

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>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>なお、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、特に個別の評価を行いました。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. 9ページ：I 評価対象品目の概要</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、食品に係る行政 (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”という言葉は主体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>
2	<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することが妥当と考えました。</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)</u> 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</p>
--	--

<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。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(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</p>	<p>(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。<u>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。</u>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)」</p> <p>(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が、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。</p> <p>一方で、JECFA の評価で引用されている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。</p> <p>(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</p>
--	--

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ませんが、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 の判断を妥当と考えました。

(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が 1 ppm であっても、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>と等を勧告する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/meetingMaterial/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検討され、決定されるものと理解しています。</p>
---	---

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。