

(案)

## 添加物評価書

# ポリビニルピロリドン

2007年1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.....	5
(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.....	7
一般薬理.....	8
ヒトにおける知見.....	8
(3) PVP 夾雑物に関する安全性.....	9
ヒドラジン.....	9
N-ビニル-2-ピロリドン(NVP).....	11
6. 海外における使用量.....	12
7. 一日摂取量の推計等.....	12
8. 国際機関等における評価.....	13
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)における評価.....	13
(2) 米国 FDA における評価.....	14
(3) EU における評価.....	14
(4) 国際がん研究機関(IARC)における評価.....	14
(5) 環境保健クライテリア(EHC)における評価.....	14
(6) 日本における評価.....	14
・ 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 平成19年1月26日 第40回添加物専門調査会

10  
11 食品安全委員会委員

12  
13 平成18年6月30日まで 平成18年12月20日まで  
委員長 寺田 雅昭 委員長 寺田 雅昭  
委員長代理 寺尾 允男 委員長代理 見上 彪  
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

14  
15 平成18年12月21日から

委員長 見上 彪  
小泉 直子  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
本間 清一

16  
17 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

18  
19 座長 福島 昭治  
20 座長代理 山添 康  
21 石塚 真由美  
22 井上 和秀  
23 今井田 克己  
24 江馬 眞  
25 大野 泰雄  
26 久保田 紀久枝  
27 中島 恵美  
28 西川 秋佳  
29 林 眞  
30 三森 国敏  
31 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<sup>11), 12), 13)</sup>。

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<sup>15)</sup>。

## 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

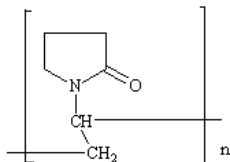
名 称 : ポリビニルピロリドン(別名 ポビドン)

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<sup>10), 17)</sup>。

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% <sup>14</sup>C-標識 Polyvinylpyrrolidone (<sup>14</sup>C-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 CO<sub>2</sub>  
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<sup>37)</sup>。

26 ラット (各群 5 匹) に <sup>14</sup>C-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<sup>37)</sup>。

33 更に、1 匹のラットに <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C 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、<sup>14</sup>C-PVP の 7.9% は分子量が 12,000 ~ 14,000 以下であることが明らかとなった。  
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 <sup>14</sup>C-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<sup>37)</sup>。

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、<sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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<sup>37)</sup>。

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<sup>10), 21)</sup>。  
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<sup>10)</sup>。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<sup>10), 23)</sup>。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<sup>10), 21)</sup>。

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<sup>35)</sup>。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<sup>38)</sup>。

#### 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<sup>35)</sup>。

## 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<sup>35)</sup>。

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<sup>10)</sup>。

## 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 LD<sub>50</sub> 値は、40 g/kg 体重  
12 と報告されている<sup>10), 39), 40)</sup>。

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 LD<sub>50</sub> 値は、40 g/kg 体重あるいは 100 g/kg 体重とされている  
15 <sup>10), 39), 40)</sup>。

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 LD<sub>50</sub> 値は、100  
17 g/kg 体重とされている<sup>10), 39), 40)</sup>。

### 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<sup>1)</sup>) 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<sup>10), 39), 40)</sup>。

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<sup>1)</sup>、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<sup>10), 39), 40)</sup>。

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<sup>1)</sup>) 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<sup>39), 40)</sup>。

29 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% ;  
30 0、0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日<sup>1)</sup>) を 90 日間混餌投与した試験では、10% 投与群  
31 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  
32 は観察されなかった<sup>39), 40)</sup>。

<sup>1)</sup> JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>追 1)</sup>

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 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/  
2 日<sup>1</sup>）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  
3 の組織学的検査でも PVP の蓄積は認められなかった<sup>19), 40)</sup>。

4 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  
5 体重/日以上<sup>1</sup>）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  
6 <sup>10), 39), 40)</sup>。

7 Wistar ラット（各群雌雄各 50 匹）に PVP（平均分子量 37,900：0、1、10%；0、  
8 0.5、5 g/kg 体重/日<sup>1</sup>）を 2 年間混餌投与した試験では、10%投与群で水様便が観  
9 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  
10 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  
11 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、  
12 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  
13 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  
14 た<sup>39), 40)</sup>。

15 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、  
16 5 g/kg 体重/日<sup>1</sup>、セルロース 5%）を 2 年間混餌投与した試験では、体重、摂餌  
17 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  
18 影響は認められなかった<sup>10), 39), 40)</sup>。

19 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  
20 群：セルロース 5%；2.5 g/kg 体重/日<sup>1</sup>、投与群：1、2.5、5%；0.5、1.25、2.5 g/kg  
21 体重/日<sup>1</sup>）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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 PVP の蓄積は認められなかった<sup>39), 40)</sup>。

26 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  
27 合物（0、10%PVP(2.5 g/kg 体重/日<sup>1</sup>)、5%PVP(1.25 g/kg 体重/日<sup>1</sup>)+5%セルロー  
28 ス、2%PVP(0.5 g/kg 体重/日<sup>1</sup>)+8%セルロース、10%セルロース）を 2 年間混餌  
29 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  
30 に観察された。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  
31 おいて異常は観察されず、毒性は認められなかった<sup>10), 20), 39), 40)</sup>。

### 32 発がん性

34 Wistar ラット（各群雌雄各 50 匹）に PVP（平均分子量 37,900：0、1、10%；0、  
35 0.5、5 g/kg 体重/日<sup>1</sup>）を 2 年間混餌投与した試験、および SD ラット（対照群：  
36 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  
37 与群：1、2.5、5%；0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日<sup>1</sup>）を 104 週間混餌投与した試験  
38 の成績では発がん性を示す知見は全く得られなかった<sup>39), 40)</sup>。（反復投与毒性の



1 項参照)

2 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、  
3 5 g/kg 体重/日<sup>1</sup>、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  
4 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  
5 びに悪性腫瘍の発生率の範囲内であった<sup>39), 40)</sup>。( 反復投与毒性の項参照 )

6  
7 以上より、PVP には発がん性は認められなかった。

#### 8 9 生殖発生毒性

10 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  
11 重/日<sup>1</sup>) 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  
12 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  
13 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  
14 られる明らかな影響は認められなかった<sup>10), 39), 40)</sup>。

15 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  
16 重/日<sup>1</sup>) 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  
17 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  
18 れなかった<sup>10), 39), 40)</sup>。

19 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 :  
20 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  
21 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  
22 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  
23 軽度な減少、12 匹中 8 匹で 2 回目の投与後にのみほぼ 3 分間の振せん、呼吸促進  
24 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、  
25 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  
26 かった<sup>39), 40)</sup>。

27  
28 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  
29 い<sup>10), 39)</sup>。

#### 30 31 遺伝毒性

32 細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた PVP  
33 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、  
34 陰性であった<sup>48)</sup>。

35 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、S9mix  
36 の有無にかかわらず、陰性であった<sup>46)</sup>。併せて Balb/c 3T3 細胞を用いて PVP のト  
37 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<sup>46)</sup>。

38 ~~優性致死突然変異の検索は~~—PVP (平均分子量 40,000 : 3,160 mg/kg 体重) を

1 雄マウスに1回腹腔内投与した優性致死試験の結果は陰性であった、投与の影響  
2 は認められなかった<sup>10)</sup>。

#### 3 4 一般薬理

5 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  
6 の腹腔内投与について以下の報告がある。

7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 ていると考えられている<sup>16)</sup>。

#### 18 19 ヒトにおける知見

20 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  
21 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  
22 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  
23 なりうるということを強調している<sup>b)</sup>。

24 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  
25 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  
26 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  
27 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  
28 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  
29 キシーと診断された<sup>c)</sup>。

30 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、  
31 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<sup>10)</sup>。

32 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  
33 ビドンヨードの腔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  
34 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  
35 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  
36 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  
37 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  
38 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

1 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  
2 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よ  
3 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<sup>a)</sup>。PVP を含んだ毛髪  
4 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  
5 の使用中止により消失したとの報告がある<sup>38)</sup>。

### 6 7 (3) PVP 夾雑物に関する安全性

8 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  
9 ルピロリドン(NVP)が混在すると記載されている<sup>3)</sup>。これらの毒性試験について概  
10 略以下の報告がある。

#### 11 12 ヒドラジン

13 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  
14 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、JECFA<sup>3)</sup>及び  
15 日本薬局方<sup>1)</sup>では 1 mg/kg 以下と規格が定められている。

#### 16 ア．急性毒性

17 ヒドラジンの単回投与による LD<sub>50</sub> 値は、マウス(経口、静注、腹腔内投与)  
18 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  
19 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  
20 体重とされている<sup>51)</sup>。

#### 21 イ．反復投与毒性/発がん性

22 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、  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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<sup>45), 56)</sup>。

27 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、  
28 170、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  
29 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  
30 で 34 匹中 11 例(32%)認められた<sup>45), 55)</sup>。

31 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、  
32 2、10、50 ppm)を一生(24 ヶ月間)投与し自然死するまで観察した結果、  
33 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  
34 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  
35 与による発生増加が認められた<sup>45), 54)</sup>。

36 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  
37 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  
38 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 1 例) 及び扁平上皮の過形成 (雄 4 例、雌 1 例) が認められた<sup>45)</sup>。

2 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  
3 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  
4 かった<sup>45)</sup>。

5 International Program on Chemical Safety (IPCS) は、様々な系統を用いたマウ  
6 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  
7 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  
8 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<sup>51)</sup>。

#### 9 ウ．生殖発生毒性

10 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  
11 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、  
12 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、  
13 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  
14 加抑制及び摂餌量の低下が認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎、  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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。) <sup>追<sup>4)</sup></sup>

26 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、  
27 0.002、0.018、0.82 ppm ; 0、0.00016、0.0014、0.016 mg/kg 体重/日) を 6 ヶ月  
28 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  
29 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、  
30 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  
31 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  
32 かった。0.018、0.82 ppm 投与群で精上皮の変性が観察された<sup>51)</sup>。

33 ハムスター (各群雌 24 匹) にヒドラジン一水和物 (0、170 mg/kg 体重) を妊  
34 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  
35 かった<sup>51)</sup>。

#### 36 エ．遺伝毒性

37 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  
38 *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

1           とから、ヒドラジンの遺伝毒性は陽性と判断している<sup>51)</sup>。

2  
3           N-ビニル-2-ピロリドン(NVP)

4           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  
5 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  
6 て JECFA では 1% 以下<sup>3)</sup>、日本薬局方では 0.001% 以下<sup>1)</sup>と規格が定められている。

7           ア．急性毒性

8           マウス（各群雌雄各 10 匹）への NVP 溶液（420、630、940、1,400 mg/kg 体  
9 重）の単回強制経口投与による LD<sub>50</sub> 値は 940 mg/kg 体重、ラット（各群雌雄各  
10 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  
11 による LD<sub>50</sub> 値は 834 ~ 1,314 mg/kg 体重であった<sup>43)</sup>。

12           イ．反復投与毒性

13           Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）に NVP（0、5、12、30、75 ppm；0、0.5、  
14 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、  
15 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  
16 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  
17 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  
18 変化は観察されなかった<sup>25), 43)</sup>。

19           Wistar ラット（各群雌雄各 5 匹）に NVP 水溶液（0、40、60、100 mg/kg 体  
20 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  
21 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。  
22 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。  
23 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  
24 ジネートでは 40 mg/kg 体重/日以上投与群で  $\gamma$ -GTP 増加がみられた。40 mg/kg  
25 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、  
26 100 mg/kg 体重/日投与群で肝臓に変異細胞巣が観察された<sup>25), 43)</sup>。

27           ウ．発がん性

28           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、  
29 経口投与以外の試験について以下のような報告がある。

30           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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 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  
35 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  
36 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、  
37 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  
38 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

1 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  
2 カニズムに関しては未解明であることを指摘している<sup>35),43), 59)</sup>。

3 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  
4 とは困難である。

#### 5 エ．生殖発生毒性

6 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。  
7 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。

8 Wistar ラット（各群雌 25 匹）に NVP（0、1、5、20 ppm）を妊娠 6～19 日の  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 て胎児体重の減少が観察された<sup>34), 43)</sup>。以上より、本試験における NOAEL は母  
15 動物に対して 1 ppm、胎児に対して 5 ppm と報告されている。

16 その他、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  
17 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。

#### 18 オ．遺伝毒性

19 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  
20 S9mix の有無にかかわらず陰性と報告されている<sup>26), 27), 43)</sup>。

21 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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 認められたとされている<sup>14), 34), 43)</sup>。

26 *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  
27 用いた小核試験ともに陰性と報告されている<sup>14), 34), 43)</sup>。

28 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  
29 はないものと考えられる。

#### 30 31 6．海外における使用量

32 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）  
33 は、1987 年に 413 kg と報告<sup>32)</sup> されている。これは、人口を 2 億 4,000 万人として  
34 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。

#### 35 36 7．一日摂取量の推計等

37 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  
38 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

1 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  
2 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。

3 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  
4 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  
5 約4%とし<sup>4)</sup>、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  
6 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  
7 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  
8 mg/日(500<sup>2</sup>×2×3×2×0.04)と推定される。この値はJECFAが定めたADI:50  
9 mg/kg体重に、日本人の平均体重50kgを掛け合わせて算出した一日摂取許容量  
10 2,500mg/ヒト/日の約9.6%に相当する。

11 また、仮に素材が異なるサプリメント3種類をすべてチュアブル錠で摂取した場  
12 合のPVPの一日摂取量は480mg/日(1,000<sup>2</sup>×2×3×2×0.04)と推定され、上記一  
13 日摂取許容量2,500mg/ヒト/日の約19.2%に相当する。

## 14 8. 国際機関等における評価

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

16 JECFAは第10回(1966年)の会合において、PVPに対し0~1mg/kg体重/日  
17 のconditional ADI(条件付ADI)を設定したが、第17回(1973年)の会合にお  
18 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  
19 留する可能性についての懸念からこれを撤回した<sup>9)</sup>。その後、第25回(1981年)  
20 会合において、それまでの研究データを審査して暫定ADI(0~1mg/kg体重/日)  
21 を復活させた<sup>8)</sup>。

22 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、  
23 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~  
24 25mg/kg体重/日に変更した<sup>6)</sup>。第29回(1985年)会合においてPVPを反復投与  
25 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  
26 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  
27 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100g/kg飼料の濃度  
28 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、  
29 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  
30 され、暫定ADI0~25mg/kg体重/日を維持するとされた<sup>5)</sup>。

31 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  
32 濃度が1mg/kg以下であるとの情報に基づき、PVPに対し0~50mg/kg体重/日の  
33 ADIが設定された<sup>4)</sup>。

34 なお、NVPの濃度規格を1%以下としている<sup>3)</sup>。

---

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



1  
2 ( 2 ) 米国 FDA における評価

3 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  
4 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  
5 しようると判断している<sup>11)</sup>。  
6

7 ( 3 ) EU における評価

8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 あると結論した<sup>14), 34)</sup>。  
15

16 ( 4 ) 国際がん研究機関(IARC)における評価

17 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、  
18 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  
19 がん性は Group3 (人に対する発がん性については分類できない)とされている。  
20 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  
21 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  
22 ては分類できない)としている<sup>35)</sup>。

23 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  
24 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  
25 が疑われる)に位置づけられている<sup>45)</sup>。  
26

27 ( 5 ) 環境保健クライテリア(EHC)における評価

28 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、  
29 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  
30 発がん性物質である可能性があると評価している<sup>51)</sup>。  
31

32 ( 6 ) 日本における評価

33 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  
34 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  
35 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。  
36 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  
37 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  
38 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



1 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  
2 一日摂取許容量 (ADI) を設定することはできないとした<sup>追2), 追3)</sup>。

3  
4  
5 【引用文献】

- 6 1) 日本薬局方解説書編集委員会編 . ポビドン (povidone) . 第十四改正日本薬局方  
7 解説書 . (2001): D-1062-D-1068.
- 8 2) Institute of Medicine of the National Academies. Polyvinylpyrrolidone. *Food Chemical*  
9 *Codex Fifth Edition*. (2004).
- 10 3) Compendium of polyvinylpyrrolidone. Prepared at the 30<sup>th</sup> JECFA (1986), published in  
11 FNP37 (1986) and in FNO52 (1992).  
12 [http://www.grokfood.com/jecfa/additive\\_0323.htm](http://www.grokfood.com/jecfa/additive_0323.htm).
- 13 4) Thirtieth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants.  
14 WHO Technical Report Series 751. (1987).
- 15 5) Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and  
16 contaminants. WHO Technical Report Series 733. (1986).
- 17 6) Twenty-seventh Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and  
18 contaminants. WHO Technical Report Series 696. (1983).
- 19 7) Twenty-fourth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO  
20 Technical Report Series 653. (1980).
- 21 8) Twenty-fifth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO  
22 Technical Report Series 669. (1981).
- 23 9) Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives  
24 with a review of general principles and of specifications. WHO Technical Report Series  
25 539, FAO Nutrition Meeting Report Series 53. (1973).
- 26 10) JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additive series  
27 15. (1980)
- 28 11) Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, § 173.55 Polyvinylpyrrolidone. 21 CFR  
29 Ch I. (4-1-04 Edition).
- 30 12) Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, Part 73-Listing of Color Additive  
31 Exempt from Certification, Subpart A - Foods. 21 CFR Ch I. (4-1-04 Edition).
- 32 13) Food and Drug Administration, HHS. Subpart C-Coating, Film and Related Substance,  
33 § 172.210 Coating on Fresh Citrus Fruits. 21 CFR Ch.1. (4-1-04 Edition).
- 34 14) EC Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on  
35 the Safety of N-vinyl-2-pyrrolidone residues in polyvinylpyrrolidone and  
36 polyvinylpyrrolidone (insoluble polyvinyl pyrrolidone) when used as food additives.  
37 (2002).
- 38 15) Office for Official Publications of the EC. European parliament and council directive

- 1 No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners  
2 ( 拔粹 ) .CONSLEG: 1995L0002 - 24/02/2001: 1-7, 30-44.
- 3 16) Allen JC, Baxter JH, Goodman HC. Effects of dextran, polyvinylpyrrolidone and  
4 gamma globulin on the hyperlipidemia of experimental nephrosis. *The Journal of*  
5 *clinical investigation*. (1961) 40: 499-508.
- 6 17) Loehry CA, Axon ATR, Hilton PJ, Hider RC, Creamer B. Permeability of the small  
7 intestine to substances of different molecular weight. *Gut*. (1970) 11: 466-470.
- 8 18) Haranaka R. Intestinal absorption of polyvinylpyrrolidone. *Nihon Univ.J.Med.* (1971)  
9 13: 129-146.
- 10 19) Angervall L, Berntsson S. Oral toxicity of polyvinyl pyrrolidone products of low  
11 average molecular weight. *J.Inst.Brewing*. (1961) 67: 335-336.
- 12 20) Burnette LW. A review of the physiological properties of polyvinylpyrrolidone.  
13 *Proceedings of the Scientific Section of the Toilet Goods Association*. (1962) 38: 1-4.
- 14 21) Ravin HA, Seligman AM, Fine J. Polyvinyl pyrrolidone as a plasma expander studies  
15 on its excretion, distribution and metabolism. *The New England Journal of Medicine*.  
16 (1952) 24: 921-929.
- 17 22) Heinrich HC, Gabbe EE, Nass WP, Becker K. Untersuchungen zum  
18 stoffwechselverhalten von <sup>131</sup>J-polyvinylpyrrolidone im menschlichen korper.  
19 *Klin.Wschr.* (1966) 44: 488-493.
- 20 23) Pratten MK, Lloyd JB. Effects of temperature, metabolic inhibitors and some other  
21 factors on fluid-phase and adsorptive pinocytosis by rat peritoneal macrophages. *The*  
22 *Biochemical journal*. (1979) 180: 567-571.
- 23 24) Wessel W, Schoog M, WinklerE. Polyvinylpyrrolidone (PVP), its diagnostic,  
24 therapeutic and technical application and consequences thereof. *Arzneimittel-Forschung*.  
25 (*Drug Res.*) (1971) 21: 1468-1482.
- 26 25) Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Kuttler K, Roe FJC. Subchronic  
27 inhalation and oral toxicity of N-vinylpyrrolidone-2. Studies in rodents. *Food and*  
28 *chemical toxicology*. (1997) 35: 1061-1074.
- 29 26) Knaap AGA, Voogd CE, Kramers PGN. Mutagenicity of vinyl compounds. *Mutation*  
30 *Research*. (1985) 147: 303.
- 31 27) Simmon VF, Baden JM. Mutagenic activity of vinyl compounds and derived epoxides.  
32 *Mutation Research*. (1980) 78: 227-231.
- 33 28) Hueper WC. Experimental carcinogenic studies in macromolecular chemicals. I.  
34 Neoplastic reactions in rats and mice after parenteral introduction of polyvinyl  
35 pyrrolidones. *Cancer*. (1957) 10: 8-18.
- 36 29) Hueper WC. Carcinogenic studies on water-soluble and insoluble macromolecules.  
37 *A.M.A. archives of pathology*. (1959) 67: 589-617.
- 38 30) Hueper WC. Bioassay on polyvinylpyrrolidones with limited molecular weight range.

- 1 *Journal of the National Cancer Institute*. (1961) 26: 229-237.
- 2 31) 内山貞夫, 近藤龍雄, 内山充. ビール中の Polyvinylpyrrolidone の分析法. *食衛*  
3 *誌*. (1979) 20: 462-466.
- 4 32) Food and Drug Administration. Poundage and technical effects update of substances  
5 Added to food. NTIS, PB91-127266. (1987): 484.
- 6 33) Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union.  
7 ([http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf))
- 8 34) European Commission. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the  
9 Environment (CSTEE). Opinion on the Results of the Risk Assessment of:  
10 1-vinyl-2-Pyrrolidone. CAS No.:88-12-0, EINECS No.:201-800-4 Report Version  
11 (Human Health) Sep.2001.
- 12 35) International Agency for Research on Cancer (IARC). N-Vinyl-2-Pyrrolidone and  
13 Polyvinyl Pyrrolidone. *IARC Monographs*. (1999) 71: 1181-1187.
- 14 36) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the  
15 kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. (1990):  
16 1-5.
- 17 37) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the  
18 kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. (1990):  
19 29-54.
- 20 38) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the  
21 kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. (1990):  
22 85-103.
- 23 39) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the  
24 kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. (1990):  
25 121-145.
- 26 40) Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF, Schwartz SL. A critical review of the  
27 kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. (1990):  
28 180-202.
- 29 41) Badische Anilin & Soda Fabrik (BASF). コリドン(医薬用ポリビニルピロリドン).  
30 BASF 武田ビタミン株式会社 Technical Information. (2004).
- 31 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  
32 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)
- 33 43) European Chemicals Bureau. European Union Risk Assessment Report.  
34 1-vinyl-2-pyrrolidone. Final Report. (2003).
- 35 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*.  
36 (1998).
- 37 45) International Agency for Research on Cancer (IARC). Hydrazine. *IARC Monographs*.  
38 (1999) 71: 991-1013.

- 1 46) Kessler FK, Laskin DL, Borzelleca JF, Carchman RA. Assessment of  
2 somatogenotoxicity of povidone-iodine using two in vitro assays. *Journal of*  
3 *Environmental Pathology and Toxicology*. (1980) 4-2,3: 327-335.
- 4 48) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella  
5 Mutagenicity Tests: .Results From the Testing of 255 Chemicals. ( 抜粋 )  
6 *Environmental Mutagenesis*. (1987) 9: 1-2, 12-19, 92-93.
- 7 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.  
8 (1993): 769.
- 9 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.
- 10 51) UNEP/ILO/WHO. Hydrazine. IPCS Environmental Health Criteria 68. (1987).
- 11 52) BASF AG. Stability Tests of Kolidon 30. (1984).
- 12 53) BASF 社内資料. Stability Tests of Kolidon 90F. (2003).
- 13 54) Steinhoff D, Mohr U. The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Experimental*  
14 *pathology*. (1988) 33: 133-143.
- 15 55) Bosan WS, Shank RC, MacEwen JD, Gaworski CL, Newberne PM. Methylation of  
16 DNA guanine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine or  
17 dimethylnitrosamine. *Carcinogenesis*. (1987) 8: 439-444.
- 18 56) Steinhoff D, Mohr U, Schmidt WM. On the question of the carcinogenic action of  
19 hydrazine--evaluation on the basis of new experimental results. *Experimental pathology*.  
20 (1990) 39: 1-9.
- 21 57) Food and Drug Administration, HHS. Part 182 –Substances Generally Recognized as  
22 Safe, Subpart A –General Provisions, § 182.1 Substances that are generally recognized  
23 as safe. 21 CFR Ch.I. (4-1-04 Edition).
- 24 58) Tenth Report of the JECFA. Specifications for the identity and purity of food additives  
25 and their toxicological evaluation: some emulsifiers and stabilizers and certain other  
26 substances. WHO Technical Report Series 373. (1967).
- 27 59) Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Kuttler K, Roe FJC. Long-term  
28 inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 vapours. Studies in rats. *Food and Chemical*  
29 *Toxicology*. (1997) 35: 1041-1060.
- 30 a) Adachi A, Fukunaga A, Hayashi K, Kunisada M, Horikawa T. Anaphylaxis to  
31 polyvinylpyrrolidone after vaginal application of povidone-iodine. *Contact Dermatitis*.  
32 (2003) 48: 133-136.
- 33 b) Rönna AC, Mulferink M, Gleichmann E, Unver E, Ruzicka T, Krutmann J, Grewe M.  
34 Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in an analgesic preparation. *The British journal of*  
35 *dermatology*. (2000) 143: 1055-1058.
- 36 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  
37 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  
38 日本小児アレルギー学会. (2005).

- 1 追 1) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food.  
2 World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation  
3 with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva,  
4 Environmental Health Criteria 70 (1987).
- 5 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  
6 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  
7 号)
- 8 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  
9 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)  
10 第 8 回食品安全委員会配布資料 3
- 11 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  
12 生殖毒性試験. Hydrazine monohydrate ヒドラジーン水和物. Toxicity Testing  
13 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 <sub>50</sub> =40 g/kg	10
	ラット	単回	経口		10,000 ~		LD <sub>50</sub> =40 g/kg	39
					30,000			40
モルモット	単回	経口		40,000		LD <sub>50</sub> =100 g/kg	LD <sub>50</sub> =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 <sup>1</sup> )	投与に起因した毒性や組織学的変化は認められない。	10 39 40
		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 <sup>1</sup> )	投与に起因した毒性や組織学的変化は認められない。	39 40
		24 週間	飲水	雄 9 匹	11,500	0, 3% (0, 1.5 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )	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 40
		2 年間	混餌	雌雄各 50 匹	37,900	0, 1, 10% (0, 0.5, 5 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )	10% 投与群: 水様便、尿中アルブミン検出(18 ヶ月目) 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 40
		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 <sup>1</sup> )	投与に起因した影響は認められない。	10 39 40
		104 週間	混餌	対照群: 雌雄各 125 匹 投与群: 雌雄各群 75 匹	PVP	対照群: セルロース 5% 投与群: 1, 2.5, 5% (0.5, 1.25, 2.5 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )	投与に起因した影響や PVP の蓄積は認められない。	39 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 <sup>1</sup> )	雌 10% 投与群: 脾比重量のわずかな増加	10 39 40
		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 <sup>1</sup> )	10% 投与群: 体重の有意な減少	39 40
		1 年間	混餌	32 匹	37,900	5, 5% 以上 (1.25, 1.25 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )	毒性学的影響はみられない。	10 39 40
		2 年間	混餌	雌雄各 2 匹	37,900	0, 10%PVP(2.5 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> )、5%PVP(1.25 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> ) + 5% セルロース、2%PVP(0.5 g/kg 体重/日 <sup>1</sup> ) + 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 PVP の用量相関的に観察された。	10 20 39 40
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 <sup>1</sup> )	発がん性を示す知見は得られなかった。	39 40
		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 <sup>1</sup> )	発がん性を示す知見は得られなかった。	
		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 <sup>1</sup> )	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。	
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 <sup>1</sup> )	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 <sup>1</sup> )	母動物では軽度な体重増加量の減少が観察された。	

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
	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 匹で 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	In vitro	復帰突然変異試験 (+/ S9mix)		TA98, TA100, TA1535, TA1537,	不明	0 ~ 10,000 µg/プレート	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	48
				L5178Y				
				Balb/c 3T3				
	In vivo	優性致死試験	腹腔内		40,000	3,160 mg/kg 体重	陰性。	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
ヒトにおける知見	32 歳	経口			錠剤		アセトアミノフェン含有の錠剤を経口投与後、アナフィラキシー反応を発症。PVP が病因物質であることがわかった。	b
	6 歳男児	経口、経皮			鎮痛薬 (内服)、イソジン消毒		アトピー性皮膚炎で治療中、感冒時に処方薬を夕方より内服、翌朝の内服後 30 分でアナフィラキシー症状。数ヶ月後、市販の鎮痛薬を内服した翌朝、イソジン消毒の処置 15 分後、感冒時に処方薬を内服したときにも同様の症状を認めた。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)	経皮			ヘアトリートメント剤、膾塗布剤		ヘアトリートメント剤使用後に接触じんま疹を呈する女性にポビドンヨード膾塗布後、アナフィラキシー出現。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、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 <sub>50</sub> = 57 ~ 82 mg/kg 体重 ラット：LD <sub>50</sub> = 55 ~ 64 mg/kg 体重  モルモット：LD <sub>50</sub> = 26 mg/kg 体重 ウサギ：LD <sub>50</sub> = 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		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~交配~妊娠中~分娩後3日の計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：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)、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(雄)、摂餌量低下(雄)、流涎、肝臓及び腎臓重量の高値(雄)、流涎(雌)、肝臓の淡色及び脂肪化並びに脾臓の色素沈着(中程度)、心臓の肥大(雄1例) 《生殖発生毒性》 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。 6 mg/kg 体重/日：生後4日の児生存率低値 【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、生殖毒性に対して雌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)】	追4



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	ヒドロジン	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	ヒドロジン水和物	0、170 mg/kg 体重	口蓋裂は観察されなかった。	51
遺伝毒性	<i>in vitro</i>				ヒドロジン		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 <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 <sub>50</sub> = 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 <sub>50</sub> = 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	