

| | |
|-------------------------|---|
| 成分名 | ポビドン |
| 英名 | Povidone |
| CAS No. | 9003-39-8 |
| 収載公定書 | 日局 EP USP |
| A TOXNET DATABASE へのリンク | https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/9003-39-8 |

| | |
|-------------|--|
| K25 | 安定(化)剤、可溶(化)剤、基剤、矯味剤、結合剤、懸濁(化)剤、光沢剤、コーティング剤、糖衣剤、粘稠(化)剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、溶解補助剤 |
| 投与経路 | |
| 経口投与 | |
| 眼科用剤 | |
| K30 | |
| 投与経路 | |
| 経口投与 | |
| 一般外用剤 | |
| 経皮 | |
| 舌下適用 | |
| 眼科用剤 | |
| 耳鼻科用剤 | |
| 歯科外用及び口中用 | |
| 直腸腔尿道適用 | |
| K90 | |
| 投与経路 | |
| 経口投与 | |
| 一般外用剤 | |
| 眼科用剤 | |
| 歯科外用及び口中用 | |
| その他外用 | |
| 経皮 | |

JECFA の評価:

N-ビニル-2-ピロリドンの可溶性ホモポリマー、すなわちポビドン、に関するデータのみを評価した。ポビドンの経口投与による発ガン性は報告されていない。非経口的投与、主として静注や腹腔内による研究は、ある条件下で網内系 (RES) にポビドンの蓄積がややあるかもしれないことを

示唆している。長期間貯蔵の初期の予測は、循環中のポビドンの分子サイズに関連している。分子サイズが腎臓でのろ過される位のサイズであると貯蔵の可能性は少なくなる。このことは胃腸管からのポビドンの吸収に疑問がもたれる。ポビドンの胃腸管からの吸収の正確なレベルを決定するのは困難である。この困難さは、ポビドンのように親水性と親油性でもある化合物の吸収は、その分子サイズや分子量に依存するという事実、およびポビドンのようなポリマー製品は、異なる分子量の範囲から成るという事実に基づいている。胃腸管から吸収されたポビドンは、腎臓で除去されるサイズであり、RES 中に貯蔵される可能性は減少すると見られる。ポビドン経口投与後の吸収、分布および排泄研究のデータは、この仮説を試験する必要があることを示している。これらのデータは、放射能標識ポビドンを用いる研究で得ることができる。小腸から吸収され、尿細管でろ過される分子サイズに関する有用なデータの数学的解析は、探索すべき情報を提示してくれるであろう。RES 貯蔵現象は、すべての高分子量ポリマーに共通するであろうことから、ポビドンは、食品添加物として用いられている他のポリマーとも比較するという観点からも評価すべきであろう。ポビドンの経口投与に帰する報告されている唯一の生物学的作用は、軟便と下痢である。ラットにおける長期摂取試験において、RES 貯蔵の徴候だけでなく発がん性の証拠も示されなかった。評価：薬物動態および RES 蓄積に関する現存するデータあるいは新規データの再調査と評価までの間 ADI の確定は延期する。

1. 単回投与毒性

| 動物 | 経路 | 平均分子量 | LD50 (mg/kg) | 参考文献 |
|-------|----|---------------|--------------|---|
| ラット | 経口 | 10,000-30,000 | 40,000 | Scheffner, 1955 ¹⁾ 、BASF, 1958 |
| マウス | 経口 | | 40,000 | Scheffner, 1955 ¹⁾ 、BASF, 1958 |
| マウス | 腹腔 | 12,000-15,000 | | Angervall and Barntsson, 1961 ²⁾ |
| ラット | 経口 | 40,000 | 100,000 | Burnetle, 1962 ³⁾ ; Shelanski et al., 1953 ⁴⁾ |
| モルモット | 経口 | 40,000 | 100,000 | Burnetle, 1962 ³⁾ ; Shelanski et al., 1953 ⁴⁾ |

経口ポビドン(平均分子量 40,000)は、高用量で下痢を起こした。最低作用量は、ネコで 0.5g/kg で、イヌで 2g/kg であった。2頭のイヌに 5g/kg でポビドンを経口それぞれ 1.5 週および 2 週間与えたが、何の異常も認められなかった (Scheffner, 1955)¹⁾。

2. 反復投与毒性

- ① 4頭の雌雄純系ビーグル犬に、それぞれ 0、25,000、50,000、100,000ppm のポビドン(K-90)を、混餌食で 28 日間投与した。他の8頭の動物には混餌で 100,000ppm のセルロースを与え対照とした。本物質の投与に関連した毒性作用や異常な変化は何ら認められなかった。ただ 100,000ppm 群の雌で、脾臓重量が僅かに増加した(BASF, 1977)。
- ② ポビドン K-90 を Sprague-Dawley ラット群(10 ラット/性/群)に 25,000 と 50,000ppm の混餌食で 28 日以上与えた。本物質の投与に帰する毒性作用や病理組織学的な変化は何も認められな

かった(BASF, 1977)。

③ ポピドンは、ビーグル犬に迅速静脈投与による急性毒性を評価した。雌雄動物に0、1、3、または10g/kgのポピドンを投与し、引き続き28日間観察したが、どの用量でも死亡例はなかった(Hazeltan Laboratories, 1970)。投与直後動物は直ぐに震え、ないし痙攣のような動作、排便、唾液分泌、意気消沈および眼瞼下垂が見られた。トランスアミラーゼや血液学的数値に初期散発的な変化がみられたが、投与48時間以内にほぼ正常に回復し、その後の28日間の観察期間基本的に正常のままであった。各組織の組織病理学的検査が行われたが、全身的に病理学的変化は何もなかったと報告された。

④ 雌雄2頭ずつの四群を次のように分けた；10%セルロース(Solka Floc)食の対照；2%ポピドンK-30プラス8%セルロース食；5%ポピドンK-30プラス5%セルロース食；10%ポピドン食。投与期間は2年間であった。この処置の終了時には特に悪影響は何もなかったと報告された。甲状腺、副甲状腺、心臓、肺、肋骨および骨髄、皮膚、胃、小腸、大腸、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、リンパ節、膀胱、子宮または前立腺、副腎、睪臓、睪丸または卵巣の組織病理学的検査を実施した。高用量群のリンパ節に腫脹したRES細胞が認められた。中、低用量群およびセルロース対照群にもこの形跡は見られたが、その一致性や程度は弱いものであった。他の組織病理学的な知見は何も認められなかった(Burnette, 1962)³⁾

⑤ 32頭のイヌを用いて1年間摂取させた類似した他の2つの実験でも、特に不利な作用は認められなかった。すべての動物の腸、脾臓および肝臓は、ポピドンの影響を受けなかった。しかし、ポピドンは、対照群をはじめすべての動物の腸間膜リンパ節に証明された(Burnette, 1962)³⁾。

⑥ ラット、ネコ、イヌで実施したいくつかの短期試験で、毒性作用は何も認められなかった(Sheffner, 1955¹⁾；Wolven and Levensten, 1957⁵⁾；Shelanski, 1958⁶⁾。

⑦ 慢性研究ウイスター系ラット各群に、0、1および10%のポピドン(mw38,000)含有食を2年間摂取させた。被験化合物に帰するような毒性作用または全身の組織学的な変化は何も認められなかった(BASF, 1958; Burnette, 1962)

⑧ 他の2年間摂取試験において、ポピドン(K-25)を50,000または100,000ppmの濃度で餌に添加した。性別で均等に分けた各100匹のラット(Sprague-Dawley)群を本試験に用いた。食事摂取量、体重、検査したパラメーター(尿、GPT, HB, 赤血球、HT, 白血球、各種血算、尿の状態)、顕微鏡的臓器所見および絶対的および相対的臓器重量(心臓、肝臓、腎臓)は、2つの対照群との差異は認められなかった。平均寿命は、試験動物と対照群で差異はなかった。すべての対照群および試験群での良性および悪性腫瘍の出現は、このラット系統での長期研究する際に通常認められる正常な範囲内であった。臓器の組織学的試験は、摂取試験に関連する変化は何もなかった。ポピドンK-25またはその分解物は、十二結腸または腸粘膜にも腸間膜リンパ節にも蓄積されなかった(BASF, 1976)。

3. 遺伝毒性

① ポピドン K-30 一回腹腔内適用後雄マウスの胚細胞で突然変異作用を調べた(優性致死試験)。3160mgのポピドン K-30(アクアデストに溶解)を動物に単回注射した。Kg 体重あたりの容量

は、10mlであった。試験期間中にどの動物にも毒性症状は認められなかった。ポピドンK-30の投与は、妊娠率、移植の和、生存胎仔のパーセントまたは突然変異の数に何の作用も見られなかった(BASF)。

② マウス細胞(lymphoma L5178Y, TK+/-BUDR および Balb/3T3)を用いた in vitro の突然変異および形質変換試験において、メディウム中にPVP 0.5%、1.0%、5.0%および10%の濃度で処理したとき、無処理細胞と比較して特に突然変異または形質変換作用を示さなかった。(Carchman, 1979)⁷⁾。

4. 癌原性

① Hueper(1957,1959,1961) 8-10)は、種々の分子量のポピドンを含む3種の研究を報告した、第1の研究では、Heuper(1957)は、20,000、22,000、50,000 および 300,000 の平均分子量を有する4種を用いた。1つのシリーズで、4種のポピドンを、C57BL 黒マウス群および Bethesda 黒ラット群の頸部皮下に粉末の形で埋め込んだ。2つ目のシリーズでは、同上の4種のポピドンを、同上の2種の腹腔内に埋め込んだ。別のシリーズでは、ラット群に7%溶液、2.5mlを静注で週一回、8週間投与した。実験したすべての動物は、試験中に死亡後または24ヶ月後にと殺した時に剖検した。Heuper は、リンホザルコーマ(lymphosarcoma)、網内細胞ザルコーマ(reticululum cell sarcoma) およびクッパー細胞ザルコーマ(Kupffer cell sarcoma)と記載した。本議論の目的で、すべてをRES 非上皮性悪性腫瘍として考慮する。結果は次の通りであった。

| 種 | 経路 | ポピドン(平均 MW) | RES 非上皮性悪性腫瘍 | 上皮性悪性腫瘍 |
|-----|--------|-------------|--------------|---------|
| マウス | 皮下(粉末) | 20,000 | 0/50 | 0/50 |
| | | 22,000 | 3/50 | 0/50 |
| | | 50,000 | 0/50 | 0/50 |
| | | 300,000 | 1/50 | 0/50 |
| | 腹腔 | 20,000 | 0/50 | 0/50 |
| | | 22,000 | 1/50 | 0/50 |
| | | 50,000 | 3/50 | 0/50 |
| | | 300,000 | 0/50 | 0/50 |
| ラット | 皮下(粉末) | 20,000 | 7/50 | 0/50 |
| | | 22,000 | 0/50 | 1/50 |
| | | 50,000 | 9/50 | 0/50 |
| | | 300,000 | 7/50 | 1/50 |
| | 腹腔 | 20,000 | 7/50 | 4/50 |
| | | 22,000 | 2/50 | 1/50 |
| | | 50,000 | 5/50 | 0/50 |
| | | 300,000 | 12/50 | 1/50 |

| | | | | |
|--|-----|---------|------|------|
| | 静脈内 | 20,000 | 2/50 | 1/50 |
| | | 22,000 | 0/50 | 1/50 |
| | | 50,000 | 6/50 | 1/50 |
| | | 300,000 | 2/50 | 1/50 |

② マウス対照群の非上皮性悪性腫瘍の発生率は 0.4%であった。試験した未処置対照群の 1/23 のラットに RES 非上皮性悪性腫瘍が認められた。他のラット対照群は、種々の金属粉末またはデキストラン暴露したが、有効なデータはなかった。同様な試験は、Heuper(1959)によって行われたが、その中で RES 非上皮性悪性腫瘍は、未処置ラットで 11/200 であった。本研究で、以前使用した同一分子量内のポビドン追加試料が実験された。データは、デキストランを含む他のポリマーと同様にポビドンの非経口投与に関連した RES 非上皮性悪性腫瘍の発生が示唆された。研究は再度制限された程度内で調整された。どの群にも操作対照群はなかった。3 番目の実験で、Heuper(1961)は、分子サイズを研究基準として強調した。彼はポビドン K-17(分子量 2,000-38,000、主に 5,000 と 15,000 間で平均 MW 10,000)およびポビドン K-25(主に分子量 15,000 と 30,000 の間、平均 MW 1 を用いた。(K-17 および K-25 の平均分子量は、その形でそれ以前に報告された値よりもやや低かった。彼はまた、比較目的で、ラットに平均 MW50,000 の 2 種のポビドンを使用した。1 種は GAF で、もう 1 種は BASF で製造された。被験物質は、約 6-10 週間にわたって分割量でラット腹腔内に投与された。最大生存は、ラット群で 24 ヶ月、ウサギ群で 28 ヶ月であった。(その時試験は、生存動物をと殺して終了した)。結果は次の通りであった。

| 種 | ポビドンタイプ | 総投与量 | RES 非上皮性 悪性腫瘍 | 上皮性悪性腫瘍 |
|-----|--------------|--------|------------------|---------|
| ラット | K-17 | 2g | 3/35 | 2/35 |
| | K-25 | 2g | 1/35 | 2/35 |
| | 50,000(GAF) | 9g | 2/20 | 0/20 |
| | 50,000(BASF) | 9g | 0/30 | 0/30 |
| | 対照 | | 2/30 | 3/30 |
| ウサギ | K-17 | 62. 2g | 0/6 | 0/6 |
| | K-25 | 62. 2g | 0/6 | 0/2 |
| | 対照 | | 0/2 | 0/2 |

Heuperは、ウサギが糸球体で高分子をろ過できるので、ガンが少なかったのかも知れないと結論した。

5. 生殖発生毒性

① ポビドン K-25(平均分子量 40,000 以下)は、ラットで胎仔毒性を試験した。動物には、10%ポビドン K-25 混餌食で投与した。被験物質含有食は、交配後 0-20 日に任意に与えた。すべての胎仔は、外見上の骨格奇形変化、および同腹当たりの胎仔の 2/3 の知能発達の遅延などを調べた。本試験では、組織の奇形、変化発達の遅延も調べた。被験物質を投与した妊娠ラットに臨床的に

認められる毒性症状は何もなかった。ただ僅かにゆるい排便が認められた。試験したすべての他の母獣群に K-25 投与に帰すべき変化特に妊娠障害など何も認められなかった(BASF、1977)

② 類似の試験がポビドン K-90 で行われた。動物に 10%ポビドン含有食を与えた結果は、ポビドン K-25 で認められた結果と質的にも量的にも同様であった。特別な催奇形性試験で、ポビドン(平均分子量 11,500)を9日目のウサギ胎芽の卵黄嚢に注入(500mg/胎芽)したが、生理食塩水を注入した対照と比較して吸収や機能不全の数の増加はなかった(Claussen and Brauer,1975) ¹¹⁾

6. 局所刺激性

7. その他の毒性

8. ヒトにおける知見

① 尿崩症の女性にポリビニルピロリドン・バソプレッシンを毎日6年間皮下注射したところ、丘疹状の皮膚病になった。ポリビニルピロリドンが生検試料中に検出された(La Chapelle, 1966) ¹²⁾。

② 現在までに、皮下注射した男性に認められている慢性毒性作用は、200-1,000gの非経口量を 3-12 年間以上投与されたとき(La Chapelle, 1966) ¹²⁾。

8-3 一人の女性にポリビニルピロリドン含有薬を(Depot-Impletol)の注射をしたところ、胸部および上腹部に大きな異物体の肉芽ができた(Gille and Brandan, 1975) ¹³⁾。

引用文献

- 1) Scheffner, D., Tolerance and side-effect of various Kollidones administered by mouth and their behavior in the gastrointestinal tract (translation from German), Doctor' thesis, University of Heidelberg, 1955
- 2) Angervall, I and Berntsson, S., Oral toxicity of polyvinylpyrrolidone products at low average molecular weight, J. Inst. Brewing, 67, 335-336 (1961)
- 3) Burnette, L.W., A review of the physiological properties of PVP. Proceedings of the Scientific Section of the Toilet Goods Association, 38, 1-4 (1960)
- 4) Shelanski, H.A., PVP K-30 14C single dose excretion study. Unpublished report from the Industrial Toxicology Laboratories. Submitted to the World Health Organization by BASF, (1953)
- 5) Traenckner, K., Experimental studies on peristone storage in mitochondrial of renal tubuli. J. Ges. Exp. Med., 123, 101-103 (1954)
- 6) Shelanski, M.V., One year feeding study in dogs with plasdone, Unpublished report from the Industrial Toxicology Laboratories. Submitted to the World Health Organization by BASF, (1958)
- 7) Caechman, R.A., In vitro evaluation of PVP and PVP-1 for mutagenicity and cell transformation capabilities. Unpublished report from the Medical College of

Virginia, Richmond, VA. Submitted to the World Health Organization by GAF Corporation. Wayne, New Jersey, United States of America, 1979.

- 8) Heuber, M.C., Experimental carcinogenic studies on water-soluble chemicals. I. Neoplastic reactions in rats and mice after parenteral introduction of polyvinylpyrrolidone, *Cancer*, 10, 8-18 (1957)
- 9) Heuber, M.C., Carcinogenic studies on water-soluble and insoluble macromolecules. *Arch. Path.*, 67, 589-617 (1959)
- 10) Heuber, M.C., Bioassay on polyvinylpyrrolidone with limited molecular weight range. *J. Nat. Cancer Inst.*, 26, 228-237
- 11) Claussen, D. and Breuer, H.W., The teratogenic effects in rabbits of doxycycline, dissolved in polyvinylpyrrolidone, injected into the yolk sac. *Teratology*, 12, 297-301 (1975)
- 12) La Chapelle, J.M., Thesaurismose cutanee par polyvinylpyrrolidone. *Dermatologica (Basel)*, 132, 476-489 (1966)
- 13) Gille, J. and Brabaud, H., *Geburtsh. U. Frauenheilk.*, 35, 799-801 (1975)