

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

本報告書は、食品添加物の安全性など食品化学に関する調査、研究に対する助成等の活動を行っている財団法人日本食品化学研究振興財団が、厚生労働省の委託により作成したものであります。

この報告書の作成は、当財団内に食品添加物の安全性研究等に経験を有する専門家からなる、新食品添加物安全性検討委員会を組織し、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で評価した際のデータなど、既存の学術文献を収集して議論を重ね、とりまとめたものであります。

新食品添加物安全性検討委員会委員

* 林 裕造 元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長

蟹澤 成好 横浜市立大学名誉教授

鈴木 隆 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第2室長

祖父尼 俊雄 元国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部長

高仲 正 元国立医薬品食品衛生研究所薬理部長

山田 隆 元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長

吉田 緑 財団法人佐々木研究所病理部主任研究員

渡邊 淳 愛知学院大学薬学部長

石井 健二 前日本食品添加物協会常務理事安全性委員会担当

安原 加壽雄 (財)日本食品化学研究振興財団嘱託

* リーダー

目 次 (案)

1 .	ポリビニルピロリドンの指定の必要性	1
2 .	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
3 .	物理化学的性質及び成分規格 (案)	5
1)	物理化学的性質	5
(1)	物理化学的性質	5
(2)	名称	5
(3)	構造式又は示性式	5
(4)	製造方法	5
(5)	成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	6
(6)	ポリビニルピロリドンの安定性	13
(7)	食品中の分析	13
4 .	有効性及び必要性	15
1)	食品添加物としての有効性	15
(1)	基礎的知見	15
(2)	食品等への使用試験	15
2)	食品中での安定性	17
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	17
5 .	体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)	18
6 .	安全性	22
1)	単回投与毒性試験	22
2)	反復投与毒性試験	22
3)	変異原性	25
4)	発がん性	27
5)	生殖発生毒性試験	31
6)	一般薬理試験	34
7)	ヒトについての知見	34

7 .	国際委員会などにおける安全性評価	36
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価	36
2)	米国 FDA における評価	36
3)	欧州連合における評価	36
8 .	検討委員会における安全性評価と ADI の試算	38
9 .	使用基準 (案)	39
(別紙)	使用基準 (案) に基づく推定摂取量	

１．ポリビニルピロリドン（PVP）の指定の必要性

ポリビニルピロリドン（PVP）は欧米諸国において食品分野では現在専ら錠剤、カプセル食品の製造用剤として使用されている。安全性については、1966 年 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）第 10 回会議において始めて評価され、ADI を 0～1 mg/kg 体重が設定された(58) が第 17 回会議（1973 年）において体内蓄積の懸念から ADI は取り下げられた(9)。その後、第 24 回会議（1980 年）で ADI の設定には至らなかったが(7)、第 25 回会議（1981 年）(8)、第 27 回会議（1983 年）(6)、第 29 回会議（1985 年）(5)において暫定 ADI の検討と改訂を重ね、第 30 回会議（1986 年）においては、不純物のヒドラジン量 1mg/kg 以下とし、ADI : 0～50mg/kg 体重が確定されると同時に成分規格が設定された(3)(4)。

米国において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（21CFR172.210）(13)、ビール、食酢、ワインの清澄剤、及び非栄養甘味料（錠剤、濃縮液）、ビタミン、ミネラル製品の安定剤、増粘剤、分散剤として、香料、非栄養甘味料及びビタミン、ミネラル製品の錠剤形成としての使用（21CFR 173.55）(11)、着色料製剤の希釈剤としての使用（21CFR 73.1）(12)などが認められている。

一方欧州連合においてポリビニルピロリドン（E1201）は、健康食品（Dietary food supplement）の錠剤の被膜形成に、また甘味料の担体（Carrier solvent）としての使用が認められている（15）。

一方、わが国においてポリビニルピロリドン（PVP）は、日本薬局方第二部（第十四改正）(1)に収載され医薬品には使用されているが、食品への使用は禁止されている。これに伴って海外からのポリビニルピロリドン（PVP）を使用した加工食品等の輸入は禁止されている。

このような状況から厚生労働省は、平成 14 年 7 月、薬事・食品衛生審議会において、国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定要請を待つことなく、国が主体となって安全性評価等を行い、指定する方向で検討していく方針を示している。

ポリビニルピロリドン（PVP）は、前述のように既に国際的に安全性が評価されており、食品添加物として広く使用されているものである。

平成 14 年 12 月 19 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会では、上記方針に従い、ポリビニルピロリドン（PVP）を指定の検討対象品目に挙げている。

そこで、この委員会では現時点における内外の資料をもとに安全性等の評価を行い、食品添加物として指定することの可否について検討に資するための資料を作成したものである。

2．起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯

ポリビニルピロリドンは 1930 年代ドイツの I.G. Farben において Walter Reppe 教授とその仲間により開発された後、血液の血漿代替物及び同希釈剤として第 2 次大戦中広範に使用された。本品は抗原性がなく、交差試験の必要がなく血液に内在する感染性がないという利点がある。後年この用途は他の物質で置き換えられたが、非経口投与による生理的食塩水中の 3.5%PVP(K-30)の有効性は米国薬物有効性研究実施見直し計画 (DESI) の一部であって、ショックの治療時の血液低容量の回復に有効、と報告されている。本品は現在後述のように多くの他の用途があり、医薬品、食品、飲料、化粧品、トイレタリー、写真分野で使用されている。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

ポリビニルピロリドンは 1966 年 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) 第 10 回会議において始めて評価され、ADI:0 ~ 1 mg/kg 体重が設定されたが(58) 第 17 回会議 (1973 年) において ADI は体内蓄積の懸念から取り下げられた(9)。その後、第 24 回会議 (1980 年) では ADI 設定に至らなかったが(7)、第 25 回会議(1981 年)において ADI:0 ~ 1 mg/kg 体重が再度設定され(8)、第 27 回会議(1983 年)で追加資料に基づく評価により暫定 ADI:0 ~ 25mg/kg 体重に改められた(6)。

更に第 29 回会議 (1985 年) の評価では不純物ヒドラジン量の情報が求められ(5)、第 30 回会議 (1986 年) において、提供されたヒドラジン量情報 (1mg/kg 以下) により ADI が再度改訂され、ADI:0 ~ 50mg/kg 体重(4)並びに成分規格 (3) が設定された。

(2) 米国における使用

米国において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 (21CFR172.210) (13)、ビール、食酢、ワインの清澄剤、及び非栄養甘味料、ビタミン、ミネラルの液状製品における安定剤、増粘剤、分散剤として、香料、非栄養甘味料及びビタミン、ミネラル製品の錠剤形成としての使用 (21CFR 173.55) (11)、着色料製剤の希釈剤としての使用 (21CFR 73.1) (12) などが認められている。上記規定において飲料関係への使用は残留限量が規定されているが、それ以外は適正使用規範 (GMP) * に従って必要量使用することが認められている。成分規格は Food Chemicals Codex 規格 (2) に従っている。

ポリビニルピロリドンの米国での使用基準(CFR21 § 173.55 Polyvinylpyrrolidone)(11)

食 品	使用目的	使用基準 ²
ビール	清澄剤	10 ppm 以下 (残留量)
酢	清澄剤	40 ppm 以下 (残留量)
ワイン	清澄剤	60 ppm 以下 (残留量)
錠剤中の香料濃縮物	アジュバント	G M P
液状の非栄養甘味料 ¹	安定剤, 増粘剤, 分散剤	G M P
非栄養甘味料 ¹ の錠剤	アジュバント	G M P
液状のビタミン, ミネラル濃縮物	安定剤, 増量剤, 分散剤	G M P
ビタミン, ミネラル濃縮物の錠剤	アジュバント	G M P

1) サッカリンなど摂取したとき熱量が出ない甘味料

* 適正使用規範 (GMP) (21CFR 182.1) (57):

食品への添加量は、物理的、栄養的若しくは技術的に食品に効果を与えるのに適正な使用量以下とする。

食品自体の物理的、技術的効果を目的とせず、製造、加工、包装に使用した結果、食品の成分になった物質の量は最小限に抑える。

使用物質は適切な食品グレードであって、食品成分として調製・処理されること。食品医薬品庁長官は要請がある場合、成分規格と用途に関して、特定の等級若しくはロットが食品の使用目的に合致する純度があるか、また意図した目的、使用した場合、一般に安全であると有資格専門家が認めるかについて見解を示す。

使用実態報告として以下がある。

NAS/NRC 調査報告 (1989) (32):

ポリビニルピロリドンの食品向け使用量の合計は (企業報告に基づく) 1970 年 4,660 ポンド (2,120 kg) 1976 年 10,500 ポンド (4,770 kg) 1982 年 950 ポンド (413 kg) と報告されている。

(3) 欧州連合における使用

欧州連合においてポリビニルピロリドン (E-1201) は健康食品 (dietary supplement) の被膜剤として「必要量」*、ならびに甘味料の担体 (Carrier solvent) としての使用が認められている (15)。

* 「必要量 (quantum satis)」(欧州委員会指令 95/2/EC Article 2) (15):

使用最高濃度は設定しない。但し、適正製造規範、即ち、使用目的を達成するのに必要な濃度以上に高くなく、また、消費者に誤解を与えないように使用すること。

食事由来の摂取量に関しては、欧州連合が最近実施した食品添加物の摂取量調査において、本添加物は用途が限定され摂取量は限定的であると考えられ、実摂取量を調査する優先性は少ないと評価されている（33）。

（参考）

ポリビニルポリピロリドンの日本での使用基準

ポリビニルポリピロリドンは、ろ過助剤以外の用途に使用してはならない。また、使用したポリビニルポリピロリドンは、最終食品の完成前にこれを除去しなければならない。

3．物理化学的性質及び成分規格（案）

1）物理化学的性質

（1）物理化学的性質

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，ピリジンに溶ける。アセトンには溶けにくく，ベンゼン，四塩化炭素，炭化水素類にはほとんど溶けない。

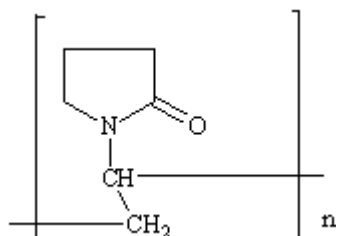
融点 220（分解）であるが，100 で 16 時間加熱しても変化しない。150 に加熱すると熔融しないでオレンジ色となり，溶剤に不溶となる（49）（50）。

（2）名称 ポリビニルピロリドン 別名 ポピドン

（3）構造式又は示性式

1-ethenyl-2-pyrrolidinone-polymers

$(C_6H_9NO)_n$



（4）製造方法

アセチレンとホルムアルデヒドを加圧下で反応させた後，接触還元して 1,4-ブタンジオールとする。次いで，銅触媒下で 200 に加熱して脱水素し， γ -ブチロラクトンとし，これをアンモニア処理して 2-ピロリドンとし，さらに加圧下でアセチレンを作用させて 1-ビニル-2-ピロリドンを作る。1-ビニル-2-ピロリドンを過酸化水素（触媒）存在下で加熱して重合させ，ポリビニルピロリドンとする。反応に際し重合物並びに 1-ビニル-2-ピロリドンの分解防止と酸度調整のために加えるアンモニアと過酸化水素が反応してヒドラジンが微量副生する可能性があると言われている。

(5) 成分規格案・他の規格との比較表及び成分規格案の設定根拠

ポリビニルピロリドン

Polyvinylpyrrolidone

ポピドン

$(C_6H_9NO)_n$

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

定義 本品は、1-ビニル-2-ピロリドンの重合体であり、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。

含量 本品を無水物換算したものは、窒素 (N = 14.01) 11.5 ~ 13.0% を含む。

性状 本品は、白 ~ 淡褐色の粉末で、においがなく又はわずかににおいがある。

確認試験 (1)本品の水溶液 (1→50) 5 ml に硝酸コバルト 75 mg 及びチオシアン酸アンモニウム溶液 (0.3→2) 2 ml を加えて振り混ぜ、希塩酸を加えて酸性にすると、淡青色の沈殿が生じる。

(2)本品の水溶液 (1→200) 5 ml にヨウ素試液数滴を加えるとき、濃い紅色となる。

純度試験 (1)溶状 澄明 (1.0g, 水 20 ml)

(2)比粘度 低分子量品 1.188 ~ 1.325

高分子量品 3.225 ~ 5.662

本品の無水物換算で 1.00 g に対応する量を精密に量り、水を加えて溶かし正確に 100 ml とし、60 分間放置し、試料液とする。試料液及び水につき、25℃で粘度測定法第 1 法により試験を行い、水の粘度に対する試料液の粘度を算出する。

(3)液性 pH 3.0 ~ 7.0 (1.0 g, 水 20 ml)

(4)アルデヒド 0.20%以下 (アセトアルデヒドとして)

本品約 10 g を精密に量り、水 300 ml に溶かし、1 L の丸底フラスコに入れ、25%硫酸 80 ml を加え還流冷却器をつけて水浴中で約 45 分間加熱した後、蒸留して留液約 100 ml をあらかじめ pH3.1 に調整した 1 mol/L 塩酸ヒドロキシアンモニウム 20 ml を入れた受器に採り、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定する。終点は、pH メーターで、pH3.1 を示すときとする。別に空試験を行い補正する。

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 1 ml = 4.405 mg C₂H₄O

(5) 残存モノマー 0.001%以下 (1-ビニル-2-ピロリドンとして)

本品 0.25 g を精密に量り, メタノール(1 → 5) に溶かして正確に 10 ml 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正確に 100 ml とする。この液 1 ml を正確に量り, メタノールを加えて正確に 100 ml とする。さらに, この液 5 ml を正確に量り, メタノール(1 → 5) を加えて正確に 100 ml とし標準液とする。検液及び標準液それぞれ 50 μl ずつを量り, 次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液の 1-ビニル-2-ピロリドンの面積 Ar 及び標準液の 1-ビニル-2-ピロリドンの面積 As を測定し, 次式により残存モノマーの量を求める。

$$\text{残存モノマーの量(\%)} = \frac{Ar}{As} \times \frac{2.5}{W \times 10,000}$$

ただし, W: 無水物換算した試料の量

操作条件

検出器 紫外吸収検出器 (測定波長 254 nm)

カラム充填剤 5 μm の液体クロマトグラフィー用化学結合型オクタデシルシラン

カラム管 内径 4 mm, 長さ 20 ~ 30 cm のステンレス管

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 分となるように調整する。

(6) ヒドラジン 1 mg/kg 以下

本品 2.5 g を 50 ml の共栓遠心沈殿管に入れ, 水 25 ml を加え, かき混ぜて溶かす。サリチルアルデヒドのメタノール溶液 (1 → 20) 500 μl を加えてかき混ぜ, 60 の水浴中で 15 分間加温する。冷後, トルエン 2.0 ml を加え, 密栓して 2 分間激しく振り混ぜ, 遠心分離し, 上層のトルエン液を検液とする。検液 10 μl をとり, 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法により試験を行うとき, 検液から得たスポットの蛍光は, 検液と同様に操作して対照液から得たスポットの蛍光より濃くない。

ただし, 薄層板は担体として薄層クロマトグラフ用ジメチルシリル化シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて厚さ 0.25 mm に調製したものを使用し, 展開溶媒が薄層版の長さの約 3/4 の距離を展開したとき展開をやめ, 風乾した後, 365 nm の紫外線を照射する。対照液から得た蛍光スポットの R_f 値は約 0.3 である。

対照液は, サリチルアルデヒド 0.090 g をトルエンに溶かし, 正確に 100 ml とし, この液 1 ml を正確に量り, トルエンを加えて正確に 100 ml とし, 10 μl

を用いる。

(7)鉛 Pbとして $2.0\mu\text{g/g}$ 以下 (5.0 g, 第1法)

(8)ヒ素 As_2O_3 として $4.0\mu\text{g/g}$ 以下 (0.50g, 第2法, 装置B)

水分 5.0%以下 (0.5 g, 直接滴定)

灰分 0.02%以下

定量法 本品約 100 mg を精密に量り窒素定量法中のケルダール法の分解フラスコAに入れ,これに,硫酸カリウム 33 g,硫酸銅 1.0 g 及び酸化チタン 1.0 g の混合物を粉末とし,その 5 g を加え,フラスコの首に付着した試料を少量の水で洗い込み,さらにフラスコの内壁に沿って硫酸 7 ml を加える。次にAを約 45° に傾け,泡立ちがほとんどやむまで穏やかに加熱し,更に温度を上げて沸騰させ,液が黄緑色の透明となり,フラスコ内の内壁に炭化物を認めなくなった後,更に 45 分間加熱する。冷後,水 20 ml を徐々に加え,冷却する。冷後,沸騰石又は粒状の亜鉛 2 ~ 3 粒を加え,装置を組み立てる。吸収用フラスコHにホウ酸溶液(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,水約 50 ml を加え,冷却器Gの下端をこの液中に浸す。次に,漏斗Cから水酸化ナトリウム溶液(2→5) 30 ml を徐々に加え,更に少量の水で洗い込み,ゴム管Dの部分のピンチコックを閉じ,Aを軽く揺り動かして内容物を混和した後,穏やかに加熱し,沸騰し始めたならば加熱を強めて,内容物の約 2/3 容量が留出するまで蒸留する。次にGの下端をHの液面から離し,更にしばらく蒸留を続けた後,G の下端を少量の水で洗い込み, 0.025 mol/L 硫酸で滴定する。終点は,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 mol/L 硫酸 1 ml = 0.7003 mg N

保存基準 密封容器に入れ,保存する。

試薬・試液

酸化チタン: 試薬特級

1-ビニル-2-ピロリドン $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$ 澄明の液体である。

純度試験 本品 $0.5\mu\text{l}$ につき,次の条件によりガスクロマトグラフ法により試験を行う。各々のピーク面積を自動面積法により測定し,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。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径約 0.53 mm,長さ約 30 m のケイ酸ガラス製の細管に,ガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 20 Mを約 $1.0\mu\text{m}$ の厚さでコーティ

ングしたもの。

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

注入口温度 150

キャリアーガス及び流量 ヘリウムを用いる。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流量を調整する。

検出感度 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約 70%になるように調整する。

サリチルアルダジン $C_{14}H_{12}N_2O_2$ 硫酸ヒドラジン 0.30 g を水 5 ml に溶かす。この液に酢酸 1 ml 及び新たに調製したサリチルアルデヒドの 2-プロパノール溶液 (1 $\rightarrow$ 5) 2 ml を加え，良く振り混ぜ，黄色の沈殿が生じるまで放置する。これをジクロロメタン 15 ml ずつで 2 回抽出し，ジクロロメタン抽出液を合わせ，無水硫酸ナトリウム 5 g を加えて良く振り混ぜた後ろ過し，ろ液のジクロロメタンを留去する。残留物を加温したトルエン/メタノール混液 (3:2) に溶かして冷却する。析出した黄色の結晶性粉末をろ過し，減圧デシケーター中で 24 時間乾燥する。

融点 213 ~ 219

純度試験 本品 0.09 g をとり，トルエンに溶かし，正確に 100 ml とする。この液 1 ml を正確に量りトルエンを加えて正確に 100 ml とした液につき，「ポリビニルピロリドン」の純度試験 (6) を準用して試験を行うとき，主スポット以外のスポットを認めない。

ジメチルシリル化シリカゲル (蛍光剤入り)，薄層クロマトグラフ用 薄層クロマトグラフ用ジメチルシリル化シリカゲルに蛍光剤を加えたもの

他の規格との比較表

	本 法	JECFA(3)	FCC(2)	局方(1)
含量 (Nとして)	11.5～13.0%	12.2～13.0%	11.5～12.8%	11.5～12.8%
確認試験				
(1)硝酸コバルトとチオシアン酸アンモニウムによる沈殿	採用	採用	採用	採用しない
(2)ヨウ素による変色	採用	採用しない	採用	採用しない
(3)重クロム酸カリウムによる沈殿	採用しない	採用	採用	採用しない
(4)塩化バリウムとリンモリブデンタングステン酸による沈殿	採用しない	採用	採用しない	採用しない
純度試験				
(1)溶状	澄明	性状で水に溶ける	性状で水に溶ける	無色～着色して澄明
(2)比粘度	低分子量品 1.188～1.325 高分子量品 3.225～5.662	同左	K 値 低分子量品 27～32 (1.201～1.275) 高分子量品 81～97 (3.310～5.165)	K 値 25～90 (比粘度換算 1.176～4.219)
(3)液性	pH 3.0～7.0	pH 3.0～7.0	規定無し	K 値により異なるが pH 3.0～7.0
(4)アルデヒド (アセトアルデヒドとして)	0.20%以下	0.2%以下	0.05%以下	0.05%以下

(5)残存モノマー（ビニルピロリドンとして）	0.001%以下	1%以下	不飽和度 ビニルピロリドンとして 0.1%以下	0.001%以下
(6)ヒドラジン	1 mg/kg 以下	1 mg/kg 以下	1 mg/kg 以下	1 mg/kg 以下
(7)鉛 Pb として	2.0 µg/g 以下	規格無し	2 mg/kg 以下	規格無し
重金属	規格無し	10 mg/kg 以下	規格無し	10 mg/kg 以下
(8)ヒ素 As203 として	4.0 µg/g 以下	4.0 µg/g 以下	規格無し	規格無し
水分	5.0%以下	5%以下	5.0%以下	5.0%以下
灰分	0.02%以下	0.02%以下	規定無し	規定無し
強熱残分	規定無し	規定無し	0.1%以下	0.10%以下

成分規格案の設定根拠

含量 外国の規格，わが国の局方でも，窒素含量を測定して含量としているが，JECFA 規格と FCC 規格で規格値が少し異なっており，FCC 規格の方が上限，下限ともにやや低い値を採用している（参考として，局方では，FCC と同じ値を採用している）。この規格案では，国際的に広く使用されている米国及び JECFA の規格に適合するよう，11.5～13.0%を採用した。

確認試験 (1)は JECFA，FCC でも採用している方法である。比較表に記した確認試験法(3)は，JECFA，FCC で採用している方法であるが，人体に有害な重クロム酸カリウムを使用する方法であるため，採用しなかった。比較表に記した確認試験法(4)は，試薬の製法に明らかで無い点があり FCC では採用していない。代わりに，FCC では(2)の方法を用いているため，(2)を採用し，本規格では，確認試験(1)，(2)を用いることとした。局方では，赤外吸収スペクトル法（参照スペクトルと比較する）を採用している。種々の用途に用いられる市販製品があるが，重合度の異なるもののスペクトルがすべて同じであるか否か，異なっている場合は，どのスペクトルを参照スペクトルとして採用すべきか，についての検討が必要であり，選択が困難であるため，本規格では採用しなかった。

純度試験 (1)溶状 JECFA，FCC では，本品の性質として水に溶けるという記載はあるが，溶状の規格はない。本品がポリビニルポリピロリドンとは異なり水溶性である性質は重要であると考え，溶状の規格を設けた。局方の溶状の項は，「無色～微黄色又は微赤色澄明」となっているが，世界的に流通している製品の水溶液についての情報がないため，本規格では，色については触れずに，ただ「澄明」のみにした。

(2)比粘度 JECFA に倣い，この項を設けた。FCC 及び局方では，比粘度を用いて計算する K 値を用いている。K 値は，比粘度を a としたとき，次式により算出される。

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

なお，FCC の K 値の規格値は，比粘度として表した場合，低分子量品では約 1.201～1.275，高分子量品では約 3.310～5.165，局方では約 1.176～4.219 に相当する。

(3)液性は，JECFA に倣った。局方では 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 4.3.0～7.0 となっているので，価は本規格と一致している。

(4)アルデヒドの規格値は，JECFA と FCC（及び局方）で 4 倍異なっている。本規格では，JECFA と同じ値とした。測定法も，JECFA と同じ滴定法としたが，規格値を FCC と同じにする場合は，測定法も変更する必要がある。

(5)残存モノマーの規格値は，局方と一致させ，JECFA の 1/100，FCC の 1/10 となっている。FCC では，残存モノマーとしての規格ではないが，「不飽和物」についての規格があり，ビニルピロリドンとして 0.1%以下となっているので，実質的には残存モノマ

ーを規制している。

(6)ヒドラジンについては、JECFA 及び FCC の規格に準じた。

なお、1986 年 JECFA 第 30 回会合において、最終製品におけるヒドラジン濃度が 1 mg/kg 以下であることを確認し、この濃度レベルでは僅かなリスクも無いとし、PVP の暫定 ADI : 25mg/kg/体重から ADI : 50mg/kg/体重としている (4)。

(7)鉛については、JECFA と局方では重金属規格となっているが、JECFA も鉛規格になるものと思われ、鉛の規格とした。

(8)ヒ素 については、FCC 及び局方では規定していない。

灰分については、JECFA では規定しているが、FCC、局方では強熱残分を規定している。

本規格では、JECFA 規格で定められている項目すべてについて規格を定めた。上記の他、局方では過酸化物が過酸化水素と 400ppm 以下という規定があるが、食品用に使用するものについて規定した JECFA、FCC の規格にはこの規定がないところから、本規格には採用しなかった。

(6) ポリビニルピロリドンの安定性

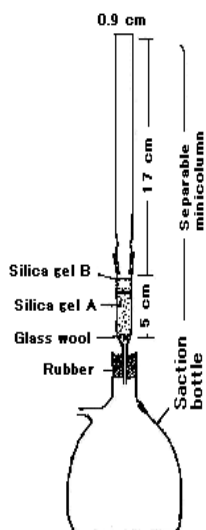
ポリビニルピロリドンは、低分子量品の 23 ~ 25℃、または 40℃での経時変化をみると、ビニルピロリドンの含量は 36 ヶ月までの間、両温度共にほとんど変化はなかった。この間、K 値 (粘度と関係する数値) は、やや低下する傾向が見られるが、その減少は米国規格の範囲内であった。過酸化物についての規格はないが、過酸化物濃度は、時間の経過と共に増加する傾向が見られ、その変化は、40℃の場合の方が 23 ~ 25℃の場合よりも大きかった (52)。

高分子量品の場合 (実験温度不明) K 値、過酸化物ともに 24 ヶ月の間ほとんど変化しなかった (53)。

(7) 食品中からの分析

ビールからの分析法

吸引用耐圧瓶の上端に、ガラスカラムを取り付け、吸引カラムクロマトグラフィーを行う。



左図のような内径 9mm の二つに分離できるカラムクロマト管に、ガラスウール 50 ~ 100mg をつめ、シリカゲル A 1 g を水を用いて充填し、カラム中の水を吸引して除く。次に吸引を一旦止め、シリカゲル B 0.3g を約 5ml の水に懸濁し、カラムに流し込んで層積した後、カラム中の水を吸引して除き、2 層カラムを調製する。

試料約 100 ml をビーカーに容れ、約 40℃で約 30 分間加温して発生する気泡を除く。試料が混濁している場合は、吸引を繰り返す。これらの操作を行った試料 20 ml を正確に量り、氷酢酸 3.5ml を加えて良く混和し、試料溶液とする。

先に調製したカラムを 40%酢酸 3ml で酸性とした後、試料溶液を流し、吸引する。次いで、40%酢酸 2.5ml で 2 回、0.5%ホウ酸ナトリウム溶液 3ml、ついで 1ml で洗浄した後、0.02%コンゴレッド溶液 1ml を流出する。ポリビニルピロリドンが存在する場合には、カラムのシリカゲル B 層に吸着され赤色となる。赤色とならない場合は、試料中のポリビニルピロリドンの量は、検出限界以下である。赤色となった場合は、0.5%ホウ酸ナトリウム溶液 3ml、ついで 2ml で洗浄し、良く吸引して 0.5%ホウ酸ナトリウム溶液を除去した後、カラムの上部を取り外し、シリカゲル層を 10ml の遠沈管に移し、ジメチルホルムアミド 3 ml を加えて溶出する。次いで、2,000rpm で 5 分間遠心分離し、ジメチルホルムアミド層を分取し、その 525nm における吸光度を測定する。ポリビニルピロリドン標準溶液を用いて検量線を作製し、試料中のポリビニルピロリドンの含量を算出する。

検量線の作成

ポリビニルピロリドン 10.0 mg を正確に量り、水を加えて正確に 100 ml とし、ポリビニルピロリドン標準溶液とする。この液 1 ml は、ポリビニルピロリドン 100 µg を含む。

ポリビニルピロリドン標準溶液 0, 1, 2, 3 ml を正確に量り、水を加えて正確に 20 ml とする。これらを試料溶液と同様に操作し、525 nm の吸光度を測り、検量線を作成する。

試薬・試液

シリカゲル A：カラムクロマトグラフィー用 0.063 ~ 0.23 mm を 110 で 8 時簡以上活性化する。

シリカゲル B：カラムクロマトグラフィー用 0.063 mm 以下 を 110 で 8 時簡以上活性化する。

コンゴレッド：

3,3'-{[biphenyl]-4,4'-diylbis(azo)}-bis[4-amino-1-naphthalenesulfonic acid] disodium salt; C.I. 22120

0.02%コンゴレッド溶液：コンゴレッド 20 mg を量り、0.5%ホウ酸ナトリウム溶液を加えて 100 ml とする。試料と同様のシリカゲルカラム（直径は 20 mm のもの）を通してから用いる（31）。

4．有効性及び必要性

1) 食品添加物としての有効性

(1) 基礎的知見

ポリビニルピロリドンは N-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、クロロホルムなどの極性溶剤に溶ける一方、アセトンに溶けにくく、エステル、エーテル、炭化水素には殆ど溶けない。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。酸・アルカリ、酸化・還元などに対して安定な物質であるが、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、皮膜形成剤、分散剤、懸濁化剤として、香粧品分野でクリーム、スプレー等の剤型における結合剤、皮膜剤、柔軟剤、分散剤、粘度調整剤、香料製剤の香り放出調整剤などとして用いられている。また、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皮膜剤としての使用が認められている。更に、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。但しこの分野は現在、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(1)(36)。

(2) 食品等への使用試験

上述諸用途の中から、錠剤の結合剤としての基本的な性質に係る試験並びにビタミン錠剤の使用試験例を以下に示す。

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4 - 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(41)(44)。

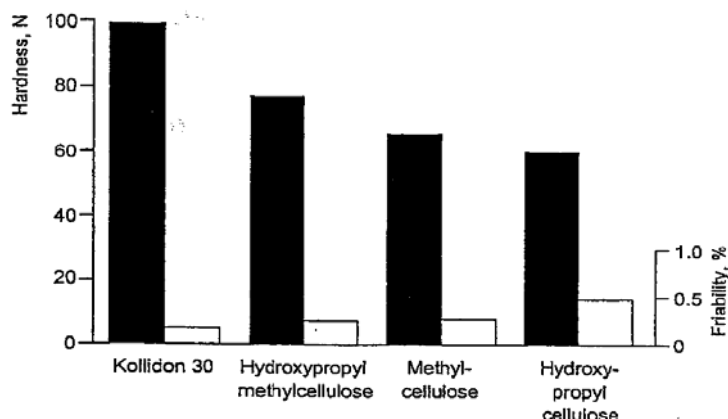


図4 - 1 リン酸カルシウムプラセボ錠の硬度と摩損度 3 %結合剤添加 (湿式造粒法) Kollidon 30: 平均分子量 44,000 - 54,000 (重量平均分子量、近年の光散乱法による測定、1975 年以前の測定で 40,000)、粘度 5.5 mPa s、(41)

また、図4 - 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。

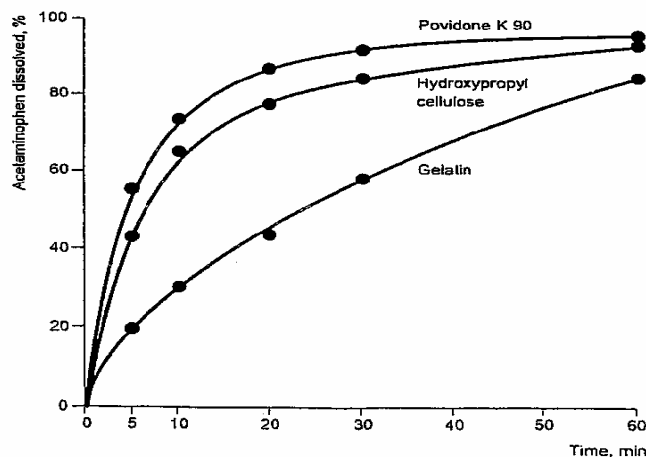


図4 - 2 アセトアミノフェン錠の溶出特性 4 %結合剤添加

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、(41)

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 Kollidon 90F (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。Kollidon90F製剤は粒子径が比較的細かく、含量均一性が良好であり、また、安息角が比較的大きく流動性が良好であった。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℃、相対湿度75%、4週間、ほか）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(42)(44)。試験結果のうち、圧縮性のデータを図4-3に示す。

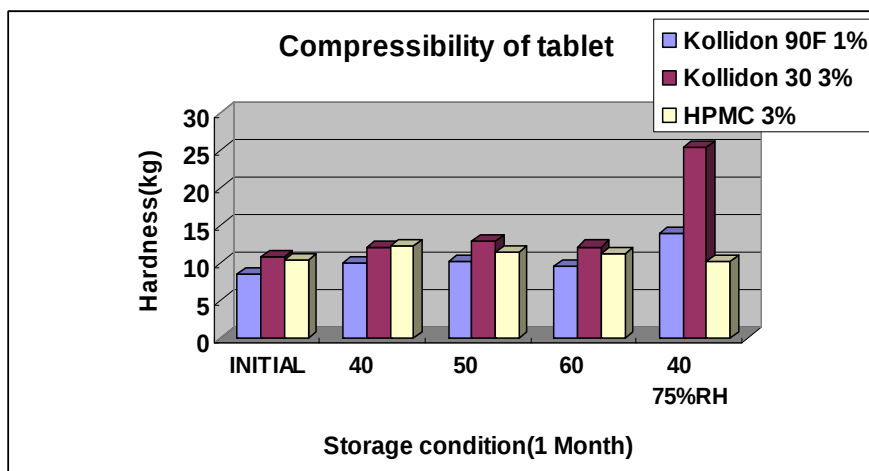


図4-3 単味錠の圧縮性（ポリビニルピロリドン Kollidon 30、Kollidon90F の分子量は図4-1、図4-2の脚注を参照、加速試験条件：40℃，4週間（気密容器）；50℃，4週間（気密容器）；60℃，4週間（気密容器）；40℃，75%RH，4週間、(42)）

2) 食品中での安定性

ポリビニルピロリドンは種々の物質と物理的な結合性を有するがそれ自身は化学的には安定な物質であり、食品の酸性度、特定の成分で化学変化することはないと考えられる。

3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

上述のように本物質は化学的な安定であり、また単品及び複合ビタミン剤を含め種々の医薬品、化粧品分野などで結合剤、皮膜剤、分散剤等用途での使用実績があることから、食品中の栄養成分に及ぼす影響はほとんどないものと考えられる。

5．体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）

1) まとめ

Polyvinylpyrrolidone (PVP)の消化管吸収については、多くの報告があるが、測定方法によって大別すると、単回又は短期反復経口投与により吸収を調べたもの。反復経口投与によるリンパ節、肝、脾等における組織内分布と蓄積性を観察したもので、一般には毒性試験の一部として行ったもの。放射性標識 PVP を経口投与又は消化管を灌流させて、諸組織、血液、尿および糞中の放射活性を測定したものに分けられる。これらのうち、PVP の体内動態を調べるには に分類され、 ^{14}C -PVP を用いた方法が適切であると考えて、関連する文献を以下にまとめた。

(1) 吸収・排泄

ラットに、市販の PVP (K-30)と同じ方法で製造した ^{14}C -標識 Polyvinylpyrrolidone (^{14}C -PVP)を 0.9mg/匹で経口投与した実験で、糞中に 12 時間までに投与量の 90.8%、48 時間までに 98.4%が回収された。尿中には僅かな放射活性しか認められず、投与量の 0.04%が排泄されたに過ぎなかった。主要臓器（腎、胃、肝、肺、胸腺、脾）中の放射活性はバックグラウンドのレベルで、無処置対照群と有意差は認められなかった。なお、血中濃度の $T_{1/2}$ 、透析による減量、未反応モノマーに関する情報から被験物質はほとんど吸収されないと判断している。また、ラットに、分子量 10,000 以下を除いた ^{14}C -PVP 250mg を経口投与した研究では、24 時間までに糞中へ 80 - 94%、尿中へ 0.128%が排泄され、残屍に認められた 0.1%は消化管に存在した。

更に、ヒト試験では、20,000 - 50,000 dalton の ^{14}C -PVP を投与したところ、4 - 5 日で大便中に実質上 100%が排泄され、尿中には 0.013-0.04% (平均 0.03%)が排泄された。

以上のように、PVP は経口的に摂取した場合消化管からはほとんど吸収されず、大便(糞)中に排泄されると考えられる。なお、混在する低分子ポリマーおよびモノマーは一部消化管から吸収され、その一部が尿中に排泄されと考える。

(2) 分布

PVP は経口摂取では体内吸収量が極わずかであるため、静脈内投与したヒト試験から分布を推測すると剖検時に腎、肺、肝、脾、リンパ節に蓄積が観察された。

(3) 代謝

PVP を静脈内投与しても、ラット、ウサギ、イヌとも有意な代謝物は認められなかった。

(4) 排泄

PVP を静脈内投与したヒト試験では、約 2/3 が尿中に排泄されたことより、分子量 25,000 以下は腎を通して排泄されと考えられる。

なお、PVP は単一化合物ではなく、分子量分布を持つポリマーを平均分子量で表示

した化合物群であるため、放射性標識化合物の動態を放射活性のみで追跡することには限界があると考える。

2) 個別データ

(1) 吸収及び分布、排泄

ウサギ小腸を用いて、分子量 60 から 80,000 迄の水溶性分子の透過性を測定した研究では、吸収量と分子量の間には、両対数変換した場合に反比例の関係が見られたと報告されている。消化管腔から血流によって運び去られた PVP (平均分子量 33,000) は尿素の 0.39% であった。従って、尿素が完全に消化管から吸収されるとすれば、この平均分子量の PVP の吸収は 0.39% である (10) (17)。

Haranaka は PVP (平均分子量 40,000) の溶液をウサギの小腸に灌流して、門脈血中の PVP を測定した結果、10 分後をピークに小腸の粘膜を通して門脈血中に吸収され、肝臓に蓄積されると推測している (10) (18)。

^{14}C -PVP を用いた最初の吸収に関する研究は Shelanski (1953) によって行われた。体重 110-150g のラットに 3.5% ^{14}C -PVP (K-30) 溶液を 6-10g/kg の割合で経口投与した研究で、投与後 5 日間に 99% が糞中に排泄されたが、そのほとんどが第 1 日目に見られた。尿中には約 1% が排泄され、呼気中には CO_2 として 0.25% が認められた。他に、投与量の 0.5% が残屍中に存在した。しかしながら、この研究は放射能の収支研究としては次の問題がある。すなわち、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こと。残屍の 0.5% についても主要臓器 (肝、腎、肺、脾) には 0.001% 以下であったが、他は不明なこと。その他皮膚の汚染、消化管内残留など、多くの問題がある (37)。

市販の PVP (K-30) と同様の方法により製造した ^{14}C -PVP (0.189 g) を蒸留水 20 ml に溶解して、106 $\mu\text{Ci/ml}$ を含む溶液を作成し、これをラットに強制経口投与 (0.1 ml/匹) した。実験には体重 200-300g のラットを用い、0.9 mg/匹 (約 3-5 mg/kg) を投与した。無処置対照群 1 群と投与群 4 群に分け、1 群 5 匹を用いた。全ての動物はガラス製の代謝ケージに入れ、糞と尿を分離して収集した。各設定時間 (6, 12, 24, 48 時間) 後に解剖して、主要臓器 (腎、胃、肝、肺、胸腺、脾) 及び血液の試料を採取し、放射活性を測定した。各動物における組織中の ^{14}C 活性は非常に低値を示した。バックグラウンド値は無処置対照動物を用いて設定した。この研究から、PVP (K-30) はラットに経口投与した場合、痕跡程度にしか吸収されず、12 時間の糞中累積放射活性は 90.8%、48 時間では 98.4% であった。PVP 投与 6 時間と 48 時間後の組織中 ^{14}C 活性は共にバックグラウンドレベルであり、無処置対照群との間に有意差は認められなかった。一方、6 時間迄の尿中には僅かの放射活性しか認められず、この経路からは投与量の 0.04% が排泄された。更に、1 匹のラットに ^{14}C -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 6 時間まで放射活性を測定したところ、2 時間で最高値に達し、そして減衰の T1/2 は 1.5 時間であった。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、使用した ^{14}C -PVP を透析したところ、4.0%が透析膜を通過した（分子量 3,500 未満）。この低分子量物質の比率は、市販の PVP K-30 より少ないが、前述の動物実験で見られた血液及び尿中の ^{14}C 活性を説明するには十分であった。また、種々の分子量物質を除去可能な透析膜を用いて調べた結果、 ^{14}C -PVP の 7.9%は分子量が 12,000-14,000 以下である事が明らかとなった。なお、消化管から吸収され、尿中に排泄された物質は極少量であったため、吸収された PVP の分子量分布を示す事はできなかった。一方、同研究室における N-vinyl-2-pyrrolidone (NVP: PVP のモノマー)の動態研究ではラットに ^{14}C -NVP を静脈内投与した時の T1/2 は同様に 1.5 時間であった。更に、著者は PVP には約 1%の未反応モノマーが含まれており、これが吸収された放射活性の一部、寄与していると推定している（37）。

大腸転移がん患者 10 名について、5-fluorouracil 投与による消化管の透過性変化を調べた研究で、最初に用いる ^{14}C -PVP の分布幅を狭くするために限外濾過を行い、50,000 dalton を超える分子と 20,000 dalton 未満の分子を除く操作を行った結果、全放射能の約 30%が除去された。濾過後の ^{14}C -PVP を空腹時の患者に 1 週間隔で経口投与した。24 時間の尿と大便を集め、回収された放射活性から投与量に対する %を算出した。 ^{14}C 活性の大便中排泄は投与後 4-5 日で実質上 100%であった。投与したもののうち幾分かは吸収され、胆汁を介して大便中に排泄されたと考えられるが、これを明らかにすることは出来なかった。しかしながら、5-fluorouracil を投与する前に調べた ^{14}C 活性の尿中排泄の測定値は投与量の 0.013-0.04%(平均 0.03%)で、これは実際に吸収され、尿中に排泄されたものと考えられる。この研究では PVP の体内残留に関する情報は得られなかったが、以下の事実が認められた。高分子量の PVP は優先的に大便に吸着される。PVP（分子量約 30,000）を大便と 18 時間インキュベーションし、上清を Sephadex 20 を用いて分画したところ、上清中にピークを示した分子量はおよそ 10,000 で、高分子量物質は大便に吸着されたと考えられる。PVP を経口摂取した患者の尿中 ^{14}C 活性の平均分子量は に対応して低く、Sephadex G-100 分画でピークを示した分子量は約 10,000 であった。これは、低分子量 PVP が選択的に吸収、排泄されたものと考えられる（37）。

（2）分布

経口投与による PVP の吸収は低いことから、初期の PVP の体内分布に関する研究は静脈内または腹腔内投与によって行われた。

Ravin らは平均分子量の異なる PVP をウサギ、ラット、イヌおよびヒトに静脈投与したところ、PVP は細網内皮系の細胞に保持され、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 は体内に数日間留ることを示した(10)（21）。

Fresen & Weese は平均分子量 38,000 の PVP は細網内皮系に蓄積し、また同様に Jeckeln も平均分子量 40,000 の PVP が細網内皮系に蓄積すると報告している (10)。他にも同様の報告が見られる (10) (22)。

PVP の細網内皮系への貯留は、PVP が細胞吸水作用によって大食細胞に取込まれた結果であると考えられる (10) (23)。

種々の分子量の PVP は血液 - 脳および胎盤関門を通過しないと報告されている (10) (21)。

(3) 代謝

PVP を静脈内投与した場合、ラット、ウサギ、イヌとも有意な代謝物は認められなかった。なお、高分子物質では組織内への残留が認められた (35)。

(4) 排泄

PVP の排泄は多くの研究者によって調べられているが、分布研究の場合と同様、大部分は静脈および腹腔内投与によるものである。Wessel らは、平均分子量の異なる PVP の排泄に関し、多くの文献の一覧表を作成した (10) (24)。平均分子量 40,000 の PVP 消失半減期 ($T_{1/2}$) は短いもので 12 時間、長いもので 72 時間と報告されている。糸球体では分子量 25,000—40,000 位の PVP は通過すると考えられる (10)。

末期癌の患者に PVP (平均分子量 40,000) を静脈内投与すると約 1/3 は 6 時間以内に尿中に排泄され、他の 1/3 は次の 18 時間で尿中に排泄された。分子量 25,000 以下の PVP は速やかに腎を通して排泄される。剖検時に腎、肺、肝、脾、リンパ節に蓄積が見られた (35)。

6．安全性

1) 単回投与毒性試験

ポリビニルピロリドン (PVP) の単回投与毒性試験成績の概要を記載するとともに、PVP の JECFA での規格によれば極微量にモノマーとしてビニルピロリドン (1%以下) やヒドラジン (1mg/kg 以下) が混在すると記載されている (3) ことから、これらの物質の毒性に関しても調査したので概要を記載する。

(1) ポリビニルピロリドン (PVP) に関して

ラットに分子量 10,000 ~ 30,000 の PVP あるいは平均分子量 40,000 の PVP を経口投与した試験が実施されており 50%致死量 (LD₅₀ 値) は 40g/kg 体重あるいは 100g/kg 体重と報告されている (10) (39) (40)。また、モルモットに平均分子量 40,000、分子量は明らかでないがマウスに PVP を経口投与した試験では LD₅₀ 値は 100g/kg 体重あるいは 40g/kg 体重と報告されている (10) (39) (40)。一方、分子量は明らかではないが、マウスに PVP を腹腔内投与した試験では LD₅₀ 値は 12 ~ 15g/kg 体重と報告されている (10) (39) (40)。さらに、平均分子量 40,000 の PVP を雄雌各 1 匹のビーグル犬に 0、1、3 あるいは 10g/kg 体重の用量で静脈内に単回投与した試験が実施されており、PVP 投与直後に振顫あるいは痙攣、脱糞、流涎、沈鬱、頭部下垂等を呈したが 48 時間以内には回復し、死亡動物も認められず、28 日の試験終了時に実施した肉眼的検査や病理組織学的検査においても異常は認められなかったと報告されている (10) (39) (40)。

(2) ビニルピロリドンに関して

ビニルピロリドンの経口投与による LD₅₀ 値はラットで 834 ~ 1,314mg/kg 体重、マウスで 940mg/kg 体重と報告されている (43)。

(3) ヒドラジンに関して

ヒドラジンの経口投与による LD₅₀ 値はラットおよびマウスでそれぞれ 55 ~ 64 mg/kg および 57 ~ 82mg/kg 体重で、モルモットおよびウサギではそれぞれ 26 mg/kg および 35mg/kg 体重と報告されている (51)。

2) 反復投与毒性試験

ポリビニルピロリドン (PVP) の反復投与毒性試験成績の概要を記載するとともに、PVP の JECFA での規格によれば極微量にモノマーとしてビニルピロリドン (1%以下) やヒドラジン (1mg/kg 以下) が混在すると記載されている (3) ことから、これらの物質の毒性に関しても調査したので概要を記載する。

(1) ポリビニルピロリドン (PVP) に関して

雄雌各群 10 匹の SD 系ラットに平均分子量 360,000 の PVP (ポビドン K-90) を 0、2.5 あるいは 5% の濃度で 28 日間混餌投与した試験では、PVP 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報告されている (10) (39) (40)。同様に平均分子量

360,000 の PVP を雄雌各群 25 匹の Sherman-Wistar 系ラットに 0、2、5 あるいは 10% の濃度で 90 日間混餌投与した試験においても被験物質投与群の体重は対照群と同様の推移を示し、PVP 投与に起因した毒性や組織学的変化は認められず、PVP 確認のために行った特殊染色においても PVP は検出されなかったと報告されている(39)(40)。

また、6 週齢の雄性ラットに平均分子量 11,500 の PVP を 3 % の濃度で 24 週間飲水投与した試験では、被験物質投与群の体重は水を投与した対照群と同様の推移を示し、今回の試験では肝臓の組織学的検査でも PVP の蓄積は認められなかったと報告されている(19)(40)。

さらに、Sherman-Wistar 系ラットに平均分子量 38,000 の PVP を 0 (対照群)、1 および 10% の濃度で 2 年間混餌投与した試験では、10% 群で水様便が観察されたが、体重は実験期間を通して対照群の 10% の範囲内であり、15、18、21 および 24 ヶ月目に実施した血液学的検査でも正常の範囲内で、同時期に実施した尿検査 (pH、糖、アルブミン、density) では 15 ヶ月までは明らかな差は認められなかったが、18 ヶ月目では 10% 群でアルブミンが検出され、21 ヶ月目には対照群を含む総ての群でアルブミンが検出されたと報告されている。組織学的検査ではリンパ系組織に注目したが、PVP 投与に起因したと考えられる肉眼的ならびに組織学的変化は観察されなかったと報告されている(10)(39)(40)。同様に雄雌各群 50 匹の SD 系ラットに分子量 30,000 の PVP (ポビドン K-25) を 0、5 および 10%、また、セルロースを 5% の濃度で 2 年間混餌投与した試験においても、体重、摂餌量、臨床検査成績 (尿素、GPT、赤血球数、HB、HT、白血球数、血液分画、尿の状態)、臓器重量 (心臓、肝臓、腎臓の絶対・相対重量)、肉眼的および組織学的検査において被験物質投与に起因する影響は観察されなかったと報告されている(10)(39)(40)。

雄雌各群 75 匹の SD 系ラットにポビドン K-90 を 1、2.5 および 5%、また、雄雌各 125 匹の SD 系ラットに対照群としてセルロースを 5% の濃度で混餌投与し 26、52 および 104 週に各グループから雄雌各 5 匹を検査するとともに、26、52 および 104 週間投与後 13 週間の回復期間を設ける試験を実施しており、その後、生存動物は雄で 129 週、雌で 138 週に検査した結果、PVP 投与に起因した影響は一般状態、摂餌量および飲水量、糞便、体重増加、血液学的検査、眼科学的検査および聴覚検査、臓器重量や各種組織検査において認められず、心臓、肝臓、腎臓およびリンパ節に PVP の蓄積は認められなかったと報告されている(39)(40)。

雄雌各群 4 匹のビーグル犬に平均分子量 360,000 の PVP (ポビドン K-90) を 0、2.5、5 あるいは 10%、また、セルロースを 10% の濃度で 28 日間混餌投与した試験では PVP 10% 群の雌で脾相対重量の僅かな増加を除けば、PVP 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報告されている(10)(39)(40)。同様にポビドン K-90 を雄雌各群 2 匹のビーグル犬に 0、2、5 および 10% の濃度で 90 日間混餌投与した試験では、10% 群で体重の有意な減少が認められたが、その他 PVP 投与に起因した明らかな

毒性や組織学的変化は観察されなかったと報告されている(10)(39)(40)。

また、総数で 32 匹のビーグル犬に平均分子量 37,900 の PVP (ポビドン K-30) を 5% あるいは 5% 以上の濃度で 1 年間混餌投与した 2 本の試験が実施されており、一方の試験で 5% 以上の PVP を投与した動物の腸間膜リンパ節で特殊染色により PVP 陽性物質が確認されたが、対照群の動物においても類似した陽性物質が確認されており、評価には注意が必要であると報告されている(39)(40)。さらに、雄雌各群 4 匹のビーグル犬に平均分子量 37,900 の PVP とセルロースを混合して 0 (対照群)、10% PVP、5% PVP + 5% セルロース、2% PVP + 8% セルロースおよび 10% セルロースの濃度で 2 年間混餌投与した試験が実施されており、リンパ節で PVP の用量に相関して観察された細網内皮系細胞の腫大を除いて体重、摂餌量および血液学的検査や肉眼的および病理組織学検査において異常は観察されなかったと報告されている(10)(39)(40)。

(2) ビニルピロリドンに関して

1 群雄雌各 10 匹の Wistar 系ラットにビニルピロリドンを 0、5、12、30 および 75ppm の濃度で 3 ヶ月間飲水投与した結果、体重、一般状態、尿検査および血液学的検査では明らかな変化は認められなかったが、血液生化学的検査では 75ppm 群で雄雌とも総蛋白およびグロブリン、また、雌でアルブミンの減少が認められたと報告されている。しかし、臓器重量および病理組織学的検査では明らかな変化は観察されなかったと報告されている(25)(43)。

また、1 群雄雌各 5 匹の Wistar 系ラットにビニルピロリドンを水に溶解し 0、40、60 および 100mg/kg 体重の用量で週に 5 日、13 週間強制経口投与した結果、体重、一般状態および尿検査では被験物質投与による明らかな変化は認められなかったと報告されている。しかし、血液学的検査では雄雌とも 60 および 100mg/kg 群で血小板数の増加、肝ホモジネートでは γ -GTP 増加が雄雌とも 40mg/kg 以上の群で、肝臓重量の増加が雌で 40mg/kg 以上、雄では 60mg/kg 以上の群、また、肝臓に変異細胞巣が雌雄の 100mg/kg で観察されたと報告されている(25)(43)。

(3) ヒドラジンに関して

雄雌各群 50 匹の Wistar 系ラットに hydrazine hydrate を 0 (対照群)、2、10 あるいは 50ppm の濃度で飲水に溶解し一生涯投与した結果、50ppm 群では雄雌とも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、雄雌合わせて 11.5% に肝細胞腺腫が観察されたと報告されている。しかし、10ppm 群では投与による明らかな影響は認められなかったと報告されている(54)。

また、雄雌各群 50 匹の NMRI 系マウスに 0 (対照群)、2、10 あるいは 50ppm の濃度で飲水に溶解した hydrazine hydrate を 2 年間投与した結果、被験物質投与による腫瘍の誘発は如何なる群にも観察されなかったが、50ppm 群では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報告されている。10ppm 群では中等度に体重抑制がみられたのみで、本群が最大許容濃度と考えられたと報告されてい

る(56)。

さらに、シリアンハムスターに 0 (対照群) 170、340 および 510ppm の濃度で飲水に溶解した hydrazine sulfate を 2 年間投与した結果、肝細胞癌が 340ppm 群では 4/34 例 (12%) および 510ppm 群で 11/34 例 (32%) に観察されたが、170ppm 群では認められなかったと報告されている(55)。

3) 変異原性

(1) まとめ

PVP の変異原性に関する報告は、分子量の高低の相違の大きな重合体が各種存在することもあり、全体として細菌を用いた変異原性試験や培養細胞を用いた突然変異試験が数多く行われており、その変異原性の有無の判断は困難なものではない。ただ、必ずしも系統的かつ網羅的に行われてはいないことや、Unpublished Reports が多くその入手に努力したが結果としてそれらの大部分は入手に至らなかったため、EC や JECFA その他の記載に頼らざるを得ない部分も少なくなかったが、それらのデータはこれら公的機関において安全性の判断の根拠としたものであり、信頼に値する知見として採用したものである。

Ames test あるいは細菌をもちいた *in vitro* 試験に関する報告としては 5 報があり、そのうち公開された報告の一つ Zeiger et al (48) では、255 の化学物質について行った Ames tests の 1 つとして PVP がテストされており、その結果は用いたすべての菌株において陰性であった。また、NVP(N-vinylpyrrolidone)について Knaap et al (26) の報告は簡単な結果表を含む学会報告の抄録集であるが、その成績も明確に陰性であるし、また Simmon&Baden (27) の報告でも、S9 mix の適用、非適用のいずれにおいても陰性の結果を得ている。

その他、European Commission, Scientific Committee on Food, Final corrected (14)によると、いずれも unpublished report である Huntingdon Research Centre の HRC (1978c)、あるいは BASF (1978b) の両試験とも NVP(N-vinyl-2-pyrrolidone)は非変異原性であると記載されている(14)。

また、培養哺乳類細胞を用いた各種試験が行われているが、Kessler et al (46) はマウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK+/-) を用いて TK (thymidine kinase) の突然変異検出試験を行っている。試験は、PVP のほか PVP-I (Povidone-iodine), potassium iodide (KI), iodine (I₂) につき検査しているが、これらはすべて活性を示さなかった。彼らはまた、Balb/c 3T3 細胞を用いてトランスフォーメーション能を検索しているが、陰性の結果を得ており、生物学的に有意の変化は認めないと記載している。

同じく TK 試験を Litton Bionetics (1980a), Knaap et al, (1985) らも行っているが、トランスフォーメーション能は認められていない。その他、染色体異常の検出試験をヒトリンパ球を用いた検索 (BASF) (14), ラット肝細胞による不定期 DNA 合成試験

(Litton Bionetics, 1980b), 培養リンパ球を用いた姉妹染色体交換誘導試験 (Norpa & Tursi, 1984), 同じく Litton Bionetics (1980c) による Balb/c3T3 細胞を用いた細胞トランスフォーメーション試験、Knaap et al (26) によるショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) による伴性劣性致死突然変異試験 (sex-linked recessive lethal test), 同じく NMRI マウスを用いた小核試験 (BASF, 1993b) 等いずれも遺伝子変異能は見出せなかったことより、PVP (NVP) には遺伝子異常惹起能はないものと判断される (14)。

(2) 個別データ

PVP の変異原性に関しては、入手できた成績を主体に、そして直接データの入手ができなかったものについては記載のある関連報告書等から得られた情報について記載することとする。試験の多くは 1980 年台に実施されたものであるが、これらについて、試験の方法別に成績の概要をまとめて以下に記載することとする。

遺伝子突然変異試験

a) Ames test もしくは細菌を用いた *in vitro* 試験

Simmon & Baden (27) は、10 種の vinyl 化合物の変異原性の検索を Ames 法により行っており、その 1 つとして NVP が検索されている。検索に用いられた細菌はヒスチジン要求株である *S. typhimurium* TA1535, TA98 および TA100 の 3 株で、SD ラット肝より調製した S9 mix の存在、非存在下での検索が行われている。その結果はすべて陰性であった。

また、Zeiger et al (48) は供給先、純度等が明らかな 255 種の化学物質について B. Ames 博士から提供を受けた *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, および TA1537 and/ or TA97 (大部分は TA1537) を用いて S-9 mix の存在下および非存在下の両者についてすべての化学物質につきラットおよびハムスターを用いて試験を行っている。すべての物質について適当な投与範囲を決めるために予め毒性試験を TA100 を用いて実施している。PVP はこれら 255 の化学物質の一つとして TA100, 1535, 1537 および 98 を用いて実施されており、そのすべての試験結果が陰性と判断されている。

Knaap et al (26) も 7 つの vinyl 化合物について 4 種の変異原性試験を行った結果を学会報告しているが、その中で同じく TA98 および TA100 を用いた Ames assay を行った結果では、1 つの化合物に変異原性を認めているが、NVP については陰性の結果を得ている。

データが非公開のため直接成績を入手できず他の公的機関の報告書の記載からの引用としては以下のものがある。Opinion of the Scientific Committee on Food, EUROPEAN COMMISSION (SCF/CS/McAd/198) Final corrected, 6 May, 2002 (14) によると Hangtindon Research Center (1978) ならびに BASF (1978) による *in vitro* studies on bacterial systems における NVP の成績はすべて遺伝毒性は陰性であったと記載している (14)。

b) 培養哺乳類細胞による *in vitro* 試験

Kessler et al (46)はマウスリンパ腫細胞株 L5178Y(TK+/-)を用いた遺伝子突然変異試験を行っている。被験物質の毒性を7日間の生育試験により陰性対照と比較し検索した結果、PVPの変異頻度には有意の増加を認めず、またS9 mixを添加した試験でも有意な上昇を認めず、変異原性は陰性と判断されている。

なお、彼らは、併せてBalb/c 3T3細胞を用いてPVPのトランスフォーメーション試験を行っているが、この試験結果も陰性であった。ヒトリンパ球を用いた染色体異常検出試験についての非公開報告がBASF(1987)より行われているが、遺伝毒性は認められていない(14)。

染色体異常 *in vivo* 試験

染色体異常を検索した研究報告はごく限られており、しかも、そのほとんどは報告が公開されていない。

姉妹染色体交換(sister chromatid exchange)頻度試験については培養リンパ球を用いた試験の陰性結果についての単行本での報告(14)があるが、著書は入手できていない。また、小核(micronucleus)試験は、BASF(1993)よりNMRIマウスを用いた試験の報告があり結果は陰性であった。優生致死法(dominant lethal assay)による優生致死突然変異の検索は、PVP K-30(平均分子量40,000)を3,160mg/kg bwを雄マウスに1回腹腔内注射し受胎率、平均着床数、生存率等を算出し哺乳動物の試食細胞に対する影響を観察した結果全く影響を認めなかったと報告(BASF, 1977)している(10)。

この他に報告されている知見として上述のKnaap et al (26)は、ショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)を用いた伴性劣勢致死突然変異試験(sex-linked recessive lethal test)を実施している。試験の詳細についての記載はないがNVPは注射され、毒性が発現する濃度までの試験をおこなったが、突然変異能は陰性であったと記載している。

DNA 損傷試験

唯一非公開の報告としてSCF/CS/MsAd/198 Final corrected, 6 May 2002にLitton Bionetics(1980)によるラット肝細胞を用いた不定期DNA合成(unscheduled DNA synthesis)の検索成績の記載があるが、合成の発現は全く認められていない(14)。

4) 発がん性

(1) まとめ

1950年代にすでにHueper, W.C.によるPVPの発がん試験の報告が複数発表されているように、macromolecular agentsの生体影響としての関心とともに産業分野での利用が進んだこともあって、その毒性や発がん性研究の出発は早いものであった。しかし、当初の利用は食品類ではなかったため、毒性研究はHueperのように皮下への

埋植や静脈内注射あるいは吸入毒性に関するものが多く、発がん性に関するデータも大部分は吸入毒性研究関連のものである(28)(29)(30)。ここでは、食品添加物としての利用の可能性や妥当性を検討することが主眼であるので、そこで求められるデータは JECFA の " Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food " に述べられているように化学物質の発がん性の評価はヒトでの暴露経路を重視するとの立場から、自ら長期経口投与毒性ならびに発がん性試験の検索成績に基づいて評価を進めるのが妥当と判断される。この観点からすると、個別データの項に記載のとおり、PVP K-25 & K-30 を主体とする経口投与試験の成績では、JECFA をはじめとして PVP には全く発がん性を示唆する所見は認められないと結論している(10)。

総合的観点から非経口性投与試験のデータについて触れると、1950 年台の研究で、ラットに PVP を 200mg/day, 合計 200g を静脈注射した試験 (Danneberg) では、1 例の自然発生子宮がんを認めた以外に腫瘍の発生を見ていない(39)。

吸入毒性試験でも、発がん性を示唆する所見は認められていない。また、Lusky & Nelson は、30 匹のラットに PVP(6%) を 1 ml/week の投与量で皮下注射し、73 週後に注射部位の腫瘍形成を評価したところ 43% に発生を認め、線維肉腫を疑っているとの抄録を発表したが、同時に行った CMC 注射でも 43%、Tween 60 では 17% の発生を認めたとしている。しかし、その後の正式な論文発表がなく、肉芽腫を肉腫と誤って判断したのではないかという疑念が寄せられているという(39)。

以上のように PVP の発がん性については大きく問題になる所見は認められていない。

(2) 個別データ

PVP について

PVP の発がん性については 1950 年代から報告を見ることができるが、その殆どは unpublished data であったり投与経路が非経口であったりして、必ずしも利用できる報告が十分とはいえない。1957 年以降、Hueper の複数の報告があり分子量の異なる PVP について動物を変えて多くの実験を行っているが、皮下あるいは腹腔内投与でこの報告書に直接貢献する知見ではない(28)(29)(30)。

一方、同時期に BASF からは、2 年間の長期経口投与実験の報告(1958)があるが、BASF からの報告のすべてが unpublished report であるため、Burnette, L.W. の Review(20) (1962) あるいは JECFA の報告, WHO Food Additive Series No. 15 (10) の記載に依存せざるを得ない。Burnette によると、PVP K-30 および K-90 を 2 年間ラットに経口投与した試験の成績 (General Aniline & Film Corp.) では、発がん性を示す知見は全く得られなかったと記載している。また、イヌを用いた 3 つの経口投与試験の成績の記載がある。3 つの異なる機関において 2 つは 1 年間、1 つは 2 年間、PVP K-30 を経口投与したもので、2 年間の試験成績についてやや詳しく記載されている。実験群は 4 群で、1 群雌雄各 2 匹、第 1 群(対照群)には 10% Solka Floc(cellulose)飼料を、第 2 群、

2%PVP K-30&8% Solka Flocc, 第3群には5 %PVP K-30&5%Solka Flocc, 第4群、10%PVP K-30 飼料を与えている。2年間の試験終了時、すべての動物が健在で主要臓器につき組織学的に検索しているが、発がん性を示す所見は認められていない。また、1年間の試験を行った2つの試験結果も陰性であった。結論として Burnette は PVP 経口投与試験の成績は完全にその安全性を証拠立てるものであったと記載している。

また、上述 JECFA の記述は、BASF(1958)と Burnette を簡単に引用しているほか、新たに PVP K-25 を 50 000 & 100 000 ppm の濃度で SD ラットに2年間投与し試験の成績を記載している。毒性所見を全く認めなかった他、腫瘍の発生は対照群と実験群を通じてこの系のラットが長期試験において通常認められる良性並びに悪性腫瘍の発生率の範囲内にあったと記載している。これら試験を通じて JECFA では PVP の経口投与による、発がん性は全く認められないとしている(10)。

PVP に夾雑するヒドラジンの変異原性ならびに発がん性について

PVP を食品添加物として考える上でもう一つ検討を要する問題としてヒドラジンの存在がある。すでに純度試験の項に記載があるように、PVP にはヒドラジンの 1mg/kg 以下の夾雑が許容されている。しかし、ヒドラジンは、発がん性に疑念があり IARC において Group 2B(possibly carcinogenic to humans)と位置づけられている。この評価は、ヒドラジンの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、最終評価として Group 2B と評価されたものである(IARC Monographs Vol. 71)(45)。

ヒドラジンのヒトに対する安全性を評価するうえから the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation & the World Health Organisation の共同企画として International Programme on Chemical Safety(IPCS)において精細な検討が行われた。その詳細は Environmental Health Criteria 68 に記載されている(51)。その詳細についてはここに記載しないが、変異原性については、哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験において若干の陰性結果が報告されているが、大部分の報告においてミクロゾームの存在、非存在の両者において陽性の結果が得られており、変異原性は陽性と判断している。

また、発がん性についても、食品添加物の評価に係る経口曝露実験において、Syrian golden hamster を用いた実験において腫瘍発生が陰性の結果を得ていることを除けば、さまざまな系統を用いたマウス発癌試験において肺腺腫あるいは肺がん、肝腫瘍、肝がんの発生が増加したことが報告され、ラットにおいても肺腫瘍ならびに肺がんの発生が増加したとの報告が記載されており、実験動物に対してヒドラジンは発がん性を有すると判断している。

さて、ここで論ずべき課題は、単にヒドラジン自体の発がん性の有無の問題ではなく、PVP が食品としてではなく一部の食品に添加物として用いられた際にその中に 1mg/kg 以下のヒドラジンが不純物として含まれることになるが、その場合にそれがヒ

トの発癌に影響を及ぼす可能性があるか否かの評価である。食品添加物は食品製造過程において必要とされる特定の効能を持つ物質として添加されるものであり、その添加濃度と添加食品群の実際の摂取量から、個人が摂取する可能性のある量を算出し、それに安全係数を乗じた上で最終的な影響評価が行われる。しかし、発がん性の有無を判断するための動物実験で用いられたヒドラジンの投与量は、体重 1kg あたり 2mg ないし 14.6mg の大量で、最低 9 ヶ月もしくはそれ以上の長期にわたり与えられた場合にヒドラジン無投与対照群と比較して肺や肝臓における腫瘍の発生が増加したというものである。ラットに PVP として 100g/Kg 体重を生涯にわたり経口投与した場合に発がん性が認められなかったという実験結果、また PVP のヒトにおける吸収が極めて低いというデータを考慮すると、実際に添加物として用いた場合にヒトで予測される摂取量は、限られた食品に上述 ADI 以下の量で用いられる PVP1kg の中に含まれる 1mg 以下の不純物としてのヒドラジンの量は、到底発がん性に結びつく量とは考え難い。

JECFA の最終的評価においても(4)(5)、ヒドラジンのこのような低レベル暴露による発癌作用は、PVP 自体の発がん性を否定する大量の実験結果より考えても問題とはならないとしているが、同様の見地に立つものと考えられる。ただ、発がん性に関して IARC が Group 2B と評価していることから、当面、ADI 0 - 5.0mg / kgBW を設定する旨記載している(4)。

JECFA や IARC におけるこのような評価とは別に、Steinhoff,D., Mohr,U.らはヒドラジンの発癌作用に対し彼らが行った発がん実験をもとに疑義を呈している(54)(56)。彼らはヒドラジンの発がん性を認めた研究の殆どは明らかに中毒量を長期間投与した後に認められたもので、このような厳しい条件で行った実験によるその発がん性はごく弱いものであると指摘し、彼らが現在のガイドラインに従って行った Wistar ラットに 0, 2, 10 および 50mg/l の濃度で全例が自然死するまで飲水として投与した実験、また、マウスに同じく 0, 2, 10 および 50mg/l (ppm)の濃度で 2 年間飲水投与した実験において、ラットでは最高濃度群で肝に弱い発がん性(11.5%に良性肝腫瘍)を認めたが、マウスでは毒性量である最高濃度投与群でも全く発がん性は認められなかったと述べ、この物質の変異原性や発がん性はヒドラジンの毒性と密接に関連しており、ヒドラジンは生涯にわたり中毒量を投与した場合に非直接性の弱い発がん性を有する物質とみなすべきであると結論している。このような考え方の妥当性はともかくとして生体に毒性作用が現れるような高濃度投与の場合にのみ発がん性が認められるヒドラジンは、微量の非毒性量摂取では発がんに結びつかないことを示した研究として評価できる。

PVP に残存する N - ビニル - 2 - ピロリドンの変異原性ならびに発がん性について

PVP は N-ビニル-2-ピロリドン (NVP) の重合物で、モノマーとしての NVP が微量残存しており、PVP を摂取することにより NVP に暴露する可能性があることから、

JECFA では成分規格の純度試験の項に NVP1%以下、日本薬局方では 0.001%以下としている。

NVP の発がん性に関してはガイドラインに準じた経口での試験は実施されていないが、雌雄のラットに 0、5、10 あるいは 20ppm で 24 ヶ月間（6 時間/日、5 日/週）吸入暴露した試験が実施されており、上気道では鼻腔に腺腫が雌雄とも用量に相関して、腺癌が雄で 10ppm 以上の群および雌では 20ppm 群で観察され、また、喉頭に扁平上皮癌が雌雄とも 20ppm 群で僅かに観察されたと報告されている。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を指摘している。また、この実験で肝臓に肝細胞癌が 0、5、10 および 20ppm 群において雄で 1.4、10.0、8.3 および 28.3%、雌では 1.4、5.0、10.0 および 43.3%観察されたと報告されており、NVP 暴露群での発がんメカニズムに関しては NVP の肝毒性による肝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ことを指摘している（43）(59)。

NVP の遺伝毒性に関してはサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験に関する報告が 3 報あり、S9mix の適用あるいは非適用のいずれにおいても陰性と報告されている。

培養細胞を用いた試験では、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験およびマウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験で S9mix の適用あるいは非適用のいずれにおいても陰性であり、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験も陰性と報告されている。しかし、不十分な試験報告であるが、ヒトリンパ球で姉妹染色文体交換頻度の僅かな増加が認められたとされている。

In vivo 試験では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験およびマウスを用いた小核試験ともに陰性と報告されており（34）(43）総合的に NVP には遺伝子異常惹起能はないものと判断される。

上記のように NVP の吸入により腫瘍は誘発されるが、遺伝毒性試験は陰性であり、IARC は 1999 年に NVP のヒトに対する発がん性を評価して Group 3（人に対する発がん性については分類できない）とし（35）SCF は 2001 年に NVP のリスク評価結果に対する意見をまとめ、PVP を食品添加物として使用した場合、NVP の摂取に関して懸念する必要はないと結論している（34）。

5）生殖発生毒性試験

ポリビニルピロリドン（PVP）の生殖発生毒性に関し調査したが、繁殖性に関する試験成績を確認することはできなかった。しかし、発生毒性に関してはいくつかの報告がみられたので概要を記載する。また、PVP の JECFA での規格によれば極微量にモノマーとしてビニルピロリドン（1%以下）やヒドラジン（1mg/kg 以下）が混在する

と記載されている(3)ことから、これらの物質に関しても調査したので概要を記載する。なお、ビニルピロリドンにおいても繁殖性に関する試験成績を確認することはできなかったが、発生毒性に関しては食品添加物を通常摂取する経路とは異なる吸入暴露による試験成績が報告されていた。

(1) ポリビニルピロリドン (PVP) に関して

1 群 25 匹の雌性 SD 系ラットに平均分子量 25,000 の PVP (ポビドン K-25) を 10% の濃度で混合した飼料あるいは対照群として基礎飼料を妊娠 0 日から 20 日間自由に摂取させ、妊娠 20 日に全ての母動物を帝王切開し、同腹児の胎児の 3 分の 2 に関しては骨の奇形、変異および発育遅延を観察するとともに残りの 3 分の 1 の胎児に関しては臓器の奇形、変異、発育遅延に関して検査した結果、母動物では軽度な体重増加量の減少や軽度な軟便が観察されたが、被験物質の投与に起因した明らかな毒性影響は認められず、胎児でも検査した総ての項目において被験物質投与に起因したと考えられる明らかな影響は認められなかったと報告されている(10)(39)(40)。

また、1 群 30 匹の雌性 SD 系ラットに平均分子量が 360,000 の PVP (ポビドン K-90) を 10% の濃度で混合した飼料を母動物に妊娠 0 日から 20 日間自由に摂取させる試験が実施されており、ポビドン K-25 同様被験物質投与に起因した明らかな影響は認められなかったと報告されている(10)(39)(40)。

1 群 11~12 匹のウサギに平均分子量 10,000 の PVP (ポビドン K-12) を生理食塩水に溶解し 0、50、250 および 1,250mg/kg の用量で妊娠 6 日~18 日まで 1 日 1 回、食品添加物を摂取する経路とは異なる静脈内に投与し、妊娠 28 日に全ての動物を帝王切開した結果、母動物において 50 および 250mg/kg 群では被験物質投与の影響は認められなかったが、1,250mg/kg 群では摂餌量の軽度な減少、また、12 匹中 8 匹で 2 回目の投与後のみにほぼ 3 分間振顫、呼吸促迫や痙攣が認められたと報告されている。しかし、妊娠率は各群とも 91~100% の範囲内であり、被験物質投与による影響は認められず、着床数や吸収胚数においても影響は認められなかったと報告されている。さらに、胎児体重や胎児の大きさ、胎盤重量や成長遅延等においても被験物質投与の影響は認められなかったと報告されている(39)。

一方、9 日齢のウサギの卵黄に平均分子量 11,500 の PVP を注入し、発生毒性を検討した試験では、被験物質投与に起因した吸収胚や奇形の発生頻度は、生理食塩水を投与した対照群と同程度であり、被験物質投与に起因した影響は認められなかったと報告されている(10)(39)(47)。

なお、反復投与毒性試験において雄雌とも生殖器系に異常は観察されていない(10)(39)(47)ことから、繁殖性に有害な影響を与える可能性は極めて低いと推察される。

(2) ビニルピロリドンに関して

1 群 25 匹の雌性 Wistar 系ラットにビニルピロリドンに 0、1、5 あるいは 20ppm の濃度で妊娠 6 日から 19 日まで 1 日 6 時間暴露した後、妊娠 20 日に全ての母動物を帝王切開し、同腹子の胎児の半数に関しては骨格検査を実施するとともに残りの半数の胎児に関しては臓器、組織の奇形について検査した結果、母動物では被験物質暴露による死亡は認められなかったが、5ppm および 20ppm 群において被験物質暴露に起因した体重増加抑制が認められたと報告されている。しかし、胎児では被験物質暴露による肉眼的異常は観察されず、妊娠子宮重量、着床痕あるいは着床前胚損失率や着床後胚損失率、吸収胚数およ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報告されている。一方、被験物質暴露による影響と考えられる胎児体重の減少（対照群と比べて 9%）が 20ppm 群で観察されたと報告されており、以上の成績より母動物での無毒性量は 1ppm 群で胎児に対する無毒性量は 5ppm 群と報告されている (34)(43)。

なお、反復投与毒性試験において、雌雄とも生殖器系に異常は観察されていない (25)(39)(47)ことから、繁殖性に有害な影響を与える可能性は極めて低いと推察される。

(3) ヒドラジンに関して

ヒドラジンの繁殖性に関して詳細は明らかではないが、雌雄各群 10 匹のラットに 0.002、0.018 あるいは 0.82ppm の濃度で 6 ヶ月間飲水投与した試験が実施されており、最高用量とした 0.82ppm 群では対照群に比べ生存胎児数が少なく、着床前ならびに着床後胚死亡ばかりでなく吸収胚も多く観察されているが、0.002ppm 群では影響は認められなかったと報告されている。なお、各濃度の被験物質を投与した動物から得られた 293 の胎児において発生異状は記録されていないと報告されている。

一方、0.018 および 0.82ppm の濃度で 6 ヶ月間飲水投与された雄ラットでは精上皮の変性が観察されたと報告されている (51)。また、食品添加物を摂取する経路とは異なるが、ラットに 0.01、0.13 あるいは 0.85mg/m³ の濃度で一日 5 時間、週 5 日で 4 ヶ月間吸入暴露した試験が実施されており、0.13 あるいは 0.85mg/m³ 群において上記、飲水投与と同程度の胎児毒性が観察されたと報告されている。しかし、被験物質を暴露した動物から得られた 315 の胎児において発生異状は観察されず、本試験条件下では雄における精上皮の変性も観察されなかったと報告されている (51)。

ヒドラジンの発生毒性に関してガイドラインに適合した経口投与による試験は実施されていないが、ハムスターに 0 あるいは 170mg/kg の用量で妊娠 12 日に hydrazine hydrate を経口投与し、胎児の口蓋裂に注目した試験が実施されており、口蓋裂は観察されなかったが腸刷子緑酵素の発生に影響がみられたと報告されている (51)。

また、1 群 26 匹の Wistar 系ラットに hydrazine monohydrochloride を 0 あるいは 8mg/kg 体重の用量で妊娠 11 日～20 日まで皮下投与し、妊娠 21 日に生存母動物を検索した結果、生存胎児数は被験物質投与群で 63 / 172 匹、対照群では 142 / 179 匹であったが、同腹児当たりの着床数に差は認められなかったと報告されている。なお、胎

児は体重が減少し、蒼白となり、浮腫状を呈したが、奇形は観察されなかったと報告されている(51)。

さらに、1群6~27匹のF344ラットにhydrazine (free base)を0、2.5、5あるいは10mg/kgの用量で妊娠6日~15日まで1日1回腹腔内に投与した結果、母動物で体重増加量の減少や母動物当たりの吸収胚数の増加が用量に相関して観察され、統計学的に5および10mg/kg群では有意であったが、2.5mg/kg群では有意差は認められなかったと報告されている。なお、異常を伴った胎児や同腹児数の増加は何れの投与群においても認められなかったと報告されている(51)。

6) 一般薬理試験

(1) まとめ

Polyvinylpyrrolidone (PVP)の一般薬理作用について文献検索したが、経口投与による影響について適切な情報はみられなかった。一方、ラットに血漿容積が十分に増加する用量を腹腔内投与した試験では血漿中脂質濃度の有意な低下が認められ、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。血漿中脂質濃度の低下はPVPの血漿濃度に比例していた。この脂質低下作用はPVPの浸透圧が関係していると考察している(16)。

(2) 個別データ

本論文(16)の成果を要約すると、Osborne-Mendel系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高分子物質(デキストラン、PVP、ウシγグロブリン、ウシアルブミン)を腹腔内投与すると、血漿中脂質濃度の有意な低下が認められた。高分子物質を投与している期間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。高分子物質を正常ラットに同様の方法で投与しても、PVPを除いて、血漿中脂質濃度の有意な低下は認められなかった。一方、PVPでは総コレステロールとリン脂質の低下が見られたが、その減少程度はネフローゼラットにPVPを投与した時よりも少なかった。一般的に、血漿中脂質濃度の低下度合いは高分子物質の血漿濃度に比例していた。ラットにおけるネフローゼ状態の判定は、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。用いた高分子物質は何れもリポ蛋白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。脂質低下作用について考察し、用いた高分子物質の浸透圧が結果的に脂質濃度の低下と関係している可能性について述べている(16)。

7) ヒトについての知見

PVPは血漿増量剤Plasma expanderとして使用され、大量の静脈内投与により、脾、リンパ節、骨髓、腎、肝に蓄積される事が知られている。組織内蓄積の程度はPVPの

全用量 ,分子量により異なり、分子量が 29,800 の PVP の例では総用量が 70g/man までの投与では蓄積がなかったと報告されている。分子量が 12,600 の PVP を使用した別の報告では総用量が 500g/man の投与で蓄積が軽度に見られたのみとされている (38)。

PVP を添加した薬剤を長期間にわたって皮下注射した症例に投与部位の丘疹 , 組織内蓄積 Theaurismosis がみられたとの報告はあるが、全身への有害影響は記載されていない (10)。

PVP を含んだ毛髪噴霧剤 Hair spray を連日 2 - 3 年間使用した例に、炎症を示唆する肺 X-線像がみられ、噴霧剤の使用中止により消失したとの報告がある (38)。

PVP の経口投与に伴う健康影響の報告はみられない。

7．国際委員会などにおける安全性評価

1) FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価

JECFA は 1966 年の第 10 回会議において、ポリビニルピロリドン (PVP) に対し conditional ADI: 0 - 1mg/kg を設定したが、第 17 回会議 (1973 年) において、この物質が腸管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 ADI を撤回した (9)。その後、JECFA は 1980 年の第 24 回会議において、PVP については体内動態と細網内皮系への蓄積が評価されるまで ADI の設定を延期すると述べ (10)、1981 年の第 25 回会議でこれまでの研究データを審査して暫定 ADI 0 - 1mg/kg を復活させた (8)。

1983 年の第 27 回会議において JECFA は国際食品規格委員会食品添加物部会 (CCFA) の要請により、PVP についての毒性データを再調査し、長期毒性試験において明らかな有害影響をみられないことから暫定 ADI を 0 - 25mg/kg に変更すると共に、非げっ歯類を用いた飼料添加による反復投与毒性試験を実施し、細網内皮系細胞への貯留が有害影響を引き起こさないことの確認を提案した (6)。1985 年の第 29 回会議において、PVP を反復投与した犬を用いた免疫機能に関する研究が審査され、PVP が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した。この会議では PVP に極めて微量混在するヒドラジンの発がん性が問題になったが、PVP を 100g/kg 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発生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た。これらの結果から PVP の最終製品中に混入するヒドラジンについて、技術的最低濃度が決定されるまで、現状の暫定 ADI 0 - 25mg/kg を継続するとされた (5)。1986 年の第 30 回会議において現状での PVP 中の混入濃度が 1mg/kg 以下であるとの情報に基づき PVP に対し 0 - 50mg/kg の ADI が設定された (4)。なお、JECFA では N-ビニル-2-ピロリドンの濃度規格を 1% 以下としている (3)。

2) 米国 FDA における安全性評価

企業側が提案した PVP の最大残留量 (ワイン 60ppm 以下、酢 40ppm 以下、ビール 10ppm 以下) について毒性およ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 (11)。以上の観点から FDA は PVP が下記の条件に合致すれば食品添加物として安全に使用しうるとしている：触媒法により生産された純粋のポリビニルピロリドンの分子量が 4 万の高分子 (ビールに用いる場合は分子量 36 万) で不飽和度が単量体換算で最大 1% であること。

3) 欧州連合 (EU) における安全性評価

EU において PVP は栄養補助食品 (dietary supplement) や甘味料の被膜剤として必

要量 (quantum satis) を使用することが認められている (E - 1201) (15)。

PVP には N-ビニル-2-ピロリドン (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。食品科学委員会は欧州経済委員会 (EEC) より、NVP が 10mg/kg (10ppm) の濃度で残留している PVP のヒトに対する安全性の評価を要請された。食品科学委員会は NVP についての単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、体内動態試験、NVP の職業曝露の実態、PVP の食品における使用状況を調査し、次のような結論を下している：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。PVP を栄養補助食品 (dietary supplement) に使用する場合は安全性を保証するためには PVP 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 10mg/kg (10ppm) に改訂する必要がある (14)。

8．検討委員会における安全性評価と ADI の試算

検討委員会では経口投与による単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，発がん性試験，生殖毒性試験の成績，ならびに遺伝毒性試験および体内動態試験の知見を中心に PVP の毒性について検討した。その結果，PVP は高用量の静脈内注射では細網内皮系細胞への蓄積がみられるが、経口投与では 5% 添加飼料による反復投与においても生体に対する影響はみられないことが確認された。PVP が経口投与で動物に対して毒性を示さない理由は次のように考察されている：既存の体内動態試験成績では PVP の経口投与による吸収率についての知見は得られていないが、これまでのデータを総合すると PVP の消化管からの吸収率は極めて低く、僅かに取り込まれたとしても、血中濃度は腎の排泄機能を超えるレベルに達しないために、静脈内投与の場合のような組織内蓄積は起こらない(38)。

PVP の遺伝毒性については微生物による変異原性試験，培養細胞による染色体異常試験，マウスによる優性致死試験等が実施され、いずれも陰性と判断されている。発がん性については、現行ガイドラインの方法とは必ずしも一致しないが、2 種の製剤を用いて 5% および 10% 添加飼料による 2 年間のラット経口投与試験が実施され、被験物質による腫瘍発生はなかったとしている。これらの結果から、JECFA は PVP には発がん性はみられないと判断している。

以上の試験成績を総合して、PVP 自身については食品添加物としての使用条件により、ヒトに対して有害影響を惹起する可能性は極めて低いと判断される。一方 PVP に混入する 2 種の物質、ヒドラジンおよび N-ビニル-2-ピロリドンについては、長期投与により動物に腫瘍を誘発するとの知見があり、国際的には両混入物質の濃度に基づいて PVP の ADI が設定されている。JECFA では、ヒドラジンについて現状の PVP の混入濃度が 1ppm (1mg/kg) 以下であるとの知見に基づいて、1 日当り 50mg/kg/体重以下の PVP を一生涯摂取してもヒトに対する有害影響は無視しうる程度と判断し、PVP について 0 - 50mg/kg/day の ADI を設定している。N-ビニル-2-ピロリドンについて JECFA は混入濃度の基準を 1% 以下としているが、近年、EU は PVP を食品補助剤 (dietary supplement) として使用する場合には、N-ビニル-2-ピロリドンの濃度規格を 10ppm (10mg/kg) に改正すべきとしている。

以上の観点から、検討委員会は PVP 中の濃度がヒドラジンについて 1ppm (1mg/kg) 以下、N-ビニル-2-ピロリドンについて 10ppm (10mg/kg) 以下とする条件で PVP の ADI を 50mg/kg/day に設定することを提案する。

9．使用基準（案）

使用基準

カプセル、錠剤食品の製造用途に限る

（理由）

1) 米国およびE Uの使用基準で認めている用途、欧米での使用実態を参考に健康食品（サプリメント）の用途に限定した。

2) 有効性、及び食品等への使用の試験成績から錠剤、カプセル等の成形に用いる結合剤として優れた効果を示している。

3) 米国のC F Rで認めている清澄剤用途（加工助剤なのでE Uでは食品添加物ではない）並びに米国・E Uで認めている甘味料製剤の製造用途は、現在使用の実態がなく、我が国でもその可能性がないものと思われる。

○ 使用基準（案）に基づく推定摂取量（別紙）

使用基準（案）に基づく推定摂取量の試算

わが国においては、健康食品又はサプリメントの公的な定義はなく、また、摂取量及び生産量についての統計資料は見当らない。また、その他の民間機関における統計でも量的把握は難しい状況であり、このような状況下で PVP の推定摂取量を求めることは事実上困難と思われる。

以上を前提に推定摂取量を求めるとすれば、錠剤、カプセルとしてのサプリメントの一日の摂取状況を想定し、これにより推定摂取量を次のように試算した。

国民一人当たりの錠剤、カプセル等サプリメントの摂取量は不明であり、ここではサプリメント常用者を対象に摂取状況を想定した。

サプリメント常用者は一般的にみて、1 日 3 種類の錠剤またはカプセルを朝夕 2 回摂取すると仮定する。(1 種類 2 粒)

錠剤、カプセル一粒当たりの重量は下記参考数値*を用い、錠剤成形に添加する PVP の割合は約 4% とする。(本報告 4 . 1、(2) 食品への使用試験)

ここでサプリメントの素材の種類を問わず総ての錠剤、カプセルに PVP を結合剤として使用していると仮定して過大に見積もり、単純に換算すれば PVP の 1 日摂取量は次により推計される。

イ) 3 種類すべてをカプセル重量とした場合の PVP の 1 日摂取量

$$500\text{mg} \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04 = 240\text{mg/日}$$

この値は JECFA が定めた ADI : 50mg/kg に、日本人の平均体重 50kg として換算出した 1 日摂取許容量 2,500mg/人/日の約 9.6% に相当する。

ロ) また、仮に 3 種類すべてをチュアブル錠で摂取した場合の PVP の 1 日摂取量は

$$1,000\text{mg} \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04 = 480\text{mg/日}$$

となり、上記 1 日摂取許容量の約 19.2% に相当する。

* 参考 : 通常の錠剤 1 粒当たり約 250mg、チュアブル錠の場合は 1 粒当たり約 1,000mg、カプセル 1 粒当たり約 500mg (市販品調査及び聞き取り調査による)

参考文献

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
1	日本薬局方解説書編集委員会編	ポビドン (Povidone)	第十四改正日本薬局方解説書 D-1062-D-1068, 2001
2	Institute of Medicine of the National Academies	Polyvinylpyrrolidone	Food Chemical Codex Fifth Edition, 2004
3	Prepared at the 30th JECFA (1986), published in FNP37 (1986) and in FNO52 (1992)	Polyvinylpyrrolidone	http://www.grokfood.com/jecfa/additive_0323.htm
4	Thirtieth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants	WHO Technical Report Series 751, Geneva 1987
5	Twenty-ninth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants	WHO Technical Report Series 733, Geneva 1986
6	Twenty-seventh Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants	WHO Technical Report Series 696, Geneva 1983
7	Twenty-fourth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives	WHO Technical Report Series 653, Geneva 1980
8	Twenty-fifth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives	WHO Technical Report Series 669, Geneva 1981
9	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, Geneva 25 June - 4 July 1973
10	JECFA Roma, 24 March-2 April 1980	Toxicological Evaluation of Certain Food Additives	WHO Food Additive Series No.15
11	Food and Drug Administration, HHS	§ 173.55 Polyvinylpyrrolidone	21 CFR Ch. 1 (4-1-04 Edition)
12		Part 73 - Listing of Color Additives Exempt from Certification Subpart A - Foods	21 CFR Vol. 1 April 1, 2003
13	Food and Drug Administration, HHS	Subpart C- Coatings, Films and Related Substances : § 172.210 Coatings on Fresh Citrus Fruit.	21 CFR Ch. 1 (4-1-04 Edition)
14	EC 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 polyvinylpyrrolidone) when used as food additives	SCF/CS/MsAd/198 Final Corrected 6 May 2002
15	Office for Official Publications of the EC	European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners (Annex - : 抜粋)	Consleg: 1995L0002-17/07/2003, pp.1-7, 30-44
16	Allen,J.C., Baxter,J.H., Goodman,H.C.	Effects of Dextran, Polyvinylpyrrolidone and Gamma Globulin on the Hyperlipidemia of Experimental Nephrosis	J Clin Invest. 40 (3) pp.499-508, Mar. 1961
17	Loehry,C.A., Axon,A.T.R., Hilton,P.J., Hider,R.C., Creamer,B.	Permeability of the Small Intestine to Substances of Different Molecular Weight	Gut. 11, pp.466-470, 1970
18	Haranaka,R.	Intestinal Absorption of Polyvinylpyrrolidone	Nihon Univ. J. Med. 13, pp.129-146, 1971
19	Angervall,L., Berntsson,S.	Oral Toxicity of Polyvinylpyrrolidone Products of Low Average Molecular Weight	J. Inst. Brewing Vol.67, pp.335-336, 1961
20	Burnette,L.W.	A Review of the Physiological Properties of Polyvinylpyrrolidone	Proceedings of the Scientific Section of the Toilet Goods Association No.38 pp.1-4, 1962
21	Ravin,H.A., Seligman,A.M. Fine,J.	Polyvinyl Pyrrolidone as a Plasma Expander Studies on Its Excretion, Distribution and Metabolism	New Engl. J. Med., Vol.247, No.24, pp.921-929, Dec., 1952
22	Heinrich,H.C., Gabbe,E.E., Nass,W.P., Becker,K	Untersuchungen Zum Stoffwechselverhalten Von ¹³¹ J-Polyvinylpyrrolidone im Menschlichen Korper	Klin. Wschr. 44, pp.488-493, 1966
23	Pratten,M.K., Lloyd,J.	Effects of Temperature, Metabolic Inhibitors and Some Other Factors on Fluid Phase and Absorptive Pinocytosis by Rat Peritoneal Macrophages	Biochem. J. Vol.180, pp.567-571, 1979
24	Wessel,W., Schoog,M., Winkler,E.	Polyvinylpyrrolidone (PVP), its Diagnostic, Therapeutic and Technical Application and Consequences Thereof	Arzneim. Forsch. Drug Res. 21, pp.1468-1482, 1971
25	Klimisch,H.J., Deckardt,K., Gembardt,C., Hildebrand,B., Kuttler,K., Roe,F.J.C.	Subchronic Inhalation and Oral Toxicity of N-Vinylpyrrolidone-2. Studies in Rodents	Food and Chemical Toxicology 35, pp.1061-1074, 1997
26	Knaap,A.G.A., Voogd,C.E., Kramers,P.G.N.	Mutagenicity of Vinyl Compounds	Mutation Research 147, pp.303, 1985
27	Simmon,V.F., Baden,J.M.	Mutagenic Activity of Vinyl Compounds and Derived Epoxides	Mutation Research 78, pp.227-231, 1980

参考文献

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
28	Hueper,W.C.	Experimental Carcinogenic Studies in Macromolecular Chemicals. . Neoplastic Reactions in Rats and Mice After Parenteral Introduction of Polyvinyl Pyrrolidones	Cancer Vol.10, pp.8-18, 1957
29	Hueper,W.C.	Carcinogenic Studies on Water-Soluble and Insoluble Macromolecules	Arch. Path. Vol. 67, June, 1959 pp.589-617
30	Hueper,W.C.	Bioassay on Polyvinylpyrrolidones With Limited Molecular Weight Range	J. Nat. Cancer Inst., Vol.26, pp.229-237, 1961
31	内山貞夫, 近藤龍雄, 内山 充	ピール中の Polyvinylpyrrolidone の分析法	食衛誌, Vol.20, No.6, pp.462-466, Dec., 1979
32	FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	NTIS PB91-127266, Dec, 89
33	EC	Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union	http://europa.eu.int/comm/food/food/c_hemicalsafety/additives/flav15_en.pdf
34	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
35	IARC	N-Vinyl-2-Pyrrolidone and Polyvinyl Pyrrolidone	International Agency for Research on Cancer, Monographs Vol.71,Part pp.1181-1187,1999
36	Robinson,B.V., Sullivan,F.M., Borzelleca,J.F., Schwartz,S.L.	PVP A Critical Review of the Kinetics and Toxicology of Polyvinylpyrrolidone (Povidone) [1. Introduction]	ISBN 0-87371-288-9, pp.1-5, Lewis Publishers, INC. 1990
37	Robinson,B.V., Sullivan,F.M., Borzelleca,J.F., Schwartz,S.L.	PVP A Critical Review of the Kinetics and Toxicology of Polyvinylpyrrolidone (Povidone) [4. Absorption of PVP by Various Routes of Administration]	ISBN 0-87371-288-9, pp.29-54, Lewis Publishers, INC. 1990
38	Robinson,B.V., Sullivan,F.M., Borzelleca,J.F., Schwartz,S.L.	PVP A Critical Review of the Kinetics and Toxicology of Polyvinylpyrrolidone (Povidone) [7. Storage of PVP in Humans]	ISBN 0-87371-288-9, pp.85-103, Lewis Publishers, INC. 1990
39	Robinson,B.V., Sullivan,F.M., Borzelleca,J.F., Schwartz,S.L.	PVP A Critical Review of the Kinetics and Toxicology of Polyvinylpyrrolidone (Povidone) [9. Toxicological Studies on PVP]	ISBN 0-87371-288-9, pp.121-145, Lewis Publishers, INC. 1990
40	Robinson,B.V., Sullivan,F.M., Borzelleca,J.F., Schwartz,S.L.	PVP A Critical Review of the Kinetics and Toxicology of Polyvinylpyrrolidone (Povidone) [Appendix]	ISBN 0-87371-288-9, pp.180-202, Lewis Publishers, INC. 1990
41	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, May 2004
42	BASF武田ビタミン株式会社 ビタミン技術開発ラボ	ポリビニルピロリドンのビタミンサプリメントへの応用	IFIA Japan 2004 , 平成16年5月28日
43	UK	Risk Assessment of 1-Vinyl-2-Pyrrolidone Human Health Effects	Draft-May 2000. Prepared on behalf of the EU by Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, UK
44	紛体工学会・製剤と粒子設計部会編	粉体の圧縮成形技術	日刊工業新聞社 1998年6月30日発行
45	International Agency for Research on Cancer (IARC)	Hydrazine	IARC Monographs Vol.71, pp.991-1013, 1999
46	Kessler,F.K., Laskin,D.L., Borzalleca,J.F., Carchman,R.A.	Assessment of Somatogenotoxicity of Povidone-Iodine Using Two in Vitro Assays	Journal of Environmental Pathology and Toxicology 4-2,3 pp.327-335, 1980
47	Claussen,U., Breuer,H.W.	The Teratogenic Effects in Rabbits of Doxycycline, Dissolved in Polyvinylpyrrolidone, Injected into the Yolk Sac	Teratology 12, pp.297-302, 1975
48	Zeiger,E., Anderson,B., Haworth,S., Lawlor,T., Mortelmans,K., Speck,W.	Salmonella Mutagenicity Tests : . Results From the Testing of 255 Chemicals (抜粋)	Environmental Mutagenesis Vol. 9, Supplement 9, 1987
49	化学大辞典編集委員会編	ポリビニルピロリドン	化学大辞典 pp.769, 1993 共立出版
50		ポリビニルピロリドン	14705の化学商品 , pp.875, 2005 化学工業日報社
51	UNEP/ILO/WHO	Hydrazine	IPCS Environmental Health Criteria 68 (EHC68, 1987)
52		Stability Tests of Kollidon 30	BASF AG 1984
53	Dr. Fussnegger	Stability Tests of Kollidon 90F	BASF社内資料, 2003

参考文献

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
54	Steinhoff,D., Mohr,U.	The Question of Carcinogenic Effects of Hydrazine	Exp. Pathol. 33 pp.133-143, 1988
55	Bosan,W.S., Shank,R.C., MacEwen,J.D., Gaworski,C.L., Newberne,P.M.	Methylation of DNA Guanine during the Course of Induction of Liver Cancer in Hamsters by Hydrazine or Dimethylnitrosamine	Carcinogenesis Vol.8 No.3 pp.439-444, 1987
56	Steinhoff,D., Mohr,U., Schmidt,W.M.	On the Question of the Carcinogenic Action of Hydrazine - Evaluation on the Basis of New Experimental Results	Exp. Pathol. 39 pp.1-9, 1990
57	Food and Drug Administration, HHS	§ 182.1 Substances that are Generally Recognized as Safe	21CFR Ch.1 (4-1-04 Edition)
58	Tenth Report of the JECFA	Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation : Some Emulsifiers and Stabilizers and Certain Other Substances (抜粋)	WHO Technical Report Series 373, pp.20, 27, 1966
59	Klimisch,H.J., Deckardt,K., Gembardt,C., Hildebrand,B., Kuttler,K., Roe,F.J.C.	Long-term Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone-2 Vapours. Studies in Rats	Food and Chemical Toxicology 35, pp.1041-1060, 1997