

添加物評価書 (案)

ポリビニルイミダゾール
ーポリビニルピロリドン共重合体

2020年9月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 主成分の名称.....	5
3. 化学式.....	5
4. 分子量.....	5
5. 性状.....	6
6. 製造方法.....	6
7. 安定性.....	6
8. 起源又は発見の経緯.....	9
9. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	9
10. 我が国及び国際機関等における評価.....	11
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	13
II. 安全性に係る知見の概要.....	15
1. 体内動態.....	15
2. 毒性.....	26
III. 一日摂取量の推計等.....	48
1. 対象食品の摂取量.....	48
2. ポリビニルイミダゾール-ポリビニルピロリドン (PVI/PVP) 共重合体及びその不純物の摂取量.....	49
3. 摂取量推計等のまとめ.....	50
IV. 食品健康影響評価.....	51
1. ポリビニルイミダゾール-ポリビニルピロリドン (PVI/PVP) 共重合体.....	52
2. 1-ビニル-2-ピロリドン (NVP)	52
3. 1-ビニルイミダゾール (NVI)	53
4. 2-ピロリドン.....	53
5. イミダゾール.....	53
＜別紙：略称＞.....	55
＜参照＞.....	56

1 ○審議の経緯

2020年2月18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（令和2年2月18日厚生労働省発生食0218第031号）、関係書類の接受

2020年2月25日 第774回食品安全委員会（要請事項説明）

2020年7月13日 関係資料（修正）の接受

2020年7月31日 第178回添加物専門調査会

2020年9月24日 第180回添加物専門調査会

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 （2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 （2019年10月1日から）

梅村 隆志（座長）
頭金 正博（座長代理）
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 裕才
宇佐見 誠
杉山 圭一
祖父江 友孝
高須 伸二
高橋 智
瀧本 秀美
多田 敦子
戸塚 ゆ加里
中江 大
西 信雄
北條 仁
松井 徹
横平 政直

<専門参考人>

伊藤 清美（武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授）

要 約

ろ過助剤として使用される添加物「ポリビニルイミダゾールーポリビニルピロリドン共重合体」（CAS 登録番号：87865-40-5）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。

事務局より：

本項目「要約」は、「Ⅳ．食品健康影響評価」を記載した後、記載いたします。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

ろ過助剤（参照1）【委員会資料】

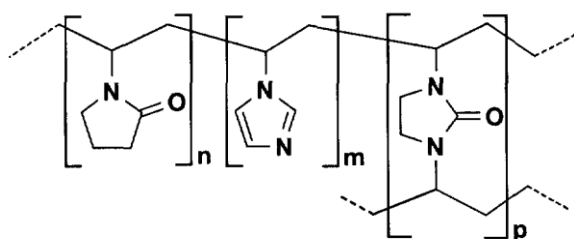
2. 主成分の名称

和名：ポリビニルイミダゾール-ポリビニルピロリドン共重合体

英名：Polyvinylimidazole - polyvinylpyrrolidone copolymers

CAS 登録番号：87865-40-5（参照 1、2、3、4）【委員会資料、概要書、3、6】

3. 化学式



（参照 1、2、4）【委員会資料、概要書、6】

4. 分子量

今般、厚生労働省に「ポリビニルイミダゾール-ポリビニルピロリドン共重合体（以下「PVI/PVP 共重合体」という。）」の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）から、今回要請の PVI/PVP 共重合体の分子量については示されていない。（参照 2、4）【概要書、6】

【178 回添加物調査会と同様の記載】

多田専門委員：

概要書の記載からの引用ではありますが、水や有機溶媒に不溶の物質であっても、測定技術によっては、分子量測定の可能性も否定できないと考えられるため、以下の様な表現に変えてはいかがでしょうか。

「～）より、今回要請の PVI/PVP 共重合体の分子量については示されていない。」

伊藤裕才専門委員：

指摘に同意します。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文を修正させていただきました。

5. 性状

指定等要請者による添加物「PVI/PVP 共重合体」の成分規格案では、性状として「白～帯黄白色の粉末である」としている。（参照 2、4）【概要書、6】

6. 製造方法

指定等要請者は、添加物「PVI/PVP 共重合体」の製造方法について、「1-ビニルイミダゾール及び 1-ビニル-2-ピロリドン¹を 9 : 1 の比でポップコーン重合¹によって製造される。その際、1,3-ジビニルイミダゾリジン-2-オンは、モノマーの総量の 2%未満のレベルで架橋剤として使用される。」としている。（参照 2、4）【概要書、6】

【178 回添加物調査会と同様の記載】

伊藤裕才専門委員：

製造法の最後に概要書に書かれているポップコーン重合の説明を加えたほうがいいと思います。

多田専門委員：

同意します。

事務局より：

脚注にポップコーン重合に関する記載を追記しました。

7. 安定性

（1）PVI/PVP 共重合体の安定性

指定等要請者は、水、有機溶媒に不溶性を示すこと、pH 3.0 ～11.0 の水溶液中でも安定であることから、水やアルコールに不溶であり、食品の酸性度や特定の成分で化学変化することはないと考えられると説明している。（参照 2、5）【概要書、63】

¹ 指定等要請者は、ポップコーン重合について「モノマーを含む重合系内に種重合体が 1 つでもできるとそれが起点となって重合が次々と起こる」と説明している。

(2) 食品中に残存する PVI/PVP 共重合体関連化合物

【178 回添加物調査会と同様の記載】

伊藤裕才専門委員：

架橋剤である DVI (1, 3-ジビニルイミダゾリジン-2-オン) は、「架橋剤の 1,3-ジビニルイミダゾリジン-2-オンは pH3.7 において 3.75 分の半減期で不安定で分解されるため、イミダゾリジノンとアセトアルデヒドに分解する。さらに、イミダゾリジノンは尿素とエチレングリコールに分解する」と概要書 p14 に書いてありますが、これについては夾雑物のセクションに記載してはいかがでしょうか。

非常に不安定で pH3.7 での半減期が 3.75 分とあるので、存在しない夾雑物と考えられます。

多田専門委員：

要請者は、概要書の p14 下～p15 上の説明により、p15 の 5 行目で、アセトアルデヒド、尿素及びエチレングリコールは夾雑物として規定しなかったとしています。伊藤委員のご意見に同意します。

事務局より：

ご指摘を踏まえ DVI に関する記載を追記しました。

指定等要請者は、製造工程で出発物質として使用する 1-ビニルイミダゾール (NVI)²及び 1-ビニル-2-ピロリドン (NVP)、架橋剤の 1,3-ジビニルイミダゾリジン-2-オン (DVI) 並びに出発物質の分解生成物であると考えられる 2-ピロリドン及びイミダゾールが添加物「PVI/PVP 共重合体」の不純物夾雑物として挙げられると説明している。

また、DVI は pH3.7 において 3.75 分の半減期で分解されるため、通常 pH が 3～4 であるワイン^中では、イミダゾリジノンとアセトアルデヒドに分解し、イミダゾリジノンは尿素とエチレングリコールに分解すると説明している。

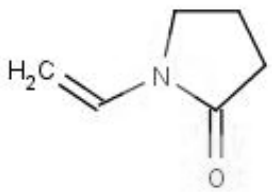
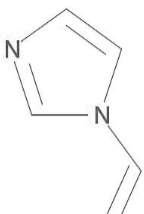
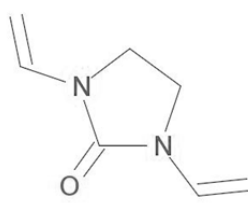
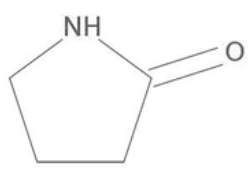
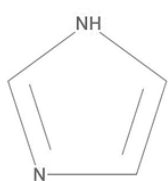
さらに、DVI 由来のアセトアルデヒドは、ワイン^中に通常含まれるアセトアルデヒドと混合されてしまい定量が困難であること、DVI 由来の尿素とエチレングリコールは微量で検出限界値以下と考えられると説明している。

なお、類似物質のポリビニルピロリドン (PVP) の評価の際には、ヒドラジンの形成も考慮したが、指定等要請者は、「PVI/PVP の製造工程は重合の開始にラジカル開始剤を使用しないためヒドラジンの形成は起こらない。」と説明している。

² 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

表 1 に PVI/PVP 共重合体の**夾雑物不純物**の一般名等についてまとめた。(参照 2、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14)【概要書、6、50、51、52、53、54、55、130、141、142】

表 1 PVI/PVP 共重合体の**夾雑物不純物**

名称	一般名 (略称)	CAS No.	化学式	備考
1- ビニル- 2-ピロリド ン	1-vinyl-2- pyrrolidone (NVP)	88-12-0		PVI/PVP 共重合体 製造工程 の出発物 質
1-ビニルイ ミダゾール	1-vinylimidazole (NVI)	1072- 63-5		PVI/PVP 共重合体 製造工程 の出発物 質
1,3-ジビニ ルイミダゾ リジン-2- オン	1,3- divinylimidazolidin- 2-one (DVI)	13811- 50-2		PVI/PVP 共重合体 製造の架 橋剤
2-ピロリド ン	2-pyrrolidone	616-45- 5		出発物質 の分解生 成物
イミダゾー ル	imidazole	288-32- 4		出発物質 の分解生 成物

また、PVI/PVP 共重合体の**夾雑物不純物**に関する純度試験の成分規格案及び国際ブドウ・ワイン機構 (OIV) 規格は、表 2 のとおりである。(参照 2、4)【概要書、6】

表 2 PVI/PVP 共重合体の~~夾雑物不純物~~に関する成分規格案及び OIV 規格

名称	成分規格案	OIV 規格
1- ビニル- 2- ピロリドン	5 µg/g 以下	5 mg/kg 未満
1- ビニルイミダゾール	10 µg/g 以下	10 mg/kg 未満
1,3- ジビニルイミダゾリジン-2-オン	2 µg/g 以下	2 mg/kg 未満
2- ピロリドン	50 µg/g 以下	50 mg/kg 未満
イミダゾール	50 µg/g 以下	50 mg/kg 未満

多田専門委員：

化合物名は、表 1 に合わせる方が良いと考えます。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

8. 起源又は発見の経緯

指定等要請者は、PVI/PVP 共重合体について、1992 年 Fussnegger らによって報告された不溶錯体形成ポリマーの~~化合物~~であり、鉄、銅及びアルミニウムのような金属を選択的に結合するイミダゾール基を機能部位として有し、~~ぶどう酒ワイン~~中の鉄、銅などに対する吸着剤としての効果があると説明している。また、金属イオンによるワインの混濁やピンキング³を防止することができ、吸着剤の他に清澄剤及びろ過剤としての作用があると説明している。（参照 2、15、16）【概要書、1、10】

多田専門委員：

ポリマーの化合物という表現は分かりにくく、不溶錯体形成ポリマーであり、で良いと考えます。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

9. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

我が国において、PVI/PVP 共重合体は添加物として指定されていない。（参照 2）【概要書】

³ 指定等要請者は、ピンキングは「白ぶどう品種のみから製造されたボトル入り白ワインに見られる赤みを帯びた色の外観を表すのに使用される用語」と説明している。

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

PVI/PVP 共重合体は、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA) のリストに収載されていない。(参照 2)【概要書】

② 米国における使用状況

PVI/PVP 共重合体は、一般に安全とみなされる (GRAS) 物質のリストに収載されていない。一方、一部の PVI/PVP 共重合体商品は、食品接触物質届出制度 (FCN) により、ビールやワインを含むアルコール飲料から重金属イオン及び硫化物を除去する目的で、100 L 当たり 80 g を越えない範囲 (0.80 g/L) ~~80 g/hL まで~~の使用が認められている。(参照 2、17)【概要書、25】

多田専門委員：

原文でこの単位 (g/hL) が用いられている訳では無く分りにくいため、原文を参考に、「100 L 当たり 80 g を越えない範囲 (0.80 g/L) での使用が認められている」としてはいかがでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

③ 欧州連合 (EU) における使用状況

PVI/PVP 共重合体は、ブドウ、マスト⁴及びワイン⁵に対して、銅、鉄及び重金属を除去する目的で、500 mg/L まで⁶の使用が認められている⁷。なお、ワインに添加した場合は2日以内にろ過により除去すること、マストに添加する場合はろ過前2日以内に行うこと、ワイン製造の専門家又は資格のある技術者の監督下で行うこと及び特に単量体の含量に関して OIV の基準を満たすことが規定されている。(参照 2、18)【概要書、22】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドでは、PVI/PVP 共重合体は、「ワイン、

⁴ 指定等要請者は、マストは「ブドウを除梗・破碎してできた、果汁に果皮、種子等の固形物が混合したものでアルコール発酵が終了していないものを指す。アルコール分の有無は問わない。」としている。

⁵ Council Regulation(EC) No 479/2008 の ANNEX IV CATEGORIES OF GRAPEVINE PRODUCTS によると、ワインは、粉碎されているか否かに関わらず新鮮なぶどう、又はグレープマストを発酵させたものと定義されている。

⁶ マスト及びワインの両方の状態でそれぞれ加えた場合は、合計 500 mg/L までとされている。

⁷ EU では、ワインに使用可能な添加物は、Council Regulation (EU) No 1129/2011 において、規定されるほか、Council Regulation(EC) No 606/2009 等においても、条件とともに規定されている。

発泡ワイン及び強化ワイン(Wine, Sparkling wine and fortified wine) (食品分類 14.2.2)⁸⁾ については、脱色剤、清澄剤、ろ過剤、吸収剤としての目的で適正製造規範 (GMP) 下での使用が認められている。また、オーストラリアでは、PVI/PVP 共重合体は、加工助剤として認められている。(参照 2、19、20)【概要書、27、144】

10. 我が国及び国際機関等における評価

(1) 我が国における評価

食品安全委員会において、添加物「PVI/PVP 共重合体」の評価はなされていない。

PVI/PVP 共重合体の~~夾雑物不純物~~である NVP については、食品安全委員会は、添加物評価書「ポリビニルピロリドン」(2013)において、以下のように~~食品健康影響評価を取りまとめ~~している。(参照21)【30】

「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。(引用終わり)」

⁸⁾ Standard 1.1.2 Definitions used throughout the Code の 1.1.2-3 Definitions-particular foods において、ワインはぶどうを発酵させて得られた由来のものと定義されている。

(2) 国際機関等における評価

① JECFA における評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) による PVI/PVP 共重合体の安全性評価は確認できなかった。

② 米国における評価

米国食品医薬品庁 (FDA) は、2003 年に、PVI/PVP 共重合体を食品接触物質として使用するための申請に対して、重金属イオン及び硫化物を除去する目的で、成熟過程で、ビールやワインを含むアルコール飲料に 100 L 当たり 80 g を越えない範囲 (0.80 g/L) 80 g/hL 以下 で使用し、重合体をろ過により完全に除去するという条件において、環境に重大な影響はないと評価している。(参照 2、17、22) 【概要書、25、44】

多田専門委員：

原文でこの単位 (g/hL) が用いられている訳では無く分りにくいため、原文を参考に、「100 L 当たり 80 g を越えない範囲 (0.80 g/L) での使用が認められている」としてはいかがでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

③ 欧州における評価

欧州食品安全機関 (EFSA) による PVI/PVP 共重合体の安全性評価は確認できなかった。

PVI/PVP 共重合体の 夾雑物不純物 である NVP、NVI 及び DVI については、以下のとおり評価されている。

a. NVP

欧州食品科学委員会 (SCF) は、2001 年に、PVP 及び PVPP の評価に当たり、残留する NVP の安全性評価を行った。その結果、PVP 又は PVPP が添加物として使用された場合の NVP の摂取について懸念はないが、それらの規格を改定し、NVP の残留量の上限を 10 mg/kg とするべきとした。(参照 23) 【40】

また、EU は、2003 年にリスク評価を行い、消費者のばく露について、医薬品、義歯固定剤、化粧品、コンタクトレンズ及び粉石けんからのばく露量の合計は 46 µg/日であり、体重 60 kg、吸収率 100%と仮定すると全身負荷は 0.8 µg/kg 体重/日となり、これはラットにおいて 5ppm の NVP を毎日 6 時

間吸入した場合に生じる負荷より 2,000 倍低いとし、このばく露レベルでの懸念はないと評価している。(参照24)【42】

b. NVI

SCF は、1998 年の第 114 回会合において、NVI の食品接触物質としての評価を行った結果、食品への移行の上限量を 0.05 mg/kg とした。(参照25)【43】

c. DVI

SCF は、1998 年の第 114 回会合において、DVI の食品接触物質としての評価を行った結果、食品への移行の上限を 0.05 mg/kg とした。(参照 25)【43】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) は、2017 年に PVI/PVP 共重合体の安全性評価を行い、ADI を設定する十分な情報はないが、ワイン、発泡ワイン及び強化ワインに対する GMP 下での使用について、消費者への有害影響はないと結論付けている。

また、PVI/PVP 共重合体の分解物不純物として可能性があるのは、PVI、PVP、2-ピロリドン及びイミダゾールであり、PVI の毒性データは欠如しているが、NVI 及びイミダゾールは低毒性であるとしている。(参照 2、26、27)【概要書、45、46】

⑤ 国際がん研究機関 (IARC) における評価

IARC は、1999 年に、NVP の評価結果を公表し、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。(参照28)【47】

1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、添加物「PVI/PVP 共重合体」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法 (平成 15 年 5 月 23 日法律第 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要請がなされたものである。

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「PVI/PVP 共重合体」について、表 3 のように使用基準を設定し、それぞれ添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について検討するとしている。

(参照 1)【委員会資料】

1 表 3 添加物「PVI/PVP 共重合体」の使用基準案

添加物名	使用基準案
PVI/PVP 共重合体	PVI/PVP 共重合体は、ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒のろ過助剤以外の用途に使用してはならない。 PVI/PVP 共重合体の使用量は、PVI/PVP 共重合体として、ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒にあってはその 1 L につき 0.50 g 以下でなければならない。 また、使用した PVI/PVP 共重合体は、最終食品の完成前に除去しなければならない。 (PVI/PVP 共重合体を使用したぶどう酒の製造に用いる果汁を、ぶどう酒の製造に用いる場合、PVI/PVP 共重合体をぶどう酒に使用するものとみなす。) (PVI/PVP 共重合体をぶどう酒の製造に用いる果汁又はぶどう酒の製造に用いる酒精分 1 容量%以上を含有するぶどう搾汁及びこれを濃縮したものに使用した場合、それぞれその使用ごとに除去しなければならない。)

2

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

PVI/PVP 共重合体の不純物としては、Ⅰ．評価対象品目の概要 7．安定性のとおり、NVP、NVI、DVI、2-ピロリドン及びイミダゾールが挙げられる。このうち DVI は、ワイン中でアセトアルデヒド、尿素及びエチレングリコールに分解する。DVI 由来のアセトアルデヒド、尿素及びエチレングリコールについては、指定等要請者の説明を踏まえ、それぞれ次のとおり考えた。

アセトアルデヒドは、ワインに含まれる物質である。DVI 由来のアセトアルデヒド量は、最大 $0.64 \mu\text{g/L}$ ⁹であり、これはワインに通常含まれるアセトアルデヒド量（4～500 mg/L）と比べ、十分に少ないと考えた。（参照 2、12）【概要書、130】

尿素は、生体内において過剰なアンモニウムイオンから尿素に変換する尿素回路によって生産された後、排泄される物質である。DVI 由来の尿素量は、最大 $0.43 \mu\text{g/L}$ ⁹であり、検出限界値（ $0.1 \mu\text{g/g}$ ）以下であることから、十分に少ないと考えた。（参照 2、13、29）【概要書、141、89】

エチレングリコールは、植物や微生物がエチレンを生産し、それが加水分解することで形成される物質である。DVI 由来のエチレングリコール量は、最大 $0.45 \mu\text{g/L}$ ⁹であり、検出限界値（ $0.8 \mu\text{g/L}$ ）以下であることから、十分に少ないと考えた。（参照 2、14、30、31）【概要書、142、91、93】

これらを踏まえ、PVI/PVP 共重合体の不純物である DVI は、ワイン中で分解され、分解生成物であるアセトアルデヒド、尿素及びエチレングリコールに関しては、PVI/PVP 共重合体が使用基準案に基づき適切に使用される場合には、残存量が十分に少ないこと等から、安全性に懸念はないと判断した。

以上より、本専門調査会としては、添加物「PVI/PVP 共重合体」の安全性の検討に当たっては、PVI/PVP 共重合体に加え、不純物である NVP、NVI、2-ピロリドン及びイミダゾールについて検討することとした。

事務局より：

摂取量推計において、平成 30 年度の酒類販売（消費）数量等の状況表及び平成 30 年の国民健康・栄養調査に基づいたぶどう酒推定摂取量に修正したことに伴い、指定等要請者の推計値を変更しています。

1．体内動態

（1）PVI/PVP 共重合体

指定等要請者は、PVI/PVP 共重合体が水及び有機溶媒に不溶性を示すこと、pH 3.0 ～11.0 の水溶液中でも安定であることを説明している。また、PVI/PVP

⁹ DVI の規格値案 $2 \mu\text{g/g}$ 以下及び PVI/PVP 共重合体の使用基準案の最大使用量（ 0.5 g/L ）に対して、第 9 版食品添加物公定書付録 原子量表をもとに算出した。なお、アセトアルデヒドは、1 mol の DVI から 2 mol 生成することを踏まえて算出した。

共重合体の商品に関する安全データシートの生体蓄積性の項目に「構造的特性からポリマーには生物利用性がなく、生体蓄積性はないと考えられる」とある。さらに、FSANZ (2017) は、PVI/PVP が不溶性の共重合体であることから、消化管からの吸収は無視できるとしている。(参照 5、27) 【63、46】

(2) NVP

① 吸収

a. 吸収、排泄(ラット) (Digenis (1990) (非公表); EU Risk Assessment Report (2003) にて引用)

絶食させたラット(系統不明、雄)に、NVP を 0.5 mg/kg (5 匹) 又は 5 mg/kg (7 匹) の用量で単回強制経口投与し、投与直前並びに投与後 0.5、1、2、3、4、5 及び 7 時間の血漿中 NVP 量を測定する試験が実施されている。その結果、両群とも血漿中 NVP の $C_{\max}$ は投与後 0.5～3 時間に認められ、 $C_{\max}$ 及び AUC は NVP の投与用量に比例していた。血漿中半減期は両群とも約 3～4 時間であったが、7 時間後においても血漿中に NVP が検出され、本試験における絶対的バイオアベイラビリティ (BA) は約 80%とされた。

EU Risk Assessment Report (2003) は、NVP が消化管から速やかかつ広汎に吸収されたとしている。(参照 24) 【42】

b. 吸収、排泄(ラット) (Digenis (1990) (非公表); EU Risk Assessment Report (2003) にて引用)

ラット(系統不明、雄、各群 5 匹)に、NVP を 5 mg/kg の用量で単回経口投与又は 0.5 mg/kg の用量で 12 時間ごとに 6 日間反復投与¹⁰し、投与直前並びに投与後 0.5、1、2、3、4、5 及び 7 時間の血漿中 NVP 量を測定する試験が実施されている。その結果、両群ともに血漿中 NVP の $C_{\max}$ は投与後約 0.5 時間に認められ、その値は絶食させたラットでの試験の約半量であった。また、AUC は絶食させたラットでの試験より小さく、絶対的 BA は投与量の 26%まで低下した。

EU Risk Assessment Report (2003) は、絶対的 BA がこれほど低下した理由は不明であるが、胃内の食物の存在による胃排出時間の増加が被験物質吸収前の加水分解や重合に影響している¹¹可能性があるとしている。また、ラットにおいて、反復投与での動態は、単回投与と非常に類似していたことから、蓄積性はなく血漿からの消失を速める酵素の誘導もないことが示されたとしている。(参照 24) 【42】

¹⁰ 反復投与は最終投与 12 時間後を起点としている。

¹¹ EU Risk Assessment Report (2003) は、ラット胃の pH は 3～5 と範囲と考えられるとしている。

松井専門委員：

文献では「indicating that N-VP does not bioaccumulate and that there is no enzyme induction which might speed elimination of parent N-VP from plasma」となっており、「蓄積性はなく血漿からの消失を速める酵素の誘導もない」だと思います。

事務局より：

ご指摘のとおり修正いたしました。

c. 吸収、排泄（イヌ）（Digenis（1990）（非公表）；EU Risk Assessment Report（2003）にて引用）

絶食させたイヌ（系統不明、雌、3匹）に、NVPを5、10、20 mg/kg、イヌ（系統・匹数不明、雌、投与前30分に給餌）に20 mg/kgの用量で強制経口投与し、投与後0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3及び4時間の血漿中NVP量を測定する試験が実施されている。また、同時にジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム（^{99m}Tc）を50 µCi経口投与して被験物質の胃排出の時間経過を追跡する試験が実施されている。その結果、血漿中NVPのC_{max}は投与後0.25～0.75時間に認められ、その値はNVPの投与用量に依存して増加した。同時に、血漿中NVP濃度は胃内容排出時間と相関し、AUCはNVPの投与用量に比例していた。血漿中半減期は0.3～0.6時間であった。絶食させたイヌの絶対的BAは5、10、20 mg/kgでそれぞれ約29、69及び89%となった。イヌの絶対的BAは約92%で、同用量投与の絶食させたイヌと比較してNVPの胃排出量がわずかに減少していたにも関わらず、絶食させたイヌと比較して明らかなBAの減少は認められなかった。

EU Risk Assessment Report（2003）は、BAの減少が認められなかった理由は不明であるが、胃内の食物の存在による胃内pHの上昇により、NVPの加水分解や重合化が阻害された可能性があるとしている。また、これらの結果は、NVPが消化管から吸収されやすいことを示しているとしている。（参照24）【42】

d. 吸収（イヌ）（BASF 1992a（非公表）；EU Risk Assessment Report（2003）にて引用）

絶食させたビーグル犬（性別不明、2匹）にNVPを5 mg/kgの用量で経口投与し、血中濃度を測定した結果、上記の結果と類似していたとされている（参照24）【42】

② 分布

a. 分布(ラット) (Digenis (1990) (非公表); EU Risk Assessment Report (2003) にて引用)

絶食させたラット(系統不明、雄、各群3匹)に、 $[^{14}\text{C}]$ NVP を 1 mg/kg の用量で強制経口投与し、2、5 及び 7 時間後の臓器中の $[^{14}\text{C}]$ の放射線量を測定する試験が実施されている。ただし、尿、糞便および呼気は測定対象としなかった。その結果、測定対象としたすべての組織で合計して、2、5 及び 7 時間後にそれぞれ投与量の 52、22 及び 30%の放射線量が認められた。ほとんどの組織では放射線量の値は 1%未満で、経時変動は示さなかったが、肝臓では経時的に増加し、2 時間後に 3.4%、7 時間後に 10.4%となった。そのほかに高値を示したのは全血、血漿、腎臓、小腸及び膵臓であり、精巣にも少量分布していた。

EU Risk Assessment Report (2003) は、 $[^{14}\text{C}]$ NVP に由来する放射性物質が体中に広く分布したことが示されているが、NVP、代謝物又は内因性炭素として存在する $[^{14}\text{C}]$ のいずれかは不明であるとしている。(参照 24) 【42】

b. 分布(イヌ) レビュー (Digenis (1990) (非公表); EU Risk Assessment Report (2003) にて引用)

イヌ(系統不明、雌、2匹)に、NVP を 5 及び 20 mg/kg の用量で投与して NVP の血漿タンパク結合率を調べる試験が実施されている。その結果、血漿タンパク結合率は 5 mg/kg 投与群で約 13%、20 mg/kg 投与群で約 10%であった。(参照 24) 【42】

c. 分布(イヌ、ラット) (Yamakita ら (1992); EU Risk Assessment Report (2003) にて引用)

イヌ又はラット(詳細不明)に NVP を経口又は静脈内投与し、血漿中 NVP を定量してタンパク結合率を調べる試験が実施されている。その結果、ラットでは、血漿中 NVP 総量 1.1 $\mu\text{g/mL}$ で 10.5%、イヌでは、血漿中 NVP 総量 1.0 $\mu\text{g/mL}$ で 12.6%、11.4 $\mu\text{g/mL}$ で 9.7%の結合率となった。(参照32) 【118】

EU Risk Assessment Report (2003) は、本試験と McClanahan らによるミクロソームタンパク結合の報告(1983)(非公表)を踏まえ、NVP 又はその代謝物は最大で約 12%がタンパク質と結合するとしている。(参照 24) 【42】

③ 代謝

代謝(レビュー) (Hawi ら (1987) (非公表); EU Risk Assessment Report (2003))

胃内環境のような酸性条件下における NVP の加水分解について調査するため、37°C で pH 1.2~7.2 の範囲での加水分解試験が実施されている。加水

分解速度は pH と逆相関し、水溶液中 NVP 半減期は pH1.2 では約 1.5 分、pH2.2～2.5 では 20～40 分、pH3.5 では 6 時間以上であった。また、pH7.2 では少なくとも 24 時間は安定して存在した。^{[14]C}-ビニルで標識した NVP を用いて同定された主要加水分解産物は、2-ピロリドン及びアセトアルデヒド（水和物）が全体の約 95%を占めており、残りの 5%はアセトアルデヒド半水和物であった。（参照 24）【42】。

④ 排泄

a. 排泄（ラット）（McClanahan ら（1984）；EU Risk Assessment Report（2003）にて引用）

SD ラット（雄、各群 2 又は 4 匹）に^{[14]C}NVP 水溶液（1.7 mCi/mmol）を単回静脈内投与して尿、糞便及び呼気中の排泄量を調べた試験が実施されている。

各投与群における^{[14]C}又は^{[14]C}NVP 量は表 4 のとおりである。

表 4 ^{[14]C}NVP 水溶液投与後の^{[14]C}又は ^{[14]C}NVP の排泄量

^{[14]C} NVP 投与量 (μCi)		2.0	5.0	1.16 ^{注1)}	2.86 ^{注1)}
検出 ^{[14]C} 量（検出 ^{[14]C} NVP 量）（%）	尿中 ^{注2)}	85.8±14.3 (0～0.389)	74.9±3.7 (0～0.585)	83.80	67.79
	糞便中 ^{注2)}	1.06±0.34	0.43±0.30	1.30	4.87
	胆汁中 ^{注3)}	未実施	18.7±0.09 (0.46±0.003)	未実施	未実施
	呼気中 ^{注4)}	未実施	未実施	1.96～3.21	1.29～3.06

注 1) 投与量及び個体で測定した期間に相違があるため、共通の期間について累積平均値あるいは累積値幅を記載。

注 2) 2.0 μCi 又は 5.0 μCi 投与群は、投与後 12 時間の測定値。1.16 μCi 又は 2.86 μCi 投与群は、投与後 18 時間の測定値。

注 3) 投与後 6 時間の測定値。

注 4) 1.16 μCi 投与群は、累積 54 時間の測定値。2.86 μCi 投与群は、累積 48 時間の測定値。

1.16 及び 2.86 μCi 投与群の尿及び糞便中の^{[14]C}活性は 2.0 μCi 及び 5.0 μCi 投与群上記と類似しており、呼気中の CO₂に含まれトラップされた放射線量の総計は、いずれの個体においても 3.5%を上回らなかった。（参照33）【125】

EU Risk Assessment Report（2003）は、^{[14]C}NVP 水溶液投与用量 2.0、5.0、1.16 及び 2.86 μCi をそれぞれ 0.5、1.3、0.3 及び 0.8 mg/kg に換算し、上記の試験の結果をうけて、以下のとおり結論付けている。（参照 24）【42】

- ・投与 12 時間後までに尿中から検出された親化合物は 0.6%以下であったことから、NVP が広範囲で代謝され、素早く排泄されることが確認された。
- ・脂肪組織からは非常に少量の放射能が回収されたことから、NVP から生成される二炭素単位は内部組織に取り込まれないことが示唆された。
- ・NVP 投与量の 19%が投与 6 時間後までに胆汁排泄されており、一方、同用量で投与 12 時間後までに糞便から排出された放射エネルギーはわずか 0.4%であったことから、NVP の胆汁代謝物が広く腸肝循環を受けていることが示唆された。

b. 排泄(ラット)レビュー(McClanahan ら(1987)(非公表); EU Risk Assessment Report (2003) にて引用)

絶食させたラット(系統不明、雄、4 匹)に、側鎖を $[^{14}\text{C}]$ で標識した N- $[^{14}\text{C}]$ -ビニル]-2-ピロリドン及び環を $[^3\text{H}]$ で標識した $[4\text{-}^3\text{H}]\text{-N-}$ ビニル-2-ピロリドンを混合して合計 6 mg/kg の用量で静脈内投与し、6、12 時間後、以降 1 日 1 回の尿中及び糞便中の放射線量を 6 日目まで測定する試験が実施されている。その結果、 $[^{14}\text{C}]$ 及び $[^3\text{H}]$ の尿及び糞便の排泄プロファイルは類似し、 $[^{14}\text{C}]$ 及び $[^3\text{H}]$ の尿中排泄は、いずれも投与量の約 68%が 12 時間までに、90%が 2 日目までに回収され、NVP 未変化体は 12 時間ではいずれも 0.3%未満であった。一方、 $[^{14}\text{C}]$ 及び $[^3\text{H}]$ の糞便中排泄は、いずれも 6 日目までで 5~8%であった。尿のサンプルを精査して構造の特定を試みた結果、構造は特定できなかったが $[^{14}\text{C}]$ 及び $[^3\text{H}]$ のいずれも含む 2 つの主要代謝物(投与量の 50%及び 33%に相当)の存在が確認され、3 つの少量代謝産物(N-ビニルコハク酸イミド(投与量の 5%)、2-ピロリドン(投与量の 6%)及び N-アセチル- γ -アミノ酪酸(投与量の 5.6%))がそれぞれ同定された。そのほかに $[^{14}\text{C}]$ を含む代謝物(投与量の 5%)と $[^3\text{H}]$ を含む代謝物(投与量の 2.2%)が確認されたが、構造を特定できなかった。(参照 24)【42】

(3) NVI

NVI の体内動態に関する知見は提出されていない。なお、European Chemicals Agency (ECHA) の報告では、NVI が 20°C の水に完全に混和することが記載されている。また、ECHA の報告では、解離定数を元に化学構造-物性計算ソフトウェア (SPRC v4.5) を用いて求められたオクタノール/水分配係数は 0.54 であり、生物への蓄積は想定されないとされている。(参照 34、35)【85、86】

(4) 2-ピロリドン

2-ピロリドンの体内動態に関する知見は提出されていない。なお、ECHA の報告では、解離定数を元に化学構造-物性計算ソフトウェア (EPI-Win BCFBAF

v3.00) を用いて求められたオクタノール/水分配係数は-0.71 と非常に低く、水生生物への蓄積は無視できるとされている。(参照36) 【94】

事務局より：

NVI 及び 2-ピロリドンに関して、ECHA においてオクタノール/水分配係数に基づく、生物への蓄積等が報告されていますが、当該報告から、それぞれの物質の体内動態について、言及できることはございますか。

松井専門委員：

オクタノール/水分配係数は親油性の尺度であり、代謝されない場合は、生物濃縮の指標に使われていますね。ヒトの体内で蓄積されにくいと想定できますが、断言できません。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、概要書の内容を記載するのみで、体内動態に関して言及しない記載のままとしております。

(5) イミダゾール

① 吸収

a. 吸収、排泄(ヒト)(Kuemmerle ら(1987); 経済協力開発機構(OECD) Screening Information Dataset (SIDS) (2004) にて引用)

事務局より：

Kuemmerle ら(1987)の知見は、サリチル酸イミダゾールを使用した試験ですが、イミダゾールのヒトにおける吸収等に関する知見としては、重要なため評価対象とし、評価書案を作成しております。ご確認のほどよろしくお願いいたします。

松井専門委員：

ヒトにおいてサリチル酸イミダゾール投与後に速やかに血漿中イミダゾール濃度が上昇すること(速やかな吸収)【97】

ラットでは、サリチル酸イミダゾール/イミダゾール投与後の血漿中イミダゾール動態に差がないこと【95】

ヒトでは、サリチル酸イミダゾール投与後の血漿中サリチル酸とイミダゾール濃度の動態が異なること

ラットでは、サリチル酸とイミダゾールが異なるメカニズムで吸収されていること(サリチル酸は胃で吸収)【96】

after the oral administration of ITF 182, im1dazole and salicylic acid could be preferentially absorbed following different ways.

以上からサリチル酸イミダゾールは胃内で速やかにサリチル酸とイミダゾール解離し、それぞれ異なるメカニズムで吸収されると考えられるので、サリチル酸イミダゾールとイミダゾール投与後のイミダゾール動態には大きな差はないと考えられます。

健康者（男性、18～25 歳、18 名）に、サリチル酸イミダゾール（I2H）1錠（750 mg、イミダゾールとして 248 mg¹²）又は 40 滴定（800 mg、イミダゾールとして 106 mg¹²）をクロスオーバーで単回又は反復投与し、経時的にイミダゾールの薬物濃度を測定する試験が実施されている。単回投与では投与直後から投与後 24 時間までの期間について採血を行った。反復投与では、初回投与から 48 時間後に 2 回目投与、2 回目以降は 1 日 3 回、3 日間投与し、4 日目の初回投与を最終投与とする投与スケジュールで実施し、初回投与直後から最終投与後 36 時間後まで、それぞれ経時的に行い、各群の動態パラメータを算出した。

各投与群におけるイミダゾール血中動態パラメータは表 5 のとおりである。

表 5 I2H 剤経口投与後のイミダゾール血中動態

		C _{max} (μg/mL)	T _{max} (時間)	AUC (μg/mL・時間)	T _{1/2} (時間)
錠剤単回投与		3.59±0.96	0.79±0.54	16.00±7.10	2.98±1.13
錠剤 反復 投与	初回	2.87±0.84	1.04±0.50	14.53±4.02	2.85±1.25
	最終回	3.11±0.78	0.68±0.51	8.93±3.15	1.86±0.78
液剤単回投与		3.30±1.22	0.71±0.59	12.29±9.96	2.48±1.19
液剤 反復 投与	初回	2.67±1.22	0.96±0.67	13.29±4.12	3.47±2.64
	最終回	2.30±0.61	0.51±0.52	7.40±3.47	2.12±0.91

C_{max} : 血漿中最大濃度 T_{max} : 最大濃度到達時間

AUC : 濃度-時間曲線下面積 T_{1/2} : 血漿中消失相半減期

Kuemmerle ら（1987）は、イミダゾールは C_{max} への到達が速いので吸収

¹² 第 9 版食品添加物公定書付録 原子量表をもとにイミダゾールとしての値に換算した。なお、液剤については、原著において 40%溶液であるとされていることを踏まえて換算した。

が素早く、 $C_{\max}$ 到達後は素早く消失するとしている。

また、血漿中のイミダゾールは $C_{\max}$ 到達後急速に減少しており、体内における蓄積の兆候はないことが示唆されたとしている。さらに、尿サンプルの測定結果から、イミダゾールの腎臓からの排泄は約 10～15%であることが示されており、イミダゾールの排泄経路は主に腎臓以外、例えば腸肝循環によるものではないかと考察している。(参照37)【97】

b. 吸収、排泄（ヒト）(Nosedar (1988) ; OECD SIDS (2004) にて引用)

健康者（男性 4 名、女性 6 名、平均体重 66.4 kg、平均年齢 36.1 歳）に、サリチル酸イミダゾールを 750 mg（イミダゾールとして 248 mg）含有する錠剤及び座剤をクロスオーバーで投与し、8 時間の薬物血中濃度推移を測定する試験が実施されている。その結果、表 6 のとおりであった。

表 6 I2H 錠剤及び座剤投与後のイミダゾール血中動態

	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (分)	AUC ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{時間}$)	$T_{1/2}$ (時間)
錠剤単回投与	3.4 ± 0.26	86.3 ± 10.9	14.7 ± 1.8	1.70 ± 0.19
座剤単回投与	2.78 ± 0.25	75.2 ± 5.4	11.9 ± 1.5	1.78 ± 0.26

$C_{\max}$: 血漿中最大濃度 $T_{\max}$: 最大濃度到達時間

AUC : 濃度-時間曲線下面積 $T_{1/2}$: 血漿中消失相半減期

Nosedar (1988) は、動物を用いた結果（非公表）と同様であり、イミダゾールが腸で素早く吸収されることを示唆するとしている。(参照38)【96】

c. 吸収（ラット）(Pagella (1983) ; OECD SIDS (2004) にて引用)

絶食させた Wistar ラット（雄、4～5 匹）にイミダゾールを約 17 mg/kg の用量で単回経口投与して血中濃度を調べた試験が実施されている。その結果、イミダゾール濃度は投与後 15～30 分に最高値となり、4 時間以内に血中から消失した。同著で実施されたサリチル酸イミダゾールの単回又は反復経口投与においても同様の結果が得られている。(参照39)【95】

② 分布

分布（ヒト）(Kuemmerle (1987) ; OECD SIDS (2004) にて引用)（再掲）

イミダゾール、リン酸バッファー（pH7.4）及びヒト血清アルブミンを混合し、25～37℃の温度で結合平衡に到達するのに十分な条件である最低 1 時間保持した検体を分析し、イミダゾールのタンパク結合を調べる試験が実施さ

れている。その結果、ヒト血清アルブミンと結合したイミダゾールは5～15%であった。(参照 37) 【97】

③ 代謝

a. 代謝（ヒト）(Kuemmerle ら (1987) ; OECD SIDS (2004) にて引用) (再掲)

健康者（男性、18～25 歳、18 名）に、サリチル酸イミダゾール (I2H) 1錠 (750 mg、イミダゾールとして 248 mg¹²) 又は 40 滴定 (800 mg、イミダゾールとして 106 mg¹²) をクロスオーバーで単回又は反復投与し、経時的にイミダゾールの薬物濃度を測定する試験が実施されている。単回投与では投与直後から投与後 24 時間までの期間について採血を行った。反復投与では、初回投与から 48 時間後に 2 回目投与、2 回目以降は 1 日 3 回、3 日間投与し、4 日目の初回投与を最終投与とする投与スケジュールで実施し、初回投与直後から最終投与後 36 時間後まで、それぞれ経時的に行い、各群について動態パラメータを算出した。尿サンプルは単回、反復投与ともに投与後 48 時間まで採取した。その結果、イミダゾールの代謝産物であるヒダントイン及びヒダントイン酸は、血漿及び尿中において、ともに検出限界以下であった。

(参照 37) 【97】

b. 代謝（ラット）(Reinke ら (1985) ; OECD SIDS (2004) にて引用)

絶食させた SD ラット（雌、匹数不明）に、イミダゾールを 200 mg/kg 体重/日の用量で 4 日間飲水投与し、肝臓の薬物代謝酵素の反応を調べる試験が実施されている。その結果、肝ミクロソーム P450 量に変動はなかったが、7-エトキシマリン *O*-脱エチル化酵素及びアミノピリン *N*-脱メチル化酵素の活性が有意に増加した (1.7 倍及び 1.26 倍)。アニリン水酸化酵素及び *p*-ニトロフェノール水酸化酵素活性は減少傾向を示した。(参照40) 【98】

c. 代謝（ウサギ）(Koop ら (1985) ; OECD SIDS (2004) にて引用)

ニュージーランド白ウサギ（雄 5 匹）に、イミダゾールを 200 mg/kg 体重/日の用量で 4 日間腹腔内投与し、肝臓の薬物代謝酵素の反応を調べる試験が実施されている。その結果、対照群（8 匹）と比較して、肝ミクロソーム P450 の総量は増加し、アイソザイム 3a 量は約 4.5 倍に増加した。(参照41)

【99】

d. 代謝（ハムスター）(Ritter and Franklin (1987) ; OECD SIDS (2004) にて引用)

シリアンハムスター（雌雄、各群 3 匹）に、イミダゾールを 200 mg/kg 体重/日の用量で 4 日間腹腔内投与し、肝臓の薬物代謝酵素の反応を調べる試験

1 実施されている。その結果、肝臓相対重量並びにミクロソーム第Ⅰ相代謝
2 酵素（肝ミクロソーム P450、*p*-ニトロアニソール脱メチル化、エリスロマイ
3 シン脱メチル化、エチルモルヒネ脱メチル化、ジメチルニトロソアミン脱メ
4 チル化、NADPH シトクロム c 還元）及び細胞質の第Ⅱ相代謝酵素（スルフ
5 オトランスフェラーゼ、グルタチオントランスフェラーゼ）の活性について
6 は、雌のミクロソーム第Ⅰ相代謝酵素（エチルモルヒネ脱メチル化）の低下を
7 除き、有意な変化は認められなかった。（参照42）【100】

8 9 (6) 体内動態のまとめ

10 PVI/PVP 共重合体の体内動態に関する知見は十分に得られなかったが、本専
11 門調査会としては、PVI/PVP 共重合体が不溶性の共重合体であることから消化
12 管での吸収はほとんど起こらないものと考えた。

13 NVP については、ラット及びイヌにおける知見では、経口投与後 0.25～3 時
14 間後に $C_{\max}$ に到達し、90%以上が投与後 48 時間以内に排泄されている。また、
15 NVP は主に 2-ピロリドン及びアセトアルデヒドに加水分解され、酸性条件下に
16 おいて分解速度が速いことが示されている。本専門調査会としては、NVP は経
17 口投与後、急速に吸収、排泄され、蓄積性は低いと考えた。

18 NVI 及び 2-ピロリドンの体内動態に関する知見は提出されていない。

19 イミダゾールについては、経口投与後、ラットでは 15～30 分以内、ヒトでは
20 約 3 時間以内に $C_{\max}$ に到達し、半減期はヒトでは約 2～3 時間であった。本専門
21 調査会としては、イミダゾールは経口投与後、急速に吸収、排泄され、蓄積性は
22 低いと考えた。

2. 毒性

(1) PVI/PVP 共重合体

① 遺伝毒性

PVI/PVP 共重合体を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 7 のとおりである。

表 7 PVI/PVP 共重合体に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA)	最高用量 5,000 μg/plate	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	BASF 社内資料 (1998) (非公表) (参照 2) 【概要書】

また、Nelson ら (2011) において、詳細の記載はないが、Ames 試験が陰性であることが記載されている。(参照 43) 【102】

本専門調査会としては、PVI/PVP 共重合体の遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。

② 急性毒性

PVI/PVP 共重合体を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 8 のとおりである。

表 8 PVI/PVP 共重合体に関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照文献
ラット (雌雄)	> 2000	BASF 安全データシート (2018) (参照 2、5) 【概要書、63】
ラット (性別不明)	> 2000	Enartis 安全性データシート (2015) (参照 27) 【46】

③ 反復投与毒性

ラット 28 日間反復経口投与試験 (BASF 社 (2005) (非公表)、GLP)

Wistar ラット (雌雄、各群 5 匹以上) に、PVI/PVP 共重合体を表 9 のとおり投与群を設定して、28 日間強制経口投与する試験が実施されている。

表 9 投与群の設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0	100	300	1,000
-------------------	---	-----	-----	-------

指定等要請者は、死亡率、血液検査、病理検査において、いずれの用量でも

被験物質投与に起因する変化は認められず、報告者が本試験の NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日としたと説明している。(参照 2)【概要書】

本専門調査会としては、指定等要請者の説明を踏まえ、本試験における PVI/PVP 共重合体の NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

④ 発がん性及び生殖発生毒性

PVI/PVP 共重合体を被験物質とした発がん性及び生殖発生毒性に関する知見は提出されていない。

⑤ アレルゲン性試験

マウス局所リンパ節試験 LLNA (BASF (2005) (非公表)、GLP)

CBA/Ca マウス (雌、各群 5 匹) の耳背側表面に、PVI/PVP を表 10 のとおり投与群を設定して塗布し、耳介リンパ節の感作反応を評価する試験が実施されている。

表 10 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	2.5	5	10
----------	---------	-----	---	----

その結果、いずれの濃度においても評価指数 (SI) は 3 未満であり、感作性は陰性と判定されたとしている。(参照 2)【概要書】

本専門調査会としては、本試験結果からは、PVI/PVP 共重合体のアレルゲン性に関する懸念は認められないと判断した。

(2) NVP

添加物評価書「ポリビニルピロリドン」(2013)において、以下のとおりまとめられている。(参照 21)【30】

「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。

(中略)

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。(引用終わり)」

本専門調査会としては、同評価書以降の新たな知見は提出されていないことから、同評価書における NVP の毒性についての判断のとおり、遺伝毒性は認められないと判断した。また、反復投与毒性については、ラット 3 か月飲水投与試験 (Klimisch ら (1997)) において、7.5 mg/kg 体重/日投与群で総タンパク質及びグロブリン、更に雌ではアルブミンの減少が認められたとされているが詳細不明であること及び体重、一般状態、尿検査、血液学的検査、臓器重量及び病理学的検査において明らかな変化は認められなかったとされていることから、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、ラット 3 か月経口投与試験 (Klimisch ら (1997)) において、肝ホモジネートの γ -GTP 増加及び肝重量の増加が認められたことから、本試験における LOAEL を 40 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性については、評価することは困難と判断した。(参照 24、44) 【42、107】

事務局より：

ラット 3 か月間飲水投与試験 (Klimisch ら (1997)) について、指定等要請者は、75ppm では臓器重量、病理組織学的検査において明らかな変化は観察されていないが、血液生化学検査で総タンパク質とグロブリン、雌でのアルブミンの減少が認められていることから、過小評価を避けるべきであると考え、NOAEL を 30ppm (3.0 mg/kg 体重/日) としています。

しかしながら、添加物評価書「ポリビニルピロリドン」(2013) での判断のとおり、NOAEL を 75ppm (7.5 mg/kg 体重/日) とすることによろしいでしょうか。

横平専門委員：

同意いたします。

2013 の評価書では、「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 75ppm 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。」と書かれており、妥当な判断であったと思います。

中江専門委員：

75 ppm (7.5 mg/kg 体重/日) での雌雄の血中総蛋白・グロブリン濃度と雌のアルブミン濃度の減少については、「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」ことに加え、具体的な減少程度がわからなかった（原著に記載がない）ことを、指定等要請者の見解を退けてまで NOAEL を 75 ppm（7.5 mg/kg 体重/日）と判定した根拠に加える方がいいと思います。何故なら、もし前者の状況下であっても減少程度が著しい場合（発生しにくいでしょう）は、別途の考察が必要になるからです。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、NOAEL を 75ppm（7.5 mg/kg 体重/日）と判断した根拠を追記しました。

石塚専門委員：

前回の結論を修正するのであれば理由が必要かと思いますが、毒性ととる臓器重量の変化に対する考え方も変わってきたので、今回、差し支えがなければ改めて議論をしても良いかとは思いますが。確かに Klimisch の原著も NOAEL を 3.0 mg/kg 体重/日としていますが、どの程度減少なのかなど、データを見ることができませんでした。Klimisch は組織変化なし、EU Risk Assessment Report（2003）は臓器重量変化はわずかで組織変化なし、と記載しているので、前回の調査会では毒性ととらなかったと思われます。

（３）NVI

① 遺伝毒性

NVIを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 11 のとおりである。

表 11 NVI に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>E.coli</i> WP2)	最高用量 10 mg/plate	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	ECHA (1997)（参照）【113】

また、FSANZ（2017）において、具体的な試験の種類や試験条件についての記載はないが、NVI が細菌及びほ乳類培養細胞に変異原性を示さなかったことが記載されている。（参照 27）【46】。

本専門調査会としては、NVI の遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、NVI に遺伝毒性は認められないと判断した。

② 急性毒性

NVI を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 12 のとおりである。

表 12 NVI に関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (性別不明)	1,100	Ebel ら (2012) (参照45) 【105】
ラット (性別不明)	1,040	ECHA (2020) (参照46) 【106】

③ 反復投与毒性

a. ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (BASF SE (2013) (非公表); ECHA Harmonised Classification and Labelling (CLH) 報告書 (2016) にて引用)

Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) に、NVI を表 13 のとおり投与群を設定して、雄では交配 2 週間前から交配中含み 30 日間、雌では交配 2 週間前から交配中、妊娠期間、出産後約 2 週間の授乳期間を含み 50 日間にわたって強制経口投与する試験が実施されている。

表 13 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	5	15	35
-------------------	---------	---	----	----

各投与群で認められた毒性所見は表 14 のとおりである。

表 14 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
35 mg/kg 体 重 / 日	・ 最終体重の有意な減少	
	・ 肝臓の絶対重量の有意な増加 ・ 腎臓の絶対重量の有意な増加	・ 摂餌量の有意な減少 (妊娠期間、授乳期間) ・ 肝臓の相対重量の有意な増加
15 mg/kg 体 重 / 日以上	・ 立毛及び眼瞼下垂 (交配前期間) ・ 摂餌量の有意な減少 (交配前期間) ・ 腎臓の相対重量の有意な増加	
	・ 体重増加の有意な抑制 (交配前期間) ・ 肝臓の相対重量の有意な増加	

そのほかに、以下の所見が認められた。

・ 血液生化学的検査では、15 mg/kg 体重/日以上投与群 (雌) において ALP の

高値、15 mg/kg 体重/日以上投与群（雄）において尿素濃度の高値、全ての被験物質投与群（雄）において塩素の低値、トリグリセリド、カリウム及び無機リンなどの高値が見られた。

・尿検査では、全ての被験物質投与群（雌雄）で尿の pH 高値を示し、35 mg/kg 体重/日投与群（雌雄）及び 15 mg/kg 体重/日投与群（雌）の尿沈渣中にリン酸結晶（雄）又は未知の結晶（雌）が認められた。

・病理組織学的検査では、肝重量増加の見られた用量群の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

ECHA（2016）は、血液生化学的検査について、背景データの範囲内であること、用量依存性がないことなどから、被験物質による影響ではないとしている。また、血中尿素濃度、尿検査及び肝臓重量の所見について、被験物質に関連した影響であるが有害影響ではないとしている。肝細胞肥大については、適応性変化であり毒性ではないとしている。さらに、原著の判断のとおり、臨床症状、体重減少及び体重増加抑制に基づき、本試験における NVI の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日としている（参照47）【108】。

本専門調査会としては、臨床症状、体重減少及び体重増加抑制が認められたことから、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。

b. ラット 90 日反復投与毒性試験（BASF SE（1991）（非公表）、GLP；ECHA CLH 報告書（2016）にて引用）

Wistar ラット（雌雄、各群 10 匹）に、NVI を表 15 のとおり投与群を設定して、週に 5 日、90 日間強制経口投与し、被験物質の肝臓への影響を調べる試験が実施されている。

表 15 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	90	180
-------------------	---------	----	-----

各投与群で認められた毒性所見は表 16 のとおりである。

表 16 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
180 mg/kg 体重/日	・一般状態の悪化、摂餌減少及び体重増加抑制のため投与 14 日に途中と殺	・一般状態の悪化、摂餌減少及び体重増加抑制のため投与 21 日に途中と殺
90	・軽度から重度の一過性流涎	

mg/kg 体 重 / 日 以上	・ 摂餌量減少 ・ 飲水量増加 ・ 肝臓中 γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 活性増加	
	・ 体重増加抑制 ・ 肝臓の絶対重量の減少	・ 肝臓の絶対及び相対重量の増加

なお、肝臓の病理組織所見に異常はなかった。

ECHA (2016) は、肝臓の酵素活性の変化に基づき、本試験における NVI の LOAEL を 90 mg/kg 体重/日としている (参照 47) 【108】。

本専門調査会としては、肝臓の酵素活性の変化が認められたことから、本試験における NVI の LOAEL を 90 mg/kg 体重/日と判断した。

④ 発がん性試験

NVI を被験物質とした発がん性試験に関する知見は提出されていない。

⑤ 生殖発生毒性試験

ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (BASF SE (2013) (非公表); ECHA CLH 報告書 (2016) にて引用) (再掲)

Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) に、NVI を表 17 のとおり投与群を設定して、雄では交配 2 週間前から交配期間を含み 30 日間、雌では交配 2 週間前から交配期間、妊娠期間、出産後約 2 週間の授乳期間を含み 50 日間にわたって強制経口投与し、4 日齢まで児動物を観察する試験が実施されている。

表 17 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	5	15	35
-------------------	---------	---	----	----

その結果、親動物の生殖能に関しては、雌雄の交尾率及び妊娠率、交尾成立までに要した日数、出生率、妊娠期間、着床数、着床後胚死亡率、産児数並びに性比のいずれの評価項目にも被験物質投与の影響は見られなかった。

各投与群で認められた児動物に関する毒性所見は表 18 のとおりである。

表 18 毒性所見

投与群	児動物
35 mg/kg 体重/日	・ 出生児数の減少 ・ 死産児数の増加 ・ 生存児数の減少 (生後 1、4 日) ・ 生存率の低下 (生後 4 日) ・ 体重増加抑制 (生後 4 日)

15 mg/kg 体 重 / 日 以 上	・ 体重減少（生後 4 日） ・ 大動脈・拡張/動脈瘤の発生率増加（生後 4 日）
----------------------------	--

ECHA（2016）は、本試験における生殖毒性に関する NOAEL を、原著の判断どおり最高用量の 35 mg/kg 体重/日としている。また、児動物の体重減少、周産期死亡率の増加、心臓大血管の解離性動脈瘤の発生率増加に基づき、本試験における発生毒性に係る NOAEL を 5 mg/kg 体重/日としている。（参照 47）【108】

本専門調査会としては、親動物の生殖能に対する影響は認められないことから、親動物の生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 35 mg/kg 体重/日と判断した。また、児動物において周産期死亡率の増加、体重減少及び体重増加抑制、並びに大動脈・拡張/動脈瘤の発生率増加が認められたことから、児動物の発生毒性に係る NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。

（４） 2-ピロリドン

① 遺伝毒性

2-ピロリドンを経験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 19 のとおりである。

表 19 2-ピロリドンに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺 伝 子 突 然 変 異	異数性誘 発試験 (<i>in vitro</i>)	酵母 (<i>Saccharomyces.cerevisiae</i>)	289.6～445.0 mM ^{注1)}	陽性	Mayer ら（1988） （参照48）【114】
染 色 体 異 常	染色体異 常試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ 球（詳細不 明）	最高用量 6 mg/mL	陰性（代謝 活性化の有 無にかかわ らず）	ECHA（1987）、 GLP （参照49）【115】
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス （NMRI、 雌雄各 5 匹）	0、500、1,000、2,000 mg/kg 単回腹腔内投与 24 時 間、2,000 mg/kg 単回腹腔内投与 16 及 び 48 時間後	陰性	ECHA（1993）、 GLP （参照50）【116】

		マウス (NMRI、 雌雄各 5 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 単回腹腔内投与 24 時 間、2,000 mg/kg 単回腹腔内投与 16 及び 48 時間後	陰性	Toxicology and Regulatory Affairs (2003) (非公 表) ; NICNAS 注 2) (2005) にて引用 (参照51) 【110】
--	--	------------------------------	--	----	--

注 1) 適用濃度で細胞毒性が認められている (参照 48) 【114】

注 2) オーストラリア国家工業化学品届出審査機構 (National Industrial Chemicals Notification Scheme)

2-ピロリドンは酵母を用いた異数性誘発試験において異数性を誘発するとの結果が報告されているものの、当該試験では細胞毒性が発現しており、試験法が適切でないと考えられる。また、*in vitro* 及び *in vivo* における染色体異常誘発性は認められていない。

したがって、本専門調査会としては、2-ピロリドン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。

事務局より：

酵母を用いた異数性誘発試験においては、陽性の結果がございますが、当該試験の適用濃度で細胞毒性が認められていることから、試験法が適切ではないこと、また染色体異常誘発性が認められていないことから、「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。」としております。ご確認をお願いいたします。

杉山専門委員：

酵母を用いた異数性誘発試験については OECD の TG ではなく、また用量も約 300 mM と極めて高いことから、本試験結果を遺伝毒性評価に使用する意義は低いと考えます。

事務局より：

酵母を用いた異数性誘発試験については、評価書から削除することよろしいでしょうか。

戸塚専門委員：

元文献では細胞毒性があまり出ていない濃度でも Aneuploidy frequency/ 10^6 CFU の値がコントロールと比べ濃度依存的に高くなっており、陽性の傾向が観察されているようです。(また、この化合物は同文献内で試験されている他の化合物よりも毒性が少ないので、このような高濃度で試験したように読み取れます。)

この試験は評価書に残しておくのが良いように思います。

酵母の陽性結果があったとしても、その他の *in vitro*、*in vivo* 染色体異常試験では陰性の結果が出ているので、最終的な判断は変わらないと思います。

杉山専門委員：

戸塚専門委員の意見に異論ありません。

事務局より：

ご意見を踏まえ、酵母を用いた異数性誘発試験については、評価書に記載させていただきました。

② 急性毒性

2-ピロリドンを経口投与した急性毒性に関する試験成績は、表 20 のとおりである。

表 20 2-ピロリドンに関する急性毒性の試験成績

動物種（性別）	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (雌雄各 5 匹)	> 5,000	BASF AG (1981) (非公表) 及び BASF (1953) ; ECHA (2020) (参照52) 【136】にて引用
ラット (雌雄各 5 匹)	> 2,000	Taminco (1999) (非公表)、GLP ; ECHA (2020) (参照 52) 【136】にて引用
ラット (雌雄各 5 匹)	> 8,000	BASF AG (1961) (非公表) ; ECHA (2020) (参照 52) 【136】にて引用
ラット (詳細不明)	9,486	BASF (1971) (非公表) ; ECHA (2020) (参照 52) 【136】にて引用

③ 反復投与毒性

ラット 90 日反復投与毒性試験 (Toxicology and Regulatory Affairs (2003) (非公表)、GLP ; NICNAS (2005) にて引用)

Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) に、2-ピロリドンを表 21 のとおり投与群を設定して、90 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 21 用量設定

用量設定 (ppm)	0 (対照群)	600	2,400	7,200	15,000
換算用量 (mg/kg 体重/日) 注 1)	0	37	207	586	1,125

注 1) NICNAS に記載の換算値。(参照 51) 【110】

各投与群で認められた毒性所見は表 22 のとおりである。

表 22 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
15,000ppm	・グロブリン及びトリグリセリド値の低下 ・プロトロンビン時間の延長	
	・摂餌量減少 ・血漿総タンパクの低下	・腎臓相対重量の有意な増加
7,200ppm 以上	・飲水量減少	
	・体重増加抑制 ・クレアチニン値の低下 ・尿比重増加（尿量の減少）及び尿の暗色調化 ・腎臓相対重量の有意な増加	・摂餌量減少 ・体重増加抑制 ・クレアチニン値の低下 ・血漿総タンパクの低下

そのほかに、以下の所見が認められた。

- ・病理組織学的検査で被験物質投与全群の雌で胸腺皮質に変異細胞組織が観察された。

胸腺皮質の所見に関して、NICNAS（2005）は、追加で実施された確認試験及びそのほかの試験において、対照群にも認められることが確認されたため、被験物質投与の影響ではないとしている。

NICNAS（2005）は、以上の所見から、腎臓が標的臓器であるとし、本試験における 2-ピロリドンの NOAEL を 2,400ppm（207 mg/kg 体重/日）としている。（参照 51）【110】

本専門調査会としては、摂餌量及び飲水量の減少、体重増加抑制、血液生化学所見並びに尿量減少が認められたことから、本試験における 2-ピロリドンの NOAEL を 207 mg/kg 体重/日と判断した。

④ 発がん性試験

2-ピロリドンを被験物質とした発がん性に関する知見は提出されていない。

⑤ 生殖発生毒性

a. ウサギ発生毒性試験（Charles River（2019）（非公表）、GLP；ECHA にて引用）

妊娠ニュージーランド白ウサギ（雌、各群 24 匹）に、2-ピロリドンを表 23 のとおり投与群を設定して、妊娠 7～28 日まで強制経口投与し、妊娠 29 日に胎児を検査する試験が実施されている。

表 23 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	250	500	1,000
-------------------	---------	-----	-----	-------

各投与群で認められた毒性所見は表 24 のとおりである。

表 24 毒性所見

投与群	毒性所見	
	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・流産（1 例） ・切迫と殺（2 例）	・内臓奇形（心室中隔欠損、心室腔狭小、大動脈拡張）発生率の増加
500 mg/kg 体重/日以上	・摂餌量の減少 ・排糞量減少 ・体重の減少 ・体重増加の抑制	・胎児体重の減少

そのほかに、以下の所見が認められた。

- ・1000 mg/kg 体重/日群で同一の母動物からの胎児 3 匹に外表奇形（二分脊椎、短尾、限局性浮腫）が認められたが、被験物質投与との関連はないとされている。
- ・250 mg/kg 体重/日群で 1 例が切迫と殺されたが、被験物質投与との関連はないとされている。
- ・骨格変異（第 13 肋骨、仙骨前椎骨数 27）の発生率が用量依存的に増加し、全投与群で対照群との間に有意差が認められた。この所見は被験物質投与の影響であるが有害影響ではないとされている。

なお、胚胎児死亡率、生存胎児数、黄体数、着床数及び胎児の性比については統計学的有意差がみられず、被験物質投与に関連した胎児の骨格奇形は認められなかった。

ECHA は、500 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた母動物の体重や摂餌量の減少及び胎児の体重減少、並びに 1,000 mg/kg 投与群で胎児に認められた内臓奇形を毒性影響と判断し、本試験の母動物及び胎児に対する NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と報告している。（参照53）【137】

本専門調査会としては、母動物の摂餌量、排糞量、体重の減少及び体重増加抑制、並びに胎児の体重減少が認められたことから、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。また、本試験において、500 mg/kg 体重/日以下の投与群では認められていないが、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日を投与した場合には内臓奇形が認められたことから、著しく高い用量ではウサギにおいて催奇形性があると考えた。

中江専門委員：

「催奇形性に係る NOAEL を XXX と判断した。」と書かず、現在の表記にしたのはなぜでしょうか。

事務局より：

評価書「次亜臭素酸水」（2013）を参考に記載しました。当時の議論では、催奇形性は発生毒性に含まれるため、NOAEL としては「発生毒性に係る NOAEL」を記載したようです。催奇形性についてどのように記載するべきかご確認ください。

宇佐見専門委員：

現在の記載でよいです。催奇形性の NOAEL は簡単には求められません。

b. ラット発生毒性試験 (Bio Research (1990) (非公表)、GLP ; ECHA にて引用)

妊娠 SD ラット（雌、各群 25 匹）に、2-ピロリドンを表 25 のとおり投与群を設定して、妊娠 6～15 日まで強制経口投与し、妊娠 20 日に胎児を検査する試験が実施されている。

表 25 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	190	600	1,900
-------------------	---------	-----	-----	-------

各投与群で認められた毒性所見は表 26 のとおりである。

表 26 毒性所見

投与群	毒性所見	
	母動物	胎児
1,900 mg/kg 体重/日	・体重の減少 (妊娠 6～9 日) ・妊娠子宮重量の減少	・胎児体重の有意な減少 ・奇形胎児の腹数及び発生率の増加（無尾/短尾、鎖肛、腕頭動脈欠損、側脳室拡張） ・骨格変異（前頭骨の骨化不全、上後頭骨形態異常、仙椎前椎骨数減少、第 7 頸椎骨体形成不全）胎児発生率の増加
600 mg/kg 体重/日以上	・体重増加の抑制 ・摂餌量の減少 ・補正体重（妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた値）の減少	所見なし

そのほかに、以下の所見が認められた。
・骨格変異（頭頂間骨、第1腰椎体、恥骨および坐骨の骨化不全、肋骨欠損、並びに胸椎体および胸骨分節の形態異常）胎児の発生率に群間で有意な差が認められたが、被験物質投与との関連はないとされている。

母動物における卵巣及び子宮の評価項目（黄体数、着床数、雌雄別胎児数、性比、生存胎児数、死亡胎児数、並びに着床前及び着床後の死亡胚数）に関しては、いずれの群にも被験物質投与による影響は認められなかった。

ECHA は、当該試験の母動物に対する NOAEL を 190 mg/kg 体重/日、胚胎児毒性/催奇形性に係る NOAEL を 600 mg/kg と報告している。（参照 53）

【137】

本専門調査会としては、母動物の体重増加の抑制並びに摂餌量、補正体重及び妊娠子宮重量の減少等が認められたことから、母動物の一般毒性及び生殖毒性に係る NOAEL を 190 mg/kg 体重/日と判断し、胎児体重の減少等が認められたことから、胎児の発生毒性に係る NOAEL を 600 mg/kg 体重/日と判断した。また、本試験において、600 mg/kg 体重/日以下の投与群では、認められていないが、最高用量である 1,900 mg/kg 体重/日を投与した場合には奇形胎児の腹数及び発生率の増加が認められたことから、著しく高い用量ではラットにおいて催奇形性があると考えた。

宇佐見専門委員：

妊娠子宮重量の減少は、胎児数の減少によるものと思われませんが、胎児数の減少が母動物への影響によるものでないことは、本試験の結果のみからは分かりませんので、生殖毒性としたいと思います。

親動物という表現を使っているので、母体毒性と記載するよりも母動物の方が統一感があります。

事務局より：

ご指摘を踏まえて修正いたしました。

（５）イミダゾール

① 遺伝毒性

イミダゾールを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 27 のとおりである。

表 27 イミダゾールに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
----	------	------	-----	------	----

DNA 損傷	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (<i>in vitro</i>)	ラット肝細胞 (Wistar ラット 肝臓)	処理濃度 0.25～4 mg/mL	陰性 ^{注1)}	Forster ら (1992) (参 照 55) 【117】; OECD SIDS (2004) にて引用 (参照54) 【36】
遺 伝 子 突 然 変 異	復帰突然変 異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537)	最高用量 5,000 μg/plate	陰性 (代謝 活性化の有 無にかかわ らず)	BASF AG (1992) (非 公表); OECD SIDS (2004) にて引用 (参 照 54) 【36】
		細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA97、TA98、 TA100、 TA102)	最高用量 10,000 μg/plate	陰性 (代謝 活性化の有 無にかかわ らず)	Forster ら (1992) (参 照55) 【117】; OECD SIDS (2004) にて引用 (参照 54) 【36】
染 色 体 異 常	細胞形質転 換試験 (<i>in vitro</i>)	マウス線維芽細 胞 (M2-C3H)	処理濃度 0.1～4 mg/mL	陰性 ^{注2)}	Forster ら (1992) (参 照 55) 【117】; OECD SIDS (2004) にて引 用 (参照 54) 【36】

注 1) 1 mg/mL の用量では細胞の生存率が 50%であった。(参照 55) 【117】

注 2) 2 mg/mL 以上で細胞毒性が認められた。(参照 55) 【117】

本専門調査会としては、遺伝毒性に関する試験は限られているが、イミダゾールには遺伝毒性は認められないと判断した。

② 急性毒性

イミダゾールを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 28 のとおりである。

表 28 イミダゾールに関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (性別不明)	960～970	BASF AG (1956) (非公表); OECD SIDS (2004) にて引用 (参照 54) 【36】
マウス (雄)	1,880	Nishie ら (1969) ; OECD SIDS (2004) にて引用 (参照 54) 【36】

③ 反復投与毒性

a. ラット 28 日間反復経口投与試験 (BASF AG (1976) (非公表); OECD SIDS

(2004)にて引用)

SD ラット（雌雄、各群 10 匹）に、イミダゾールを表 29 のとおり投与群を設定して、週に 5 日間、28 日間強制経口投与する試験が実施されている。

表 29 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	62.5	125	250	500
-------------------	---------	------	-----	-----	-----

各投与群で認められた毒性所見は表 30 のとおりである。

表 30 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
500 mg/kg 体 重/日	・不安定歩行、著明な流涎、被毛粗造 ・ヘモグロビンの有意な減少 ・ヘマトクリットの有意な減少 ・クレアチニン及びALT値の有意な増加 ・副腎の相対重量の有意な増加	・肝肥大
250 mg/kg 体 重/日以上	・唾液分泌増加 ・腎臓の相対重量の有意な増加	・ヘマトクリットの有意な減少 ・赤血球数の有意な減少
125 mg/kg 体 重/日以上	・肝臓の相対重量の有意な増加 ・肝肥大 ・腎肥大	・ヘモグロビンの有意な減少 ・摂餌量、最終体重の有意な増加

そのほか、125 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雌での摂餌量と最終体重が有意に増加したが、雄では変化は見られなかった。また。尿検査ではいずれの群にも異常は見られなかった。病理組織学的検査では、心臓、肺、肝臓、腎臓、精巣及び卵巣に被験物質投与に関連する変化は見られなかった。

OECD SIDS (2004) は、本試験におけるイミダゾールの NOAEL を 62.5 mg/kg 体重/日としている。ただし、この試験で認められた赤血球に及ぼす影響は、後に実施された 90 日反復投与では最高用量 (180 mg/kg 体重/日) においても確認されなかったとしている。(参照 54) 【36】

本専門調査会としては、肝臓、腎臓及び血液の所見が認められたことから、本試験におけるイミダゾールの NOAEL を 62.5 mg/kg 体重/日と判断した。

b. ラット 90 日間反復経口投与試験 (BASF AG (2002g) (非公表)、GLP ; OECD

SIDS (2004)にて引用)

Wistar ラット（雌雄、各群 10 匹）に、イミダゾールを表 31 のとおり投与群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施されている。本試験は、先に実施された 28 日間反復投与試験（BASF AG (1976)）において認められた影響を確認する目的を含め、180 mg/kg を最高用量として設定している。

表 31 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	20	60	180
-------------------	---------	----	----	-----

投与群で認められた毒性所見は表 32 のとおりである。

表 32 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
180 mg/kg 体重 / 日	・肝臓の相対又は絶対重量の有意な増加（ごく軽度から軽度の小葉中心性肝細胞肥大を伴う）	
	・血清グロブリン及び塩素の有意な低値 ・腎臓の相対及び絶対重量の有意な増加	・総タンパク、アルブミン、グロブリン、塩素の有意な低値

なお、死亡、一般状態、体重、体重増加、摂餌量、上記以外の臨床化学検査値（血液学、血液生化学、尿検査）、病理及び病理組織学検査結果に影響は見られず、眼科学検査、FOB（機能検査）及び雌雄の生殖器官にも被験物質投与の影響はなかった。

OECD SIDS (2004) は、上記の所見から、肝臓及び腎臓を標的臓器としている。また、腎皮質近位尿細管上皮及び内腔の腎臓の $\alpha 2\mu$ -ミクログロブリン集簇が認められたが、ラット特有の現象であり、ヒトへの毒性的意義のない変化としている。本試験におけるイミダゾールの NOAEL を原著のとおり 60 mg/kg 体重/日としている（参照 54）【36】。

本専門調査会としては、肝臓及び腎臓の所見が認められたことから、本試験におけるイミダゾールの NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。

④ 発がん性

イミダゾールを被験物質とした発がん性に関する試験成績は提出されていない。

⑤ 生殖発生毒性

a. ラット発生毒性試験 (BASF AG (2002h) (非公表)、GLP ; OECD SIDS (2004) にて引用)

Wistar ラット (妊娠雌、各群 22~24 匹) に、イミダゾールを表 33 のとおり投与群を設定して、妊娠 6~19 日まで強制経口投与し、妊娠 20 日に胎児を検査する試験が実施されている。

表 33 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	20	60	180
-------------------	---------	----	----	-----

投与群で認められた毒性所見は表 34 のとおりである。

表 34 毒性所見

投与群	毒性所見	
	母動物	胎児
180 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量の減少 ・ 体重増加の抑制 (投与初期) ・ 妊娠子宮重量の減少	・ 胎児体重の減少 ・ 着床後胚死亡率の増加 ・ 生存胎児数の減少 ・ 外表奇形 (全身性浮腫、口蓋裂) 発生率の増加 ・ 骨格奇形 (肩甲骨短小、橈骨/尺骨の弯曲、胸骨分節の位置異常及び分離) 発生率の増加 ・ 内臓変異 (腎盂及び尿管の拡張) の発生率の増加 ・ 骨格変異 (主として骨化遅延) の発生率の増加

20 mg/kg 体重/日投与群では被験物質投与に起因した変化は認められなかった。また、全群において生存胎児の性比に影響は認められなかった。

OECD SIDS (2004) は、本試験における母体毒性、発生毒性及び催奇形性に係る NOAEL を 60 mg/kg 体重/日としている (参照 54) 【36】。

本専門調査会としては、母動物の摂餌減少量や体重増加抑制等、妊娠子宮重量の減少及び胎児の体重減少等が認められたことから、母動物の一般毒性、生殖毒性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。また、本試験において、60 mg/kg 体重/日以下の投与群では、認められていないが、最高用量である 180 mg/kg 体重/日を投与した場合には、外表奇形及び骨格奇形が認められたことから、ラットにおいて催奇形性があると考えた。

1

中江専門委員：

この試験だけ「60 mg/kg 体重/日以下の投与群では、認められていないが、」という記載を削除したのはなぜですか。真つ当な理由で表現を変えるべきであるなら、母体毒性・胎児発生毒性と LOAEL・NOAEL が同じであっても他の試験と表記を合わせて「60 mg/kg 体重/日以下の投与群では、認められていないが、」という記載を残す方がいいと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、「60 mg/kg 体重/日以下の投与群では、認められていないが、」という記載を残しました。

催奇形性に関する記載についてご確認ください。

宇佐見専門委員：

気になる方がいるなら残してよいと思います。

2

3 b. ラット 90 日間反復経口投与試験（BASF AG（2002g）（非公表）、GLP； OECD
4 SIDS（2004）にて引用）（再掲）

5 Wistar ラット（雌雄、各群 10 匹）に、イミダゾールを表 31 のとおり投与
6 群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施された。

7

8 表 35 用量設定

用量設定（mg/kg 体重/日）	0（対照群）	20	60	180
------------------	--------	----	----	-----

9

10 生殖器官の病理（組織検査含む）検査、並びに精巣及び精巣上体の精子検査
11 （精子数、運動性、形態）を実施した結果、いずれの群においても被験物質投
12 与の影響は認められなかった。

13 OECD SIDS（2004）は、イミダゾールの雌雄の生殖器に係る NOAEL を 180
14 mg/kg 体重/日としている。（参照 54）【36】

15 本専門調査会としては、本試験における雌雄の生殖器に対する毒性に係る
16 NOAEL を 180 mg/kg 体重/日と判断した。

17

事務局より：

本試験において、生殖能に関する試験としては、生殖器の病理検査、精子検査のみを実施しているため、参考資料としました。本試験の取扱いについてご確認ください。

宇佐見専門委員：

病理検査は重要なので、評価対象としてよいと思います。

事務局より：

本試験を評価対象とし、NOAEL に関して追記しましたのでご確認ください。

(6) 毒性のまとめ

① PVI/PVP 共重合体

発がん性及び生殖発生毒性に関する知見は提出されていない。遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。反復投与毒性試験については、ラット 28 日間反復経口投与試験 (BASF 社 (2005)) において、NOAEL を本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

以上のことから、本専門調査会としては、ラット 28 日間反復経口投与試験 (BASF 社 (2005)) に基づき、PVI/PVP 共重合体の NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

② NVP

遺伝毒性は認められないと判断した。反復投与毒性については、ラット 3 か月飲水投与試験 (Klimisch ら (1997)) において、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、ラット 3 か月经口投与試験 (Klimisch ら (1997)) において、肝ホモジネートの γ -GTP 増加及び肝重量の増加が認められたことから、本試験における LOAEL を 40 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性については、評価することは困難と判断した。

以上のことから、本専門調査会としては、ラット 3 か月飲水投与試験 (Klimisch ら (1997)) に基づき、NVP の NOAEL を 7.5 mg/kg 体重/日と判断した。

③ NVI

発がん性に関する知見は提出されていない。遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。反復投与毒性及び生殖発生毒性については、ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (BASF SE (2013)) において、臨床症状並びに体重及び体重増加量の減少が認められたことから、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。ラット 90 日反復投与毒性試験 (BASF SE (1991)) において、肝臓の酵素活性の変化が認められたことから、反復投与毒性に係る LOAEL を 90

mg/kg 体重/日と判断した。また、生殖能に対する影響は認められないことから、親動物の生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 35 mg/kg 体重/日と判断した。また、児動物において周産期死亡率の増加、体重減少及び体重増加抑制、並びに大動脈・拡張/動脈瘤の発生率増加が認められたことから、児動物の発生毒性に係る NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。

以上のことから、本専門調査会としては、ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（BASF SE（2013））に基づき、NVI の最小の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。

④ 2-ピロリドン

発がん性に関する知見は提出されていない。生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。反復投与毒性については、ラット 90 日反復投与毒性試験（Toxicology and Regulatory Affairs（2003））において、摂餌量及び飲水量の減少、体重増加抑制、血液生化学所見並びに尿量減少が認められたことから、NOAEL を 207 mg/kg 体重/日と判断した。発生毒性については、ウサギ発生毒性試験（Charles River（2019））において、母動物の摂餌量、排糞量、体重の減少及び体重増加抑制、並びに胎児の体重減少が認められたことから、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。また、本試験において、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日を投与した場合には内臓奇形が認められたことから、著しく高い用量ではウサギにおいて催奇形性があると考えた。さらに、ラット発生毒性試験（Bio Research（1990））において、母動物の体重増加の抑制並びに摂餌量、補正体重及び妊娠子宮重量の減少等が認められたことから、母動物の一般毒性及び生殖毒性に係る NOAEL を 190 mg/kg 体重/日と判断し、胎児体重の減少等が認められたことから、胎児の発生毒性に係る NOAEL を 600 mg/kg 体重/日と判断した。また、本試験において、最高用量である 1,900 mg/kg 体重/日を投与した場合には奇形胎児の腹数及び発生率の増加が認められたことから、著しく高い用量ではラットにおいて催奇形性があると考えた。

以上のことから、本専門調査会としては、ラット発生毒性試験（Bio Research（1990））に基づき、2-ピロリドンの最小の NOAEL を 190 mg/kg 体重/日と判断した。

⑤ イミダゾール

発がん性に関する知見は提出されていない。遺伝毒性は認められないと判断した。反復投与毒性については、ラット 28 日間反復経口投与試験（BASF AG（1976））において、肝臓、腎臓及び血液に関する所見が認められたことから、本試験における NOAEL を 62.5 mg/kg 体重/日と判断した。ラット 90 日間反

1 復経口投与試験（BASF AG（2002g））において、肝臓及び腎臓の所見が認め
2 られたことから、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を 60 mg/kg 体
3 重/日と判断した。発生毒性については、ラット発生毒性試験（BASF AG
4 （2002h））において、母動物の摂餌量減少や体重増加抑制等、妊娠子宮重量の
5 減少及び胎児の体重減少等が認められたことから、母動物の一般毒性、生殖毒
6 性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。また、
7 本試験において、最高用量である 180 mg/kg 体重/日を投与した場合には外表
8 奇形及び骨格奇形が認められたことから、ラットにおいて催奇形性があると思
9 えた。

10 以上のことから、本専門調査会としては、ラット 90 日間反復経口投与試験
11 （BASF AG（2002g））及びラット発生毒性試験（BASF AG（2002h））に基づ
12 き、イミダゾールの最小の NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。

事務局より：

各物質に関して、試験結果をまとめ、それぞれの物質における NOAEL を記載
しておりますので、ご確認をお願いします。

なお、「⑤ イミダゾール」の最小の NOAEL としては、ラット 90 日間反復経
口投与試験（BASF AG（2002g））及びラット発生毒性試験（BASF AG
（2002h））で求められた 60 mg/kg 体重/日が該当しますが、発生毒性試験だけで
はなく、試験期間を考慮しても、90 日間反復経口投与試験もその NOAEL の根拠
として記載することによってよろしいでしょうか。

宇佐見専門委員：

最小 NOAEL 判断の参考にするのはよいと思いますが、値が異なるので、「以上
のことから、本専門調査会としては、ラット 90 日間反復経口投与試験（BASF
AG（2002g））の NOAEL も考慮して、発生毒性試験（BASF AG（2002h））に基
づき、イミダゾールの最小の NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。」のように
記載した方がよいと思いますが、そこまで細かく記載する必要はないと思いま
す。

まとめ全体として、評価内容の繰り返しが多くなっていると思います。まとめ
としては、根拠とした試験種と NOAEL が記載できればよいと思います。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

添加物「PVI/PVP 共重合体」の一日摂取量の推計等を検討するに当たっては、PVI/PVP 共重合体のほか、夾雑物不純物である NVP、NVI、DVI、2-ピロリドン及びイミダゾールについて検討を行った。

指定等要請者は、PVI/PVP 共重合体はろ過助剤であり、ワインに不溶であることから、他の不溶物とともに、ワインぶどう酒中で沈降すること。これが最終製品に残存すると商品としての価値を損なうことから、製成後の各種ろ過工程において除去され、残存していないことは目視等で確認されること、また、PVI/PVP 共重合体の使用基準案では、最終食品の完成前に除去しなければならないとされていることを説明している。また、FSANZ（2017）によれば、PVI/PVP 共重合体の消化管からの吸収は無視できるとされている。（参照 2、27）【概要書、46】

一方で、指定等要請者は、PVI/PVP 共重合体の使用基準案の最大量で使用され、そのすべてが残存した場合を仮定し、我が国でのワイン消費量から PVI/PVP 共重合体の最大摂取量を推計している。（参照 2）【概要書】

本専門調査会としては、PVI/PVP 共重合体がぶどう酒の製造工程のろ過助剤として使用され、使用後のぶどう酒の製造工程において、取り除かれることが想定され表 3 使用基準案において、使用した PVI/PVP 共重合体は、最終食品の完成前に除去しなければならないとされているが、指定等要請者から検出限界値や残存量に関する知見が示されていないことから、過大な見積もりとなることを前提に、PVI/PVP 共重合体を使用基準案の最大量で使用され、その全てが残存した場合を仮定するという指定等要請者の考えのとおり一日摂取量の推計を行った。

【178 回添加物調査会と同様の記載】

事務局より：

指定等要請者は、概要書において使用基準案やワインの製造工程で PVI/PVP 共重合体が除かれ、ぶどう酒中に残存しないことを説明している一方で、PVI/PVP 共重合体を使用基準案の最大量で使用され、その全てが残存した場合を仮定した推計を実施しています。また、PVI/PVP 共重合体に関して、検出限界値が示されておらず、PVI/PVP 共重合体の消化管からの吸収は無視できるとされていると説明しています。

そこで、過大な見積もりとなる前提で、最大量で使用され、その全てが残存した場合を仮定した一日摂取量の推計行う案としています。ご確認をお願いします。

1. 対象食品の摂取量

添加物「PVI/PVP 共重合体」の使用は、表 3 の使用基準案により、「ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒」に限られることから、添加物「PVI/PVP 共重合体」の対象食品の摂取量は、ぶどう酒の摂取量に基づき検討を行った。

「国税庁平成 30 年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれ

ば、2018 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,046 kL/年及び 9,955 kL/年であり、合計は 362,001 kL/年であるとされる。（参照56）【追1】

指定等要請者は、果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を原料とするものもあるが、ブドウを原料としたものが主であるとし、過大な見積もりにはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。（参照 2）【概要書】

指定等要請者の推計を踏まえると、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,001 kL/年）を成人人口（104,013 千人）で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たりに換算すると、成人 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。（参照 56）【追 1】

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、平成 30 年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日あたり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合（19.8%）を成人人口に乗じて計算した場合、当該対象者全てがぶどう酒を摂取したと仮定した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は、48.2 mL/人/日と推計した。（参照57）【追 2】

このため、本専門調査会としては、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、飲酒習慣のある者から算出した 48.2 mL/人/日を 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量とする。

【178 回添加物調査会と同様の記載】

事務局より：

グレーマーカー一部は、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の評価書案の記載と同様です。

2. ポリビニルイミダゾール-ポリビニルピロリドン（PVI/PVP）共重合体及びその夾雑物不純物の摂取量

（1）PVI/PVP 共重合体の摂取量

本専門調査会としては、過大な見積もりとなることを前提に、使用基準案における最大量（0.5 g/L）に基づき、PVI/PVP 共重合体がぶどう酒中に全て残存した状態を仮定し、摂取量推計を行うことにした。1. で算出した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量（48.2 mL/人/日）を踏まえ、ぶどう酒からの PVI/PVP 共重合体の推定一日摂取量は、0.437 mg/kg 体重/日と推計した。

（2）PVI/PVP 共重合体の夾雑物不純物の摂取量

本専門調査会としては、添加物「PVI/PVP 共重合体」中に、表 2 の成分規格案における上限量の夾雑物不純物が含まれていた場合を仮定し、1. 対象食品の

1 摂取量を踏まえ、表 36 のとおり**夾雑物不純物**の摂取量を推計した。

2
3 表 36 PVI/PVP 共重合体の**夾雑物不純物**の推定一日摂取量

名称	成分規格案の上限量 (μg/g)	推定一日摂取量 (mg/kg 体重/日)
NVP	5	2.19×10^{-6}
NVI	10	4.37×10^{-6}
DVI	2	8.74×10^{-7}
2-ピロリドン	50	2.19×10^{-5}
イミダゾール	50	2.19×10^{-5}

4
5 3. 摂取量推計等のまとめ

6 本専門調査会としては、過大な見積もりとなることを前提に、飲酒習慣のある者
7 から算出したぶどう酒推定一日摂取量 (48.2 mL/人/日) 及び添加物「PVI/PVP 共
8 重合体」の使用基準案の最大量 (0.5 g/L) に基づき、使用基準策定後における
9 PVI/PVP 共重合体の推定一日摂取量を 0.437 mg/kg 体重/日と推計した。また、成
10 分規格案の上限量に基づき、**夾雑物不純物**の推定一日摂取量を表 36 のとおり推計
11 した。

IV. 食品健康影響評価

事務局より：

PVI/PVP 共重合体の食品健康影響評価については、検討対象とした PVI/PVP 共重合体、NVP、NVI、2-ピロリドン及びイミダゾールについて、完成前に取り除かれることや成分規格案を踏まえ、摂取量が少ないと考えられることから、ばく露マージンによる評価を実施することとし、各物質で得られた最小の NOAEL と摂取量を比較しております。ご確認をお願いいたします。

中江専門委員：

食品健康影響評価：曝露マージン評価を行うということで、各物質について、「十分なマージンが存在することから」「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判断した。」と記載しています。

前例踏襲というのはわかりますが、それでも私の疑問はそのまま残ります。リーダフレンドリーのためには、「十分なマージン」と判断した根拠（XXX 倍以上なら安全とみなすという目安）を示す必要はないですか？

事務局より：

過去の評価書で「十分なマージンが存在することから」と記載した品目としては、DL-酒石酸 K では 1,470、二炭酸ジメチルでは 12,000～9,100,000、亜塩素酸ナトリウムでは対 LOAEL で 5,000 のマージンがありました。PVI/PVP 共重合体は最終食品の完成前に除去されるものの、添加した量が全て残存した場合で推定一日摂取量を推計し、また、分解物についても、規格値の上限量が全て残存した場合で推定一日摂取量を推計して、ばく露マージンを算出しております。

結果としては、2,288 (PVI/PVP) ～8,700,000 (2-ピロリドン) であったことから、「十分なマージンが存在する」と記載しております。

なお、食品安全委員会の用語集においては、「一般に、遺伝毒性発がん物質の場合は概ね 1 万未満、それ以外の場合（例：神経毒性物質）は概ね 100 未満であると、低減対策を実施する必要性が高いと解釈される。」とされています。

添加物「PVI/PVP 共重合体」の不純物としては、NVP、NVI、DVI、2-ピロリドン及びイミダゾールが挙げられる。このうち、DVI についてはワイン中で分解され、分解生成物であるアセトアルデヒド、尿素及びエチレングリコールに関しては、PVI/PVP 共重合体及使用基準案に基づき適切に使用される場合には、残存量が十分に少ないこと等から、PVI/PVP 共重合体の不純物である DVI 由来のアセトアルデヒド、尿素及びエチレングリコールに関しては、安全性に懸念はないと判断した。

したがって、PVI/PVP 共重合体のほか、PVI/PVP 共重合体の不純物のうち NVP、

NVI、2-ピロリドン及びイミダゾールに関する試験成績等を併せ、総合的に添加物「PVI/PVP 共重合体」の安全性に関する評価を行うこととした。

なお、PVI/PVP 共重合体は、最終食品の完成前に取り除かれること、PVI/PVP 共重合体の不純物については、成分規格案において、PVI/PVP 共重合体 1 g 当たりの上限量 (2 µg~50µg) が設定されており、摂取量は少ないと考えられることから、ばく露マージンによる評価を実施することとした。

1. ポリビニルイミダゾール-ポリビニルピロリドン (PVI/PVP) 共重合体

PVI/PVP 共重合体の体内動態に係る知見を検討した結果、PVI/PVP 共重合体の体内動態に関する知見は十分に得られなかったが、PVI/PVP 共重合体の不溶性の共重合体であることから消化管での吸収はほとんど起こらないものと考えた。

遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。

ラット 28 日間反復経口投与試験 (BASF 社 (2005)) から PVI/PVP 共重合体の NOAEL は、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

PVI/PVP 共重合体の推定一日摂取量は、過大な見積もりとなることを前提に、0.437 mg/kg 体重/日と推計した。

本専門調査会としては、NOAEL である 1,000 mg/kg 体重/日と推定一日摂取量との間には十分なマージンが存在することから、添加物「PVI/PVP 共重合体」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判断した。

2. 1-ビニル-2-ピロリドン (NVP)

NVP の体内動態に係る知見を検討した結果、ラット及びイヌにおける知見では、経口投与後 0.25~3 時間後に C_{max} に到達し、90%以上が投与後 48 時間以内に排泄されている。また、NVP は主に 2-ピロリドン及びアセトアルデヒドに加水分解され、酸性条件下において分解速度が速いことが示されている。以上のことから、本専門調査会としては、NVP は経口投与後、急速に吸収、排泄され、蓄積性は低いと考えた。

遺伝毒性は認められないと判断した。

反復投与毒性等の試験成績を検討した結果、ラット 3 か月間飲水投与試験 (Klimisch ら (1997)) から NVP の NOAEL は、最高用量である 7.5 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がん性については、評価することは困難と判断した。

PVI/PVP 共重合体に由来する NVP の推定一日摂取量は、成分規格案における上限量が含まれていた場合を仮定して、 2.19×10^{-6} mg/kg 体重/日と推計した。

本専門調査会としては、NOAEL である 7.5 mg/kg 体重/日と推定一日摂取量との間には十分なマージンが存在することから、添加物「PVI/PVP 共重合体」が添加物として適切に使用される場合、不純物である NVP の安全性に懸念がないと判断

した。

3. 1-ビニルイミダゾール (NVI)

NVI の体内動態に係る知見は提出されてない。

遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。

反復投与毒性、生殖発生毒性等の試験成績を検討した結果、NVI の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。

PVI/PVP 共重合体に由来する NVI の推定一日摂取量は、成分規格案における上限量が含まれていた場合を仮定して、 4.37×10^{-6} mg/kg 体重/日と推計した。

本専門調査会としては、NOAEL である 5 mg/kg 体重/日と推定一日摂取量との間には十分なマージンが存在することから、添加物「PVI/PVP 共重合体」が添加物として適切に使用される場合、不純物である NVI の安全性に懸念がないと判断した。

4. 2-ピロリドン

2-ピロリドンの体内動態に係る知見は提出されてない。

生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。

反復投与毒性、生殖発生毒性の試験成績等を検討した結果、2-ピロリドンの NOAEL を 190 mg/kg 体重/日と判断した。

PVI/PVP 共重合体に由来する 2-ピロリドンの推定一日摂取量は、成分規格案における上限量が含まれていた場合を仮定して、 2.19×10^{-5} mg/kg 体重/日と推計した。

本専門調査会としては、NOAEL である 190 mg/kg 体重/日と推定一日摂取量との間には十分なマージンが存在することから、添加物「PVI/PVP 共重合体」が添加物として適切に使用される場合、不純物である 2-ピロリドンの安全性に懸念がないと判断した。

5. イミダゾール

イミダゾールの体内動態に係る知見を検討した結果、経口投与後、血漿中濃度は、ラットでは 15～30 分以内、ヒトでは約 3 時間以内に最高値となり、半減期はヒトでは約 2～3 時間であった。本専門調査会としては、イミダゾールは経口投与後、急速に吸収、排泄され、蓄積性は低いと考えた。

遺伝毒性は認められないと判断した。

反復投与毒性、生殖発生毒性の試験成績等を検討した結果、イミダゾールの NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。

PVI/PVP 共重合体に由来するイミダゾールの推定一日摂取量は、成分規格案に

1 おける上限量が含まれていた場合を仮定して、 2.19×10^{-5} mg/kg 体重/日と推計し
2 た。

3 本専門調査会としては、NOAEL である 60 mg/kg 体重/日と推定一日摂取量との
4 間には十分なマージンが存在することから、添加物「PVI/PVP 共重合体」が添加物
5 として適切に使用される場合、不純物であるイミダゾールの安全性に懸念がないと
6 判断した。

7
8 本専門調査会としては、上述の PVI/PVP 共重合体及び PVI/PVP 共重合体の不純
9 物に対する評価を踏まえ、添加物「PVI/PVP 共重合体」が添加物として適切に使用さ
10 れる場合、安全性に懸念がないと判断した。

1 <別紙：略称>

2

略称	名称等
ALT	Alanine Aminotransferase：アラニンアミノ基転移酵素
CLH	Harmonised Classification and Labelling：分類表示調和化
DVI	1,3-ジビニルイミダゾリジン-2-オン
ECHA	European Chemicals Agency：欧州化学機関
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FCN	Food Contact Notification：食品接触物質届出制度
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NICNAS	National Industrial Chemicals Notification Scheme：オーストラリア国家工業化学品届出審査機構
NVI	1-ビニルイミダゾール
NVP	1-ビニル-2-ピロリドン
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
OIV	Organisation internationale de la vigne et du vin：国際ブドウ・ワイン機構
PVP	ポリビニルピロリドン
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SIDS	Screening Information Dataset：スクリーニング用データセット
UDS	Unscheduled DNA Synthesis：不定期 DNA 合成

3

1 <参照>

事務局より：

国際機関の評価書等の記載は、追って修正させていただきます。

2

- 1 【委員会資料】厚生労働省：「ポリビニルイミダゾール-ポリビニルピロリドン共重合体」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，第 761 回食品安全委員会（令和 2 年 2 月 25 日）
- 2 【概要書】独立行政法人酒類総合研究所：ポリビニルイミダゾール /ポリビニルピロリドン共重合体（PVI/PVP）の食品添加物新規指定のための概要書，令和 2 年 2 月 3 日
- 3 【3】 OIV: Oenology resolutions, Adsorbant copolymer treatment PVI/PVP (wine chapter). OENO 2/2007, 2007
- 4 【6】 OIV: International Oenological Codex PVI/PVP. 2014
- 5 【63】 BASF: Divergan® HM—安全データシート. 2018
- 6 【50】 日本醸造協会：醸造物の成分，1999
- 7 【51】 ECHA: 1-vinyl-2-pyrrolidone, Registration dossier
- 8 【52】 ECHA: 1-vinylimidazole, Registration dossier
- 9 【53】 ECHA: 1,3-divinylimidazolidin-2-one, Registration dossier
- 10 【54】 ECHA: 2-pyrrolidone, Registration dossier
- 11 【55】 ECHA: Imidazole, Registration dossier
- 12 【130】 Waterhouse Lab: A key yeast metabolite and oxidation product. Tyler Thomas, 2004
- 13 【141】 株式会社 UBE 科学分析センター：尿素の微量分析
- 14 【142】 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部：エチレングリコール 環境への影響，2005
- 15 【1】 Eder R, Schreiner A, Wendelin S: Metal reduction of wines. Bulletin de l'OIV, 2003; Vol. 76-865-866
- 16 【10】 Fussengger B, Maurer, R, Detering J: Unlösliche komplexbildende Polymere als potentielle Substitutionsprodukte für Kaliumhexacyanoferrat(II) zur Schwermetallverminderung in Wein. Wein-Wissenschaft, 1992
- 17 【25】 FDA, Inventory of Effective Food Contact Substances (FCS) Notifications, FCN No.000320. 2003
- 18 【22】 EC: Commission Regulation(EC) No 606/2009 of 10 July 2009 laying down certain detailed rules for implementing Council Regulation (EC) No 479/2008 as regards the categories of grapevine products, oenological practices and the applicable restrictions. 2009; L193
- 19 【27】 FSANZ: Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 18 Processing aids
- 20 【144】 FSANZ: Australia New Zealand Food Standards Code, Standard 4.5.1 Wine Production Requirements (Australia Only)
- 21 【30】 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（ポリビニルピロリドン），2013
- 22 【44】 BASF: Notification for new use of a food contact substance Divergan HM, Environmental assessment. 2003

- ²³ 【40】 SCF: Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of N-vinyl-2-pyrrolidone residues in polyvinylpyrrolidone and polyvinylpolypyrrolidone (insoluble polyvinylpyrrolidone) when used as food additives, corrected in 2002
- ²⁴ 【42】 EC: European Union Risk Assessment Report 1-vinyl-2-pyrrolidone. 2003, European Union Risk Assessment Report; 2nd Priority List vol. 39
- ²⁵ 【43】 SCF: Opinion on an additional list of monomers and additives for food contact materials. 1998
- ²⁶ 【45】 FSANZ: Approval report – Application A1127 Processing Aids in Wine. 2017
- ²⁷ 【46】 FSANZ: Supporting document 1 Risk and technical assessment – Application A1127 Processing Aids in Wine. 2017
- ²⁸ 【47】 IARC: *N*-vinyl-2-pyrrolidone and polyvinyl pyrrolidone. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum., 1999: Vol 71
- ²⁹ 【89】 入村達郎、岡山博人、清水孝雄 監訳, ストレイヤー生化学第5版, 東京化学同人, 2004.
- ³⁰ 【91】 L.テイツ、E.ザイガー編、西谷和彦、島崎健一郎 監訳, テイツザイガー植物生理学第3版, 培風館, 2004.
- ³¹ 【93】 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部, “エチレングリコール: ヒトの健康への影響,” 国立医薬品食品衛生研究所, 2006.
- ³² 【118】 Yamakita H, Page. R C & Digenis. G A., “Determinaiton of n-vinyl-2-pyrrolidone (N-VP) in rat and dog plasma by high-performance liquid chromatography,” Environmental and Molecular Mutagenesis , 1992. Journal of liquid chromatography 15(1), 83-99
- ³³ 【125】 McClanahan JS, Lin YC and Digenis GA, “Disposition of N-vinyl-2-pyrrolidone in the rat.”. 1984. Drug and Chemical Toxicology 7(2), 129-148., 83-99
- ³⁴ 【85】 ECHA, “1-vinylimidazole—Water solubility,” ECHA, [オンライン]. Available: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12790/4/9>. [アクセス日: 29 1 2020].
- ³⁵ 【86】 ECHA, “1-vinylimidazole—Bioaccumulation: aquatic / sediment,” 29 1 2020. [オンライン]. Available: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12790/5/4/2>.
- ³⁶ 【94】 ECHA, “2-pyrrolidone—Bioaccumulation: aquatic / sediment,” ECHA, 2020. [オンライン]. [アクセス日: 1 2020].
- ³⁷ 【97】 Kuemmerle HP, Dominguez-Gil A, Koepcke K, Hitzenberger G., “Pharmacokinetic profile of imidazole 2-hydroxybenzoate, a novel nonsteroidal antiinflammatory agent,” Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. , 1986.
- ³⁸ 【96】 Nosedà G, Fragiaco C, Peruzzi M, Cremonesi P, Chinea B., “Comparative absorption kinetics of imidazole and salicylic acid in volunteers after administration of ITF 182 tablets and suppositories,” Int J Clin Pharmacol Res. , 1988.
- ³⁹ 【95】 Pagella PG, Bellavite O, Agozzino S, Donà GC, Cremonesi P, De Santis F., “Pharmacological studies of imidazole 2-hydroxybenzoate (ITF 182), an antiinflammatory compound with an action on thromboxane A2 production,” Arzneimittelforschung., 1983.
- ⁴⁰ 【98】 Reinke LA, Sexter SH, Rikans LE., “Comparison of ethanol and imidazole

pretreatments on hepatic monooxygenase activities in the rat.,” *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* , 1985.

- ⁴¹ 【99】Koop DR, Crump BL, Nordblom GD, Coon MJ., “Immunochemical evidence for induction of the alcohol-oxidizing cytochrome P-450 of rabbit liver microsomes by diverse agents: ethanol, imidazole, trichloroethylene, acetone, pyrazole, and isoniazid.,” *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 1985.
- ⁴² 【100】JK Ritter, MR Franklin, “Induction of hepatic oxidative and conjugative drug metabolism in the hamster by N-substituted imidazoles,” *oxicology letters*, 1987.
- ⁴³ 【102】Nelson CP, Patton GW, Arvidson K, Lee H, Twaroski ML., “Assessing the toxicity of polymeric food-contact substances,” *Food Chem Toxicol*, 2011.
- ⁴⁴ 【107】Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Küttler K, Roe FJ., “Subchronic inhalation and oral toxicity of N-vinylpyrrolidone-2. Studies in rodents.,” *Food Chem Toxicol*, 1997.
- ⁴⁵ 【105】Ebel K, Koehler H, Gamer AO, Jäckh R, “Imidazole and derivatives.,” *Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry vol.18*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2012.
- ⁴⁶ 【106】ECHA, “1-vinylimidazole Acute Toxicity: oral,” ECHA
- ⁴⁷ 【108】ECHA, “Proposal for harmonised classification and labelling. CLH-Report for 1-Vinylimidazole.,” 2016 .
- ⁴⁸ 【114】Mayer VW, Goin CJ, Taylor-Mayer RE, “Aneuploidy induction in *Saccharomyces cerevisiae* by two solvent compounds 1-Methyl-2-Pyrrolidinone and 2-Pyrrolidinone.,” *Environmental and Molecular Mutagenesis* , 1988.
- ⁴⁹ 【115】ECHA, “2-pyrrolidone-Genetic toxicity: in vitro,” 1987,
- ⁵⁰ 【116】ECHA, “2-pyrrolidone-Genetic toxicity: in vivo,” 1993.
- ⁵¹ 【110】NICNAS, “2-Pyrrolidinone, 1-(2-hydroxyethyl)-,” *National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme File No: STD/11342005*, 2005.
- ⁵² 【136】ECHA, “2-pyrrolidone Acute Toxicity,”2020
- ⁵³ 【137】ECHA, “2-pyrrolidone,”2020.
- ⁵⁴ 【36】UNEP, “Imidazole,” UNEP, 2004.
- ⁵⁵ 【117】Forster R, Blowers SD, Cinelli S, Marquardt H, Westendorf J, “Mutagenicity testing of imidazole and related compounds.,” *Mutation Research* , 1992.
- ⁵⁶ 【追 1】国税庁：国税庁平成 30 年度分酒類販売（消費）数量等の状況表，2020
- ⁵⁷ 【追 2】厚生労働省編：栄養等摂取状況調査の結果，平成 29 年国民健康・栄養調査報告，2020