

分科会 審議品目（食品添加物関係）

- ・ ポリビニルピロリドン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 ～ 86

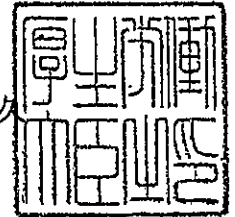
・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）
の2文書がございます。



厚生労働省発食安0619第2号
平成25年6月19日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. ポリビニルピロリドンの添加物としての指定の可否について。
2. ポリビニルピロリドンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成25年8月29日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成25年6月19日付け厚生労働省発食安0619第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. ポリビニルピロリドンの添加物としての指定の可否について
2. ポリビニルピロリドンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

ポリビニルピロリドンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたこと及び添加物部会における審議を踏まえ、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名

ポリビニルピロリドン (別名 ポビドン)

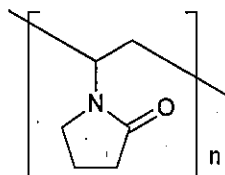
Polyvinylpyrrolidone

Poly[1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethylene]

[CAS 番号 : 9003-39-8]

2. 構造式及び分子式

構造式 :



分子式

$(C_6H_9NO)_n$

3. 用途

安定剤、結合剤、分散剤等

4. 概要及び諸外国での使用状況

ポリビニルピロリドンは、欧米諸国等でビールや食酢の清澄剤、ビタミンやミネラル製品の安定剤、結合剤、分散剤等として使用されている食品添加物である。また、医薬品、化粧品等に使用されている。

CODEX 基準では、食品サプリメント (Food supplements) には GMP (Good Manufacturing Practice) の下での使用 (使用量の最大限度の記載はない。) が規定されているが、チューインガムに 10000mg/kg、食卓上用の甘味料に 3000mg/kg のほか、食酢等に使用量の最大限度が規定されている。

JECFAでは、1966年の第10回会合において評価が行われ、0～1 mg/kg体重/日の条件

付きADIが設定されたが、1973年の第17回会合で取り下げられ、1981年の第25回会合で0～1mg/kg体重/日とされた。その後、1983年の第27回会合で0～25mg/kg体重/日の暫定ADIに改められた。さらに、1986年の第30回会合において、ADIは0～50mg/kg体重/日と設定された。

米国では、ビール、食酢、ワイン等の清澄剤、ビタミンやミネラル製品の安定剤、結合剤、分散剤等として使用されており、ビール等での使用では残存限度量が規定されているが、それ以外はGMPの下で、必要量を食品に使用することが認められている。

欧州連合（EU）では、食品サプリメント（Food supplements）、食卓上の甘味料（錠剤型）の被膜剤等として必要量を使用することが認められている。

我が国では、類似の食品添加物としては、ポリビニルポリピロリドンが平成7年に指定され、ろ過助剤の用途での使用が認められており、最終食品の完成前にこれ除去しなければならないとされている。また、ポリビニルピロリドンは日本薬局方に収載されており、錠剤の安定剤や結合剤等として使用されている。

5. 食品添加物としての有効性

ポリビニルピロリドンは1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖高分子物質（ポリビニル化合物）であって、分子量、粘度が異なる複数の製品がある。一般の高分子化合物と異なり水、アルコール類、クロロホルムなどに溶けるが、アセトンに溶けにくく、エステル、エーテル、炭化水素にはほとんど溶けない。水に溶けると粘稠な液になるが、加工セルロース類と比べ粘性は極めて低い。種々の化学物質に対して結合性、錯体形成、懸濁安定性、皮膜形成性があり、共存する無機塩類、酸の影響を受けにくい。

このような特性から本品は、国内において医薬用錠剤の結合剤、被膜形成剤、分散剤、懸濁化剤として、化粧品分野でクリーム、スプレー等の剤型における結合剤、被膜剤等として使用されている。

なお、食品分野では欧米において、ビタミン・ミネラル錠剤の結合剤、合成甘味料錠剤の結合剤、ビタミン・ミネラル液体濃縮物の安定剤、液状甘味料製剤の結晶化防止剤、生鮮かんきつ果実の被膜剤としての使用が認められている。また、本品はビール、ワインなどのポリフェノール類と不溶性沈殿を形成することから、米国においてはビールの清澄剤、白ワイン、果実ジュース、食酢の色調安定剤としての使用も認められている。（ただし、この分野は現在、より効果的なポリビニルポリピロリドンで置き換えられているようである。）

食品等への使用試験

錠剤用結合剤

錠剤の成形法として湿式造粒-圧縮打錠法は広範に用いられているが、この方法では必要に応じて造粒工程で結合剤、賦形剤など、また打錠の工程では滑沢剤

などが原体成分に加えられる。このうち、結合剤としては、ポリビニルピロリドンのほか加工セルロース類、コーンスターチ、マルトデキストリン、ゼラチンなどが用いられる。

湿式造粒—圧縮打錠法では、造粒用混合液を打錠機に均一に流し込むため流動性が良いこと、硬い顆粒ができて摩損性が小さいこと、錠剤からの有効成分の溶出性が良く、溶出速度が早いことが重要であるが、ポリビニルピロリドンはこれらの要件を満たす結合剤である。

図1はリン酸カルシウムを有効成分に見立てた湿式造粒法錠剤において、ポリビニルピロリドン[Kollidon 30]と3種類の加工セルロース（濃度はいずれも3%）を結合剤として用いた錠剤の顆粒強度、摩損度を比べたものでポリビニルピロリドンが有用であることが示されている。

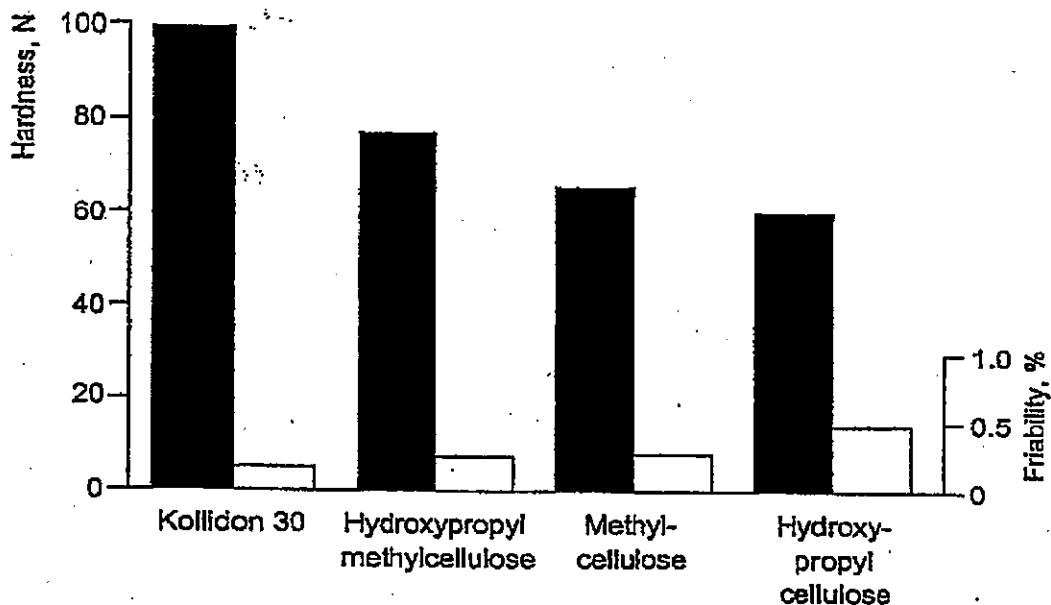


図1 リン酸カルシウムプラセボ錠の硬度と摩損度 3%結合剤添加（湿式造粒法）
 Kollidon 30: 平均分子量 44,000 - 54,000（重量平均分子量、近年の光散乱法による測定、1975年以前の測定で40,000）、粘度 5.5 mPa·s

図2はアセトアミノフェン錠を、結合剤（濃度はいずれも4%）としてポリビニルピロリドン [Kollidon 90F]、ヒドロキシプロピルセルロース、若しくはゼラチンを用いて調製し、アセトアミノフェンの溶解性を調べたもので、ポリビニルピロリドンを用いて調製した錠剤では有効成分が早く溶出されることが示されている。

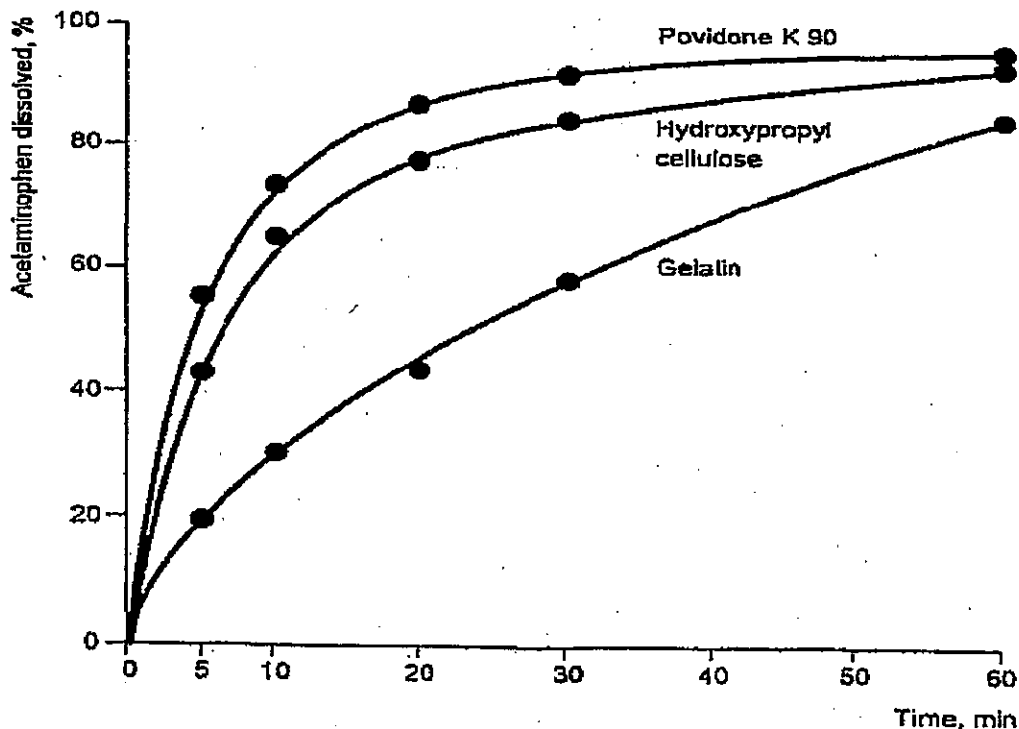


図2 アセトアミノフェン錠の溶出特性 4%結合剤添加

Kollidon 90F: 平均分子量 1,000,000 - 1,500,000 (重量平均分子量、近年の光散乱法による測定、1975年以前の測定で700,000)、粘度 300-700 mPa·s

ビタミンサプリメントへの利用

食品としてのビタミンC製剤の結合剤として重合度の異なる2種類のポリビニルピロリドン (PVP)、Kollidon 30 (製剤中濃度3%) 及び Kollidon90F (同左1%) の適用 (造粒工程における結合剤として。) が湿式造粒-圧縮打錠法により検討された。対照の結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC 3%) が用いられた。結合剤自身の吸湿性は、いずれの PVP 製品も HPMC より劣っていたが、打錠用製剤では、Kollidon90F は HPMC と同等であった。打錠後の錠剤 (滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを添加) について色調安定性、錠剤圧縮性、錠剤崩壊性、乾燥減量が加速試験 (40°C、相対湿度 75%、4週間) により検討された。その結果、Kollidon90F を用いた錠剤は、上記いずれの評価項目においても HPMC 錠剤と同等の成績が得られた。すなわち、Kollidon90F 使用の錠剤は結合剤濃度が1%と HPMC 錠剤 (3%) に比べて低い濃度で有効であることが示された。試験結果のうち、圧縮性のデータを図3に示す。

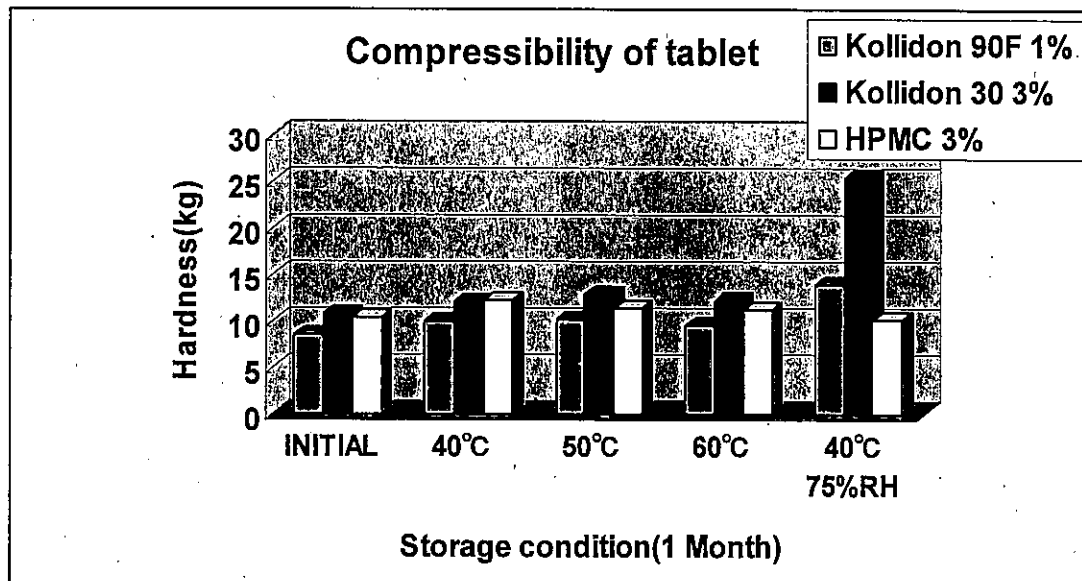


図3 単味錠の圧縮性

Kollidon 30、Kollidon90F：分子量は図1、図2を参照。

加速試験条件：40°C, 4週間（気密容器）；50°C, 4週間（気密容器）；60°C, 4週間（気密容器）；40°C, 75%RH, 4週間

6. 食品安全委員会における評価状況

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年6月20日付け厚生労働省発食安第0620005号により食品安全委員会あて意見を求めたポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価については、平成18年10月13日、11月28日、12月19日、平成19年1月26日、平成24年10月25日、12月18日、平成25年1月22日、2月22日、3月27日及び4月25日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価の結果が平成25年7月30日付け府食第39号により通知された。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

V. 食品健康影響評価

1. 体内動態

PVP（ポリビニルピロリドン）の体内動態に係る知見を検討した結果、PVPを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に、そのまま糞便中に排泄されると考えた。なお、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化管から吸収され、その一部が尿中に排泄されると考えた。安全性に懸念を生じさせるようなものはなかった。

2. 毒性

(1) PVP (ポリビニルピロリドン)

入手したヒトにおける知見から、PVP を含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例が、まれではあるが認められることから、PVP のアレルギー誘発性を否定することはできず、また、認められた症例報告にはいずれも用量に関する記載がなく、アレルギー誘発性を示す用量を特定することは困難と考えた。また、PVP が感作性物質ではないという知見が認められたが、一部の症例報告においては PVP に特異的な IgE 抗体の産生が確認されており、メカニズムは不明ながら、特定のヒトに対しては感作性物質となり得るものと考えた。しかしながら、体内動態に係る知見において、経口摂取された PVP がほとんど吸収されないと考えられたこと、経口摂取による感作の成立を示唆する知見が認められないことから、PVP の経口摂取によるアレルギーの多くは、局所投与等で摂取されたポビドンヨード等による感作の獲得によるものと考えられる。また、PVP の経口摂取のみによる感作が成立する可能性は極めて低いと考えた。

また、本委員会としては、PVP の毒性に係る知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

(2) NVP (1-ビニル-2-ピロリドン)

本委員会としては、NVP の安全性に係る知見を検討した結果、遺伝毒性及び急性毒性の懸念はないと判断した。また、反復投与毒性については、NOAEL をラット 3 か月間飲水投与試験成績における最高用量である 7.5mg/kg 体重/日、LOAEL をラット 3 か月間強制経口投与試験における肝ホモジネートの γ -GTP 増加、肝重量の増加に基づき 40 mg/kg 体重/日と判断した。添加物「ポリビニルピロリドン」の規格基準案において、NVP は 0.001%以下とされていることを考慮すると、添加物「ポリビニルピロリドン」としての NOAEL は 750 g/kg 体重/日、LOAEL は 4 kg/kg 体重/日となり、我が国において使用が認められた場合の添加物「ポリビニルピロリドン」の推定摂取量 (480 mg/人/日) と比較した結果、添加物「ポリビニルピロリドン」の摂取による NVP の暴露について、反復投与毒性の懸念はないものと判断した。

NVP の発がん性については、経口投与による試験は行われておらず、吸入暴露試験により上気道と肝臓に発がん性が認められたとの知見があるが、遺伝毒性が認められないことから、遺伝毒性メカニズムに基づくものではないと考えた。経口投与の場合でも同様に発がん性を示す可能性は否定できない

と考えられたが、発がん用量を特定することは困難であることから、添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれる NVP の摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難と判断した。

(3) ヒドラジン

本委員会としては、ヒドラジンの安全性に係る知見を検討した結果、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を否定できないと考え、NOAEL を評価することはできないと判断した。

本委員会において、米国及び欧州におけるヒドラジンの発がんリスクの定量評価結果(p31～32)及びヒドラジンの含有量(過剰に見積もっても500ppb)に基づき、添加物「ポリビニルピロリドン」を我が国の推定摂取量(480 mg/人/日)まで摂取した場合を想定してヒドラジンの経口暴露による過剰発がんリスクを検討した。米国による評価結果であるユニットリスク(経口傾斜係数) $3.0 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$ に基づく計算では、発がんリスクは 1.5×10^{-5} (約7万分の1)となった。欧州での評価の際に算出された BMDL_{10} (2.3 mg/kg 体重/日(ヒドラジンとして0.57 mg/kg 体重/日))を出発点として直線外挿を行うことにより算出したユニットリスク(経口傾斜係数)は $0.18 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$ となり、この値に基づくと発がんリスクは 9.0×10^{-7} (約110万分の1)となった。本委員会としては、米国及び欧州の評価手法について検討を行い、米国により算出されたユニットリスク(経口傾斜係数)は、その計算過程の検証が困難であること、欧州のBMD法を用いた手法が最近の国際的な評価動向に沿っていると思われること等の理由から、欧州における評価手法を基にした計算結果を我が国における生涯リスクとして適切と判断した。この発がんリスクの値(9.0×10^{-7} (約110万分の1))は、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる100万分の1レベルを下回っており、そのリスクは極めて低いと考えられることから、添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるヒドラジンの摂取については、安全性に懸念がないと判断した。

3. 結論

以上より、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念が無いと考えられ、添加物「ポリビニルピロリドン」のADIを特定する必要はないと判断した。ただし、まれではあるが、ポビドンヨード等の局所投与等によりPVPに対する感作が成立することがあり、その感作を受けたヒトにおいては、アナフィラキシー症状の発生の危険性を否定できず、また、現在の知見ではその

閾値を特定することが困難である。添加物「ポリビニルピロリドン」の食品への使用にあたっては、リスク管理機関において適切な管理措置を行い、アレルギー発生の予防に努める必要がある。また、ヒドラジンについて、リスク管理機関としては、引き続き、技術的に可能なレベルで低減化を図るよう留意すべきである。

7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（我が国における摂取量）（添加物評価書抜粋）】

3. 我が国における摂取量

評価要請者によれば、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が次のように想定され、PVP（ポリビニルピロリドン）の推定摂取量の算出が行われている。

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

また、仮に素材が異なるサプリメント3種類を全てチュアブル錠で摂取した場合のPVPの一日摂取量は480 mg/人/日（ $1,000 \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04$ ）と推定される。（参照1、65）

本委員会としては、推計値が過小にならないよう留意し、添加物「ポリビニルピロリドン」の推計一日摂取量を480 mg/人/日（9.6 mg/kg 体重/日）と考えた。

8. 新規指定について

ポリビニルピロリドンを食品衛生法第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、以下のとおり使用基準及び成分規格を定めることが適当である。

(1) 使用基準について

諸外国での使用状況等について：

CODEX 基準では、食品サプリメントにおいてGMPでの使用が規定されているが、複数の食品で使用量の最大限度を規定している。

米国では、ビール、食酢、ワイン等の清澄剤、ビタミンやミネラル製品の安定剤、

結合剤、分散剤等として使用が認められているが、被膜剤、清澄剤としての使用に比して、ビタミンやミネラル製品での使用が相当に多い。なお、清澄剤での使用に関しては、類似のポリビニルポリピロリドンがより効果的とされ、ポリビニルピロリドンはほとんど使用されていない。

欧州連合（EU）では、食品サプリメント（Food supplements）、食卓上用の甘味料（錠剤型）の被膜剤等として必要量を使用することが認められているが、健康食品での使用の方が相当に多い。また、使用量の最大限度は設定されていない。

食品安全委員会の食品健康影響評価について：

食品安全委員会において、我が国での使用基準として錠剤、カプセル等に限定した場合の推定摂取量まで摂取した場合の想定ではポリビニルピロリドンに含まれるヒドラジンの摂取については安全性に懸念がないと判断されている。

上記の事項を踏まえ、次のとおり使用基準を設定することが適当であると考えられる。

使用基準（案）

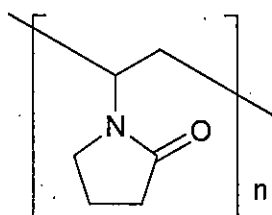
ポリビニルピロリドンは、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品以外の食品に使用してはならない。

（2）成分規格について

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。（設定根拠は別紙2、JECFA規格等との対比表は別紙3のとおり。）

1. 成分規格 (案)

ポリビニルピロリドン
Polyvinylpyrrolidone
ポビドン



$(C_6H_9NO)_n$

Poly[1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethylene] [9003-39-8]

含量 本品を無水物換算したものは、窒素 (N=14.01) 11.5~12.8%を含む。

性状 本品は、白~微黄色の粉末である。

確認試験 本品を 105°C で 6 時間乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のどこに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 液性 pH3.0~7.0 (1.0 g, 水 20ml)

(2) 粘性 無水物換算して 1.00 g に対応する量の本品を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 100ml とし、60 分間放置し、検液とする。検液及び水につき、25°C で粘度測定法第 1 法により試験を行い、次式により K 値を求めるとき、表示 K 値の 90~108% である。

$$K = \frac{1.5 \log v_{rel} - 1}{0.15 + 0.003 c} + \frac{\sqrt{300 c \log v_{rel} + (c + 1.5 \log v_{rel})^2}}{0.15 c + 0.003 c^2}$$

c : 検液 100ml 中の無水物換算した試料の量 (g)

v_{rel} : 水の動粘度に対する検液の動粘度比

(3) 鉛 Pb として 2.0 μ g/g 以下

本品 2.0 g を量り、白金製、石英製若しくは磁製のるつぼ又は石英製のビーカーに入れる。硫酸を加えて試料全体を潤した後、ホットプレート上で、徐々に温度を上げながら、試料が炭化し、硫酸の白煙が発生しなくなるまで加熱する。これを電気炉に入れ、徐々に温度を上げて 500~600°C で灰化するまで強熱する。残留物に塩酸 (1→4) 10ml を入れ、水浴上で加熱して蒸発乾固する。その残留物に少量の硝酸 (1→100) を加え、加温して溶かし、冷後、更に硝酸 (1→100) を加えて正確に 10ml とし、検液とする。別に、鉛標準原液 1 ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 4 ml を正確に量り、硝酸 (1→100) を加えて正確に 10ml とし、比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(4) アルデヒド アセトアルデヒドとして 500 μ g/g 以下

本品約 1 g を精密に量り、ピロリン酸カリウム・塩酸緩衝液 (0.05mol

／L, pH9.0) に溶かし、正確に 100ml とし、密栓して、60℃で 60 分間加温した後、室温になるまで放冷し、検液とする。別に、新たに蒸留したアセトアルデヒド 0.100 g を量り、4℃の水に溶かして正確に 100ml とする。この液を 4℃で約 20 時間放置し、その 1ml を正確に量り、ピロリン酸カリウム・塩酸緩衝液 (0.05mol/L, pH9.0) を加えて正確に 100ml とし、標準液とする。検液、標準液及び水 0.5ml ずつを別々のセルに入れ、ピロリン酸カリウム・塩酸緩衝液 (0.05mol/L, pH9.0) 2.5ml 及びβ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド試液 0.2ml をそれぞれに正確に加えてかき混ぜた後、密栓し、22±2℃で 2～3 分間放置する。これらの液につき、水を対照として波長 340nm におけるそれぞれの吸光度 A_{T1} 、 A_{S1} 及び A_{B1} を測定する。更に、それぞれの液にアルデヒドデヒドロゲナーゼ試液 0.05ml を加え、かき混ぜた後、密栓して 22±2℃で 5 分間放置し、同様に操作し、それぞれの吸光度 A_{T2} 、 A_{S2} 及び A_{B2} を測定し、次式によりアルデヒドの量を求める。

$$\begin{aligned} & \text{アルデヒドの量 (}\mu\text{g/g)} \\ & = \frac{1000}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times \frac{(A_{T2} - A_{T1}) - (A_{B2} - A_{B1})}{(A_{S2} - A_{S1}) - (A_{B2} - A_{B1})} \end{aligned}$$

- (5) 1-ビニル-2-ピロリドン 1-ビニル-2-ピロリドンとして 10μg/g 以下

本品約 0.25 g を精密に量り、メタノール (1→5) に溶かして正確に 10ml とし、検液とする。別に、1-ビニル-2-ピロリドン 0.050 g を正確に量り、メタノールを加えて溶かして正確に 100ml とする。この液 1ml を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100ml とする。更に、この液 5ml を正確に量り、メタノール (1→5) を加えて正確に 100ml とし、標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ 50μl ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液及び標準液の 1-ビニル-2-ピロリドンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定し、次式により 1-ビニル-2-ピロリドンの量を求める。

$$\begin{aligned} & \text{1-ビニル-2-ピロリドンの量 (}\mu\text{g/g)} \\ & = \frac{2:5}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_T}{A_S} \end{aligned}$$

操作条件

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 254nm)

カラム充てん剤 5μm の液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲル

カラム管 内径約 4 mm, 長さ約 25cm のステンレス管

ガードカラム カラム管と同一の内径で同一の充てん剤を充てんしたもの。

カラム温度 40℃付近の一定温度

移動相 水/メタノール混液 (4 : 1)

流量 1-ビニル-2-ピロリドンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

カラムの選定 本品 0.010 g 及び酢酸ビニル 0.5 g をメタノール 100ml に溶かす。この液 1ml をとり、メタノール (1→5) を加えて 100ml とする。この液 50 μ l につき、上記の条件で操作するとき、1-ビニル-2-ピロリドン、酢酸ビニルの順に溶出し、その分離度が 2.0 以上のものを用いる。なお、上記の条件で標準液につき、試験を 6 回繰り返すとき、1-ビニル-2-ピロリドンのピーク面積の相対標準偏差は 2% 以下である。

ガードカラムの洗浄 試験後、移動相をガードカラムに上記の流量で約 30 分間、試験操作と逆の方向に流して洗浄する。

(6) ヒドラジン ヒドラジンとして 1 μ g/g 以下

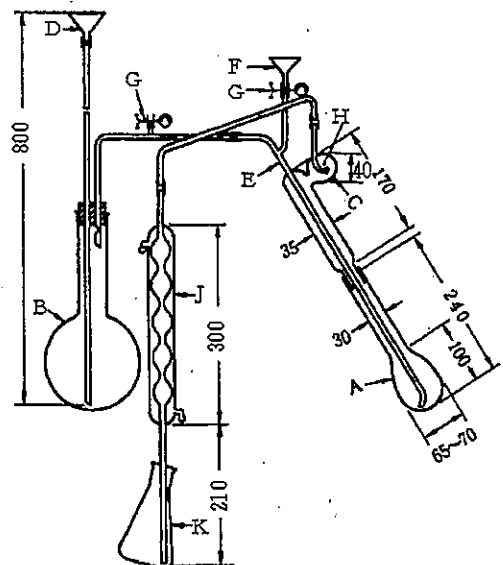
本品約 2.5 g を精密に量り、50ml の遠心管に入れ、水 25ml を加え、かき混ぜて溶かす。これにサリチルアルデヒドのメタノール溶液 (1→20) 500 μ l を加えてかき混ぜ、60 $^{\circ}$ C の水浴中で 15 分間加温する。冷後、トルエン 2.0ml を加え、密栓して 2 分間激しく振り混ぜ、遠心分離し、その上層を検液とする。別に、サリチルアルダジン 0.090 g を量り、トルエンに溶かし、正確に 100ml とし、この液 1ml を正確に量り、トルエンを加えて正確に 100ml とし、標準液とする。検液及び標準液 10 μ l を量り、メタノール溶液 (2→3) を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーを行い、展開溶媒の先端が原線より約 15cm の高さに上昇したとき展開をやめ、風乾した後、暗所で紫外線 (波長 365nm) 下で観察するとき、標準液から得たスポットに対応する位置の検液から得たスポットの蛍光は標準液のそれよりも濃くない。ただし、薄層板には、担体として薄層クロマトグラフィー用ジメチルシリル化シリカゲル (蛍光剤入り) を 110 $^{\circ}$ C で 1 時間乾燥したものを使用する。

水分 5.0% 以下 (0.5 g, 直接滴定)

強熱残分 0.1% 以下 (1 g, 600 \pm 50 $^{\circ}$ C)

定量法 (1) 装置 総硬質ガラス製でその概略は次の図による。ただし、接続部は、すり合わせにしてもよい。装置に用いるゴムは、すべて水酸化ナトリウム溶液 (1→25) 中で 10~30 分間煮沸し、次に水中で 30~60 分間煮沸し、最後に水でよく洗ってから用いる。

- A : ケルダールフラスコ
- B : 水蒸気発生器 (硫酸 2~3 滴を加えた水を入れ、突沸を避けるために沸騰石を入れる。)
- C : しぶき止め
- D : 給水用漏斗
- E : 蒸気管
- F : アルカリ溶液注入用漏斗
- G : ピンチコック付きゴム管
- H : 小孔 (径は、管の内径にほぼ等しい。)
- J : 冷却器 (下端は、斜めに切っている。)
- K : 吸収用フラスコ



(単位mm)

(2) 操作法 本品約 0.1 g を精密に量り，ケルダールフラスコ A に入れ，これに硫酸カリウム 33 g，硫酸銅 (II) 五水和物 1 g 及び酸化チタン (IV) 1 g の混合物の粉末 5 g を加え，A の首に付着した試料を少量の水で洗い込み，更に A の内壁に沿って硫酸 7 ml を加える。A を徐々に加熱し，液が黄緑色澄明となり，A の内壁に炭化物を認めなくなった後，更に 45 分間加熱を続ける。冷後，水 20 ml を注意しながら加えて冷却する。A を，あらかじめ水蒸気を通じて洗った蒸留装置に連結する。吸収用フラスコ K にはホウ酸溶液 (1→25) 30 ml 及びプロモクレゾールグリーン・メチルレッド混合試液 3 滴を入れ，適量の水を加え，冷却器 J の下端をこの液に浸す。漏斗 F から水酸化ナトリウム溶液 (2→5) 30 ml を加え，注意して水 10 ml で洗い込み，直ちにピンチコック付きゴム管 G のピンチコックを閉じ，水蒸気を通じて留液 80~100 ml を得るまで蒸留する。J の下端を液面から離し，少量の水で J の下端を洗い込み，0.025 mol/L 硫酸で滴定する。終点の判定は，液の緑色が微灰青色を経て微灰赤紫色に変わるときとする。別に空試験を行い補正する。

$$0.025 \text{ mol/L 硫酸 } 1 \text{ ml} = 0.7003 \text{ mg N}$$

2. 試薬・試液

アルデヒドデヒドロゲナーゼ 本品は，白色の粉末である。

酵素活性 本品は，1 mg 当たり 2 単位以上の酵素活性を有する。

酵素活性測定法

(i) 試料溶液

本品約 20 mg を精密に量り，水 1 ml に溶かし，氷冷したウシ血清アルブミン溶液 (1→100) を加えて正確に 200 ml とする。

(ii) 操作法

β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 20.0 mg を量り，水に溶かして正確に 1 ml とする。この液 0.20 ml，ピラゾール溶液 (17→2500) 0.10 ml 及び試料溶液 0.10 ml をピロリン酸塩緩衝液 (pH9.0) 2.50 ml に入れ，かき混ぜた後，密栓して $25 \pm 1^\circ \text{C}$ で 2 分間放置する。この液にアセトアルデヒド溶液 (3→1000) 0.01 ml を加えてかき混ぜた後，密栓し，紫外可視吸光度測定法により波長 340 nm における吸光度を 30 秒毎に測定し，時間と吸光度の関係が直線を示す部分より 1 分間当たりの吸光度の変化 (ΔA) を求め，次式により酵素活性を求める。その酵素活性の単位は，操作法の条件で試験するとき，1 分間にアセトアルデヒド 1 μmol を酸化させる酵素量を 1 単位とする。

$$\text{本品中の酵素活性の単位 (単位/mg)} = \frac{2.91 \times \Delta A \times 200}{6.3 \times \text{試料の採取量 (g)} \times 0.10 \times 1000}$$

アルデヒドデヒドロゲナーゼ試液 アルデヒドデヒドロゲナーゼ 70 単位に相

当する量を取り、水 10ml に溶かす。用時調製する。

ウシ血清アルブミン ウシ血清から得られたもので、アルブミン 95%以上を含む。

サリチルアルダジン $C_{14}H_{12}N_2O_2$

融点 213~219°C

純度試験 本品 0.09 g を量り、トルエンに溶かし、正確に 100ml とし、この液 1 ml を正確に量り、トルエンを加えて正確に 100ml とする。この液 10 μ l を量り、「ポリビニルピロリドン」の純度試験(6)を準用し、試験を行うとき、一つのスポット以外にスポットを認めない。

酸化チタン (IV) TiO_2 [K8703]

ジチオスレイトール $C_4H_{10}O_2S_2$ 本品は、結晶である。

融点 42~43°C

ジメチルシリル化シリカゲル、薄層クロマトグラフィー用 (蛍光剤入り) 薄層クロマトグラフィー用に製造したジメチルシリル化シリカゲルに蛍光剤を添加したものをを用いる。

β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$ [β -NAD⁺, K9802]

β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド試液 β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 0.04 g を水 10ml に溶かす。用時調製する。

薄層クロマトグラフィー用ジメチルシリル化シリカゲル (蛍光剤入り) ジメチルシリル化シリカゲル、薄層クロマトグラフィー用 (蛍光剤入り) を見よ。

1-ビニル-2-ピロリドン C_6H_9NO 本品は、澄明の液体である。

純度試験 本品 0.5 μ l につき、次の操作条件でガスクロマトグラフィーを行う。各々のピーク面積を測定し、面積百分率法により 1-ビニル-2-ピロリドンの量を求めるとき、99.0%以上である。ただし、検出感度は本品 0.5 μ l から得た 1-ビニル-2-ピロリドンのピーク高さがフルスケールの約 70%になるように調整する。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径 0.53mm, 長さ 30m のケイ酸ガラス製の細管にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを 1.0 μ m の厚さで被覆したもの。

カラム温度 80°C で 1 分間保持し、その後毎分 10°C で昇温し、190°C に到達後 20 分間保持する。

注入口温度 190°C

キャリアーガス ヘリウム

流量 1-ビニル-2-ピロリドンのピークが約 15 分後に現れるように調整する。

ピラゾール $C_3H_4N_2$ 本品は、白~微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点 67~71°C

ピロリン酸塩緩衝液 (pH9.0) ピロリン酸カリウム 3.3 g, ジチオスレイトール 15mg 及びエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム 2 水和物 40mg を量り、水を加えて溶かし、70ml とした後、クエン酸 1 水和物溶液 (21→100) を加えて、pH9.0 に調整し、更に水を加えて、正確に 100ml とする。用時調製する。

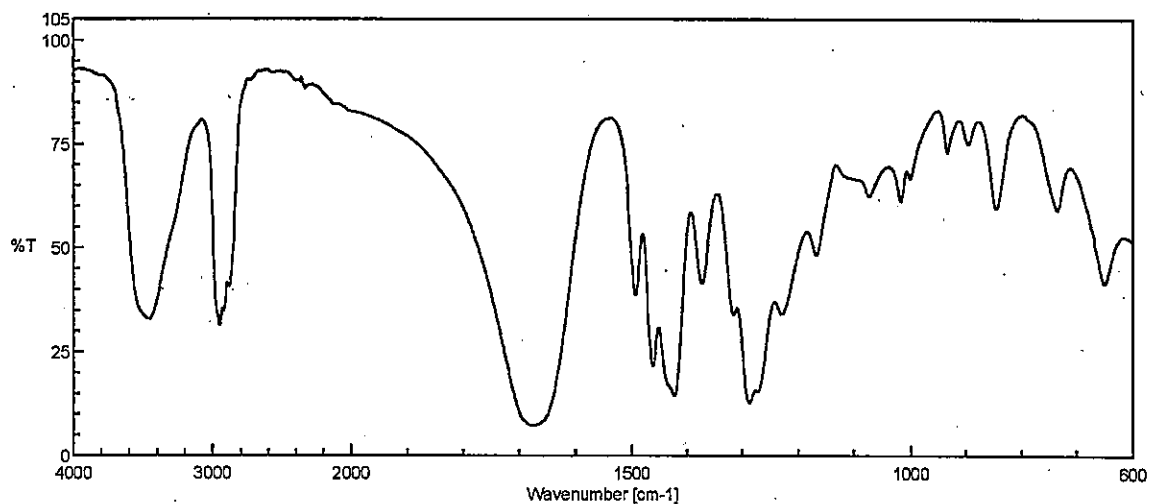
ピロリン酸カリウム $K_4O_7P_2$ 本品は、白色の結晶性の粉末で、水に極めて
溶解しやすい。

融点 1109°C

ピロリン酸カリウム・塩酸緩衝液 (0.05mol/L, pH9.0) ピロリン酸カリウ
ム 0.83 g を水 40ml に溶かす。これに塩酸試液 (1 mol/L) を加えて pH9.0
に調整し、水を加えて 50ml とする。使用前に温度を 22 ± 2 °C にする。

3. 参照赤外吸収スペクトル

ポリビニルピロリドン



ポリビニルピロリドンの設定の根拠

ポリビニルピロリドンは、医薬品添加物（名称：ポビドン）であり、医薬品、化粧品等の分野で使用されている。医薬品添加物の規格との整合性も考慮すべきと思われることから、主に、第16改正日本薬局方（以下「JP」という）、JECFA規格（以下「JECFA」という。）、FCC規格（以下「FCC」という。）及びEUの食品添加物規格（以下「EU」という。）を参考に成分規格案を設定した。なお、米国薬局方（以下「USP」という）及び欧州薬局方（以下「EP」という）にも規格が定められており、現在、日米欧三薬局方（JP、USP及びEP）国際調和案（以下「調和案」という）が検討されていることから、これらも参考とした。

含量

JECFAでは12.2～13.0%（無水物換算）としているが、FCC、EU、JP、USP、EP及び調和案では11.5～12.8%（無水物（脱水物）換算）としていることから、本規格案では、FCC等に倣い、「無水物換算したものは、窒素(N=14.01)11.5～12.8%を含む」とした。

性状

JECFAでは「白～黄褐色の粉末」、FCCでは「白～黄褐色の粉末で水、エタノール及びクロロホルムに溶け、エーテルに溶けない。水溶液(1:20)はpH3～7」、EUでは「白又はほとんど白色の粉末」、JPでは「白色又はわずかに黄味を帯びた細かい粉末で、においがいいか、又はわずかに特異なにおいがある」、EPでは「白～微黄色で吸湿性の粉末又は片」としている。USP及び調和案には記載がない。色については、入手した流通品が白色であったことから、JP及びEUの規格に倣い、「白～微黄色の粉末」とした。一方、においについてはJECFA、FCC及びEUに記載のないことから、本規格案では設定しないこととした。

確認試験

JECFA、FCC、USP及びEPでは沈殿物の形成試験を設定しているが、沈殿物の形成試験には、有害試薬の二クロム酸カリウムが使用されている。一方、EU及び調和案は、溶解性及びpHのみを、JPでは赤外吸収スペクトル測定法及びpHを設定している。本規格案では、有害試薬を使用せず、特異性が高いと考えられることから、JPで採用している赤外吸収スペクトル測定法臭化カリウム錠剤法を設定した。また、食品添加物公定書の他の品目に倣い、pH（液性）は純度試験に規定することとした。

純度試験

(1) 液性

JECFA及びEUは確認試験に「pH3.0～7.0(5%水溶液)」を設定し、FCCは性状に「pH3.0～7.0（水溶液(1:20)）」を設定している。JP、USP、EP及び調和案（確認試験）では同様の水溶液に対してK値が30以下のものはpH 3.0～5.0、K値が30を超えるものについてはpH 4.3～7.0としており、K値30以下のものと30を超えるものの規格値はオーバーラ

ップしている。そこで、本規格案では JECFA 等に倣い、「pH 3.0~7.0 (1g, 水 20ml)」とした。

(2) 粘性 (K 値)

JECFA は比粘度 (低分子量品 1.188~1.325, 高分子量品 3.225~5.662 (K 値として表した場合, 低分子量品は 26~35, 高分子量品は 80~100 に相当)) を規定し, FCC, JP, USP, EP 及び調和案では比粘度をもとにした K 値を規定しているが, EU はいずれも規定していない。本規格案では, 粘性は品質を確保するうえで必要な項目と考え, 設定することとした。規格値は, JP: 25~90 (表示 K 値の 90~108%), FCC: 低分子量品 27~32 及び高分子量品 81~97, USP 及び調和案: 10~120 (表示 K 値 15 以下の場合, 表示 K 値の 85.0~115.0%, 15 より大きい場合は表示 K 値の 90.0~108.0%) としているが, EP は表示 K 値が 15 以下の場合には表示 K 値の 85.0~115.0%, 15 より大きい場合は表示 K 値の 90.0~108.0% を許容している。

現在の JP は 25~90 であるが, いずれは調和案の規格値 (10~120) に改正されることから, 本規格案では, K 値を規定しないこととした。一方, JECFA の比粘度や FCC の K 値から, 食品添加物としては, K 値 25 以上のものが使用されると考えられることから, 表示 K 値が 15 以下の場合には設定不要と考え, 「表示 K 値の 90~108%」を設定することとした。

(3) 鉛

JECFA, FCC 及び EU では「2mg/kg 以下」, USP では「10ppm 以下」としている。JP 及び EP では鉛は設定せず, 重金属を設定し, 調和案では, いずれも規定していない。本規格案では食品添加物の国際整合性から JECFA, FCC 及び EU に倣い, 同水準の規格値を設定することとしたが, 他の添加物の規格値との整合性を考慮して, 小数第 1 位までを有効数字とし, 「Pb として 2.0µg/g 以下」とした。

(4) アルデヒド (アセトアルデヒドとして)

JECFA は「0.2%以下」としているが, 他のすべての規格で「500ppm 以下 (0.05%以下)」としている。すでに国内に流通している製品を考慮して, 本規格案では「500µg/g 以下」とし, 試験法は JP の方法を採用した。

(5) 1-ビニル-2-ピロリドン

JECFA では 1%以下としているが, 他のすべての規格では 10ppm(0.001%)以下としている。試験法について, JECFA では滴定法としているが, 他の規格は HPLC 法としている。また, FCC, USP 及び EP ではオクタデシルシリル化シリカゲルを充てんした分析カラムを用い, 移動相はアセトニトリル/水混液(1:9), 測定波長は 235nm としている。JP では, いずれ調和案の条件を採用することになるが, 現在はオクチルシリル化シリカゲルを充てんした分析カラムを用い, 移動相はメタノール/水混液(1:4), 測定波長は 254nm としていることから, 国内流通品を考慮して, 本規格案では「10µg/g 以下」とし, 試験法は JP の方法を採用した。

(6) ヒドラジン

すべての規格において 1mg/kg 以下とされていることから, 本規格案でもこれに倣った。

水分

すべての規格において 5%以下 (5.0%以下) とされていることから、本規格案でもこれに倣った。

強熱残分

JECFA 及び EU は灰分を規定し、強熱残分を規定していないが、FCC, JP, USP 及び EP では強熱残分として 0.1%以下としている。強熱条件として、JP では強熱温度を $600 \pm 50^{\circ}\text{C}$ と規定していることから、本規格案は「強熱残分 0.1%以下 (1g, $600 \pm 50^{\circ}\text{C}$)」とした。

JECFA, FCC 及び EU に設定され、本規格案では採用しなかった試験項目

分子量：JECFA, FCC 及び EU で設定されているが、規格値は異なり (JECFA では、低分子量品 約 40,000, 高分子量品 約 360,000, FCC では、低分子量品 $\sim 40,000$, 高分子量品 $\sim 360,000$, EU では 25,000 以上), 一方、局方では分子量を規定していないことから、本規格案では設定しないこととした。

ポリビニルピロリドン 対比表

	規格案	JECFA (2006)	FCC 8 (2012)	EU (2008)
定義				
CAS	9003-39-8	9003-39-8	9003-39-8	
分子量	設定しない	低分子量品 約 40000 高分子量品 約360000	低分子量品 ~40000 高分子量品 ~360000	25000以上
含量	窒素 11.5~12.8% 無水物換算	窒素 12.2~13.0% 無水物換算	窒素 11.5~12.8% 無水物換算	窒素 11.5~12.8% 無水物換算
性状	白~微黄色の粉末	白~黄褐色の粉末	白~黄褐色の粉末 1-ビニル-2-ピロリドンの鎖状ポリマー 水, エタノール, クロロホルムに溶け、 エーテルには溶けない。	白又はほとんど白色の粉末
確認試験				
赤外吸収スペクトル	臭化カリウム錠剤法 試料(105℃, 6時間乾燥)のスペクトル と参照スペクトルとの比較	-	-	-
溶解性	設定しない	水, エタノール, クロロホルムに溶解 ジエチルエーテルに不溶	-	水, エタノールに溶解 ジエチルエーテルに不溶
二クロム酸カリウムによる沈殿反応	設定しない	黄色の沈殿を生ずる。	橙~黄色の沈殿を生ずる	-
チオンアン酸アンモニウムと 硝酸コバルトによる反応	設定しない	淡青色の沈殿を生ずる	淡青色の沈殿を生ずる	-
塩化バリウムと リンモリブドタンクステン酸による反応	設定しない	白色の沈殿を生じ, 光に当てると 徐々に青色に変化する	-	-
ヨードによる呈色反応	設定しない	-	深い赤色を呈する	-
ジメチルアミノベンズアルデヒドと 硫酸の反応	設定しない	-	-	-
純度試験				
(1)液性	pH 3.0~7.0 (1g, 水20ml)	pH 3.0~7.0 (5%水溶液) (確認試験に記載)	pH 3~7 水溶液 (1:20) (性状に記載)	pH 3.0~7.0 (5%水溶液) (確認試験に記載)
(2)粘性(K値)	表示K値の90~108%である。 又は 表示のK値が15又はそれ以下のもの については表示K値の85.0~115.0%で あり, 15を超えるものについては表示K 値の90.0~108.0%ある。	-	低分子量品: 27~32 高分子量品: 81~97	-
(比粘度)	設定しない	規格値: 低分子量品1.188~1.325, 高分子量品3.225~5.662	-	-
(3)鉛	2µg/g 以下	2mg/kg 以下	2mg/kg 以下	2mg/kg 以下
(4)アルデヒド (アセトアルデヒドとして)	500µg/g以下 酵素-吸光度法	0.2%以下 滴定法(水酸化ナトリウム)	0.05%以下 酵素-吸光度法	500mg/kg以下 酵素-吸光度法
(5)1-ビニル-2-ピロリドン	1-ビニル-2-ピロリドン 10µg/g以下 HPLC(254nm) カラム:オクチルシリカ化シリカゲル (4×250mm; 粒子径5µm) ガードカラム:カラムと同担体(4×25mm) カラム温度:40℃付近一定 移動相:メタノール/水混液(1:4) 流速:1-ビニル-2-ピロリドンの保持時間が 10分になるように調整	Monomer Content 1%以下 滴定法(チオ硫酸ナトリウム)	Unsaturation (as Vinylpyrrolidone) 0.001%以下 HPLC(235nm) カラム: ODS(4×250mm; 5µm) ガードカラム: ODS(4×25mm) 移動相: CH ₃ CN/H ₂ O=1/9 流速:1-ビニル-2-ピロリドンの保持時間が 10分になるように調整	Free-N-vinylpyrrolidone 10mg/kg以下
(6)ヒドラジン	1µg/g以下 TLC	1mg/kg以下 TLC	1mg/kg以下 TLC	1mg/kg以下 TLC
過酸化物	設定しない	-	-	-
2-ピロリドン	設定しない	-	-	-
ギ酸	設定しない	-	-	-
水分	5.0%以下 (0.5g, 直接滴定)	5%以下	5.0%以下	5.0%以下
強熱残分	0.1%以下 (1g, 600℃)	-	0.1%以下(2g)	-
灰分	設定しない	0.02%以下 (試料10g)	-	0.1%以下
定量法	0.1g (セミマイクロゲル法)	1g 窒素定量法(ケルゲル法)	100mg 窒素定量法 Method II (セミマイクロゲル法)	-
保存法	設定しない	-	気密容器	-

ポリビニルピロリドン 医薬品添加物(参考情報)

	JP 16	USP 36	EP 7.2	国際調和案(薬局方)
定義	本品は1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖重合体である。	ポリビドンは1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖の合成ポリマー	—	ポリビドンは1-ビニル-2-ピロリドンの鎖状ポリマー
CAS	9003-39-8	9003-39-8	9003-39-8	9003-39-8
分子量	—	—	—	—
含量	窒素 11.5~12.8% 脱水物換算	窒素 11.5~12.8% 無水物換算	窒素 11.5~12.8% 無水物換算	窒素 11.5~12.8% 無水物換算
性状	白色又はわずかに黄味を帯びた細かい粉末で、においがいいか、又はわずかに特異なにおいがある 水、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトンに溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない	—	白~微黄色で吸湿性の粉末又は片水、エタノール(96)及びメタノールによく溶け、アセトンにはわずかに溶ける	—
確認試験				
赤外吸収スペクトル	臭化カリウム錠剤法 試料(105℃, 6時間乾燥)のスペクトルと参照スペクトル又は標準品(乾燥)のスペクトルとの比較	—	臭化カリウム錠剤法 試料(105℃, 6時間乾燥)と標準品のスペクトルとの比較	—
溶解性	—	50mg/ml, 溶解する	本品0.5gに水10mlを加えて振とうするとき、溶解する	本品0.5gに水10mlを加えて振とうするとき、溶解する
二クロム酸カリウムによる沈殿反応	—	沈殿を生じる	沈殿を生じる	—
チオシアン酸アンモニウムと硝酸コバルトによる反応	—	淡青色の沈殿を生ずる	—	—
塩化バリウムとリンモリブドタンクステン酸による反応	—	—	—	—
ヨードによる呈色反応	—	赤色を呈する	赤色を呈する	—
ジメチルアミノベンズアルデヒドと硫酸の反応	—	—	ピンク色を呈する	—
純度試験				
(1)液性	K値が30以下のものは3.0~5.0 K値が30を超えるものは4.0~7.0 (1g, 水20ml)	K値が30以下のものは3.0~5.0 K値が30を超えるものは4.0~7.0 (50mg/ml)	K値が30以下のものは3.0~5.0 K値が30を超えるものは4.0~7.0 (1g, 水20.0ml)	K値(≤30): pH 3.0~5.0 K値(90<): pH 4.0~7.0 (1g, 水20ml) (確認試験に記載)
(2)粘性(K値)	25~90 表示K値の90~108%	10~120 表示K値15以下の場合、表示K値の85.0~115.0%, 15より大きい場合は表示K値の90.0~108.0% (定義に記載)	表示K値15以下の場合、表示K値の85.0~115.0%, 表示K値が15より大きい場合は表示K値の90.0~108.0%	10~120 表示K値15以下の場合、表示K値の85.0~115.0%, 15より大きい場合は表示K値の90.0~108.0%
(3)鉛	—	Pb 10ppm 以下	—	—
(重金屬)	鉛として10ppm以下	—	鉛として10ppm以下	—
(4)アルデヒド (アセトアルデヒドとして)	500ppm以下 酵素-吸光度法	0.05%以下 酵素-吸光度法	500ppm以下 酵素-吸光度法	500ppm以下 酵素-吸光度法
(5)1-ビニル-2-ピロリドン	1-ビニル-2-ピロリドン 10ppm以下 HPLC(254nm) カラム: オクチルシリル化シリカゲル (4×250mm; 粒子径5µm) プレカラム: カラムと同担体(4×25mm) カラム温度: 40℃付近一定 移動相: メタノール/水混液(1:4) 流速: 1-ビニル-2-ピロリドンの保持時間が10分になるように調整	ビニルピロリドン 0.001%以下 HPLC(235nm) 1-ビニル-2-ピロリドン: HPLC法(235nm) カラム: ODS(4×250mm) カラム温度: 40℃, 一定 プレカラム: ODS(4×25mm) 移動相: CH ₃ CN/H ₂ O=1/9	1-ビニルピロリジン-2-オン 10ppm以下 HPLC(235nm) Impurity A(1-ビニル-2-ピロリドン) HPLC法(235nm) カラム: ODS(4×250mm; 5µm) プレカラム: ODS(4×25mm) 移動相: CH ₃ CN/H ₂ O=1/9 流速: 1-ビニル-2-ピロリドンの保持時間が10分になるように調整	1-ビニル-2-ピロリドン 10ppm以下 HPLC(235nm)
(6)ヒドラジン	1ppm以下 TLC	1ppm以下 TLC	1ppm以下 TLC	1ppm以下 TLC
過酸化水素	過酸化水素として400ppm以下 紫外可視吸光度測定法	過酸化水素として400ppm以下 紫外可視吸光度測定法	過酸化水素として400ppm以下 紫外可視吸光度測定法	過酸化水素として400ppm以下 紫外可視吸光度測定法
2-ピロリドン	—	3.0%以下 HPLC	3.0%以下 HPLC	3.0%以下 HPLC
ギ酸	—	0.5%以下 HPLC	0.5%以下 HPLC	0.5%以下 HPLC
水分	5.0%以下 (0.5g, 容量滴定法, 直接滴定)	5.0%以下	5.0%以下 (0.500g)	5.0%以下 (0.5g)
熱乾燥分	0.1%以下 (1g)	0.1%以下	0.1%以下 (1g)	0.1%以下 (1g)
灰分	—	—	—	—
定量法	0.1g (セミマイクロゲル法)	0.1g (セミマイクロゲル法)	0.100g (セミマイクロゲル法)	0.1g (セミマイクロゲル法)
保存法	気密容器	気密容器	気密容器	—

(参考)

これまでの経緯

平成17年	6月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成17年	6月23日	第100回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成18年	10月13日	第37回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年	11月28日	第38回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年	12月19日	第39回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年	1月26日	第40回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	10月25日	第111回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	12月18日	第113回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	1月22日	第114回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	2月22日	第115回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	3月27日	第116回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	4月25日	第117回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	5月28日	食品安全委員会における国民からの意見募集 （～平成25年6月26日）
平成25年	6月19日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年	6月21日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成25年	7月30日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
[委員]

氏名	所属
穉山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学名誉教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
北田 善三	畿央大学健康科学部健康栄養学科長・教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所教授

※部会長



府食第630号

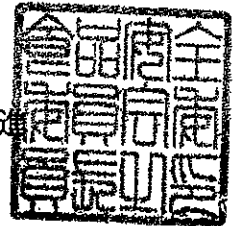
平成25年7月30日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年6月20日付け厚生労働省発食安第0620005号をもって貴省から当委員会に意見を求められたポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添のとおり寄せられましたのでお伝えします。

記

ポリビニルピロリドンが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。

添加物評価書
ポリビニルピロリドン

2013年7月

食品安全委員会

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.....	6
1. 用途.....	8
2. 主成分の名称.....	8
3. 分子式及び構造式.....	8
4. 分子量.....	8
5. 性状等.....	8
6. 評価要請の経緯.....	9
II. 安全性に係る知見の概要.....	10
1. 体内動態.....	10
(1) 吸収及び排泄.....	10
(2) 分布.....	11
(3) 代謝.....	12
(4) 排泄.....	12
2. 毒性.....	13
(1) ポリビニルピロリドン (PVP).....	13
① 遺伝毒性.....	13
② 急性毒性.....	14
③ 反復投与毒性.....	14
④ 発がん性.....	16
⑤ 生殖発生毒性.....	17
⑥ 一般薬理.....	18
⑦ アレルゲン性、ヒトにおける知見.....	18
(2) 1-ビニル-2-ピロリドン (NVP).....	21
① 遺伝毒性.....	21
② 急性毒性.....	22
③ 反復投与毒性.....	22
④ 発がん性.....	23
⑤ 生殖発生毒性.....	24
(3) ヒドラジン.....	24

① 遺伝毒性	24
② 急性毒性	25
③ 反復投与毒性／発がん性	25
④ 遺伝毒性・発がん性メカニズムの検討	27
⑤ 生殖発生毒性	29
⑥ ヒトにおける知見	30
⑦ ヒドラジンの毒性まとめ	31
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	31
1. 米国における摂取量	31
2. 欧州における摂取量	31
3. 我が国における摂取量	31
Ⅳ. 国際機関等における評価	32
1. JECFA における評価	32
2. 米国における評価	33
3. 欧州における評価	33
4. IARC における評価	34
5. IPCS における評価	34
6. 我が国における評価	34
Ⅴ. 食品健康影響評価	35
別紙 1 : 略称	38
別紙 2 : 各種毒性試験成績	39
参照	48

<審議の経緯>

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ついて要請（厚生労働省発食安第0620005号）、関係書類の接受
2005年 6月23日	第100回食品安全委員会（要請事項説明）
2006年10月13日	第37回添加物専門調査会
2006年10月17日	補足資料の提出依頼
2006年11月28日	第38回添加物専門調査会
2006年12月 5日	補足資料の提出依頼
2006年12月19日	第39回添加物専門調査会
2007年 1月26日	第40回添加物専門調査会
2012年 5月31日	補足資料の接受
2012年10月25日	第111回添加物専門調査会
2012年12月18日	第113回添加物専門調査会
2013年 1月 7日	補足資料の提出依頼
2013年 1月21日	補足資料の接受
2013年 1月22日	第114回添加物専門調査会
2013年 2月22日	第115回添加物専門調査会
2013年 3月18日	補足資料の差し替え
2013年 3月27日	第116回添加物専門調査会
2013年 4月25日	第117回添加物専門調査会
2013年 5月27日	第475回食品安全委員会（報告）
2013年 5月28日から6月26日まで	国民からの御意見・情報の募集
2013年 7月23日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月29日	第483回食品安全委員会（報告）
2013年 7月30日	厚生労働大臣に通知

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

(2011年1月6日まで)
小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2012年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2012年7月1日から)
熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

<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

(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

<参考人>

広瀬 明彦

(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

(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

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

(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

(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

(参考人)

手島 玲子
広瀬 明彦

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

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。

添加物「ポリビニルピロリドン」(以下「本添加物」という。)には、ポリビニルピロリドン(以下「PVP」という。)のほか、不純物としてPVPの残存モノマー(1-ビニル-2-ピロリドン(以下、「NVP」という。))及びヒドラジンが含まれている。

評価に用いた試験成績は、PVP、NVP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。

本委員会としては、PVPの体内動態に係る知見を検討した結果、PVPを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に、そのまま糞便中に排泄されると考えた。

入手したヒトにおける知見からは、PVPを含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例がまれではあるが認められることから、PVPのアレルギー誘発性を否定することはできず、また、認められた症例報告にはいずれも用量に関する記載がなく、アレルギー誘発性を示す用量を特定することは困難と考えた。また、PVPが感作性物質ではないという知見が認められたが、一部の症例報告においてはPVPに特異的なIgE抗体の産生が確認されており、メカニズムは不明ながら、特定のヒトに対しては感作性物質となり得るものと考えた。しかしながら、体内動態に係る知見において、経口摂取されたPVPがほとんど吸収されないと考えられたこと、経口摂取による感作の成立を示唆する知見が認められないことから、PVPの経口摂取によるアレルギーの多くは、局所投与等で摂取されたポビドンヨード等による感作の獲得によるものと考えられる。また、PVPの経口摂取のみによる感作が成立する可能性は極めて低いと考えた。

また、本委員会としては、PVPの毒性に係る知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、NVPの安全性に係る知見、本添加物の規格基準案(NVPは0.001%以下)及び我が国において使用が認められた場合の本添加物の推定摂取量(480 mg/人/日)を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性及び反復投与毒性の懸念はないと判断した。

NVPの発がん性については、経口投与による試験は行われておらず、吸入暴露試験から上気道と肝臓に発がん性が認められたとの知見があるが、遺伝毒性が認めら

れないことから、遺伝毒性メカニズムに基づくものではないと考えた。経口投与の場合でも同様に発がん性を示す可能性は否定できないと考えられたが、発がん用量を特定することは困難であることから、本添加物に含まれる NVP の摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難であると判断した。

本委員会としては、ヒドラジンの安全性に係る知見を検討した結果、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を否定できないと考え、NOAEL を評価することはできないと判断した。

米国及び欧州におけるヒドラジンの発がんリスクの定量評価結果及びヒドラジンの含有量（過剰に見積もっても 500 ppb）に基づき、本添加物を我が国の推定摂取量（480 mg/人/日）摂取した場合の発がんリスクの値（ 9.0×10^{-7} （約 110 万分の 1））は、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる 100 万分の 1 レベルを下回っており、そのリスクは極めて低いと考えられることから、本添加物に含まれるヒドラジンの摂取については、安全性に懸念がないと判断した。

以上より、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、本添加物の ADI を特定する必要はないと判断した。ただし、まれではあるが、ポビドンヨード等の局所投与等により PVP に対する感作が成立することがあり、その感作を受けたヒトにおいては、アナフィラキシー症状の発生の危険性を否定できず、また、現在の知見ではその閾値を特定することが困難であるため、本添加物の使用にあたっては、リスク管理機関において適切な管理措置を行い、アレルギー発生の予防に努める必要がある。また、ヒドラジンについて、リスク管理機関としては、引き続き、技術的に可能なレベルで低減化を図るよう留意すべきである。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

カプセル、錠剤食品の製造用途（参照1）

2. 主成分の名称

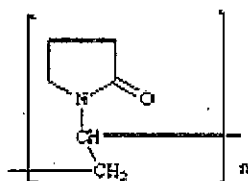
和名：ポリビニルピロリドン（別名 ポビドン）

英名：Polyvinylpyrrolidone (Povidone)

CAS 登録番号：9003-39-8（参照1）

3. 分子式及び構造式

$(C_6H_9NO)_n$



（参照1）

4. 分子量

約 40,000（低分子量品）、約 360,000（高分子量品）（参照1）

5. 性状等

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

評価要請者によれば、ポリビニルピロリドン（以下「PVP⁽¹⁾」という。）は、白色の粉末で吸湿性が高く、水、アルコール類、酢酸エチル、クロロホルム及び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）

評価要請者によれば、PVP の製造時に発生するヒドラジン濃度の実測値は平

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。

均で 100～200 ppb、95 パーセントイル値は 270～400 ppb 程度とされている。

(参照 2) 本委員会としては、添加物「ポリビニルピロリドン」に実際に含まれるヒドラジン濃度は、過剰に見積もっても 500 ppb と考えた。

6. 評価要請の経緯

評価要請者によれば、PVP は 1930 年代に開発され、我が国においては医薬品²⁾、化粧品等の分野で使用されているとされている。(参照 1、3、4)

米国では、添加物「ポリビニルピロリドン」は、生鮮かんきつ果実の被膜剤としての使用、ビール、食酢等の清澄剤、ビタミン、ミネラル製品の安定剤、増粘剤、分散剤及び着色料製剤の希釈剤としての使用等が認められている。(参照 5、6、7)

欧州連合 (European Union : EU) では、添加物「ポリビニルピロリドン」は、錠剤等の形態をとる食品の被膜剤や甘味料の担体として必要量の使用が認められている。(参照 8)

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①FAO/WHO：合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : 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、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物「ポリビニルピロリドン」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

7. 添加物指定の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「ポリビニルピロリドン」について、「カプセル、錠剤食品の製造用途に限る」旨の使用基準を設定し、成分規格を定めた上で新たに添加物として指定しようとするものであるとしている。(参照 1、2)

²⁾ 医薬品としては、日本薬局方「ポビドン」として使用されている。日本薬局方「ポビドン」の規格には「1-ビニル-2-ピロリドン 0.001%以下」「ヒドラジン 1 mg/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。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収及び排泄

JECFA (1980) の報告においても引用されている Loehry ら (1970) の報告によれば、ウサギの小腸を用いて PVP (分子量 8,000~80,000) の透過性を測定する試験が実施されている。その結果、消化管腔から血漿への吸収方向及び血漿から消化管腔への排泄方向のいずれについても透過性は分子量に大きく依存したとされている。(参照 9、10)

JECFA (1980) の報告においても引用されている Haranaka (1971) の報告によれば、20 mL の 7%PVP (平均分子量 40,000) 溶液 (PVP 総量: 1,400 mg) をウサギの小腸に灌流して、門脈血中の PVP を測定する試験が実施されている。その結果、PVP は、10 分後をピークに投与量の 0.026% (370 µg) が小腸の粘膜を通して門脈血中に吸収されたとされている。Haranaka は、吸収された PVP は肝臓に蓄積されると推測している。(参照 9、11、12)

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Shelanski (1953) は、ラット (5 匹) に 3.5% [¹⁴C]PVP (K-30) 溶液 (6~10 g/kg 体重) を経口投与する試験を実施している。その結果、投与後 5 日間で PVP の 99% が糞中に排泄されたが、そのほとんどは第 1 日目に認められたとされている。尿中には約 1%、呼気中には CO₂ として 0.25% が認められ、残屍中には 0.5% が存在したとされている。しかしながら、Robinson らは、多量の PVP 投与により下痢を生じ、その結果、糞の回収に信頼性を欠き、尿への汚染も考えられたこと、また、残屍中に存在した 0.5% についても、主要臓器 (肝、腎、肺、脾) には 0.001% 以下であり他は不明なこと、その他皮膚の汚染、消化管内残留など、放射能の収支研究としては多くの問題があると指摘している。(参照 12)

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Digenis ら (1987) は、ラット (各群 5 匹) に [¹⁴C]PVP (0.9 mg/匹: 約 3~5 mg/kg 体重) を強制経口投与する試験を実施している。その結果、PVP は痕跡量程度しか吸収されず、糞中には投与後 12 時間までに投与量の 90.8% が、48 時間までに 98.4% が回収されたとされている。PVP 投与後 6 時間及び 48 時間後における主要臓器 (腎、胃、肝、肺、胸腺、脾) 中の放射活性はいずれもバックグラウンドのレベルであり、無処置対照群との間に有意差は認められなかったとされている。一方、尿中には 0.04% が排泄されたにすぎなかったとされている。さらに、1 匹のラットに [¹⁴C]PVP を強制経口投与し、麻酔下に頸動脈

にカニューレを挿入して、1時間毎に投与後6時間まで放射活性を測定する試験を実施している。その結果、投与後2時間で放射活性は最高値に達し、減衰の半減期は1.5時間であったとされている。体内に吸収されたPVPは低分子量であると考えられたので、透析膜を使用して ^{14}C PVPの分子量を推定したところ、4.0%が分子量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、市販のPVP(K-30)よりはるかに少ないが、前述の動物実験で認められた血液及び尿中の ^{14}C 活性を説明するには十分であったとされている。また、種々の分子量物質を分別可能な透析膜を用いて調べた結果、 ^{14}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とされている。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ため、吸収されたPVPの分子量分布を示すことはできなかったとされている。一方、McClanahanら(1984)は、ラットに ^{14}C 1-ビニル-2-ピロリドン(1-VN)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と同様に1.5時間であったとされている。さらにDigenisら(1987)は、PVPには約1%の未反応モノマーが含まれており、これが吸収された放射活性の一部寄与していると推定している。(参照12)

Robinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、Siberら(1980)は、転移性大腸癌患者10例に ^{14}C PVP(分子量20,000~50,000)を空腹時に経口投与する試験を実施している。その結果、投与後4~5日で大便中に実質上100%が排泄されたとされている。投与された ^{14}C PVPのうちいくらかは吸収され、胆汁を介して大便中に排泄された可能性が考えられるが、これを明らかにすることはできなかったとされている。尿中への ^{14}C PVP排泄量は投与量の0.013~0.04%(平均0.03%)であり、これは実際にPVPが吸収され、尿中に排泄された結果生じたと考えられるとされている。(参照12)

以上より、本委員会としては、PVPを経口摂取した場合、消化管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た。なお、混在する1-ビニル-2-ピロリドン(NVP)の低分子量ポリマー及びモノマー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た。

(2) 分布

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究は静脈内又は腹腔内投与によって行われている。

JECFA(1980)の報告においても引用されているRavin(1952)らの報告によれば、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 は数日間で体内より消失したとされている。また、JECFA (1990) の報告では、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告も認められたとされている。JECFA (1980) の報告においても引用されている Pratten & Lloyd (1979) の報告によれば、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) 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されている。(参照 9、13、14)

国際癌研究機関 (International Agency for Research on Cancer : IARC) (1999) の報告によれば、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する試験が実施されており、その結果、腎臓、肺、肝臓、脾臓及びリンパ節に蓄積がみられたとされている。(参照 15)

Robinson ら (1990) のレビューによれば、PVP は血漿増量剤として使用され、大量の静脈内投与により、脾臓、リンパ節、骨髄、腎臓及び肝臓に蓄積される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 24,800 のものでは総用量が 70 g/人まではほとんど蓄積がみられず、分子量が 12,600 のものでは総用量が 500 g/人でごく微量の蓄積がみられたと報告している。(参照 16)

(3) 代謝

IARC (1999) の報告によれば、PVP を静脈内投与する試験が実施されており、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ったとされている。なお、分子量に比例した組織内への残留が認められたとされている。(参照 15)

(4) 排泄

IARC (1999) の報告によれば、末期がんの患者に PVP (平均分子量 40,000) を静脈内投与する試験が紹介されており、その結果、投与量の約 1/3 が投与後 6 時間で、他の 1/3 がそれに続く 18 時間で尿中に排泄されたとされている。なお、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。(参照 15)

JECFA (1980) の報告における引用によれば、Wessel ら (1974) は、平

均分子量 40,000 の PVP の半減期は 12~72 時間と報告している。また、Gartner ら (1968) は、少なくとも分子量 25,000~40,000 位までの PVP は糸球体で除去されるが、尿細管周囲毛細血管ではより分子量の大きな PVP も通過すると報告している。(参照 9)

2. 毒性

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

(1) ポリビニルピロリドン (PVP)

① 遺伝毒性

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

Zeiger ら (1987) の報告によれば、PVP についての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10,000 µg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 17)

(b) マウスリンフォーマ TK 試験、培養細胞を用いるトランスフォーメーション試験

Kessler ら (1980) の報告によれば、PVP についての L5178Y マウスリンパ腫細胞株を用いたマウスリンフォーマ TK 試験が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。併せて Balb/c 3T3 細胞を用いてトランスフォーメーション試験が行われており陰性であったとされている。(参照 18)

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) げっ歯類を用いる優性致死試験

JECFA (1980) の報告における引用によれば、BASF (1977) は、PVP (平均分子量 40,000 : 3,160 mg/kg 体重) を雄マウスに単回腹腔内投与する優性致死試験を実施しており、陰性であったとされている。(参照 9)

以上より、PVP は微生物を用いる復帰突然変異試験、培養細胞を用いるトランスフォーメーション試験のほか、げっ歯類を用いる優性致死試験においても陰性の結果であった。したがって、本委員会としては、生体にと

って特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断した。

② 急性毒性

JECFA (1980) の報告における引用によれば、PVP を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として表 1 のようなものがある。

表 1 急性毒性に関する試験成績概要

投与経路	被験物質	動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
経口	ポリビニルピロリドン	ラット	40,000	9
		ラット	100,000	9
	マウス	40,000	9	
	ブタ	100,000	9	

③ 反復投与毒性

JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、BASF (1973) は、SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に PVP (平均分子量 360,000 : 0、2.5、5% ; 0、1.25、2.5 g/kg 体重/日³⁾) を 28 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、投与に起因した毒性や組織学的変化は認められなかったとされている。(参照 9、19、20)

JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューによれば、BASF (1977) は、ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に PVP (平均分子量 360,000 : 0、2.5、5、10% ; 0、0.625、1.25、2.5 g/kg 体重/日³⁾、セルロース 10%) を 28 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、10% 投与群の雌で脾比重量のわずかな増加が認められたが、その他投与に起因した毒性や組織学的変化は観察されなかったとされている。(参照 9、19、20)

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Shelanski (1959) は、Wistar ラット (各群雌雄各 25 匹) に PVP (平均分子量 360,000 : 0、2、5、10% ; 0、1、2.5、5 g/kg 体重/日³⁾) を 90 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、投与に起因した毒性や組織学的変化は認められなかったとされている。(参照 19、20)

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

Robinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、Shelanski(1956)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、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が、その他投与に起因した毒性や組織学的変化は観察されなかったとされている。(参照19、20)

Angervall & Berntsson (1961)の報告によれば、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/日^③)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、肝臓の病理組織学的検査においてもPVPの蓄積は認められなかったとされている。(参照21)

Robinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、Shelanski(1958)及びWolven & Levenstein (1957)は、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、毒性学的影響は認められなかったとされている。(参照19、20)

Robinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、Shelanski(1957)は、Wistarラット(各群雌雄各50匹)にPVP(平均分子量37,900:0、1、10%;0、0.5、5 g/kg体重/日^③)を2年間混餌投与する試験を実施している。その結果、10%投与群で水様便が観察されたが、体重については、実験期間を通して、対照群と比較して90~110%の範囲内であったとされている。血液学的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か月までは明ら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たとされている。投与に起因したと考えられる肉眼的観察による異常及び病理組織学的変化は観察されなかったとされている。(参照19、20)

JECFA(1980)の報告及びRobinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、BASF(1978)は、SDラット(各群雌雄各50匹)にPVP(平均分子量30,000:0、5、10%;0、2.5、5 g/kg体重/日^③)、セルロース5%)を2年間混餌投与する試験を実施している。その結果、体重、摂餌量、臨床検査成績、臓器重量、肉眼的観察及び病理組織学的検査において投与に起因する影響は認められなかったとされている。(参照9、19、20)

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、BASF (1980) は、SD ラット (対照群：雌雄各 125 匹、投与群：各群雌雄各 75 匹) に PVP (対照群：セルロース 5% ; 2.5 g/kg 体重/日⁽³⁾、投与群：1、2.5、5% ; 0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を 104 週間混餌投与し、その後各群雌雄各 5 匹について 13 週間回復期間を設ける試験を実施している。その結果、生存動物では投与に起因した影響は一般状態、摂餌量、飲水量、糞便、体重増加、血液学的検査、眼科学的検査、聴覚検査、臓器重量及び病理組織学的検査において認められず、心臓、肝臓、腎臓及びリンパ節に PVP の蓄積は認められなかったとされている。(参照 19、20)

JECFA (1980) の報告及び Burnette (1962) のレビューにおける引用によれば、Princiotta ら (1954) は、ビーグル犬 (各群雌雄各 2 匹) に PVP (平均分子量 37,900) とセルロースの混合物 (0、10%PVP (2.5 g/kg 体重/日⁽³⁾)、5%PVP (1.25 g/kg 体重/日⁽³⁾) +5%セルロース、2%PVP (0.5 g/kg 体重/日⁽³⁾) +8%セルロース、10%セルロース) を 2 年間混餌投与する試験を実施している。その結果、リンパ節における細網内皮系細胞の腫大が PVP の用量相関的に観察されたとされている。Burnette は、本所見について、PVP の排泄に伴う一過性の変化であるとしている。体重、摂餌量、血液学的検査、肉眼的観察及び病理組織学的検査において異常は観察されず、毒性は認められなかったとされている。(参照 9、22)

PVP の反復投与毒性に係る試験成績は、いずれも原著による確認ができず、NOAEL を得ることができない。しかし、JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューによれば、引用しているいずれの試験成績においても安全性の懸念をもたらす記載は認められない。以上より、本委員会としては、PVP に反復投与毒性の懸念はないと判断した。

④ 発がん性

Robinson ら (1990) のレビューにおける上述の引用によれば、Shelanski (1957) は、Wistar ラット (各群雌雄各 50 匹) に PVP (平均分子量 37,900 : 0、1、10% ; 0、0.5、5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を 2 年間混餌投与する試験を実施し、また、BASF (1980) は、SD ラット (対照群：雌雄各 125 匹、投与群：各群雌雄各 75 匹) に PVP (対照群：セルロース 5%、投与群：1、2.5、5% ; 0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を 104 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、いずれの試験においても発がん性を示す知見は得られなかったとされている。(参照 19、20)

JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおける

上述の引用によれば、BASF (1978) は、SD ラット (各群雌雄 50 匹) に PVP (平均分子量 30,000 : 0、5、10% ; 0、2.5、5 g/kg 体重/日⁽³⁾、セルローズ 5%) を 2 年間混餌投与する試験を実施している。その結果、毒性所見は認められず、良性及び悪性腫瘍の発生率は対照群、投与群とも通常認められる範囲内であったとされている。(参照 9、19、20)

以上より、本委員会としては、PVP には発がん性の懸念は認められないと判断した。

⑤ 生殖発生毒性

JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Zeller & Peh (1976a) は、SD ラット (各群雌 25 匹) に PVP (平均分子量 25,000 : 0、10% ; 0、5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を妊娠 0~20 日に混餌投与し、妊娠 20 日に母動物を帝王切開する試験を実施している。その結果、PVP 投与群の妊娠ラットの体重増加がわずかに低下したが、胎児に投与に起因した影響は認められなかったとされている。(参照 9、19、20)

JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Zeller & Peh (1976b) は、SD ラット (各群雌 30 匹) に PVP (平均分子量 360,000 : 0、10% ; 0、5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を妊娠 0~20 日の間混餌投与する試験を実施している。その結果、母動物では軽度な体重増加量の減少がみられたが、その他に投与に起因した影響は認められなかったとされている。(参照 9、19、20)

経口摂取による試験ではないので参考データであるが、Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Hofman & Peh (1977) は、Chbb:HM ウサギ (各群雌 11~12 匹) に生理食塩水に溶解した PVP (平均分子量 10,000 : 0、50、250、1,250 mg/kg 体重) を妊娠 6~18 日の間、1 日 1 回静脈内投与し、妊娠 28 日に母動物を帝王切開する試験を実施している。その結果、50 及び 250 mg/kg 体重投与群では投与に起因した明らかな影響は認められなかったとされている。1,250 mg/kg 体重投与群では摂餌量の軽度な減少、12 匹中 8 匹で 2 回目の投与後にのみほぼ 3 分間の振せん、呼吸促迫や痙攣が認められたとされている。吸収胚数には投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、胎児長、胎盤重量、変異及び発育遅延の頻度にも投与の影響は認められなかったとされている。(参照 19、20)

なお、JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおいては、認められた反復投与毒性試験成績において、雌雄とも生殖器系には異常は観察されていないとされている。(参照 9、19)

PVP の生殖発生毒性に係る試験成績は、いずれも原著による確認ができなかったため、NOAEL を設定しなかった。JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューによれば、引用しているいずれの試験成績においても安全性の懸念をもたらす記載は認められない。以上より、本委員会としては、PVP に生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

⑥ 一般薬理

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。ラットへの腹腔内投与について以下の報告がある。

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。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とされている。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低下が認められたが、その程度はネフローゼラットよりも小さかったとされている。血漿中脂質濃度の低下は、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 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 の浸透圧が関係している可能性を考察している。(参照 23)

⑦ アレルゲン性、ヒトにおける知見

PVP を含有する医薬品等の使用によるアナフィラキシーの発症について、表 2、3 のとおり症例報告があり、プリックテストなどによって PVP が原因物質であると示唆されている。いずれの症例報告においても PVP の摂取量に関する情報は認められなかった。

表2 PVPのアレルゲン性に関する症例報告（経口摂取によるもの）

症例	摂取経路	使用した医薬品	所見	参照
32歳男性	経口	アセトアミノフェン配合錠剤	アナフィラキシー	Ronnau ら (2000) (参照24)
6歳男性	経口	市販鎮痛薬等	アナフィラキシー	板澤ら(2005)(参照25)
9歳男性	経口	フルベンダゾール剤	アナフィラキシー	Pedrosa ら (2005) (参照26)
62歳女性	経口	アルファカルシドール錠	アナフィラキシー	山本ら(2006)(参照27)
9歳男性	経口	アセトアミノフェン製剤	アナフィラキシー	Bergendorff ら (2007) (参照28)

表3 PVPのアレルゲン性に関する症例報告（経口摂取以外によるもの）

症例	摂取経路	使用した医薬品	所見	参照
37歳男性	関節内	塩酸メピバカイン、酢酸パラメタゾン	アナフィラキシー	Garijo ら (1996) (参照29)
19歳女性	局所投与（抜歯処置部塗布）	ポビドンヨード	アナフィラキシー	鄭ら(2003)(参照30)
4歳男児	局所投与（病変部塗布）	ポビドンヨード	アナフィラキシー	奥窪ら(2004)(参照31)
6歳男性	手指外傷の消毒	ポビドンヨード	アナフィラキシー	板澤ら(2005)(再掲)(参照25)
9歳男性	塗布	ポビドンヨード	アナフィラキシー	Pedrosa ら (2005) (再掲)(参照26)
58歳男性	局所投与（病変部塗布）	ポビドンヨード	接触性小水疱性皮膚炎	Sowa ら (2006) (参照32)
9歳男性	局所投与（病変部塗布）	ポビドンヨード	アナフィラキシー	Yoshida ら (2008) (参照33)
53歳女性	局所投与（病変部塗布）	ポビドンヨード	接触性小水疱性皮膚炎	Velázquez ら (2009) (参照34)
57歳女性	局所投与（外科手術の術野消毒）	ポビドンヨード	暴露24時間後の急性尿閉、外陰部浮腫	Rahimi & Lazarou (2010) (参照35)
77歳男性	透析	透析膜	アナフィラキシー	Marques ら (2011) (参照36)

Ronnau ら (2000) の報告によれば、アセトアミノフェン配合錠剤を経口摂取し、10 分後にアナフィラキシー症状を呈した症例 1 例 (32 歳男性) が報告されている。Ronnau らは、スクラッチテストの結果に基づき、PVP が原因物質であることを示唆するとともに、発症時の男性の体内に PVP に特異的な IgE 抗体が産生されており、IgE 抗体に誘導された免疫反応がアナフィラキシーの原因であった可能性を示唆している。(参照 2 4)

Pedrosa ら (2005) の報告によれば、フルベンダゾール剤を経口摂取し、5 分後にアナフィラキシー症状を呈した症例 1 例 (9 歳男性) が報告されている。Pedrosa らは、プリックテストの結果に基づき、PVP が原因物質であることを示唆するとともに、以前塗布したポビドンヨードによる PVP への感作が原因である可能性を示唆している。(参照 2 6)

Garijo ら (1996) の報告によれば、塩酸メピバカイン、酢酸パラメタゾン関節内投与し、20 分後にアナフィラキシー症状を呈した 1 例 (37 歳女性) が報告されている。その後、PVP を経口摂取した際はアレルギー症状は認められなかったとされている。Garijo らは、誘発試験の結果に基づき、PVP が原因物質であることを示唆するとともに、経口摂取によるアレルギー症状が認められなかったのは、PVP の消化管吸収が少ないことによるものと考察している。(参照 2 9)

Yoshida ら (2008) の報告によれば、伝染性膿痂疹の病変部にポビドンヨードを塗布された後、間もなくアナフィラキシー症状を呈した 1 例 (9 歳男性) が報告されている。本症例については、初めてアナフィラキシー症状を発症するまでは、PVP を含む製品の経皮及び経口摂取によりアナフィラキシー症状を呈したことはなかったとされている。Yoshida らは、自家血清の存在下でのヒスタミン遊離試験の結果に基づき、PVP が原因物質であることを示唆するとともに、自家血清の非存在下のヒスタミン遊離試験及びプリックテストの結果が陰性であったことに基づき、本症例においてアナフィラキシー症状を呈する条件は、皮膚や血管に損傷がある部位への PVP の接触であったと考察している。(参照 3 3)

Robinson ら (1990) のレビューによれば、PVP は、膝窩リンパ節の増殖試験 (popliteal lymph node assay) では陽性反応を示さないことから感作性物質ではなく、また、T 細胞非依存性の B 細胞活性化反応を起こすことが認められているとされている。(参照 3 7)

以上より、本委員会としては、PVPを含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例が、まれではあるが認められることから、PVPのアレルギー誘発性を否定することはできないと判断した。認められた症例報告にはいずれも用量に関する記載がなく、アレルギー誘発性を示す用量を特定することは困難と考えた。また、PVPが感作性物質ではないという知見が認められたが、一部の症例報告においてはPVPに特異的なIgE抗体の産生が確認されていることに鑑みると、メカニズムは不明ながら、特定のヒトに対しては感作性物質となり得るものと考えた。体内動態に係る知見において、経口摂取されたPVPがほとんど吸収されないと考えられたこと、PVPの単独経口投与において感作の成立を示唆する知見が認められないことを鑑みると、PVPの経口摂取によるアレルギーの多くは、局所投与等で摂取されたポビドンヨード等による感作の獲得によるものと考えられる。また、PVPの経口摂取のみによる感作が成立する可能性は極めて低いと考えた。

(2) 1-ビニル-2-ピロリドン (NVP)

① 遺伝毒性

EU Risk Assessment Report (2003) でも引用されている Knaapら (1985)、Simmon & Baden (1980) の報告によれば、NVPについてのサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験が3件実施されており、いずれも代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照38、39、40)

欧州食品科学委員会 (Scientific Committee on Food: SCF) (2001、2002)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、NVPについてのヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、L5178Yを用いたマウスリンフォーマTK試験及びラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験が実施されており、いずれも代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験は不十分な試験報告ではあるが、ヒトリンパ球で姉妹染色分体交換頻度のわずかな増加が認められたとされている。(参照40、41、42)

SCF (2001、2002)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、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用いた小核試験が実施されており、ともに陰性であったとされている。(参照40、41、42)

本委員会としては、以上のことから総合的に判断し、NVPには生体にと

って特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

② 急性毒性

EU Risk Assessment Report (2003) における引用によれば、Schwach: Hofer (1978) は、マウス (各群雌雄各 10 匹) に NVP 溶液 (420、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おり、その結果、LD₅₀ 値は 940 mg/kg 体重であり、Huntingdon Research Centre (1978) は、ラット (各群雌雄各 2 匹) に NVP 溶液 (0、834、1,314、2,085 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験を実施しており、その結果、LD₅₀ 値は 834~1,314 mg/kg 体重であったとされている。(参照 4 0)

③ 反復投与毒性

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において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において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、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認められたが、飲水量は用量相関的に増加が認められたとされている。体重、一般状態及び尿検査において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 増加が認められたとされている。剖検及び病理組織学的検査において、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認められたとされている (参照 4 0、4 3)。本委員会としては、3 か月間飲水投与試験における NOAEL を本試験の最高用量である 7.5 mg/kg 体重/日と判断した。また、3 か月間強制経口投与試験における肝ホモジネートの γ -GTP 増加、肝重量の増加に係る LOAEL を 40 mg/kg 体重/日と判断した。

本委員会としては、NVP の NOAEL を Klimisch ら (1997a) の報告によるラット 3 か月間飲水投与試験成績における最高用量である 7.5 mg/kg

体重/日、LOAELを同報告によるラット3か月間強制経口投与試験における肝ホモジネートの γ -GTP増加、肝重量の増加に基づき40 mg/kg 体重/日と判断した。

④ 発がん性

NVPの発がん性について、経口投与による試験成績は認められなかった。なお、参考データとして、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 (0, 22, 45, 90 mg/m³: 0, 5, 10, 20 ppm)を24か月間 (1日6時間、週に5日)吸入暴露させ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認められ、10 ppm以上投与群の雄及び20 ppm投与群の雌で腺癌が認められたとされている。20 ppm投与群で喉頭に扁平上皮癌がわずかに認められたとされている。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、各群 (0, 5, 10及び20 ppm)の雄で1.4, 10.0, 8.3及び28.3%、雌で1.4, 5.0, 10.0及び43.3%の肝細胞癌が認められたとされている。NVP暴露群での発がんメカニズムに関してはNVPの肝毒性による肝細胞再生の持続した刺激による可能性が考えられるとしているが、基本的なメカニズムに関しては未解明であると指摘されている。SCFは、本試験におけるNOELの判断はできないものとしている (参照15, 40, 41, 42, 44)。本委員会としては、NVPには吸入暴露において上気道と肝臓に発がん性が認められており、経口投与においても発がん性を示す可能性は否定できないと考えた。その機序については、上気道においては強い炎症が生じており、Klimischらが主張する非遺伝毒性メカニズムによる発がん機序を是認した。一方、肝臓における発がんメカニズムについては、肝臓における障害が非常に軽微であったことから、上気道における発がんメカニズムと異なる可能性が考えられたが、本物質が生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、その詳細は不明ながら遺伝毒性メカニズムの関与の可能性はないものと考えた。本委員会としては、本試験は吸入暴露によるものであるため、本試験成績によって添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるNVPの発がん用量を特定することはできず、NVPの摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難と判断した。

⑤ 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成績は見当たらない。参考データとして、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)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、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 時間吸入暴露させた後、妊娠 20 日に母動物を帝王切開する試験が実施されている。その結果、母動物では死亡は認められなかったが、5 及び 20 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたとされている。妊娠子宮重量、着床前及び着床後胚死亡率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れている。しかし、20 ppm 投与群で胎児体重の減少、上後頭骨及び舌骨骨化遅延、波状肋骨に発現頻度の上昇が認められたが、各群で胎児奇形の発現率の上昇は認められなかったとされている。以上より、本試験における NOAEL は母動物で 1 ppm、胎児で 5 ppm とされている (参照 40、42)。本委員会としては、本試験は吸入暴露によるものであるため、本試験成績に基づく NVP の添加物としての摂取に係る発生毒性の評価は困難と判断した。また、吸入暴露においても、胎児に対して選択的に重篤な影響を及ぼす結果は得られていない。

その他、反復経口投与試験において、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おらず、NVP による生殖毒性を示唆する知見は認められていない。

(3) ヒドラジン

① 遺伝毒性

Wright & Tikkanen (1980) の報告によれば、硫酸ヒドラジンについての細菌 (*Escherichia coli* WP2、WP2 *uvrA*、CM871 *uvrA*、*recA*、*lexA*) を用いた 2 件の復帰突然変異試験 (spot tests : 最高用量 2.0 μmol 、liquid-incubation tests : 最高用量 1.0 $\mu\text{mol/mL}$) が実施されており、2 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 においては *E. coli* WP2 は、WP2 *uvrA* 及び CM871 *uvrA*、*recA*、*lexA* より少なかったが、liquid-incubation tests においては *E. coli* WP2 と WP2 *uvrA* で違いは認められず、CM871 *uvrA*、*recA*、*LexA* が若干少なかったとされている。Wright & Tikkanen は、ヒドラジンの遺伝毒性は誤りがち修復に非依存的であり、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じていることは間違いないとしている。(参照 45)

Noda ら (1986) の報告によれば、ヒドラジン (最高用量 11.4 $\mu\text{mol/mL}$)

及びメチラポン（最高用量 14.0 $\mu\text{mol/mL}$ ）についての細菌（*E. 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、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、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の促進及び細胞毒性は、ヒドラジンの酸化中間体であるジイミド体とフリーラジカル体の生成と関連が深いとしている。（参照 4 6）

EHC（1987）によれば、国際化学物質安全性計画（International Programme on Chemical Safety：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と判断している。（参照 4 7）

Parodi ら（1981）の報告によれば、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。（参照 4 8）

以上より、本委員会としては、ヒドラジンについては複数の *in vitro* 及び *in vivo* の試験成績で陽性の結果が認められており、遺伝毒性を否定できないものと判断した。

② 急性毒性

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 値は、マウス（経口、静脈内、腹腔内投与）で 57～82 mg/kg 体重、ラット（経口、静脈内、腹腔内投与）で 55～64 mg/kg 体重、モルモット（経口）で 26 mg/kg 体重、ウサギ（経口）で 35 mg/kg 体重であったと報告されている。（参照 4 7）

③ 反復投与毒性／発がん性

米国環境保護庁（US Environmental Protection Agency：EPA）（1986）、欧州食品安全機関（European Food Safety Authority：EFSA）（2010）の報告でも引用されている Biancifiori（1970）の報告によれば、8 週齢の CBA/Cb/Aw マウス（各群雌雄各 24～30 匹）に硫酸ヒドラジン（0、0.14、0.28、0.56、1.13 mg/動物/日）を週に 6 日間、25 週間強制経口投与する試験が行われている。その結果、肝細胞癌の発生率（表 4）の増加が認められたとされている（参照 4 9）。EPA は、硫酸ヒドラジンの投与量につ

いて、ヒトに換算するとそれぞれ 0、0.044、0.103、0.222、0.403 mg/kg 体重/日であるとしている。一方、EFSA は、マウスの kg 体重ごとの投与量に換算するとそれぞれ 0、4.8、9.4、18.9、38.6 mg/kg 体重/日であるとしている。(参照 50、51)

表 4 Biancifori (1970) によるマウス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)	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
肝細胞癌	雌	1/29	0/25	2/25	16/24	15/24

IARC (1999) の報告でも引用されている Steinhoff ら (1990) の報告によれば、NMRI マウス (各群雌雄各 50 匹) にヒドラジン水和物 (0、2、10、50 ppm) を 2 年間飲水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認められたが、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 52、53)

IARC (1999) の報告でも引用されている Bosan ら (1987) の報告によれば、シリアンハムスター (各群 31~34 匹) に硫酸ヒドラジン (0、170、340、510 ppm ; ヒドラジン 0、4.6、8.3、10.3 mg/kg 体重/日) を 2 年間飲水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 52、54)

IARC (1999) の報告でも引用されている Steinhoff & Mohr (1988) の報告によれば、Wistar ラット (各群雌雄各 50 匹) にヒドラジン水和物 (0、2、10、50 ppm) を一生涯 (24 か月間) 飲水投与し、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。(参照 52、55)

IARC (1999) の報告によれば、Latendresse ら (1995) は、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を実施しており、その結果、暴露終了

24～30 か月後、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）、鼻腔の扁平上皮癌（雄 1 匹）及び扁平上皮過形成（雄 4 匹、雌 1 匹）が認められたとされている。（参照 5 2）

EHC（1987）によれば、IPCS は、様々な系統を用いたマウス発がん性試験において肺腺腫あるいは肺癌、肝腫瘍、肝癌の発生が増加したこと、ラットについても肺腫瘍及び肺癌の発生が増加したことから、ヒドラジンは実験動物において発がん性が認められると判断している。（参照 4 7）

④ 遺伝毒性・発がん性メカニズムの検討

Becker ら（1981）の報告によれば、F344 ラット（各群雄 2 匹）にヒドラジン（0、30、42.4、60、84.9 mg/kg 体重）と [methyl-³H]-methionine を強制経口投与し、5 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、各投与群の肝臓 DNA 中に 7-メチルグアニンが用量依存的に認められ、*O*⁶-メチルグアニンは最高用量投与群のみで認められたとされている。（参照 5 6）

上述の Becker ら（1981）の報告によれば、SD ラット（各群雄 2 匹）にヒドラジン（0、45、60、75、90 mg/kg 体重）を強制経口投与し、24 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、各投与群の肝臓 DNA 中に 7-メチルグアニンと *O*⁶-メチルグアニンが用量依存的に認められたとされている。（参照 5 6）

上述の Becker ら（1981）の報告によれば、F344 ラット（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、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おいても認められ、*O*⁶-メチルグアニンは投与初期から認められたが 72 時間以降消失したとされている。（参照 5 6）

IARC（1999）でも引用されている上述の Bosan ら（1987）の報告によれば、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れている。その結果、全ての投与群で投与開始 6 か月後に 7-メチルグアニンと *O*⁶-メチルグアニンが認められたとされている。その後、投与開始 12 か月後を除いた全投与期間に全ての投与群で二つのメチル化グアニンが認められたとされている。（参照 5 2、5 4）

Leakakos & Shank (1994) の報告によれば、新生児 SD ラット (各群 3 匹) にヒドラジン (0、1.5、3、6、12、25、50 mg/kg 体重) を皮下投与、[methyl-³H]-methionine を静脈内投与する試験が実施されている。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 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められたとされている。Leakakos & Shank は、ヒドラジンによる遺伝子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る。(参照 5 7)

FitzGerald & Shank (1996) の報告によれば、シリアンハムスター (各群雄 25~43 匹) に硫酸ヒドラジン (0、170、340、510 mg/L : ヒドラジンとして 0、4.2、6.7、9.8 mg/kg 体重/日) を 6~21 か月間飲水投与し、投与開始 6、12、14、16、18、20、21 か月後にと殺する試験が実施されている。また、と殺前に [methyl-¹⁴C]thymidine と [Methyl-³H]-methionine が腹腔内投与されている。その結果、肝臓の DNA 中に、投与開始 6 か月後に 7-メチルグアニン及び *O*⁶-メチルグアニンが全ての投与群で認められたとされている。その後、6.7 mg/kg 体重以上の群では、全投与期間で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、投与開始 21 か月後における 540 mg/kg 体重投与群の肝臓 DNA における [methyl-¹⁴C]thymidine の取込量に対する [Methyl-³H]methionine の取込量の減少が認められたとされている。FitzGerald & Shank らは、この影響について、シトシンのメチル化阻害が生じている結果であるとしている。FitzGerald & Shank は、本結果はヒドラジン肝発がん過程における DNA メチル化付加体の形成を示す継続的な研究成果の一部であると述べている。(参照 5 8)

本委員会としては、ヒドラジンの肝発がん過程に DNA メチル化付加体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。

遺伝毒性のメカニズムに関しては、上述の Noda ら (1986) の報告によれば、*in vitro* の試験成績ではヒドラジンから生成するラジカル等の作用に依存することが示唆され、IARC (1999) の報告における引用 (Lambert & Shank (1988)) によれば、*in vivo* の試験成績では、メチル化付加体の形成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

れてできるジアゾメタンが関与するメカニズムが示唆されている。しかしながら現時点では、特にホルムアルデヒドとヒドラジンとの結合が生体内でどの程度生じるのかという情報が不足しており、本委員会としては、遺伝毒性メカニズムの詳細を特定することは出来ないと判断した。(参照 4 6、5 2)

⑤ 生殖発生毒性

化学物質毒性試験報告 (2003) によれば、SD ラット (各群雌雄各 12 匹) にヒドラジン-水和物 (0、2、6、18 mg/kg 体重/日) を雄に交配前 14 日から計 48 日間、雌に交配前 14 日から交配、妊娠中を通じて分娩後 3 日までの計 40~52 日間強制経口投与する簡易生殖毒性試験が実施されている。その結果、18 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡 (2 例)、体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められたとされている。6 mg/kg 体重/日以上投与群で流産、18 mg/kg 体重/日投与群の雌で流産が認められたとされている。18 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓及び腎臓、6 mg/kg 体重/日の雌で腎臓及び脾臓重量の高値が認められたとされている。6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 18 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の淡色及び脂肪化並びに脾臓の色素沈着 (中程度) がみられたとされている。また、18 mg/kg 体重/日投与群の雄では 1 例に心臓の肥大 (細胞浸潤及び心筋肥大) が認められ、死亡動物に観察された心臓の変化を考慮すると、被験物質の心臓に対する影響が示唆されたとされている。生殖発生毒性については、交尾能及び受胎能に投与の影響は認められなかったが、18 mg/kg 体重/日投与群では児の喰殺等により分娩生児は得られなかったとされている。6 mg/kg 体重/日投与群では生後 4 日の児生存率の低下が認められたとされている (参照 5 9)。以上のことから、本委員会としては、本試験における NOAEL を、親動物の一般毒性で 2 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性で 2 mg/kg 体重/日と判断した。

EHC (1987) によれば、ラット (対照群: 雌雄各 20 匹、投与群: 各群雌雄各 10 匹) にヒドラジン (0、0.002、0.018、0.82 ppm: 0、0.00016、0.0014、0.016 mg/kg 体重/日) を 6 か月間飲水投与し、この間に交配を行う試験が実施されている。その結果、0.82 ppm 投与群で対照群に比べ生存胎児数が少なく、着床前及び着床後胚死亡が多く観察されたが、0.002 ppm 投与群では投与の影響は認められなかったとされている。また、各濃度の被験物質を投与した動物から得られた 293 匹の胎児において発生異常は認められなかったとされている。0.018、0.82 ppm 投与群で精上皮の変性が観察されたとされている。(参照 4 7)

EHC (1987) によれば、ハムスター (各群雌 24 匹) にヒドラジン水和物 (0、170 mg/kg 体重) を妊娠 12 日に経口投与する試験が実施されており、その結果、口蓋裂の発現は観察されなかったとされている。(参照 47)

⑥ ヒトにおける知見

前述の Biancifiori (1970) の報告によれば、ヒドラジンは、結核治療薬イソニアジドの代謝物であるとされている。(参照 49)

Iguchi ら (1977) の報告によれば、健常人男性 (1 例) にイソニアジド (100 mg) 水溶液を経口投与する試験が実施されている。その結果、投与 8 時間後までの尿中にイソニアジドのアセチル体が 46.053 mg (投与したイソニアジドの 35%) ヒドラジンが 0.147 mg (投与したイソニアジドの 0.6%)、モノアセチルヒドラジンが 0.300 mg (投与したイソニアジドの 0.6%)、ジアセチルヒドラジンが 1.433 mg (投与したイソニアジドの 3.4%) 認められたとされている。(参照 60)

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 (3,842 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 年投与開始群) 及び 1.4 (1953~1957 年投与開始群)、イソニアジド非投与群で 0.5 (1950~1952 年投与開始群) 及び 1.8 (1953~1957 年投与開始群) 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 50 g 以下の群で 1.5、50~99 g の群で 1.5、100~199 g の群で 1.0、200 g 以上の群で 1.3、一日摂取量が 250 mg 以下の群で 1.3、250 mg 以上の群で 1.2 であったとされている。Stott らは、約 20 年の調査によれば、イソニアジドの投与によってがんの発生率に変化は認められなかったとしている。(参照 61)

Wald ら (1984) の報告によれば、ヒドラジンを製造する工場で 1971 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 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

暴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が十分でないとしている。(参照 6 2)

IARC (1999) によれば、ヒドラジン製造に従事しているヒトを対象としたヒドラジン暴露に関する 2 種類の発がん性コホート研究では、いずれにおいても、発がん性は認められなかったとされている。(参照 5 2)

⑦ ヒドラジンの毒性まとめ

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

III. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

米国における PVP の食品向け使用量の合計 (企業報告に基づく) は、1987 年で 413 kg と報告されている (参照 6 3)。これは、人口を 2 億 4,000 万人として平均 4.715 µg/人/日 (体重 60 kg として 0.0786 µg/kg 体重/日) に相当する。

2. 欧州における摂取量

SCF (2002) によれば、PVP とポリビニルピロリドンの製造量は、2000 年で約 3,500 トンであり、そのうち 2,000 トンが医薬品工業に、1,000 トンがビール及びワインの製造に、200 トンが食品添加物に使用されているとされている。(参照 6 4)

3. 我が国における摂取量

評価要請者によれば、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が次のように想定され、PVP の推定摂取量の算出が行われている。

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

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 (評価要

また、仮に素材が異なるサプリメント 3 種類を全てチュアブル錠で摂取した場合の PVP の一日摂取量は 480 mg/人/日 ($1,000^{(4)} \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04$) と推定される。(参照 1、65)

本委員会としては、推計値が過小にならないよう留意し、添加物「ポリビニルピロリドン」の推計一日摂取量を 480 mg/人/日 (9.6 mg/kg 体重/日) と考えた。

IV. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

1966 年の第 10 回会合において、JECFA は、添加物「ポリビニルピロリドン」について 0~1 mg/kg 体重/日の conditional ADI (条件付 ADI) を設定したが、1973 年の第 17 回会合において、この物質が腸間膜リンパ節などの細網内皮系細胞に取り込まれて体内に貯留する可能性についての懸念からこれを撤回した。その後、1981 年の第 25 回会合において、それまでの研究データを審査して暫定 ADI (0~1 mg/kg 体重/日) を復活させた。(参照 66、67)

1983 年の第 27 回会合において、JECFA は、添加物「ポリビニルピロリドン」に関する毒性データを再調査したところ、長期毒性試験において明らかな有害影響がみられないことから、暫定 ADI を 0~25 mg/kg 体重/日に変更した。(参照 68)

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 ADI 0~25 mg/kg 体重/日を維持するとされた。(参照 69)

さらに 1986 年の第 30 回会合において、現状での添加物「ポリビニルピロリドン」中のヒドラジンの混入濃度が 1 mg/kg 以下であるとの情報に基づき、添加物「ポリビニルピロリドン」について 0~50 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。(参照 70)

JECFA は、添加物「ポリビニルピロリドン」におけるヒドラジンの規格を 1 mg/kg 以下、NVP の濃度規格を 1%以下としている（参照 7 1）。評価要請者によれば、ヒ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 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% 以下と設定されたものと思われるとされている。（参照 4）

2. 米国における評価

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、いずれの値も許容しうると判断している。（参照 5）

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生リスクの定量評価を行っている。その結果、線形マルチステージモデルを用いて算出すると、ヒドラジンに体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわたり経口暴露した時に、この暴露に関連してがんが生じるユニットリスク（経口傾斜係数）は 3.0 (mg/kg 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 µg/L であったとされている。（参照 5 0）

3. 欧州における評価

2002 年、SCF は、添加物「ポリビニルピロリドン」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性があることから、NVP についての安全性の評価を行っている。その結果、PVP が食品添加物として使用される場合には、それから食品に移行する程度の NVP をヒトが摂取しても安全上の懸念はないとしている。しかしながら、添加物「ポリビニルピロリドン」を栄養補助食品に使用する場合の安全性を保証するためには添加物「ポリビニルピロリドン」中に残留する NVP の限界濃度についての規格を現状のものから 10 mg/kg (10 ppm) と改訂する必要があると結論している。（参照 4 1、4 2）

2010 年、EFSA は、添加物「Polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate」（ヒドラジンを 1 mg/kg 含有する添加物）の評価において、前述の Biancifiori (1970) によるマウス 25 週間試験を基に、硫酸ヒドラジンの肝細胞がん発生リスクの定量評価を行っている。その結果、硫酸ヒドラジンの BMDL₁₀（剰余腫瘍発生リスク 10%に相当する用量の 95%信頼区間下限値）は表 5 のとおりとされている。このうち最も適切と評価された Weibull による BMDL₁₀ (2.3 mg/kg 体

重/日（ヒドラジンとして 0.57 mg/kg 体重/日）と成人及び小児の暴露量（それぞれ 0.024、0.016 µg/kg 体重/日）を比較すると、MOE（暴露マージン）が硫酸ヒドラジンでは 96,000（成人）、140,000（小児）、ヒドラジンでは 23,000（成人）、36,000（小児）といずれも 10,000 を超えていることから、ヒドラジンの残留限度：1 mg/kg 以下という規格はヒトの健康への懸念は低いが、可能な限りの低減を検討するべきと考えられると評価している。（参照 5 1）

表 5 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 5 1)

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

4. IARC における評価

1999 年、IARC は、PVP の発がん試験がいくつかの投与経路で種々の動物によって行われており、局所的な腫瘍の発生がみられたが、遺伝毒性試験は陰性であることから、ヒトに対する発がん性を Group 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）としている。NVP については、吸入により腫瘍は誘発されるが、遺伝毒性試験が陰性であることから、1999 年に NVP のヒトに対する発がん性を評価して Group 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）としている。（参照 1 5）

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（ヒトに対して発がん性の可能性がある）に位置づけている。（参照 5 2）

5. IPCS における評価

1987 年、IPCS 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入れば、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。（参照 4 7）

6. 我が国における評価

2003年、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。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)を基に評価を行っている。(参照72、73)

V. 食品健康影響評価

1. 体内動態

PVPの体内動態に係る知見を検討した結果、PVPを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に、そのまま糞便中に排泄されると考えた。なお、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化管から吸収され、その一部が尿中に排泄されると考えた。安全性に懸念を生じさせるようなものはなかった。

2. 毒性

(1) PVP

入手したヒトにおける知見から、PVPを含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例が、まれではあるが認められることから、PVPのアレルギー誘発性を否定することはできず、また、認められた症例報告にはいずれも用量に関する記載がなく、アレルギー誘発性を示す用量を特定することは困難と考えた。また、PVPが感作性物質ではないという知見が認められたが、一部の症例報告においてはPVPに特異的なIgE抗体の産生が確認されており、メカニズムは不明ながら、特定のヒトに対しては感作性物質となり得るものと考えた。しかしながら、体内動態に係る知見において、経口摂取されたPVPがほとんど吸収されないと考えられたこと、経口摂取による感作の成立を示唆する知見が認められないことから、PVPの経口摂取によるアレルギーの多くは、局所投与等で摂取されたポビドンヨード等による感作の獲得によるものと考えられる。また、PVPの経口摂取のみによる感作が成立する可能性は極めて低いと考えた。

また、本委員会としては、PVPの毒性に係る知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

(2) NVP

本委員会としては、NVPの安全性に係る知見を検討した結果、遺伝毒性及び急性毒性の懸念はないと判断した。また、反復投与毒性については、NOAELをラット3か月間飲水投与試験成績における最高用量である7.5 mg/kg体重/日、LOAELをラット3か月間強制経口投与試験における肝ホモジネートの γ -GTP増加、肝重量の増加に基づき40 mg/kg体重/日と判断した。添加物「ポリビニルピロリドン」の規格基準案において、NVPは0.001%以下とされていることを考慮すると、添加物「ポリビニルピロリドン」としてのNOAELは750 g/kg体重/日、LOAELは4 kg/kg体重/日となり、我が国において使用が認められた場合の添加物「ポリビニルピロリドン」の推定摂取量(480 mg/人/日)と比較した結果、添加物「ポリビニルピロリドン」の摂取によるNVPの暴露について、反復投与毒性の懸念はないものと判断した。

NVPの発がん性については、経口投与による試験は行われておらず、吸入暴露試験により上気道と肝臓に発がん性が認められたとの知見があるが、遺伝毒性が認められないことから、遺伝毒性メカニズムに基づくものではないと考えた。経口投与の場合でも同様に発がん性を示す可能性は否定できないと考えられたが、発がん用量を特定することは困難であることから、添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるNVPの摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難と判断した。

(3) ヒドラジン

本委員会としては、ヒドラジンの安全性に係る知見を検討した結果、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を否定できないと考え、NOAELを評価することはできないと判断した。

本委員会において、米国及び欧州におけるヒドラジンの発がんリスクの定量評価結果(p31～32)及びヒドラジンの含有量(過剰に見積もっても500 ppb)に基づき、添加物「ポリビニルピロリドン」を我が国の推定摂取量(480 mg/人/日)まで摂取した場合を想定してヒドラジンの経口暴露による過剰発がんリスクを検討した。米国による評価結果であるユニットリスク(経口傾斜係数)3.0 (mg/kg体重/日)⁻¹に基づく計算では、発がんリスクは 1.5×10^{-5} (約7万分の1)となった。欧州での評価の際に算出されたBMDL₁₀(2.3 mg/kg体重/日(ヒドラジンとして0.57 mg/kg体重/日))を出発点として直線外挿を行うことにより算出したユニットリスク(経口傾斜係

数)は $0.18 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$ となり、この値に基づくと発がんリスクは 9.0×10^{-7} (約 110 万分の 1) となった。本委員会としては、米国及び欧州の評価手法について検討を行い、米国により算出されたユニットリスク (経口傾斜係数) は、その計算過程の検証が困難であること、欧州の BMD 法を用いた手法が最近の国際的な評価動向に沿っていると思われること等の理由から、欧州における評価手法を基にした計算結果を我が国における生涯リスクとして適切と判断した。この発がんリスクの値 (9.0×10^{-7} (約 110 万分の 1)) は、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる 100 万分の 1 レベルを下回っており、そのリスクは極めて低いと考えられることから、添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるヒドラジンの摂取については、安全性に懸念がないと判断した。

3. 結論

以上より、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念が無いと考えられ、添加物「ポリビニルピロリドン」の ADI を特定する必要はないと判断した。ただし、まれではあるが、ポビドンヨード等の局所投与等により PVP に対する感作が成立することがあり、その感作を受けたヒトにおいては、アナフィラキシー症状の発生の危険性を否定できず、また、現在の知見ではその閾値を特定することが困難である。添加物「ポリビニルピロリドン」の食品への使用にあたっては、リスク管理機関において適切な管理措置を行い、アレルギー発生の予防に努める必要がある。また、ヒドラジンについて、リスク管理機関としては、引き続き、技術的に可能なレベルで低減化を図るよう留意すべきである。

<別紙1：略称>

略称	名称等
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Level：ベンチマーク用量信頼下限値
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EHC	Environmental Health Criteria：環境保健クライテリア
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：国際化学物質安全性計画
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 又は 1-vinyl-2-pyrrolidone：N-ビニル-2-ピロリドン又は1-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

＜別紙2：各種毒性試験成績＞

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537	-	<i>in vitro</i>	-	PVP	最高用量 10,000 µg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Zeigerら (1987) 参照 1 7
遺伝毒性	マウスリンフオーマTK試験、トランスフオーマーション試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞、Balb/c 3T3 細胞	-	<i>in vitro</i>	-	PVP	-	(マウスリンフオーマTK試験) 代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。 (トランスフオーマーション試験) 陰性であったとされている。	Kesslerら (1980) 参照 1 8
遺伝毒性	優性致死試験	マウス	単回	腹腔内投与	-	PVP	3,160 mg/kg 体重	陰性の結果であったとされている	JECFA (1980) の報告における引用 (BASF (1977)) 参照 9
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	-	-	PVP	-	LD ₅₀ = 40,000 mg/kg 体重	JECFA (1980) の報告における引用 参照 9
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	-	-	PVP	-	LD ₅₀ = 100,000 mg/kg 体重	JECFA (1980) の報告における引用 参照 9
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	-	-	PVP	-	LD ₅₀ = 40,000 mg/kg 体重	JECFA (1980) の報告における引用 参照 9
急性毒性	急性毒性試験	ブタ	単回	-	-	PVP	-	LD ₅₀ = 100,000 mg/kg 体重	JECFA (1980) の報告における引用 参照 9
反復投与毒性	28日間試験	ラット	28日間	混餌投与	各群雌雄各 10匹	PVP	0、2.5、5%；0、1.25、2.5 g/kg 体重/日	投与に起因した毒性や組織学的変化は認められなかったとされている。	JECFA (1980) の報告における引用 (BASF (1973)) 参照 9

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	28日間試験	ビーグル犬	28日間	混餌投与	各群雌雄 各4匹	PVP	0, 2.5, 5, 10%; 0, 0.625, 1.25, 2.5 g/kg 体重/日	10%投与群の雄で脾比重量のわずかな増加が認められたが、その他投与に起因した毒性や組織学的変化は観察されなかったとされている。	JECFA (1980) の報告及び Robinsonら (1990) のレビューにおける引用 (BASF (1977)) 参照 9, 19, 20
反復投与 毒性	90日間試験	ラット	90日間	混餌投与	各群雌雄 各25匹	PVP	0, 2, 5, 10%; 0, 1, 2.5, 5 g/kg 体 重/日	投与に起因した毒性や組織学的変化は認められなかったとされている。	JECFA (1980) の報告及び Robinsonら (1990) のレビューにおける引用 (Shelanski (1959)) 参照 9, 19, 20
反復投与 毒性	90日間試験	ビーグル犬	90日間	混餌投与	各群雌雄 各2匹	PVP	0, 2, 5, 10%; 0, 0.5, 1.25, 2.5 g/kg 体重/日	10%投与群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は観察されなかった。	Robinsonら (1990) のレビューにおける引用 (Shelanski (1956)) 参照 19, 20
反復投与 毒性	24週間試験	ラット	24週間	飲水投与	各群雌雄 各9匹	PVP	0, 3%; 0, 1.5 g/kg 体重/日	体重は対照群と同様の推移を示し、肝臓の病理組織学的検査においてもPVPの蓄積は認められなかったとされている。	Angervall & Berntsson (1961) の報告 参照 21
反復投与 毒性	1年間試験	ビーグル犬	1年間	混餌投与	計32匹	PVP	5, 5%以上; 1.25, 1.25 g/kg 体重/日 以上	毒性学的影響は認められなかったとされている。	Robinsonら (1990) のレビューにおける引用 (Shelanski (1956), Wolven & Levenstein (1957)) 参照 19, 20
反復投与 毒性、発 がん性	2年間試験	ラット	2年間	混餌投与	各群雌雄 各50匹	PVP	0, 1, 10%; 0, 0.5, 5 g/kg 体重/ 日	投与に起因したと考えられる肉眼的観察による異常及び病理組織学的変化は観察されなかったとされている。発がん性を示す知見は得られなかったとされている。	Robinsonら (1990) のレビューにおける引用 (Shelanski (1957)) 参照 19, 20

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性、発 がん性	2年間試験	ラット	2年間	混餌投与	各群雌雄 各50匹	PVP	0、5、10%；0、 2.5、5 g/kg 体重/ 日	試験結果概要 体重、投与量、臨床検査成績、臓器 重量、肉眼的観察及び病理組織学的 検査において投与に起因する影響は 認められなかったとされている。 良性及び悪性腫瘍の発生率は対照 群、投与群とも通常認められる範囲 内であったとされている。	JECFA (1980) の報 告及びRobinsonら (1990) のレビュー における引用 (BASF (1978)) 参照 9、19、20
反復投与 毒性、発 がん性	104週間試験	ラット	104週間	混餌投与	対照群：雌 雄各125 匹、投与 群：各群雌 雄各75匹	PVP	対照群：セルロー ス5%；2.5 g/kg 体重/日、投与群： 1、2.5、5%；0.5、 1.25、2.5 g/kg 体 重/日	生存動物では投与に起因した影響は 一般状態、摂餌量、飲水量、糞便、 体重増加、血液学的検査、眼科学的 検査及び感覚検査、臓器重量や病理 組織学的検査において認められず、 心臓、肝臓、腎臓及びリンパ節にPVP の蓄積は認められなかったとされて いる。 発がん性を示す知見は得られなかつ たとされている。	Robinsonら (1990) のレビューにおける 引用 (BASF (1980)) 参照 19、20
反復投与 毒性	2年間試験	ビーグル犬	2年間	混餌投与	各群雌雄 各2匹	PVP	0、10%PVP (2.5 g/kg 体重/日)、 5%PVP (1.25 g/kg 体重/日)+5% セルロース、 2%PVP (0.5 g/kg 体重/日)+8%セル ロース、10%セル ロース	リンパ節における細網内皮系細胞の 腫大がPVPの用量相関的に観察され たとされている。体重、摂餌量、血 液学的検査、肉眼的観察及び病理組 織学的検査において異常は観察され ず、毒性は認められなかったとされ ている。	JECFA (1980) の報 告及びBurnette (1962) のレビュー における引用 (Princiottoら (1954)) 参照 9、22
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ラット	妊娠6~ 20日	混餌投与	各群雌25 匹	PVP	0、10%；0、5 g/kg 体重/日	PVP 投与群の妊娠ラットの体重増加 がわずかに低下したが、胎児に投与 に起因した影響は認められなかつた とされている。	JECFA (1980) の報 告及びRobinsonら (1990) のレビュー における引用 (Zeller & Peh (1976a)) 参照 19、20

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ラット	妊娠0～20日	混合投与	各群雌30匹	PVP	0、10%：0.5 g/kg 体重/日	母動物では軽度な体重増加量の減少がみられたが、その他に投与に起因した影響は認められなかったとされている。	JECFA (1980) の報告及び Robinsonら (1990) のレビューにおける引用 (Zeller & Peh (1976b)) 参照 9、19、20
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ウサギ	妊娠6～18日	静脈内投与	各群雌11～12匹	PVP	0.50、250、1,250 mg/kg 体重	1,250 mg/kg 体重投与群では投与量の軽度な減少、12匹中8匹で2回目の投与後にのみほぼ3分間の振せん、呼吸促進や痙攣が認められたとされている。また、胎児の体重、胎児長、胎盤重量、変異及び発育遅延の頻度にも投与の影響は認められなかったとされている。	Robinsonら (1990) のレビューにおける引用 (Hofman & Peh (1977)) 参照 19、20
一般薬理	一般薬理試験	雌ネフローゼラット	-	腹腔内投与	-	PVP	血漿容量が十分に増加する用量	-	Allenら (1961) 参照 23
遺伝毒性	復帰突然変異試験	サルモネラ菌	-	<i>in vitro</i>	-	NVP	-	いずれも代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	EU Risk Assessment Report (2003) においても引用 参照 40 Knaap (1985)、 Simmon & Baden (1980) 参照 38、39
遺伝毒性	染色体異常試験、マウスリンフォームマTK試験、不定期DNA合成試験	ヒトリンパ球、L5178Yマウスリンパ腫細胞、ラット肝細胞	-	<i>in vitro</i>	-	NVP	-	いずれも代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている	SCF (2001,2002)、 EU Risk Assessment Report (2003) 参照 40、41、42

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウスを用いた小核試験	ショウジョウバエ、マウス	単回			NVP		陰性であったとされている	SCFら(2001,2002)、EU Risk Assessment Report (2003) 参照4 0、4 1、4 2
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	強制経口投与	各群雌雄各10匹	NVP	420、630、940、1,400 mg/kg 体重	LD ₅₀ = 940 mg/kg 体重	EU Risk Assessment Report (2003) における引用 (Schwach-Hofer (1978)) 参照4 0
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	強制経口投与	各群雌雄各2匹	NVP	0、834、1,314、2,085 mg/kg 体重	LD ₅₀ = 834~1,314 mg/kg 体重	EU Risk Assessment Report (2003) における引用 (Huntingdon Research Centre (1978)) 参照4 0
反復投与毒性	3か月間試験	ラット	3か月間	飲水投与	各群雌雄各10匹	NVP	0、5、12、30、75 ppm; 0.5、1.2、3.0、7.5 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験におけるNOAELを本試験の最高用量である7.5 mg/kg 体重/日と判断した。	EU Risk Assessment Report (2003) においても引用
反復投与毒性	3か月間試験	ラット	3か月間	強制経口投与	各群雌雄各5匹	NVP	0、40、60、100 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験における肝ホモジネートのγ-GTP増加、肝重量の増加に係るLOAELを40 mg/kg 体重/日と判断した。	参照4 0 Kimischら(1997a)の報告 参照4 3

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
発がん性	24か月間試験	ラット	24か月間	吸入暴露	各群雌雄 各100匹	NVP	0, 22, 45, 90 mg/m ³ : 0, 5, 10, 20 ppm	本委員会としては、NVPには吸入暴露において上気道と肝臓に発がん性が認められており、経口投与においても発がん性を示す可能性は否定できなないと考えた。その機序については、上気道においては強い炎症が生じており、Klimischらが主張する非遺伝毒性メカニズムによる発がん機序を是認した。一方、肝臓における発がんメカニズムについては、肝臓における障害が非常に軽微であったことから、上気道における発がんメカニズムと異なる可能性が考えられたが、本物質が生体にとつて問題となる遺伝毒性はないことから、その詳細は不明ながら遺伝毒性メカニズムの関与の可能性はないものと考えた。本委員会としては、本試験は吸入暴露によるものであるため、本試験成績によって添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるNVPの発がん用量を特定することはできず、NVPの摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難と判断した。	SCF (2001)、EU IARC (1999)、EU Risk Assessment Report (2003) においても引用 参照1 5、4 0、4 1、4 2 Klimischら (1997b) 参照4 4
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ラット	妊娠6～19日	吸入暴露	各群雌25匹	NVP	0, 1, 5, 20 ppm	本委員会としては、本試験は吸入暴露によるものであるため、本試験成績に基づくNVPの添加物としての採取に係る発生毒性の評価は困難と判断した。また、吸入暴露において胎児に対して選択的に重篤な影響を及ぼす結果は得られていない。	SCF (2001)、EU Risk Assessment Report (2003) 参照4 0、4 2
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> WP2, WP2 <i>uvrA</i> , CM677 <i>uvrA</i> , <i>recA</i> , <i>lexA</i>		<i>in vitro</i>		ヒドラジン	spot tests: 最高用量 2.0 μmol, liquid-incubation tests: 最高用量 1.0 μmol/mL	陽性であったとされている。	Wright & Tikkanen (1980) 参照4 5

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> WP2 uvrA	-	in vitro	-	ヒドラジン、メチラポン	ヒドラジン： 最高用量 11.4 μmol/mL メチラポン： 最高用量 14.0 μmol/mL	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、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異体が減少したとされている。	Nodaら (1986) 参照 4 6
遺伝毒性	DNA 損傷試験	マウス	5 日間	-	-	ヒドラジン	LD ₅₀ 値 (156 mg/kg) の 1/2 量を 2 回又は 1/3 量	肝臓と肺の DNA 損傷についての陽性の結果が得られたとされている。	Parodiら (1981) 参照 4 8
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口、静脈内、腹腔内投与	-	ヒドラジン	-	LD ₅₀ = 57~82 mg/kg 体重	EHC (1987) における引用 参照 4 7
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口、静脈内、腹腔内投与	-	ヒドラジン	-	LD ₅₀ = 55~64 mg/kg 体重	EHC (1987) における引用 参照 4 7
急性毒性	急性毒性試験	モルモット	単回	経口投与	-	ヒドラジン	-	LD ₅₀ = 26 mg/kg 体重	EHC (1987) における引用 参照 4 7
急性毒性	急性毒性試験	ウサギ	単回	経口投与	-	ヒドラジン	-	LD ₅₀ = 35 mg/kg 体重	EHC (1987) における引用 参照 4 7
発がん性	25 週間試験	マウス	25 週間	強制経口投与	各群雌雄各 24~30 匹	硫酸ヒドラジン	0, 0.14, 0.28, 0.56, 1.13 mg/動物/日	肝細胞癌の発生率の増加が認められたとされている。	EPA (1986)、EFSA (2010) においても引用 参照 5 0、5 1 Biancifiori (1970) の報告 参照 4 9

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
発がん性	2年間試験	マウス	2年間	飲水投与	各群雌雄各50匹	ヒドラジン水合物	0、2、10、50 ppm	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認められたが、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。	IARC (1999) においても引用 参照 5 2 Steinhoffら (1990) 参照 5 3
発がん性	2年間試験	シリアンハムスター	2年間	飲水投与	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/日	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。	IARC (1999) においても引用 参照 5 2 Bosanら (1987) 参照 5 4
発がん性	24か月間試験	ラット	24か月間	飲水投与	各群雌雄各50匹	ヒドラジン水合物	0、2、10、50 ppm	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。	IARC (1999) においても引用 参照 5 2 Steinhoff & Mohr (1988) 参照 5 3
発がん性	10週間試験	ラット	10週間	吸入暴露	各群雌雄各100匹	ヒドラジン	0、75、750 ppm	暴露終了24~30か月後、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)、鼻腔の扁平上皮癌 (雄1匹) 及び扁平上皮過形成 (雌4匹、雄1匹) が認められたとされている。	IARC (1999) における引用 (Latendresseら (1995)) 参照 5 2
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ラット	雄:交配前14日から 雌:交配前14日から 交配、妊娠中を通じて分娩後3日まで	強制経口投与	各群雌雄各12匹	ヒドラジン水合物	0、2、6、18 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験におけるNOAELを、親動物の一般毒性で2 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性で2 mg/kg 体重/日と判断した。	化学物質毒性試験報告 (2003) 参照 5 9

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ラット	6か月間	飲水投与	対照群:雌 雄各20 匹、投与 群:各群雌 雄各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		EHC (1987) 参照47
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ハムスター	単回	経口投与	0、170 mg/kg 体 重	ヒドラジン水 物	0、170 mg/kg 体 重	口蓋裂の発現は観察されなかつたと されている。	EHC (1987) 参照47

<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
- 2 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25年1月 (平成25年3月差し替え)
- 3 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)
- 4 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
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Haranaka R: Intestinal absorption of polyvinylpyrrolidone. Nihon Univ J

Med. 1971; 13: 129-46.

- 1² 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.
- 1³ 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.
- 1⁴ 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.
- 1⁵ *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.
- 1⁶ 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.
- 1⁷ 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.
- 1⁸ 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.
- 1⁹ 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.
- 2⁰ 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.
- 2¹ Angervall L and Berntsson S: Oral toxicity of polyvinyl pyrrolidone products of low average molecular weight. J Inst Brew. 1961; 67: 335-6.
- 2² BurnetteLW: A review of the physiological properties of polyvinylpyrrolidone. Proceedings of the Scientific Section of the Toilet Goods Association. 1962; 38: 1-4.

-
- ²³ 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.
- ²⁴ Ronnau AC, Wulferink MW, Gleichmann E, Unver E, Ruzicka T, Krutmann J et al.: Anaphylaxis to Polyvinylpyrrolidone in an Analgesic Preparation. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 1055-8.
- ²⁵ 板澤寿子, 中林玄一, 樋口収, 岡部美恵, 山元純子, 尾上洋一ら: 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. *日本小児アレルギー学会誌.* 2005; 19(4): 685.
- ²⁶ Pedrosa C, Costa H, Oliveira G, Romariz J and Praca F: Anaphylaxis to Povidone in a Child. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 361-2.
- ²⁷ 山本吉章, 舟木弘, 堀部千治, 竹川茂: アルファカルシドール製剤の切り替えによりアナフィラキシーを呈した一例. *日病薬誌.* 2006; 42(9): 1235-7.
- ²⁸ Bergendorff O and Hansson C: Urticaria and Anaphylaxis to Povidone in a Paracetamol Preparation. *J Eur Acad Dermatol.* 2007; 21: 573-4.
- ²⁹ Garijo MAG, Quintana JAD, Gonzalez PB and Asuero PM: Anaphylactic Shock Following Povidone. *Annals of Pharmacother.* 1996; 30: 37-40.
- ³⁰ 鄭柄貴, 松尾正文, 芦田雅士, 大橋明子, 市橋正光: イソジン液中のポリビニルピロリドンによるI型アレルギーの1例. *臨床皮膚科.* 2003; 57(9): 773-5.
- ³¹ 奥窪美佳, 住田菜穂子, 中村敬, 玉置昭治, 琴谷寿美: ポビドンヨード中のPVPによるアナフィラキシー症状が出現した一例. *アレルギーの臨床.* 2004; 24(9): 82-5.
- ³² Sowa J, Tsuruta D, Nakanishi T, Kobayashi H and Ishii M: Generalized dermatitis with eosinophilia resulting from allergic contact dermatitis due to povidone iodine. *Contact Dermatitis.* 2006; 54(3): 174-6.
- ³³ Yoshida K, Sakurai Y, Kawahara S, Takeda T, Ishikawa T, Murakami T et al.: Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in povidone-iodine for impetigo contagiosum in a boy with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 146(2): 169-73.

-
- ^{3 4} Velázquez D, Zamberk P, Suárez R and Lázaro P: Allergic contact dermatitis to povidone-iodine. *Contact Dermatitis*. 2009; 60(6): 348-9.
- ^{3 5} Rahimi S and Lazarou G: Late-onset allergic reaction to povidone-iodine resulting in vulvar edema and urinary retention. *Obstet Gynecol*. 2010; 116, Suppl 2: 562-4.
- ^{3 6} Marques IDB, Pinheiro KF, Carmo LPF and Costa MC: Abensur H Anaphylactic reaction induced by a polysulfone/ polyvinylpyrrolidone membrane in the 10th session of hemodialysis with the same dialyzer. *Hemodial Int*. 2011; V15: 399-403.
- ^{3 7} Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF and Schwartz SL: Functional Consequences of PVP Uptake by Body Tissues, with Particular Reference to the Reticuloendothelial System (RES) and the Immune System. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone), Lewis Publishers 1990; pp.105-19.
- ^{3 8} Knaap AGA, Voogd CE and Kramers PGN: Mutagenicity of vinyl compounds. *Mutation Research* 1985; 147: 303.
- ^{3 9} Simmon VF, Baden JM: Mutagenic activity of vinyl compounds and derived epoxides. *Mutat Res*. 1980; 78: 227-31.
- ^{4 0} European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report. 1-vinyl-2-pyrrolidone. 2nd Priority List vol. 39, Final Report 2003.
- ^{4 1} 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.
- ^{4 2} 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.
- ^{4 3} Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Kuttler K and Roe FJC: Subchronic inhalation and oral toxicity of N-vinylpyrrolidone-2. Studies in rodents. *Food Chem Toxicol*. 1997a; 35: 1061-74.
- ^{4 4} Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Kuttler K and Roe FJC: Long-term inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 vapours.

Studies in rats. Food and Chem Toxicol. 1997b; 35: 1041-60.

- ⁴⁵ Wright AV and Tikkanen L: Hydrazine and methylhydrazine as *recA*⁺ - independent mutagens in *Escherichia coli*. Mutat Res. 1980; 71: 269-71.
- ⁴⁶ Noda A, Ishizawa M, Ohno K, Sendo T and Noda H: Relationship between oxidative metabolites of hydrazine-induced mutagenicity. Toxicol Lett. 1986; 31: 131-7.
- ⁴⁷ UNEP/ILO/WHO. Hydrazine. IPCS Environmental Health Criteria 68. 1987.
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ Biancifiori C: Hepatomas in CBA/Cb/Se Mice an Liver Lesions in Golden Hamsters Induced by Hydrazine Sulfate. J Natl Cancer Inst. 1970; 4: 943-9.
- ⁵⁰ 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
- ⁵¹ 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
- ⁵² 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.
- ⁵³ Steinhoff D, Mohr U and Schmidt WM: On the question of the carcinogenic action of hydrazine-evaluation on the basis of new experimental results. Exp pathol. 1990; 39: 1-9.
- ⁵⁴ Bosan WS, Shank RC, MacEwen JD, Gaworski CL and 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.
- ⁵⁵ Steinhoff D and Mohr U: The question of carcinogenic effects of hydrazine. Exp pathol. 1988; 33: 133-143.
- ⁵⁶ Becker RC, Barrows LR and 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.
- ⁵⁷ Leakakos T and Shank R: Hydrazine Genotoxicity in the neonatal rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 126: 295-300.
- ⁵⁸ FizGerald BE and 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.
- ⁵⁹ 化学物質毒性試験報告. ヒドラジン一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 ヒドラジン一水和物. Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals. 2003; 10: 446-458.
- ⁶⁰ 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.
- ⁶¹ Stott H, Peto J, Stephens R and Fox W: An Assessment of The Carcinogenicity of Isoniazid in Patients with Pulmonary Tuberculosis. Tubercle. 1976; 57: 1-15.
- ⁶² Wald N, Boreham J, Doll R and Bonsall J: Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. Br J Industrial Medicine. 1984; 41: 31-4.
- ⁶³ Food and Drug Administration: Poundage and technical effects update of substances Added to food. NTIS, PB91-127266 1987; 484.
- ⁶⁴ 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)
- ⁶⁵ 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.
- ⁶⁶ Twenty-fifth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series 669 1981, pp33.
- ⁶⁷ 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.
- ⁶⁸ Twenty-seventh Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 696 1983.

-
- 69 Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 733 1986.
- 70 Thirtieth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 751 1987.
- 71 Compendium of polyvinylpyrrolidone. Prepared at the 30th JECFA 1986, published in FNP37 1986 and in FNP52 1992.
- 72 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）
- 73 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

ポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
 についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成25年5月28日～平成25年6月26日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通
4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答

	意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
1	<p>1. 8ページ：I 評価対象品目の概要</p> <p>5. 性状等関連して</p> <p>評価対象品目の概要の中で本品目が精製工程を経ているか否かが記述されるべきであろう。</p> <p>理由：本評価書において評価対象となっている物質は、ポリビニルピロリドン、1-ビニル-2-ピロリドンおよびヒドラジンである。</p> <p>ポリビニルピロリドンは、おそらく1-ビニル-2-ピロリドンのラジカル重合によって得られたと思われるが、一般にラジカル重合においては、Conversion（単量体が重合体に変換する割合）は高々90%前後であり、この場合少なくとも数%の1-ビニル-2-ピロリドンは未反応のまま存在したはずである。「残留モノマー0.001%以下（1-ビニル-2-ピロリドンとして）」との記述では、少なくとも数%の未反応の1-ビニル-2-ピロリドンが、何らかの精製工程（例えば、クロマトグラフィによる方法）を用いて0.001%以下に低減されたのか、それとも1-ビニル-2-ピロリドンとして検出されない別の物質に変換されたのかが不明である。未反応の1-ビニル-2-ピロリドンが別の物質に変換した場合には、ポリビニルピロリドン、1-ビニル-2-ピロリドンおよびヒドラジンに加えて、この変換した物質も評価対象になるであろう。</p> <p>2. 9ページ：I 評価対象品目の概要</p>	<p>1について</p> <p>添加物「ポリビニルピロリドン」の製造過程において、精製工程を経ているかどうかについて、現在得られている知見からは判断できませんでした。</p> <p>また、精製工程の有無にかかわらず、現在得られている知見に基づき判断する限りにおいて、1-ビニル-2-ピロリドンが別の物質に変換されるという知見は認められず、仮に「変換した物質」が生成されていたとしても、添加物「ポリビニルピロリドン」を被験物質とした毒性試験によりその安全性はあわせて評価されていると考えられるため、「変換した物質」の評価は不要と考えています。</p> <p>特にNVP及びヒドラジンについては、発がん性が指摘されているため、個別の評価を行いました。なお、他の国際機関における評価においても、添加物「ポリビニルピロリドン」の評価に当たって、NVP及びヒドラジン以外の不純物を評価した例は認められませんでした。</p> <p>2について</p>

<p>6. 評価要請の経緯の中の記述に関連して</p> <p>“欧州連合 (European Union : EU) では、添加物「ポリビニルピロリドン」は健康食品の錠剤の被膜剤や甘味料の担体として必要量の使用が認められている。(参照 8)”との記述は修正されるべきである。理由：EU では、食品に関係する行政（例えば、DG SANCO、EFSA 等）においても、また食品関連の法律においても、“健康食品”という言葉は用いられていない。勿論、引用されている参照 8 の法律においても、“健康食品”という言葉は用いられていない。</p> <p>なお、日本においては、“健康食品”という言葉を通達文書等で用いている省庁は存在するが、科学をベースとして食品健康影響評価業務等を行っている食品安全委員会においては、“健康食品”という言葉の主體的に用いることは避けるべきであろう。</p> <p>また、WHO における食品を分類する Nutrient Profiling という科学において、食品の摂取の健康に及ぼす影響に言及する説明として、'healthy'や'unhealthy'という言葉を用いることが検討されているが、health food という言葉は用いられていない。</p>	<p>御指摘を踏まえ、評価書案 9 ページの記載を以下のとおり修正します。(下線部を修正)</p> <p>「欧州連合 (European Union : EU) では、添加物「ポリビニルピロリドン」は錠剤等の形態をとる食品の皮膜剤や甘味料の担体として必要量の使用が認められている。(参照 8)」</p>
<p>2</p> <p>今回、貴委員会が公表された「添加物評価書 ポリビニルピロリドン(案)」(以下評価書案) に関して、以下のコメントを提出いたします。</p> <p>(1) ポリビニルピロリドンの分子量の違いを考察した上での毒性評価の必要性について</p> <p>評価書案および本品目の指定に向けた検討のための報告書¹によれば、ポリビニルピロリドン (PVP) には分子量が約 40,000 の低分子量品と、分子量が約 360,000 の高分子量品があるとされています。</p> <p>評価書案 14~17 ページの「反復投与</p>	<p>(1) について</p> <p>御指摘のとおり、必ずしも高分子量品と低分子量品のそれぞれで指針に定める必要な資料が全て得られているものではありません。</p> <p>しかしながら、経口摂取された PVP が消化管からほとんど吸収されないと考えられること及び高分子量になるほど膜透過性が減少すると考えられることを考慮すると、現在得られている資料によって、</p>

<p>毒性」および「発がん性」の項に記載されている試験のうち、投与期間が1年以上のものは、反復投与毒性試験ではラットで3例、イヌで2例、発がん性試験ではラットで3例（反復投与毒性試験と共通の試験だと思われませんが）あります。しかし、これらのうち BASF (1980) の試験は PVP の平均分子量が記載されておらず、他はすべて低分子量品についての試験です。したがって PVP の高分子量品については、毒性評価において重要と考えられる長期の反復投与毒性試験と発がん性試験のデータが得られていないこととなります。</p> <p>また、評価書案 13 ページの遺伝毒性試験 3 例のうち、げっ歯類を用いる優性致死試験では低分子量品を使用した旨記載されていますが、それ以外の 2 例には使用した PVP の平均分子量が記載されていません。したがって高分子量品についての遺伝毒性試験が実施されたかについては不明です。</p> <p>評価書案 35 ページでは、これらの毒性について「懸念はないと判断した」と結論されていますが、低分子量品についてのデータしか記載されていないことを考慮すると、反復投与毒性、発がん性および遺伝毒性については、低分子量品と高分子量品の毒性を同程度と判断することが可能かどうかの考察がまず必要ではないかと考えます。</p> <p>(2) イヌの反復投与毒性試験で観察された細網内皮系細胞の腫大について</p> <p>評価書案 16 ページの「反復投与毒性」の項に記載されているビーグル犬を用いた 2 年間混餌投与試験について、「リンパ節における細網内皮系細胞の腫大が PVP の用量相関的に観察されたとされている。」との記述がありますが、この試験結果を有害影響と判断しなかった理由、あるいは PVP 投与に起因するものではないと判断した理由等を説明する必要</p>	<p>各種毒性の懸念が認められないと判断しました。</p> <p>(2) について</p> <p>御指摘を踏まえ、評価書案 16 ページの記載を以下のとおり修正します（下線部を修正）。なお、食品安全委員会としては、JECFA の判断を妥当と考えました。</p> <p>「JECFA (1980) の報告及び <u>Burnette (1962) のレビュー</u> における引用によれば、Princiotta ら (1954) は、ビーグル犬 (各群雌雄各 2 匹) に PVP (平均分子量 37,900) とセルロースの混合物 (0、10%PVP (2.5 g/kg 体重/日(3))、5%PVP</p>
--	--

があると考えます。また、この試験は PVP の毒性評価にとって重要である可能性があり、その詳細な内容を原著で確認できないのであれば、結論に不安が残るものと考えます。

(3) ADI 設定の検討の必要性について
PVP については JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) が 0.50 mg/kg 体重/日との ADI を設定しています²が、貴委員会は評価書案で「ADI を特定する必要はない」としており、結論が異なっています。

評価書案では、例えば 16 ページの「反復投与毒性」に関するまとめに「原著による確認ができず、NOAEL を得ることができない。」と記述されています。通常、反復投与毒性の NOAEL が不明の場合には許容量等の検討はできないと思われませんが、貴委員会として、JECFA の評価を尊重して最終判断されたように思われます。

NOAEL の情報が不足している毒性があるにもかかわらず、「ADI を特定する必要はない」との結論に至るのは奇異に思われますし、もし NOAEL 等について JECFA の判断を尊重したのであれば、少なくとも JECFA と同程度の ADI を設定すべきと考えます。

(4) ヒドラジンの発がん性試験と発がんリスクの推計方法について

添加物自体は遺伝毒性発がん物質ではないが、不純物として遺伝毒性発がん物質が含まれている可能性がある添加物

(1.25 g/kg 体重/日(3)) +5%セルロース、2%PVP (0.5 g/kg 体重/日(3)) +8%セルロース、10%セルロース) を 2 年間混餌投与する試験を実施している。その結果、リンパ節における細網内皮系細胞の腫大が PVP の用量相関的に観察されたとされている。Burnette は、本所見について、PVP の排泄に伴う一過性の変化であるとしている。体重、摂餌量、血液学的検査、肉眼的観察及び病理組織学的検査においてその他の異常は観察されず、毒性は認められなかったとされている。(参照 9、22)」

(3) について

食品安全委員会において JECFA における ADI 設定の根拠を検討いたしました。その詳細は明らかでなく、食品安全委員会として ADI を JECFA の ADI と同様に設定することは困難と考えました。

一方で、JECFA の評価で引用されている各種動物試験の結果では、添加物「ポリビニルピロリドン」について安全性の懸念をもたらす毒性所見は認められないため、食品安全委員会としては、ADI を特定する必要はないと判断いたしました。

(4) について

EFSA によれば、Biancifiori (1970) により報告されたヒドラジンのマウス発がん性試験成績から計算された BMDL₁₀ は、より長期で行われた発がん性試験成

を、貴委員会が過去に評価した例としては、「ポリソルベート類」と「加工デンプン」の2例があります³。この2例では、貴委員会は、不純物に起因する生涯発がんリスクの許容レベルとして「100万分の1以下」を採用しています。

今回、生涯発がんリスクの推計値として米国 EPA（環境保護庁）の手法と、EFSA（欧州食品安全機関）の手法に基づく数値が示され、貴委員会は EFSA の手法を採用しました。どちらの機関の推計も、根拠にした試験は Biancifiori（1970）の報告⁴だと思いますが、この試験は硫酸ヒドラジンの投与期間が25週間と短く、投与中止後に長期間観察するというイレギュラーな条件で行われています。現在実施されている一般的な発がん性試験のプロトコールで実施したと仮定した場合と比べて、過小な推計となっていないか、考察が必要と考えます。

（5）発がんリスクの推計に用いられたヒドラジンの含量について

また、発がんリスクの推計にあたり、添加物中のヒドラジン含有量を実測値の500 ppb としたことについては、疑問があります。この値は現在 PVP を製造している企業（1社）のデータに基づいていると思われるのですが、予定されている PVP の成分規格ではヒドラジンの含有量は1 ppm 以下であることから、これが正式に採用された場合には、1 ppm 以下であることから、これが正式に採用された場合には、1 ppm のヒドラジンを含む PVP 製品の流通も認められることとなります。したがって、ヒドラジンの含有量を1 ppm として生涯発がんリスクの推計を行うべきと考えます。

その結果として、推計値が貴委員会の採用する許容レベル（100万分の1以下）を超えるのであれば、その旨をリスク管理機関に伝え、成分規格を厳しくすることや、食品からの PVP 摂取量を減らすこ

績に基づく BMDL₁₀ と比較して最も低い値であり、さらに試験で投与されたヒドラジンの量は十分に高用量と認められることから、投与期間が短いことによる補正は必要ないとされております。そのため、食品安全委員会としては、EFSA の判断を妥当としました。

（5）について

評価要請者より提出された資料に基づき、成分規格におけるヒドラジンの含有量は1 ppm 以下とされていますが、実際に含まれるヒドラジンの濃度は過剰に見積もっても500 ppb と判断し、この値を用いて生涯発がんリスクの推計を行いました。

リスク管理機関に対して、ヒドラジンを技術的可能なレベルで低減化を図るよう留意すべきである旨をお伝えします。

<p>と等を勧告すべきであると考えます。</p> <p>(6) アナフィラキシー症状発生の可能性に対する貴委員会の対応について</p> <p>評価書案では、PVP がヒトにおいてアナフィラキシー症状を起こす危険性を否定できないとし、「リスク管理機関において適切な管理措置を行い、アレルギー発生の予防に努める必要がある。」としています。PVP によるアナフィラキシー症状の発生頻度は低いとしても、被害者にとっては深刻な問題です。ポビドンヨード剤など、PVP が食品以外にも広く利用されていることなども考慮して、PVP のリスク管理機関に対しては、貴委員会が考える「適切な管理措置」を例示するなどして対策をより強く求めるべきであると考えます。</p> <p>参考文献</p> <p>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 (食品安全委員会第 36 回添加物専門調査会 (2006 年 9 月 13 日開催) 資料 3-1), http://www.fsc.go.jp/fsciis/meeting/Material/show/kai20060913te1</p> <p>2)JECFA (1987) 30th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Technical Report Series, No.751</p> <p>3)食品安全委員会, 遺伝毒性発がん物質であることを否定できない不純物を含有する添加物の評価について (改) (食品安全委員会第 114 回添加物専門調査会 (2013 年 1 月 22 日開催) 資料 1-7),</p> <p>4)Biancifiori C (1970) Hepatomas in CBA/Cb/Se mice and liver lesions in golden hamsters induced by hydrazine sulfate, J Natl Cancer Inst, 44(4), 943-953</p>	<p>(6) について</p> <p>アレルギー発生の予防に係る適切な管理措置については、「リスク管理機関において適切な管理措置を行い、アレルギー発生の予防に努める必要がある。」としたところです。</p>
---	--

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。