

追加関連論文  
(ポリビニルピロリドン)  
その 2

1. 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.

Parodi (1981) によれば、2~3 箇月齢の Swiss albino マウスにヒドラジンの 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 損傷について陽性の結果が得られたとされている。

2. Biancifiore 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.

Biancifiore (1970) の報告によれば、8 週齢の CBA/Cb/Aw マウス (各群雌雄各 24~30 匹) に硫酸ヒドラジン (0, 0.14, 0.28, 0.56, 1.13 mg/kg 体重/日) を 25 週間強制経口投与する試験が行われている。その結果、肝細胞癌の発生率の増加が認められたとされている。

3. Iguchi S, Goromaru T, Noda A, Matsuyama K, Sogabe K: Quantitative Determination of Hydrazines derived from Isoniazid in Man 1977; 25: 2796-800.

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

4. Scott H, Peto J, Stephens R, Fox W: An Assessment of The Carcinogenicity

of Isoniazid in Patients with Pulmonary Tuberculosis. 1976; 57: 1-15.

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

5. 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

1986 年、EPA は、ヒドラジンの評価において、前述の Biancifiori (1970) の報告に基づき、硫酸ヒドラジンの肝細胞がん発がん性リスクの定量評価を行っている。その結果、ヒドラジンに体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわたり経口曝露した時に、この曝露に関連してがんが生じるユニットリスク (経口傾斜係数) は  $3.0 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$ 、剰余腫瘍発生リスク  $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$  に相当する飲料水中の濃度は、それぞれ 1.0、0.1、0.01  $\mu\text{g/L}$  であったとされている。