085 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験を
36 実施しており、その結果、によるLD₅₀ 値は 834~1,314 mg/kg 体重であつ
37 たとされている。(参照 28)【当初要請資料参考文献 43】
38

③ 反復投与毒性

~~Klimisch ら (1997)、EU Risk Assessment Report (2003)~~ でも引用されている Klimisch ら (1997a) の報告によれば、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 か月間飲水投与する試験が実施されている。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。また、同報告において(参照 2-8、)【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 2-8、3-1-3-1)【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。

SCF (2001、2002)、IARC (1999)、EU Risk Assessment Report (2003) の報告でも引用されている、Klimisch ら (1997b) の報告によれば、SD ラット (各群雌雄各 100 匹) に NVP を 24 か月間吸入暴露 (0、22、45、90 mg/m³ : 0、5、10、20 ppm) を 24 か月間 (一日÷6 時間/日、週に 5 日) 吸入曝露させる(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

1 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
 2 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
 3 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
 4 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
 5 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 (表 1)。SCF は、
 6 NVP の投与量について、0、1.7、3.4、6.8 mg/kg 体重/日であり、本試験
 7 における NOEL の判断はできないものとしている。 (参照 14、28、2
 8 9、30、32) 【当初要請資料参考文献 14、34、35、43、59】

10 **表 1 Klimisch (1997b) によるラット発がん性試験での腫瘍発生率**

腫瘍の 種類	性別	投与量			
		0 (対照 群)	5 ppm (1.7 mg/kg 体 重/日)	10 ppm (3.4 mg/kg 体 重/日)	20 ppm (6.8 mg/kg 体 重/日)
鼻腔線種	雄	0/70	9/60	9/60	11/60
	雌	0/70	2/60	8/60	14/60
鼻腔腺癌	雄	0/70	0/60	4/60	6/60
	雌	0/70	0/60	0/60	4/60
肝細胞癌	雄	1/70	6/60	5/60	17/60
	雌	1/70	3/60	6/60	26/60
咽頭扁平 上皮癌	雄	0/70	0/60	0/60	4/60
	雌	0/70	0/60	0/60	4/60

11
 12
 13 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
 14 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
 15 価した。

16
 17 ⑤ 生殖発生毒性

18 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。
 19 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。

20
 21 SCF (2001)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、Wistar
 22 ラット (各群雌 25 匹) に NVP (0、1、5、20 ppm) を妊娠 6~19 日の間
 23 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
 24 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
 25 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
 26 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
 27 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
 28 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

1 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
2 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、
3 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
4 参考文献 34、43】

5
6 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
7 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。

9 (3) ヒドラジン

10 ① 遺伝毒性

11 Wright & Tikkanen (1980) の報告によれば、硫酸ヒドラジンについて
12 の細菌 (*Escherichia coli* WP2, WP2 uvrA, CM871 uvrA, recA, LexAlexA)
13 を用いた 2 件の復帰突然変異試験 (spot tests : 最高用量 2.0 μmol、
14 liquid-incubation tests : 最高用量 1.0 μmol/mL) が実施されており、2
15 件とも陽性であったとされている。復帰変異体の数について、spot test に
16 においては *Escherichia coli* WP2 は、WP2 uvrA 及び CM871 uvrA, recA,
17 LexAlexA より少なかったが、liquid-incubation tests においては
18 *Escherichia coli* WP2 と WP2 uvrA で違いは認められず、CM871 uvrA,
19 recA, LexA が若干少なかったとされている。Wright & Tikkanen らは、
20 ヒドラジンの遺伝毒性は 誤りがち修復に recA+lexA+に非依存的であり、
21 ヒドラジン又はヒドラジンの代謝物に起因する塩基修飾による誤対合が生
22 じていることは間違いないと対合成機能の変異によるものである可能性を
23 示唆している。(参照 33)【追加関連論文 II-6】

24
25 Noda ら (1986) の報告によれば、ヒドラジン (最高用量 11.4 μmol/mL)
26 及びメチラポン (最高用量 14.0 μmol/mL) についての細菌 (*Escherichia*
27 *coli* WP2 uvrA) を用いた復帰突然変異試験が実施されている。その結果、
28 代謝活性化系の有無にかかわらずヒドラジン単独添加群で陽性であったが、
29 ヒドラジンとメチラポンの同時添加群でメチラポンの用量依存的に復帰変
30 異体が減少したとされている。Noda らは、本試験で認められた遺伝毒性
31 の促進及び細胞毒性は、ヒドラジンの酸化 中間体代謝物であるジイミド体
32 と 酸素のフリーラジカル体の生成と関連が深いによるものとしている。(参
33 照 34)【追加関連論文 II-7】

34
35 EHC (1987) によれば、International Programme on Chemical Safety
36 (IPCS) は、ヒドラジンについて種々の細菌を用いた復帰突然変異試験及
37 び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験において、代謝活性化系の有無にかか
38 わらず陽性の結果が得られていることから、ヒドラジンの遺伝毒性は陽性

1 と判断している。(参照 3 5)【当初要請資料参考文献 51】

2
3 Parodi (1981) によれば、2~3 箇月齢の Swiss albino マウスにヒドラ
4 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
5 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
6 て陽性の結果が得られたとされている。(参照 3 6)【追加関連論文 II-1】

7
8 ヒドラジンが遺伝毒性を示すメカニズムは in vitro と in vivo で異なると
9 考えられる。in vitro ではヒドラジンから生成するラジカル等の作用に依
10 存すると考えられるのに対して (Noda et al., 1986)、in vivo では、メチ
11 ル化が多く観察されることから、内在性のホルムアルデヒドとヒドラジン
12 が反応してホルムアルデヒドヒドラゾンができ、それがすみやかに代謝さ
13 れてできるジアゾメタンが関与することが示唆されている
14 (Lambert&Shank, 1988)。しかしながら現時点では、遺伝毒性のメカニ
15 ズムを特定することは難しく、特にホルムアルデヒドとヒドラジンの結合
16 が生体内でどの程度生じるのかという情報が必要であると考え。

17 18 ② 急性毒性

19 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
20 値は、マウス (経口、静注、腹腔内投与) で 57~82 mg/kg 体重、ラット
21 (経口、静注、腹腔内投与) で 55~64 mg/kg 体重、モルモット (経口)
22 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
23 されている。(参照 3 5)【当初要請資料参考文献 51】

24 25 ③ 反復投与毒性/発がん性

26 米国環境保護庁 (US Environmental Protection Agency: EPA) (1986)、
27 欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA) (2010)
28 でも引用されている Biancifiori (1970) の報告によれば、8 週齢の
29 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、
30 0.28、0.56、1.13 mg/動物/日) を週に 6 日間、25 週間強制経口投与する
31 試験が行われている。その結果、肝細胞癌の発生率 (表 1-2) の増加が認
32 められたとされている (参照 3 7)【追加関連論文 II-2】。EPA は、硫酸ヒ
33 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、
34 0.222、0.403 mg/kg 体重/日であるとしている。一方、EFSA は、マウス
35 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
36 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
37 36】

表1-2 Biancifori (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/ 動物/日	0.28 mg/ 動物/日	0.56 mg/ 動物/日	1.13 mg/ 動物/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 38、39) 【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 38、40) 【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 38、41) 【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

1 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、
2 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
3 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 5)【当
4 初要請資料参考文献 51】

6 ④ 発がんメカニズムの検討

7 Becker ら (1981) の報告によれば、体重 150~200 g の F344 ラット
8 (各群雄 2 匹) にヒドラジン (0、30、42.4、60、84.9 mg/kg 体重) と
9 [methyl-3H]-methionine を強制経口投与し、5 時間後にと殺する試験が
10 実施されている。その結果、各投与群の肝臓 DNA 中に 7-メチルグアニン
11 が用量依存的に認められ、O⁶-メチルグアニンは最高用量投与群のみで認め
12 られたとされている。(参照 4 2) 【追加関連論文 II-8】

13
14 上述の Becker ら (1981) の報告によれば、体重 110~135 g の SD ラ
15 ット (各群雄 2 匹) にヒドラジン (0、45、60、75、90 mg/kg 体重) を
16 強制経口投与し、24 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、
17 各投与群の肝臓 DNA 中に 7-メチルグアニンと O⁶-メチルグアニンが用量
18 依存的に認められたとされている。(参照 4 2) 【追加関連論文 II-8】

19
20 上述の Becker ら (1981) の報告によれば、体重 150~200 g の F344 ラ
21 ット (各群雄 2 匹) にヒドラジン (90 mg/kg 体重) を強制経口投与し 0、
22 0.25、0.5、1、6、12、24、48、72、96 時間後にと殺する試験が実施さ
23 れている。その結果、肝臓 DNA 中の 7-メチルグアニンはいずれの時点に
24 おいても認められ、O⁶-メチルグアニンは投与初期から認められたが 72 時
25 間以降消失したとされている。(参照 4 2) 【追加関連論文 II-8】

26
27 IARC (1999) でも引用されている上述の Bosan ら (1987) の報告に
28 よれば、シリアンハムスターに 170、340、510 mg/l の濃度の硫酸ヒドラ
29 ジンを 2 年間飲水投与した試験において、試験開始後 6、12、18、24 か
30 月後の肝臓、腎臓、肺における DNA グアニンのメチル化の程度が検索さ
31 れている。その結果、何れの投与群においても投与開始 6 か月後に 7-メチ
32 ルグアニンと O⁶-メチルグアニンが認められたとされている。その後、投
33 与開始 12 か月後を除いて、何れの時期においても全ての投与群で二つの
34 メチル化グアニンが認められたとされている。(参照 3 8、4 0) 【当初
35 要請資料参考文献 45、55】

36
37 Leakakos & Shank (1994) の報告によれば、新生児 SD ラット (各群
38 3 匹) にヒドラジン (0、1.5、3、6、12、25、50 mg/kg 体重) を皮下投

1 与、[methyl-3H]-methionine を静脈内投与する試験が実施されている。
2 その結果、7-メチルグアニンは、25 mg/kg 体重投与以上の群の肝臓 DNA
3 中で認められたが、*O*⁶-メチルグアニンはいずれの投与群でも認められな
4 かったとされている。肝臓 DNA のサザンブロット解析から 4、25 mg/kg 体
5 重以上の投与群で MspI 制限酵素認識部位の消失あるいは認識阻害が認
6 められたとされている。Leakakos & Shank は、ヒドラジンによる遺伝子
7 障害はランダムな部位に起きるものではない可能性が示唆されたとしてい
8 る。(参照 4 3) 【追加関連論文 II-9】

9
10 FitzGerald & Shank (1996) の報告によれば、シリアンハムスター (各
11 群雄 25~43 匹) に硫酸ヒドラジン (0、170、340、510 mg/L : ヒドラジ
12 ンとして 0、4.2、6.7、9.8 mg/kg 体重/日) を 6~21 か月間飲水投与し、
13 6、12、14、16、18、20、21 か月目にと殺する試験は実施されている。ま
14 た、と殺前に[methyl-14C]thymidine と[Methyl-3H]methionine を腹腔
15 内投与している。その結果、肝臓の DNA 中に、投与開始 6 か月後に 7-
16 メチルグアニンならびに *O*⁶メチルグアニンが全ての投与群で認められた
17 とされている。その後、6.7 mg/kg 体重以上の群では、何れの時期におい
18 ても二つのメチル化グアニンが観察されたとされている。また、21 か月目
19 における 540 mg/kg 体重投与群の肝臓 DNA における
20 [methyl-14C]thymidine の取込量に対する[Methyl-3H]methionine の取
21 込量の減少が認められたとされている。FitzGerald & Shank らは、この
22 影響について、cytoccine のメチル化阻害が生じている結果であるとしてい
23 る。FitzGerald & Shank は、本結果はヒドラジン肝発がん過程における
24 DNA メチル化異常を示す継続的な研究成果の一部であると述べている(参
25 照 4 4) 【追加関連論文 II-10】

26
27 本専門調査会としては、ヒドラジンの肝発がん過程に DNA メチル化異
28 常の関与の可能性を示す種々の実験結果を是認し、ヒドラジンの発がん機
29 序に遺伝毒性メカニズムが関与している可能性が高いと判断した。

30 ⑤ 生殖発生毒性

31 化学物質毒性試験報告 (2003) によれば、SD ラット (各群雌雄各 12
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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/
37 日以上の投与群で流涎、18 mg/kg 体重/日投与群の雌で流涙が認められた
38

1 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
2 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
3 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
4 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、
5 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
6 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
7 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
8 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
9 /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。
10 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
11 いる。（参照 4 5）【追加関連論文 4】以上のことから、本専門調査会とし
12 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
13 重/日、生殖発生毒性に対して 2 mg/kg 体重/日と評価した。

14
15 EHC (1987) によれば、ラット（対照群：雌雄各 20 匹、投与群：各群
16 雌雄各 10 匹）にヒドラジン（0、0.002、0.018、0.82 ppm ; 0、0.00016、
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 性が観察されたとされている。（参照 3 5）【当初要請資料参考文献 51】

24
25 EHC (1987) によれば、ハムスター（各群雌 24 匹）にヒドラジン水和
26 物（0、170 mg/kg 体重）を妊娠 12 日に経口投与する試験が実施されてお
27 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 5）
28 【当初要請資料参考文献 51】

29 30 ⑥ ヒトにおける知見

31 前述の Biancifiori (1970) の報告によれば、ヒドラジンは、結核治療薬
32 イソニアジドの代謝物であるとされている。（参照 3 7）【追加関連論文
33 II-2】

34
35 Iguchi ら (1977) の報告によれば、健常人男性（1 例）にイソニアジド
36 （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
37 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
38 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

1 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
2 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%)
3 認められたとされている。(参照 4 6) 【追加関連論文 II-3】
4

5 Stott 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
6 (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、
7 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
8 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
9 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
10 (1950~1952 投与開始群) 及び 1.8 (1953~1957 投与開始群) だったと
11 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
12 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)、
13 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
14 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)、
15 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
16 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
17 下の群で 1.5、50~99g の群で 1.5、100~199g の群で 1.0、200g 以上の
18 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
19 であったとされている。Stott らは、約 20 年の調査によれば、イソニアジ
20 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
21 4 7) 【追加関連論文 II-4】
22

23 Wald ら (1984) の報告によれば、ヒドラジンを製造する工場で 1971
24 年以降に勤務していた男性 406 例について、1982 年までの追跡調査を実
25 施している。その結果、6 か月以上従事していた 49 例が死亡し、そのうち
26 5 例が肺がんによる死亡であったとされている。Wald らは、ヒドラジンの
27 曝露による影響は認められないが、被験者が少なく、交絡因子による調整
28 が十分でないとしている。(参照 4 8) 【追加関連論文 II-11】
29

30 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
31 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
32 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 8) 【当
33 初要請資料参考文献 45】
34

35 ⑦ ヒドラジンの毒性まとめ

36 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
37 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
38 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

1 ることはできないと判断した。

3 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

4 1. 米国における摂取量

5 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
6 年に 413 kg と報告されている（参照 4 9）【当初要請資料参考文献 32】。これ
7 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
8 µg/kg 体重/日）に相当する。

10 2. 欧州における摂取量

11 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
12 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
13 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
14 5 0）【補足 11】

16 3. 我が国における摂取量

17 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
18 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、
19 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、
20 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
21 定し、推定摂取量の算出が行われている。

22 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
23 （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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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。

30 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
31 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、
32 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 5 1）【当
33 初要請資料参考文献 41】

35 Ⅳ. 国際機関等における評価

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 (1) JECFA における評価

2 1966 年の第 10 回会合において、JECFA は、PVP に対し 0~1 mg/kg 体重/
3 日の conditional ADI (条件付 ADI) を設定したが、第 17 回 (1973 年) の会
4 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
5 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
6 (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
7 mg/kg 体重/日) を復活させた。(参照 5 2、5 3) 【当初要請資料参考文献 8、
8 9】

10 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
11 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
12 を 0~25 mg/kg 体重/日に変更した。(参照 5 4) 【当初要請資料参考文献 6】

13
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 ADI 0~25 mg/kg 体重/日を維持するとされた。(参照 5 5) 【当初要請資料参考
21 文献 5】

22
23 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
24 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
25 重/日の ADI が設定された。(参照 5 6) 【当初要請資料参考文献 4】

26
27 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
28 としている (参照 5 7) 【当初要請資料参考文献 3】。評価要請者によれば、ヒ
29 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
30 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
31 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
32 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
33 されたものと思われるとされている。

34 (2) 米国における評価

35 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
36 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、
37 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】
38

1
2 1986年、EPAは、ヒドラジンの評価において、前述のBiancifiori(1970)
3 の報告に基づき、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
4 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、ヒドラジン
5 に体重1kg当たり1mgの用量で生涯にわたり経口曝露した時に、この曝露に
6 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体重/
7 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は、そ
8 れぞれ1.0、0.1、0.01 µg/Lであったとされている。(参照58)【追加関連論
9 文II-5】

10 11 (3) 欧州における評価

12 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
13 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
14 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
15 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。
16 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
17 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
18 mg/kg(10ppm)と改訂する必要があると結論している。(参照29、30)【当
19 初要請資料参考文献14、34】

20
21 2010年、EFSAは、Polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate(ヒドラジン含有率
22 1mg/kg)の評価において、前述のBiancifiori(1970)によるマウス25週間
23 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。
24 その結果、硫酸ヒドラジンのBMDL₁₀(剰余腫瘍発生リスク10%に相当する用
25 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
26 評価されたWeibullによるBMDL₁₀(2.3mg/kg体重/日(ヒドラジンとして0.57
27 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/
28 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
29 人)、140,000(小児)、ヒドラジンでは23,000(成人)、36,000(小児)とい
30 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:1mg/kg以下とい
31 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べきと考
32 えられると評価している。(参照59)【補足資料参考文献36】

1

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	BMD10 (mg/kg 体重/日)	BMDL10 (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

2

3 (4) IARC における評価

4 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
 5 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
 6 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
 7 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
 8 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
 9 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)
 10 としている。(参照 1 4) 【当初要請資料参考文献 35】

11

12 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
 13 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
 14 (ヒトに対する発がん性が疑われる) に位置づけている。(参照 3 8) 【当初要
 15 請資料参考文献 45】

16

17 (5) EHC における評価

18 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
 19 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
 20 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して評価している。(参
 21 照 3 5) 【当初要請資料参考文献 51】

22

23 (6) 我が国における評価

24 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
 25 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
 26 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
 27 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
 28 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

1 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
2 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。
3 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
4 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
5 を行っている。(参照 6 0、6 1)【追加関連論文 2、3】

6

7 V. 食品健康影響評価

8

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} Rönnau 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, 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: 1041-60. 【当初要請資料参考文献 59】
- ^{3 3} Wright AV, Tikkanen L: Hydrazine and methylhydrazine as *recA*⁺ - independent mutagens in *Escherichia coli*. Mutation Research 1980; 71: 269-71. 【追加関連論文 II -6】
- ^{3 4} Noda A, Ishizawa M, Ohno K, Sendo T, Noda H: Relationship between oxidative metabolites of hydrazine-induced mutagenicity. Toxicology Letters 1986; 31: 131-7. 【追加関連論文 II -7】
- ^{3 5} UNEP/ILO/WHO. Hydrazine. IPCS Environmental Health Criteria 68. 1987. 【当初要請資料参考文献 51】
- ^{3 6} 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 7} 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 8} 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 9} 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】
- ^{4 0} 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】
- ^{4 1} 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】

-
- 4² Becker RC, Barrows LR, Shank RC: Methylation of liver DNA guanine in hydrazine hepatotoxicity: dose-response and kinetic characteristics of 7-methylguanine and O⁶-methylguanine formation and persistence in rats. *Calcinogenesis* 1981; 2-11: 1181-8. 【追加関連論文Ⅱ-8】
- 4³ Leakakos T, Shank R: Hydrazine Genotoxicity in the neonatal rat. *Toxicology and applied pharmacology* 1994; 126: 295-300. 【追加関連論文Ⅱ-9】
- 4⁴ FizGerald BE, Shank RC: Methylation status of DNA cytosine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine sulfate. *Carcinogenesis* 1996; 17-12: 2703-9. 【追加関連論文Ⅱ-10】
- 4⁵ 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】
- 4⁶ Iguchi S, Goromaru T, Noda A, Matsuyama K, Sogabe K: Quantitative Determination of Hydrazines derived from Isoniazid in Man. *Chem Pharm Bull* 1977; 25: 2796-800. 【追加関連論文Ⅱ-3】
- 4⁷ Stott H, Peto J, Stephens R, Fox W: An Assessment of The Carcinogenicity of Isoniazid in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Tubercle* 1976; 57: 1-15. 【追加関連論文Ⅱ-4】
- 4⁸ Wald N, Boreham J, Doll R, Bonsall J: Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Br J Industrial Medicine* 1984; 41: 31-4. 【追加関連論文Ⅱ-11】
- 4⁹ 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】
- 5⁰ 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】
- 5¹ 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】
- 5² 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】

-
- 5³ 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】
- 5⁴ 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】
- 5⁵ 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】
- 5⁶ 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】
- 5⁷ 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】
- 5⁸ 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】
- 5⁹ 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】
- 6⁰ 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】
- 6¹ 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】