

(案)

添加物評価書

ポリビニルピロリドン

2006年12月

食品安全委員会 添加物専門調査会

目次

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.....	54
(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).....	12
6. 海外における使用量.....	13
7. 一日摂取量の推計等.....	14
8. 国際機関等における評価.....	14
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)における評価.....	14
(2) 米国 FDA における評価.....	15
(3) EU における評価.....	15
(4) 国際がん研究機関(IARC)における評価.....	15
(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.....	16
・ 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) ヒドラジン.....	22
ビニルピロリドン(NVP).....	23

1 審議の経緯

2
3 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
4 影響評価について要請、関係書類の接受
5 平成17年6月23日 第100回食品安全委員会(要請事項説明)
6 平成18年10月13日 第37回添加物専門調査会
7 平成18年11月28日 第38回添加物専門調査会
8 平成18年12月19日 第39回添加物専門調査会

9
10 食品安全委員会委員

11
12 平成18年6月30日まで

13 委員長 寺田 雅昭
14 委員長代理 寺尾 允男
15 小泉 直子
16 坂本 元子
17 中村 靖彦
18 本間 清一
19 見上 彪

20
21 平成18年7月1日から

22 委員長 寺田 雅昭
23 委員長代理 見上 彪
24 小泉 直子
25 長尾 拓
26 野村 一正
27 畑江 敬子
28 本間 清一

29
30 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

31
32 座長 福島 昭治
33 座長代理 山添 康
34 石塚 真由美
35 井上 和秀
36 今井田 克己
37 江馬 眞
38 大野 泰雄
39 久保田 紀久枝
40 中島 恵美
41 西川 秋佳
42 林 眞
43 三森 国敏
44 吉池 信男

ポリビニルピロリドン(PVP)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

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(平均分子量約 40,000 あるいは分子量約 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。なお、成分規格として、PVP 中の濃度をヒドラジン 1 mg/kg 以下、1-ビニル-2-ピロリドン 0.001% 以下とする規格が提案されている。

4 . 名称等

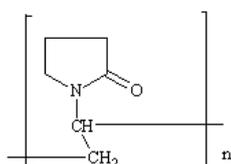
名 称 : ポリビニルピロリドン(別名 ポビドン)

英 名 : Polyvinylpyrrolidone (Povidone)

化学式 : $(C_6H_9NO)_n$

CAS 番号 : 9003-39-8

構造式 :



1 性状等： 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
2 量品と、平均分子量約 360,000 の高分子量品がある。

3 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
4 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
5 化炭素、炭化水素類にはほとんど溶けない。

6 7 5 . 安全性

8 (1) 体内動態

9 吸収及び排泄

10 ウサギの小腸を用いて透過性を測定した研究では、消化管腔から血流によって
11 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
12 すると仮定した場合の尿素の 0.39% であった。すなわち、尿素が完全に消化管か
13 ら吸収されるとすれば、この PVP の吸収は 0.39% である^{10), 17)}。

14 PVP (平均分子量 40,000) の溶液 (7% : 1,400 mg) をウサギの小腸に灌流して、
15 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)
16 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<sup>10),
17 18), 37)</sup>。

18 ラット (5 匹) に 3.5% ¹⁴C-標識 Polyvinylpyrrolidone (¹⁴C-PVP) (K-30) 溶液を 6
19 ~ 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
20 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
21 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
22 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
23 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)
24 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
25 ど、放射能の収支研究としては多くの問題があると指摘されている³⁷⁾。

26 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)
27 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
28 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
29 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
30 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。
31 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
32 かった³⁷⁾。

33 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
34 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
35 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
36 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
37 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)
38 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

1 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
2 果、¹⁴C-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。
3 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
4 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 ¹⁴C-NVP(N-
5 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
6 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
7 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⁾。

8 転移性大腸癌患者 10 名について消化管の透過性変化を調べた研究で、¹⁴C-PVP
9 (分子量 20,000 ~ 50,000 dalton) を空腹時の患者に経口投与したところ、投与後 4
10 ~ 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、
11 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
12 きなかった。尿中への ¹⁴C-PVP 排泄量は投与量の 0.013 ~ 0.04% (平均 0.03%) で
13 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⁾。

14 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
15 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
16 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。

17 分布

18 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
19 究は静脈内または腹腔内投与によって行われている。

20 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、
21 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
22 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)}。
23 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
24 告もある¹⁰⁾。この PVP の細網内皮系への貯留は、PVP がマクロファージに取り
25 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
26 び胎盤関門を通過しないと報告されている^{10), 21)}。

27 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、
28 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
29 使用され、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
30 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
31 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
32 ものでは総用量が 500 g/ヒトで軽度の蓄積がみられた³⁸⁾。

33 代謝

34 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
35 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⁾。

1 排泄

2 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
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
4 以下の PVP は腎臓を介して排泄される³⁵⁾。

5 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
6 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
7 られている¹⁰⁾。

9 (2) 毒性

10 急性毒性

11 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
12 と報告されている^{10), 39), 40)}。

13 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
14 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
15 ^{10), 39), 40)}。

16 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
17 g/kg 体重とされている^{10), 39), 40)}。

18 反復投与毒性

19 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、
20 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
21 組織学的変化は認められなかった^{10), 39), 40)}。

22 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% ;
23 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
24 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
25 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)}。

26 Wistar ラット (各群雌雄各 25 匹) に PVP (平均分子量 360,000 : 0、2、5、10% ;
27 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
28 性や組織学的変化は認められ~~なかった~~、~~特殊染色においても PVP は検出されな~~
29 ~~かった~~^{39), 40)}。

30 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% ;
31 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
32 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
33

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

1 は観察されなかった^{39), 40)}。

2 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/
3 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
4 の組織学的検査でもPVPの蓄積は認められなかった^{19), 40)}。

5 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
6 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。
7 ~~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~~
8 ~~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、~~
9 ~~評価には注意が必要であると報告されている~~^{10), 39), 40)}。

10 Wistar ラット(各群雌雄各50匹)にPVP(平均分子量37,900:0、1、10%;0、
11 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
12 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
13 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
14 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、
15 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
16 る。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は観察されなかつ
17 た^{39), 40)}。

18 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、
19 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
20 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
21 影響は認められなかった^{10), 39), 40)}。

22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 PVPの蓄積は認められなかった^{39), 40)}。

29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 査において異常は観察されず、~~毒性は認められ~~なかった^{10), 20), 39), 40)}。

35 発がん性

37 Wistar ラット(各群雌雄各50匹)にPVP(平均分子量37,900:0、1、10%;0、
38 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:

1 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
2 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
3 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
4 項参照)

5 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、
6 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、毒性所見を
7 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
8 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)

9 ~~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
10 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
11 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
12 投与した試験では、すべての動物の主要臓器について組織学的に検索したが、発
13 がん性を示す所見は認められていない^{10), 20), 39), 40)}。また 1 年間混餌投与した 2 つ
14 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
15 照)~~

16 ~~——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、
17 1 例に自然発生子宮癌が認められた³⁹⁾。~~

18 ~~——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
19 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
20 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
21 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
22 たとの疑いがある³⁹⁾。~~

24 以上より、PVP には発がん性は認められなかった。

26 生殖発生毒性

27 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
28 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
29 母動物及び胎児への影響を調べたところ、投与に起因した明らかな毒性影響は認
30 められず、胎児において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
31 られる明らかな影響は認められなかった^{10), 39), 40)}。

32 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
33 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
34 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
35 れなかった^{10), 39), 40)}。

36 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 :
37 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
38 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

1 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
2 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
3 や痙攣が認められたが、吸収胚数には投与による影響は認められなかった。また、
4 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
5 かった^{39), 40)}。

6 ~~——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~~
7 ~~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~~
8 ~~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^{40), 39), 40),}~~
9 ~~47)。~~

11 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
12 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
13 れている。

15 遺伝毒性

16 細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた PVP
17 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、
18 陰性であった⁴⁸⁾。

19 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~~
20 ~~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
21 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
22 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トラン~~
23 ~~スフォーメーション能に影響を及ぼさなかった⁴⁶⁾。~~

24 ~~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~~
25 ~~mg/kg 体重) を雄マウスに 1 回腹腔内投与注射し、受胎率、平均着床数、生存率~~
26 ~~等を算出し哺乳動物の生殖細胞に対する影響を観察した結果、投与の影響は認め~~
27 ~~られなかったを全く認めなかったと報告している¹⁰⁾。~~

29 一般薬理

30 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
31 の腹腔内投与について以下の報告がある。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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

1 化によって適切に説明された。なお、PVP がリポタンパクリパーゼを遊離するか
2 又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
3 事実は示されていない。したがって、この脂質低下作用は PVP の浸透圧が関係し
4 ていると考えられている¹⁶⁾。

6 ヒトにおける知見

7 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
8 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
9 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
10 なりうるということを強調している^{b)}。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 キシーと診断された^{c)}。

17 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、
18 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⁾。

19 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 ポ
20 ビドンヨードの膾塗布で消毒した後にアナフィラキシーが現れた。この女性に対
21 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
22 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
23 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。PVP の刺
24 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
25 た。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
26 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
27 り成立したものと推測した。 ←女性に対し PVP を含んでいる製品の使用を避ける
28 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)}。

29 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
30 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⁾。

32 (3) PVP 夾雑物に関する安全性

33 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
34 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
35 略以下の報告がある。

37 ヒドラジン

38 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

1 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
2 日本薬局方¹⁾では 1 mg/kg 以下と規格が定められている。

3 ア．急性毒性

4 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）
5 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
6 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
7 体重とされている⁵¹⁾。

8 イ．反復投与毒性 / 発がん性

9 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 10、50 ppm)を 2 年間投与した結果、50 ppm 投与群で著しい体重増加抑制や生
11 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
12 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
13 は雄より雌の方が大きかった。腫瘍発生率の増加は認められなかった^{45)、56)}。

14 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、
15 170、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
16 した結果、肝細胞癌が 340 ppm 投与群で 34 匹中 4 例(12%)、510 ppm 投与群
17 で 34 匹中 11 例(32%)認められた^{45)、55)}。

18 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、
19 2、10、50 ppm)を一生涯(24 ヶ月間)投与し自然死するまで観察した結果、
20 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
21 体重増加抑制が認められ、雌雄あわせて 11.5%に肝細胞性腫瘍腺腫が観察され、
22 投与による群において肝細胞性腫瘍の発生増加が認められた^{45)、54)}。

23 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
24 時間、週 1 日で 10 週間吸入暴露 24-30 週間後において、750 ppm 投与群で腺腫
25 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
26 1 例)及び扁平上皮の過形成(雄 4 例、雌 1 例)が認められた⁴⁵⁾。

27 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
28 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
29 かった⁴⁵⁾。

30 International Program on Chemical Safety (IPCS)は、様々な系統を用いたマウス
31 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
32 と、ラットについても肺腫瘍ならびに肺癌の発生が増加したことから、ヒドラ
33 ジンは実験動物に対し発がん性を有すると判断している⁵¹⁾。

34 ウ．生殖発生毒性

35 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
36 重/日)を雄には交配前 14 日から計 48 日間、雌には交配前 14 日から、交配、
37 妊娠中を通じて分娩後 3 日までの計 40～52 日間強制経口投与した。その結果、
38 反復投与毒性については、18 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡(2 例)、体重増

1 加抑制及び摂餌量の低下が認められた。6 mg/kg 体重/日以上の投与群で流涎、
2 18 mg/kg 体重/日投与群の雌で流涙が認められた。18 mg/kg 体重/日投与群の雄
3 で肝臓及び腎臓、6 mg/kg 体重/日の雌で腎臓及び脾臓重量が高値を示した。6
4 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄及び 18 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の淡色及び
5 脂肪化並びに脾臓の色素沈着（中程度）がみられた。また、18 mg/kg 体重/日投
6 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
7 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
8 された。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
9 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
10 かった。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。以
11 上のことから、本試験における NOEL は、親動物の一般毒性に対して 2 mg/kg
12 体重/日、生殖発生毒性に対して 2 mg/kg 体重/日と考えられた。）^{追4)}

13 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、
14 0.002、0.018、0.82 ppm；0、0.00016、0.0014、0.016 mg/kg 体重/日）を6ヶ月
15 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
16 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、
17 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
18 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
19 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⁾。

20 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
21 娠 12 日に経口投与し、口蓋裂の発生をみる試験では、口蓋裂は観察されな
22 かった⁵¹⁾。

23 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
24 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
25 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
26 度の胚致死作用が観察された。しかし、得られた 315 匹の胎児において発生異
27 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⁾。

28 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）
29 を妊娠 11～20 日の間皮下投与し、帝王切開または自然分娩させて母児動物を
30 検索した。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
31 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。
32 投与群の胎児は体重が低値を示し、浮腫が散見されたが、奇形は観察されな
33 かった⁵¹⁾。

34 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）
35 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
36 で母動物の体重増加抑制や、吸収胚数の増加が用量相関的に有意に観察された。
37 なお、異常を伴った胎児や母体の増加は何れの投与群においても認められな
38 かった⁵¹⁾。

1 エ．遺伝毒性

2 IPCS は、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
3 *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いるこ
4 とからおり、ヒドラジンの遺伝毒性は陽性と判断し されている ⁵¹⁾。

5 ~~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~~
6 ~~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⁾。

8 N-ビニル-2-ピロリドン(NVP)

9 PVPはNVPの重合体で、モノマーとしてのNVPが微量残存しており、PVPを
10 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
11 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。

12 ア．急性毒性

13 マウス(各群雌雄各10匹)へのNVP溶液(420、630、940、1,400 mg/kg体
14 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
15 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
16 によるLD₅₀値は834~1,314 mg/kg体重であった⁴³⁾。

17 イ．反復投与毒性

18 Wistarラット(各群雌雄各10匹)にNVP(0、5、12、30、75 ppm; 0、0.5、
19 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、
20 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
21 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
22 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
23 変化は観察されなかった^{25)、43)}。

24 Wistarラット(各群雌雄各5匹)にNVP水溶液(0、40、60、100 mg/kg体
25 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
26 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。
27 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。
28 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
29 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
30 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、
31 100 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)}。

32 ウ．発がん性

33 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、
34 経口投与以外の試験について以下のような報告がある。

35 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
36 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
37 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
38 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)}。

以上の結果から、本調査会としては、NVP のメカニズムに関して考察することは困難である。

エ．生殖発生毒性

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。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。

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 時間全身暴露した後、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 20 ppm 投与群において体重増加抑制が認められた。胎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。しかし、20 ppm 投与群において胎児体重の減少が観察された^{34),43)}。以上より、本試験における NOAEL は母動物に対して 1 ppm、胎児に対して 5 ppm と報告されている。

その他なお、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、雌雄とも生殖器系の病理組織学的検査では異常は観察されていないおらず、繁殖性に有害な影響を与える証拠は見出されなかった。

オ．遺伝毒性

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)}。

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、S9mix の有無にかかわらず陰性であり、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験も陰性と報告されている。しかし、不十分な試験報告であるが、ヒトリンパ球で姉妹染色分体交換頻度の僅かな増加が認められたとされている^{14),34),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 には生体にとって問題となる遺伝毒性子異常惹起能はないものと考えられる。

6．海外における使用量

1 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)
2 は、1987年に413 kgと報告³²⁾されている。これは、人口を2億4,000万人として
3 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。

4 5 7. 一日摂取量の推計等

6 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
7 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
8 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
9 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。

10 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
11 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
12 約4%とし⁴¹⁾、すべ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
13 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
14 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
15 mg/日($500^2 \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04$)~~240 mg/日~~と推定される。この値はJECFAが定めた
16 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
17 許容量2,500 mg/ヒト/日の約9.6%に相当する。

18 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
19 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($1,000^2 \times 2 \times 3 \times 2$
20 $\times 0.04$)~~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
21 当する。

22 23 8. 国際機関等における評価

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

25 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
26 のconditional ADI(条件付ADI)を設定したが、第17回(1973年)の会合にお
27 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
28 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)
29 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)
30 を復活させた⁸⁾。

31 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、
32 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~
33 25 mg/kg 体重/日に変更した⁶⁾。第29回(1985年)会合においてPVPを反復投与
34 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
35 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

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)

1 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
2 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誘発がなかったことから、
3 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
4 され、暫定 ADI 0～25 mg/kg 体重/日を維持するとされた⁵⁾。

5 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
6 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
7 ADI が設定された⁴⁾。

8 なお、NVP の濃度規格を 1% 以下としている³⁾。

9 10 (2) 米国 FDA における評価

11 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
12 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
13 しろと判断している¹¹⁾。

14 15 (3) EU における評価

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 あると結論した^{14), 34)}。

23 24 (4) 国際がん研究機関 (IARC) における評価

25 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、
26 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
27 がん性は Group 3 (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。
28 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
29 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
30 いては分類できない) としている³⁵⁾。

31 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
32 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
33 が疑われる) に位置づけられている⁴⁵⁾。

34 35 (5) 環境保健クライテリア (EHC) における評価

36 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、
37 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
38 発がん性物質である可能性があると評価している⁵¹⁾。

1
2 (6) 日本における評価

3 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
4 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
5 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。
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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)}。

11
12
13 【引用文献】

- 14 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
15 方解説書 ．(2001): D-1062-D-1068.
- 16 2) Institute of Medicine of the National Academies. Polyvinylpyrrolidone. *Food*
17 *Chemical Codex Fifth Edition*. (2004).
- 18 3) Compendium of polyvinylpyrrolidone. Prepared at the 30th JECFA (1986), published in
19 FNP37 (1986) and in FNO52 (1992).
20 http://www.grokfood.com/jecfa/additive_0323.htm.
- 21 4) Thirtieth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants.
22 WHO Technical Report Series 751. (1987).
- 23 5) Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and
24 contaminants. WHO Technical Report Series 733. (1986).
- 25 6) Twenty-seventh Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and
26 contaminants. WHO Technical Report Series 696. (1983).
- 27 7) Twenty-fourth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO
28 Technical Report Series 653. (1980).
- 29 8) Twenty-fifth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO
30 Technical Report Series 669. (1981).
- 31 9) Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives
32 with a review of general principles and of specifications. WHO Technical Report
33 Series 539, FAO Nutrition Meeting Report Series 53. (1973).
- 34 10) JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additive
35 series 15. (1980)
- 36 11) Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, § 173.55 Polyvinylpyrrolidone. 21
37 CFR Ch I. (4-1-04 Edition).
- 38 12) Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, Part 73-Listing of Color Additive

- 1 Exempt from Certification, Subpart A - Foods. 21 CFR Ch I. (4-1-04 Edition).
- 2 13) Food and Drug Administration, HHS. Subpart C-Coating, Film and Related Substance,
3 § 172.210 Coating on Fresh Citrus Fruits. 21 CFR Ch.1. (4-1-04 Edition).
- 4 14) EC Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on
5 the Safety of N-vinyl-2-pyrrolidone residues in polyvinylpyrrolidone and
6 polyvinylpolypyrrolidone (insoluble polyvinyl pyrrolidone) when used as food
7 additives. (2002).
- 8 15) Office for Official Publications of the EC. European parliament and council directive
9 No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners
10 (抜粹) .CONSLEG: 1995L0002 - 24/02/2001: 1-7, 30-44.
- 11 16) Allen JC, Baxter JH, Goodman HC. Effects of dextran, polyvinylpyrrolidone and
12 gamma globulin on the hyperlipidemia of experimental nephrosis. *The Journal of*
13 *clinical investigation*. (1961) 40: 499-508.
- 14 17) Loehry CA, Axon ATR, Hilton PJ, Hider RC, Creamer B. Permeability of the small
15 intestine to substances of different molecular weight. *Gut*. (1970) 11: 466-470.
- 16 18) Haranaka R. Intestinal absorption of polyvinylpyrrolidone. *Nihon Univ.J.Med.* (1971)
17 13: 129-146.
- 18 19) Angervall L, Berntsson S. Oral toxicity of polyvinyl pyrrolidone products of low
19 average molecular weight. *J.Inst.Brewing*. (1961) 67: 335-336.
- 20 20) Burnette LW. A review of the physiological properties of polyvinylpyrrolidone.
21 *Proceedings of the Scientific Section of the Toilet Goods Association*. (1962) 38: 1-4.
- 22 21) Ravin HA, Seligman AM, Fine J. Polyvinyl pyrrolidone as a plasma expander studies
23 on its excretion, distribution and metabolism. *The New England Journal of Medicine*.
24 (1952) 24: 921-929.
- 25 22) Heinrich HC, Gabbe EE, Nass WP, Becker K. Untersuchungen zum
26 stoffwechselverhalten von ¹³¹J-polyvinylpyrrolidone im menschlichen korper.
27 *Klin.Wschr*. (1966) 44: 488-493.
- 28 23) Pratten MK, Lloyd JB. Effects of temperature, metabolic inhibitors and some other
29 factors on fluid-phase and adsorptive pinocytosis by rat peritoneal macrophages. *The*
30 *Biochemical journal*. (1979) 180: 567-571.
- 31 24) Wessel W, Schoog M, WinklerE. Polyvinylpyrrolidone (PVP), its diagnostic,
32 therapeutic and technical application and consequences thereof.
33 *Arzneimittel-Forschung. (Drug Res.)* (1971) 21: 1468-1482.
- 34 25) Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Kuttler K, Roe FJC.
35 Subchronic inhalation and oral toxicity of N-vinylpyrrolidone-2. Studies in rodents.
36 *Food and chemical toxicology*. (1997) 35: 1061-1074.
- 37 26) Knaap AGA, Voogd CE, Kramers PGN. Mutagenicity of vinyl compounds. *Mutation*
38 *Research*. (1985) 147: 303.

- 1 27) Simmon VF, Baden JM. Mutagenic activity of vinyl compounds and derived epoxides.
2 *Mutation Research*. (1980) 78: 227-231.
- 3 28) Hueper WC. Experimental carcinogenic studies in macromolecular chemicals. I.
4 Neoplastic reactions in rats and mice after parenteral introduction of polyvinyl
5 pyrrolidones. *Cancer*. (1957) 10: 8-18.
- 6 29) Hueper WC. Carcinogenic studies on water-soluble and insoluble macromolecules.
7 *A.M.A. archives of pathology*. (1959) 67: 589-617.
- 8 30) Hueper WC. Bioassay on polyvinylpyrrolidones with limited molecular weight range.
9 *Journal of the National Cancer Institute*. (1961) 26: 229-237.
- 10 31) 内山貞夫, 近藤龍雄, 内山充. ビール中の Polyvinylpyrrolidone の分析法. *食衛*
11 *誌*. (1979) 20: 462-466.
- 12 32) Food and Drug Administration. Poundage and technical effects update of substances
13 Added to food. NTIS, PB91-127266. (1987): 484.
- 14 33) Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the European
15 Union.
16 (http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf)
- 17 34) European Commission. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the
18 Environment (CSTEE). Opinion on the Results of the Risk Assessment of:
19 1-vinyl-2-Pyrrolidone. CAS No.:88-12-0, EINECS No.:201-800-4 Report Version
20 (Human Health) Sep.2001.
- 21 35) International Agency for Research on Cancer (IARC). N-Vinyl-2-Pyrrolidone and
22 Polyvinyl Pyrrolidone. *IARC Monographs*. (1999) 71: 1181-1187.
- 23 36) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the
24 kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers.
25 (1990): 1-5.
- 26 37) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the
27 kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers.
28 (1990): 29-54.
- 29 38) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the
30 kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers.
31 (1990): 85-103.
- 32 39) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the
33 kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers.
34 (1990): 121-145.
- 35 40) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the
36 kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers.
37 (1990): 180-202.
- 38 41) Badische Anilin & Soda Fabrik (BASF). コリドン (医薬用ポリビニルピロリド

- 1 ン). BASF 武田ビタミン株式会社 Technical Information. (2004).
- 2 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
3 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)
- 4 43) European Chemicals Bureau. European Union Risk Assessment Report.
5 1-vinyl-2-pyrrolidone. Final Report. (2003).
- 6 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*.
7 (1998).
- 8 45) International Agency for Research on Cancer (IARC). Hydrazine. *IARC Monographs*.
9 (1999) 71: 991-1013.
- 10 46) Kessler FK, Laskin DL, Borzelleca JF, Carchman RA. Assessment of
11 somatogenotoxicity of povidone-iodine using two in vitro assays. *Journal of*
12 *Environmental Pathology and Toxicology*. (1980) 4-2,3: 327-335.
- 13 47) Claissenn U, Breuer HW. The teratogenic effects in rabbits of doxycycline, dissolved
14 in polyvinylpyrrolidone, injected into the yolk sac. *Teratology*. (1975) 12: 297-302.
- 15 48) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella
16 Mutagenicity Tests: .Results From the Testing of 255 Chemicals. (抜粋)
17 *Environmental Mutagenesis*. (1987) 9: 1-2, 12-19, 92-93.
- 18 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.
19 (1993): 769.
- 20 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.
- 21 51) UNEP/ILO/WHO. Hydrazine. IPCS Environmental Health Criteria 68. (1987).
- 22 52) BASF AG. Stability Tests of Kolidon 30. (1984).
- 23 53) BASF 社内資料. Stability Tests of Kolidon 90F. (2003).
- 24 54) Steinhoff D, Mohr U. The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Experimental*
25 *pathology*. (1988) 33: 133-143.
- 26 55) Bosan WS, Shank RC, MacEwen JD, Gaworski CL, Newberne PM. Methylation of
27 DNA guanine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine
28 or dimethylnitrosamine. *Carcinogenesis*. (1987) 8: 439-444.
- 29 56) Steinhoff D, Mohr U, Schmidt WM. On the question of the carcinogenic action of
30 hydrazine--evaluation on the basis of new experimental results. *Experimental*
31 *pathology*. (1990) 39: 1-9.
- 32 57) Food and Drug Administration, HHS. Part 182 –Substances Generally Recognized as
33 Safe, Subpart A –General Provisions, § 182.1 Substances that are generally
34 recognized as safe. 21 CFR Ch.I. (4-1-04 Edition).
- 35 58) Tenth Report of the JECFA. Specifications for the identity and purity of food
36 additives and their toxicological evaluation: some emulsifiers and stabilizers and
37 certain other substances. WHO Technical Report Series 373. (1967).
- 38 59) Klimisch HJ, Deckardt K, Gemhardt C, Hildebrand B, Kuttler K, Roe FJC. Long-term

- 1 inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 vapours. Studies in rats. *Food and*
2 *Chemical Toxicology*. (1997) 35: 1041-1060.
- 3 a) Adachi A, Fukunaga A, Hayashi K, Kunisada M, Horikawa T. Anaphylaxis to
4 polyvinylpyrrolidone after vaginal application of povidone-iodine. *Contact Dermatitis*.
5 (2003) 48: 133-136.
- 6 b) Rönnau AC, Mulferink M, Gleichmann E, Unver E, Ruzicka T, Krutmann J, Grewe M.
7 Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in an analgesic preparation. *The British journal of*
8 *dermatology*. (2000) 143: 1055-1058.
- 9 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
10 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
11 日本小児アレルギー学会. (2005).
- 12 追 1) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food.
13 World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation
14 with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva,
15 Environmental Health Criteria 70 (1987).
- 16 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
17 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
18 号)
- 19 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
20 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)
21 第 8 回食品安全委員会配布資料 3
- 22 追 4) 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
23 生殖毒性試験. Hydrazine monohydrate ヒドラジーン水和物. Toxicity Testing
24 Reports of Environmental Chemicals. (2003) 10: 446-458.

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 ~		LD ₅₀ =40 g/kg	39
					30,000			40
モルモット	単回	経口		40,000		LD ₅₀ =100 g/kg	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。	19
		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。	39
		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。	39
		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。	40
	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)	毒性学的影響はみられない。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。	39
		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ずない。 発がん性を示す所見も認められなかった。 <u>また、1年間混餌投与した2つの試験についても発がん性を示す所見は認められなかった。</u>	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:0, 5, 10% (0, 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。	

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
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
遺伝毒性	<i>In vitro</i>	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
	<i>In vivo</i>	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。	10
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
アレルギー的知見	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腫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 静注 腹腔内 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 モルモット：LD ₅₀ = 26 mg/kg 体重 ウサギ：LD ₅₀ = 35 mg/kg 体重	51
	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 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
反復投与毒性 / 発がん性	ハムスター	2年間	飲水	各群 31 ~ 34 匹	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)	340、510 ppm 投与群：肝細胞癌が、それぞれ 34 匹中 4 例 (12%)、34 匹中 11 例 (32%) で認められた。	45 55
	ラット	一生涯 (24 ヶ月間)	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% に肝細胞性腫瘍腺腫が観察され、投与による発生増加が認められた。	45 54
	ラット	10 週間投与 (24-30 週間後)	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。	45
	ヒト (ヒドラジン製造従事者)	発がん性コホート研究 (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
	マウス、ラット				ヒドラジン		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ならびに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対し発がん性を有すると判断している	51
生殖発生毒性	ラット	雄：交配前 14 日から計 48 日間 雌：交配前 14 日から計 40 ~ 52 日間	強制経口	雌雄各 6 匹	ヒドラジン水和物	0、2、6、18 mg/kg 体重/日	《一般毒性》 6 mg/kg 体重/日：腎臓及び脾臓重量の高値 (雌) 18 mg/kg 体重/日：死亡 (雄 2 例)、体重増加抑制、摂餌量低下、肝臓及び腎臓重量の高値 (雄)、流涙 (雌)、肝臓の淡色及び脂肪化、脾臓の色素沈着 (中程度)、心臓に対する影響 (雄) 6 mg/kg 体重/日以上：流涎、肝臓の淡色及び脂肪化並びに脾臓の色素沈着 (中程度) (雄) 《生殖発生毒性》 18 mg/kg 体重/日：交尾後、胚・胎児に対する致死作用 (雌) 6 mg/kg 体重/日：哺育 4 日の体重及び新生児の 4 日の生存率が低値傾向を示した。 【NOEL：2 mg/kg 体重/日 (親動物の一般毒性に対して 2 mg/kg 体重/日、生殖毒性に対して 6 mg/kg 体重/日、雄 18 mg/kg 体重/日、児動物の発生・発育に対して 2 mg/kg 体重/日)】	

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
		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、着床前及び着床後胚死亡が多く観察された。 0.018, 0.82 ppm 投与群:精上皮の変性が観察された。	51
	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	腸刷子緑酵素の発生に影響がみられた。	
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、S9mix 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、遺伝毒性は陽性と判断している。	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: -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
		遺伝子突然変異試験 (+/- S9mix)		L5178Y	NVP		S9mix の有無にかかわらず、陰性。	43

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
		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>m 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	