



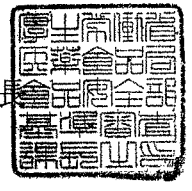
食安基発 0528 第 1 号

平成 24 年 5 月 28 日

内閣府

食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長



食品健康影響評価に係る補足資料の提出について

平成 18 年 10 月 17 日付け府食第 814 号及び平成 18 年 12 月 5 日付け府食第 968 号により提出依頼のありましたポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料につきまして、別紙のとおり提出いたします。



ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料

厚生労働省

平成24年5月

## 目次

### ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料

○平成18年10月17日付け府食第814号の補足資料の提出依頼について	
I 補足資料要求1について	1
II 補足資料要求2について	1
○平成18年12月5日付け府食第968号の補足資料の提出依頼について	
I 補足資料要求1について	2
II 補足資料要求2について	3
III 補足資料要求3について	9
IV 補足資料要求4について	16
V 補足資料要求5について	16
VI 補足資料要求6について	17
[別添1] 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について (府食第814号, 平成18年10月17日)	
[別添2] 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について (府食第968号, 平成18年12月5日)	
[別添3] 補足文献一覧表	

## ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料

平成18年10月17日付け府食第814号（別添1）及び平成18年12月5日付け府食第968号（別添2）により依頼のあった標記については、以下のとおりである。

○平成18年10月17日付け府食第814号の補足資料の提出依頼について

### I 補足資料要求1について

#### 【補足資料要求1】

日本薬局方ポリビニルピロリドンについて、記載された当時、どのような評価がなされたのかご教示いただきたい。また、ヒドラジン1 mg/kg以下との規格が定められているが、その設定に至る経緯や評価の内容についてもご教示いただきたい。

#### 【回答】

ポリビニルピロリドン（以下「PVP」という。）は1991年第十二改正日本薬局方において記載され（補足文献1）、1995年第十二改正第二追補の際に名称をポビドンに改められ（補足文献2）、純度試験にヒドラジンの項目が追加された。これらは、日米欧による薬局方の国際調和により、PVP（ポビドン（Povidone））の規格の設定と調和が図られ、1mg/kg以下としたことによるものである（補足文献2）。

なお、米国薬局方（The United States Pharmacopeia :USP、以下「USP」という。）第21版（1990年）ではポビドン（Povidone）の規格についてヒドラジンの限度が1mg/kg以下の規格が設定されているが（補足文献4）、詳細な経緯は不明である。

### II 補足資料要求2について

#### 【補足資料要求2】

JECFAにおけるポリビニルピロリドンの評価において、ヒドラジン1 mg/kg以下と規格が定められているが、その設定に至る経緯や評価の内容についてご教示いただきたい。

#### 【回答】

JECFA第29回（1985年）会議（補足文献9）及び第30回会議（1986年）（補足文献10）において以下のような検討が行われている。

#### （1）第29回会議（1985年）について

微量に混在するヒドラジンの発がん性が問題になったが、PVPを用いた多くの動物試験結果からPVPと発がん性との因果関係が薄く、特に1%PVP添加飼料をラットに2年間（生涯にわたって）摂取させた試験において発がん性が見られなかったとの情報もある（補足文献8、

9)。しかし、JECFAではヒドラジンによる発がん影響の可能性の懸念があるため、PVP最終製品では達成し得る最低量のヒドラジンの管理濃度の報告があるまで、暫定ADI：25mg/kgを維持するとしている(補足文献9)。

○ 第30回会議(1986年)について

現状のPVP最終製品のヒドラジンの濃度が1mg/kg以下であるとの報告を受け、この濃度レベルでは有意なリスクを示す可能性はないと判断し、これまでの暫定ADI：0～25mg/kg(体重)をADI：0～50mg/kg(体重)に変更している(補足文献10)。

以上のことから、ヒドラジンが微量混在するPVP製品を高濃度に添加した飼料による長期毒性試験において発がん性が認められず、またPVP最終製品のヒドラジンの製造管理濃度が1mg/kg以下であることから両者を総合的に評価し、ヒドラジンの規制値を1mg/kg以下と定めたものと考えられる。

なお、JECFAはこの第30回会議(1986年)における議論に基づいてPVP成分規格の改訂を行っている(補足文献6)。

○平成18年12月5日付け府食第968号の補足資料の提出依頼について

I 補足資料要求1について

日本薬局方に規定されるPVPについて、残存モノマーであるN-ビニル-2-ピロリドン(NVP)の規格が0.001%以下と定められているが、その設定に至る経緯や評価内容について確認すること。

また、JECFAでポリビニルピロリドンについて評価された際に、NVPの規格が1%以下とされたが、これに至る経緯や評価の内容についても確認すること。

【回答】

残存モノマーであるN-ビニル-2-ピロリドン(以下「NVP」という。)は、1995年第十二改正第二追補の際に、純度試験の規格の見直しと日米欧による薬局方の国際調和が図られ、0.001%以下と規定された。

ただし、PVPは合成の最終工程においてNVPを過酸化水素触媒の存在下で重合して製造するため、未重合のモノマーであるNVPが微量に残存することは当然考えられ、PVPの規格にNVPの残留限度が定められたものと思われる。

米国においては、1985年のUSP(補足文献3)、1990年のUSP(補足文献4)ではNVPの残留量は0.2%とされていたが、その後の製造技術の改良によってNVPの残留量が0.001%以下に改訂されている。

なお、2007年のUSP(補足文献5)及び欧州薬局方(European Pharmacopoeia: EP)第5版2005年(補足文献7)においても日本薬局方と同様にNVPが0.001%以下に定められていること

からこの残存限度までの精製が可能となり、国際的調和が図られたものと思われる。

JECFAにおけるPVPの成分規格の設定は1986年であり、NVP1%以下に設定した経緯等は公表資料から確認することは出来なかった。

当時のPVPの成分規格についてはヒドラジンの発がん性に注目しており、その他の不純物としてのNVPについては発がん性等の有害影響が認められていなかったために、当時のGMPの範囲内において可能なレベルとして1%以下と設定されたものと思われる。

なお、EUのSCF2002年報告では、PVP中のNVPについて評価を行い、不安を生じないためにもNVPを10mg/kg (0.001%) の残存値に変更することを提案している(補足文献11)。

## II 補足資料要求2について

### 【補足資料要求2】

提出された資料からNVPの発がんメカニズムを考察することは困難であることから、これに関連する資料を収集し、考察すること。

### 【回答】

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動物試験は実施されていないが、雄雌のラットに吸入暴露した試験において、呼吸器系と肝臓に腫瘍が誘発されたと報告されている。

以下、NVPをラットに吸入暴露及び経口投与した場合の呼吸器系、肝臓、その他の臓器への影響を調査した。併せてEUにおける変異原性試験結果の評価報告、国際機関における評価結果等を踏まえてPVPに残存するNVPの安全性について考察した。

#### 1. 呼吸器系

##### (1) NVPの吸入毒性

ラットにNVPを吸入暴露した時の呼吸器系に対する毒性影響に関しては、ラットに120ppmまでの濃度で暴露し、経時的に観察した試験成績が報告されており、NVPの暴露により投与1週より嗅上皮の萎縮が観察され、3ヶ月では鼻腔に炎症、嗅上皮の萎縮並びに呼吸上皮や嗅上皮の基底細胞の増殖が認められ、12ヶ月においては鼻腔粘膜下腺の過形成さらには腺腫が観察されたと報告されている。

①雄雌各群20匹のF344ラットに0(対照群)、5、15及び45ppmの濃度で1、3及び7週間暴露した試験において、45ppm群では雄雌とも1週目より嗅上皮の萎縮が広範にわたり観察されるとともに、15ppm群では嗅上皮の軽度な萎縮が雌で1週目に限局的に観察され、3週及び7週では雄雌ともに観察されている(補足文献13)。

②雄雌各群10匹のSDラットにNVPを0(対照群)、1、5、15、45及び120ppmの濃度で

3ヶ月間暴露した試験では、120ppm群において投与第1週に眼と鼻に刺激による影響がみられ、呼吸速拍、チアノーゼ、無気力、血尿を呈し、雄雌20匹中16匹が死亡している（補足文献13）。45ppm以下の群では死亡は認められなかったが、5ppm以上の群では鼻腔に炎症や嗅上皮の萎縮が観察されるとともに、呼吸上皮や嗅上皮の基底細胞の増殖が認められている（補足文献13）。

③雄雌各群10匹のSDラットにNVPを0（対照群）、5、10、20ppmの濃度で3ヶ月及び12ヶ月間暴露した試験では、5ppm以上の群で鼻腔の炎症、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮や嗅上皮の基底細胞の増殖が3ヶ月から観察され、また、5ppm以上の群で粘膜下腺の過形成が12ヶ月で観察され、さらに、12ヶ月では5ppm群の雄で1匹、20ppm群の雄雌でそれぞれ1匹に腺腫が観察されている（補足文献12）。

## （2）NVPの経口毒性

一方、ラットにNVPを3ヶ月間75ppmの濃度で飲水投与した試験や100mg/kg体重で週に5日間経口投与した試験では呼吸器系には何ら病変は観察されていない（補足文献13）。

## （3）結果

2年間の吸入暴露により鼻腔及び喉頭に腫瘍が誘発されている（補足文献12）が、*in vitro*並びに*in vivo*による変異原性は陰性であり（補足文献14）、3ヶ月間の経口投与においては呼吸器系に何ら影響を認めていない（補足文献13）。NVPはウサギを用いたドレーズ法により眼に対して刺激性を有することが報告（補足文献14）されており、NVPを120ppmの濃度でラットに暴露することにより眼と鼻に刺激性を有することも指摘されている（補足文献14）。また、5ppm以上の濃度のNVPを暴露することにより、鼻腔粘膜に萎縮、炎症、過形成等が誘発されており、NVP暴露において観察された腫瘍は、呼吸器系に対して刺激性を有するNVPの長期暴露により誘発された慢性炎症に伴い、再生と障害が繰り返し起る結果として、増加した細胞増殖状態が持続した結果による非遺伝毒性メカニズムによることが指摘されている（補足文献12）。すなわちNVPの呼吸器系に対する発がんメカニズムとしては、NVPの吸入暴露により鼻腔上皮や粘膜の細胞が障害を受け、その組織再生の過程における修復ミス等が最終的に腫瘍発生につながったものと推察される。

## 2. 肝臓

### （1）NVPの吸入暴露

NVPを吸入暴露した時の肝臓に対する毒性影響に関しては、ラットに120ppmまでの濃度で暴露し、経時的に観察した試験成績が報告されており、NVPの暴露により1週より肝細胞の単細胞壊死が観察されるとともに、肝細胞障害の指標となる血清アスパギン

酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ (ALP) 及びコレステロールが高値を示し、また、暴露期間中 15 及び 45ppm 群で肝ホモジネートの $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GT) 活性あるいは肝臓のグルタチオン (GSH) 含量が有意に増加していた (補足文献 13)。一方、NVP の暴露を 3 ヶ月間で中止し、その後無処置で 21 ヶ月間飼育した試験が実施されているが、暴露を中止した後も $\gamma$ -GT は増加し、一部の動物で腫瘍が観察されていた (補足文献 12)。

- ①雄雌の F344 ラットに 0 (対照群)、5、15 及び 45ppm の濃度で 1、3 及び 7 週間暴露した試験において、1 及び 3 週に剖検した動物の組織学的検査では、45ppm 群で小葉中心性に単細胞壊死や中等度に脂肪浸潤が観察されていた。7 週では 45ppm 群で小葉中心性に肝細胞は肥大し、しばしば肝細胞の壊死も観察され、また、小葉内にはグリコーゲンが蓄積した細胞からなる細胞巣が観察された。小葉中心性の肝細胞壊死は 15ppm 群においてもしばしば認められた。血液生化学的検査では実験期間を通して 45ppm 群で血清アスパギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ (ALP) 及びコレステロールが高値を示し、また、コレステロールは 7 週において 15ppm 群でも高値を示し、1、3 及び 7 週とも 15 及び 45ppm 群で肝ホモジネートの $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GT) 活性及び肝臓におけるグルタチオン (GSH) 含量が有意に増加していた (補足文献 13)。
- ②SD ラットに NVP を 0 (対照群)、1、5、15、45 及び 120ppm の濃度で 3 ヶ月間吸入暴露した試験においては、120ppm 群では 20 匹中 16 匹が呼吸速拍、チアノーゼ、無気力、血尿を呈し死亡したと報告されている (補足文献 13)。試験終了時の剖検における臓器重量では 15 及び 45ppm 群で肝重量は有意に増加し、組織学的検査では肝細胞の肥大が 45ppm 群でみられ、肝細胞の変異巣が 15 及び 45ppm 群で観察された (補足文献 13)。
- ③発がん性試験のサテライト群として、雄雌の SD 系ラットに NVP を 0 (対照群)、5、10 及び 20ppm の濃度で 3 及び 12 ヶ月間暴露した試験では、肝臓重量の増加が 3 ヶ月では雄の 10 及び 20ppm 群と雌の 20ppm 群で、12 ヶ月では雄で 5、10 及び 20ppm 群、雌では 20ppm 群で認められた。血液生化学的検査では、3 ヶ月で血漿たん白の有意な減少が雄の 5 及び 20ppm 群並びに雌の投与群、アルブミンの有意な減少が雌の投与群、グロブリンの有意な減少が雄の投与群及び雌の 5 ないし 20ppm 群、ALT の有意な減少が雌の投与群で認められ、肝ホモジネートを用いての検査では $\gamma$ -GT 活性の有意な増加が雌の 20ppm 群、GSH 含量の有意な増加が雄の 10 及び 20ppm 群並びに雌の 20ppm 群で認められ、12 ヶ月後の検査では ALT の有意な減少が雌の 10 及び 20ppm 群、 $\gamma$ -GT 活性の有意な増加が雌の 20ppm 群並びに GSH の有意な増加が雄の 5 及び 20ppm 群並び



に雌の 20ppm 群で認められた。組織学的検査では、肝細胞の変異巣が 3 ヶ月では雄の投与群及び雌の 10 及び 20ppm 群、12 ヶ月では雄雌とも全ての投与群で観察されるとともに、12 ヶ月で雄雌とも 20ppm 群で海綿状変性が観察された（補足文献 12）。

- ④雌性の SD ラットに NVP を 0（対照群）及び 45ppm の濃度で 3 ヶ月間暴露後無処置で 21 ヶ月間飼育した試験では、血清中の  $\gamma$ -GT は試験開始 7 週、14 週、12 ヶ月及び 24 ヶ月共に対照群に比べ増加は認められていないが、肝臓のホモジネートにおいては検査した 4 ポイントともに有意に増加し、また、肝臓中の GSH 含量も試験開始 14 週以降有意な増加が認められる。12 ヶ月以降の動物を対象とした組織学的検査では対照群も含め様々な病変が観察されるが、被験物質投与群では肝細胞の肥大が 15 匹中 6 匹で見られ、肥大が認められた動物のうち 4 匹に肝細胞の良性腫瘍（2 匹）及び悪性腫瘍（2 匹）が観察された（補足文献 12）。

## （2）NVP の経口毒性

NVP を経口投与した試験では、Wistar ラットに 0（対照群）、5、12、30 及び 75ppm の濃度で 3 ヶ月間飲水投与したところ臓器重量及び組織学的検査において変化は認められなかったが、血液生化学的検査では総たん白の減少が 75ppm 群で認められたと報告されている。また、Wistar ラットに 0（対照群）、40、60 及び 100mg/kg の用量で 3 ヶ月間（5 日/週）経口投与した試験では肝重量の増加が雄で 60mg/kg 以上及び雌で 40mg/kg 以上の群で、また、肝臓に変異細胞巣が 100mg/kg 群において雌で 4/5 及び雄で 1/5 に観察されたと報告されており、肝ホモジネートではガンマ グルタミールトランスフェラーゼ（ $\gamma$ -GT）の有意な増加が雌の 40ppm 以上の群で、雄では増加傾向が認められた（補足文献 13）。

## 3. 変異原性

NVP の変異原性については EU より評価資料が報告されており、種々の in vitro 変異原性試験、in vivo 変異原性試験結果が報告されている（補足文献 14）。

### （1）細菌を用いる試験

NVP（純度の記載なし）についての *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 を用いた復帰変異試験では、プレート法を用いてラット肝由来の S9 mix 存在下及び非存在下で、3.1~10,000  $\mu$ g/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。さらに、TA98 を用いて S9 に epoxide hydrolase と glutathion の抑制剤をそれぞれ添加して試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている。

NVP（純度 98 %以上）についての *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 及び TA1535 を用いた復帰変異試験では、プレート法を用いてラット肝由来の S9 mix 存在下及び非

存在下で、52、104、520、1,043 mg の各用量を入れたデシケーターの中にプレートを入れて7時間処理した後に40～50時間培養して試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。

NVPについての*Salmonella typhimurium* TA98及びTA100を用いた復帰変異試験では、密閉システムのS9 mix存在下及び非存在下で、抗菌作用のみられる用量まで試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られているが、詳細な試験条件は記載されていない。NVPについての*Klebsiella pneumoniae*を用いた試験では、密閉システムのフラクチュエーション法で抗菌作用のみられる用量まで試験が行われており、陰性の結果が得られているが、概要のみが記載されている。

## (2) ほ乳類培養細胞を用いる試験

NVP (純度 99.7 %) についてのヒト培養末梢血リンパ球 (血液提供者数の記載なし) による染色体異常試験は、用量当たり2つの培養器を用い、ラット肝由来のS9 mix存在下では300、600、900  $\mu\text{g/ml}$  の用量で2時間処理後22時間に、S9 mix非存在下では20、40、60  $\mu\text{g/ml}$  の用量で24時間連続処理後に、それぞれ標本作製をして試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。

NVP (純度の記載なし) についてのマウスリンフォーマ (L5178Y) 細胞を用いた遺伝子 (tk) 突然変異試験では、ラット肝由来のS9 mix存在下及び非存在下で0.32～10  $\mu\text{l/ml}$  の用量範囲で4時間処理をして試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。なお、S9 mix存在下及び非存在下で共に7.5  $\mu\text{l/ml}$  では極めて強い細胞毒性がみられ、5.0  $\mu\text{l/ml}$  では強い又は中程度の細胞毒性がみられている。

NVP についてのマウスリンフォーマ (L5178Y) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、hprt と tk の2つの遺伝子座位についてS9 mix存在下及び非存在下の密閉システムで抗菌作用のみられる用量まで試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られているが、詳細な試験条件は記載されていない。

NVP (純度の記載なし) についてのラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験では、用量当たり3つの培養器を用いて0.3～20  $\mu\text{l/ml}$  の用量範囲で1時間処理後3時間標識をして試験が行われ、陰性の結果が得られている。なお、9.09  $\mu\text{l/ml}$  の2時間後及び24時間後の細胞数計測による細胞生存率はそれぞれ25 %及び6.2 %であった。

NVP についての姉妹染色分体交換 (SCE) 試験が、1つはヒト末梢血の全血培養法で、1つはヒト末梢血より分離したリンパ球を培養して行われている。いずれもSCEの頻度が幾分上昇していると記載されているが、試験法の詳細や実際の測定値は記載されていない。EUの報告書 (補足文献14) では、他の変異原性試験の結果が全て陰性であることから、詳細が不明な試験でのSCEの僅かな上昇の意義はないものと判断されている。

### (3) ショウジョウバエを用いる試験

NVP についてのショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験では、毒性用量まで注入で投与して試験が行われ、陰性の結果が得られているが、詳細な試験条件は記載されていない。

### (4) 実験動物を用いる試験

NVP (純度 99.8%) についてのマウス骨髄小核試験では、一群当たり雄 5 匹、雌 5 匹の NMRI マウスを用い、150、300、600 mg/kg の用量で単回経口投与後 24 時間に標本作製し、600 mg/kg の用量ではさらに投与後 16 時間と 24 時間にも標本作製して試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている。多染性赤血球と正染性赤血球の比率には変化はみられなかったが、いずれの処理群においても不整呼吸、立毛、うずくまりなどの明らかな毒性兆候がみられており、高用量群の動物はいずれも瀕死に近い状態であった。

NVP についてのラットを用いた DNA 結合試験では、3 匹の雄ラットに放射線同位元素で標識した NVP を腹腔内投与して試験が行われ、NVP 及びその代謝物が肝臓の DNA、RNA 及び蛋白と結合するという証拠は得られていない (補足文献 3)。

### (5) 結果

NVP については EU より評価資料が報告されており種々の *in vitro* 変異原性試験において一貫して陰性の結果が得られている。また、信頼のおける *in vivo* 変異原性試験においても陰性の結果が得られていることから、NVP には変異原性がないものと結論することができる (補足文献 14)。

## 4. 国際機関における評価

### (1) IARC の評価

IARC は 1999 年に NVP のヒトに対する発がんリスクを評価して Group 3 (人に対する発がん性については分類できない) としている (補足文献 15)。

### (2) EU SCF の評価

SCF は 2002 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 (補足文献 11)。

## 5. 考察

NVP の長期吸入暴露によりラットに肝細胞腫瘍が誘発され、また、雌性のラットに NVP を 3 ヶ月間暴露後、無処置で 21 ヶ月間飼育した試験においても 12 ヶ月以降に剖検した動物で 26.6% に肝細胞腫瘍が観察されている (補足文献 12) ことから、肝細胞腫瘍は不可逆性と推察される。しかし、*in vitro* 及び *in vivo* による変異原性は認められず (補足文献 14)、

特に肝臓を指標とした不定期 DNA 合成試験は陰性であり、ラットに <sup>14</sup>C 標識 NVP を腹腔内に投与した試験においても NVP 及びその代謝産物は肝細胞の DNA、RNA あるいはたん白とも結合していないことから（補足文献 14）、NVP が遺伝毒性物質とは考えがたい。発がんメカニズムに関しては、ラットに NVP を 1、3 及び 7 週間投与した試験において、肝細胞の壊死が観察され、肝障害の指標となるトランスアミナーゼ等の上昇も認められていることから、初期の肝細胞障害に伴う肝細胞再生の持続した刺激による可能性あるいはレセプターを介したメカニズムが指摘されている（補足文献 12）。なお、NVP を暴露したラットにおいて認められた  $\gamma$ -GT 活性の増加は、ラットやマウスの肝発がんとの関係が指摘されている。しかし、 $\gamma$ -GT 活性の増加は肝発がん物質に暴露したマーカーとはなり得るが、 $\gamma$ -GT 活性は発がん過程に不可欠な物質ではないと考察している（補足文献 12）。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（補足文献 15）、また、SCF は 2002 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おり（補足文献 11）、これらの報告から見て NVP が PVP の残存モノマーとして規格の範囲内で残存している限りにおいて、発がんの可能性は極めて少ないと考えられる。

### Ⅲ 補足資料要求 3 について

#### 【補足資料要求 3】

ヒトにおいて PVP を摂取することにより、アナフィラキシーが発症している例が見られる。このため、PVP 摂取によるアナフィラキシー発症に関する文献について検索を行い、結果について考察すること。

また、当該事象に関して、海外ではどのような評価がなされているか確認すること。

#### 【回答】

##### 1. 文献検索

PVP 摂取によるアナフィラキシー発症に関する論文・資料を以下 2 種類のデータベースを用いて検索し、ヒットした文献について内容を調査した。

(1) Pub Med (米国 National Library of Medicine の医学分野国際論文データベースである Medline のオンライン公開データベース)

検索日：平成 19 年 7 月 11 日、12 月 4 日、平成 24 年 5 月 10 日

検索条件：キーワード：Polyvinylpyrrolidone, Anaphylaxis

期間：無制限

平成 19 年 7 月 11 日、12 月 4 日の検索結果：

24 論文がヒットした。そのうち PVP 配合剤の経口摂取後発症の症例報告が 3 報あり

(Ronnau, 1990、鎮痛消炎剤；Pedrosa, 2005、駆虫薬；Bergendorff, 2007、鎮痛消炎剤)、いずれの症例でも、原因解明試験でPVPが原因物質と判明した。

ほかにPovidon-iodine剤の外用使用後発症の症例報告6報、その他の経口以外の投与での発症を報告したものが2報あった(検索資料1)。これら論文の英文要約と経口摂取後発症の3報の原著を取り寄せ参考文献としたほか、Pub MedのAbstractsからアナフィラキシー症例報告の要点を以下にまとめた。なお、検索にあたり、Polyvinylpyrrolidoneの代わりにPovidoneで検索しても同じ結果であった。

それら論文の要点を以下にまとめ、英文要約と経口摂取後発症の3報の原著を参考文献に添付した。

#### (1) 経口摂取による発症の報告

- ①Ronnau A C\*, Wurferink M, Gleichmann E, Unver E, Ruzika T, Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in an analgesic preparation. Br J Dermatol (2000 Nov) 143(5): 1055-1058

\*Dept Dermatol., Heinrich-Heine-Univ., Duesseldorf, Germany

32歳男性の症例。当該男性は過敏症の病歴はないが、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(アレルギー様反応を誘発することが知られている)摂取後アナフィラキシー発症歴あり。インフルエンザ様症状治療のため、鎮痛薬アセトアミノフェン(別名パラセタモール)配合錠剤(Doregrippin、PVPを含む)を摂取して10分後、全身蕁麻疹、血管浮腫、低血圧、頻脈、半意識状態になったが、抗ヒスタミン剤とステロイドの静注により回復した。皮膚スクラッチ試験で、アセトアミノフェン自身及び他の製剤成分は陰性であったが、PVPは陽性であった。患者の血清にPVP特異的IgEが検出されると共に、リンパ球幼若化試験も陽性であったことから、原因物質はPVPであり、これがI型アレルギーを誘発したものと結論された(補足文献16)。

- ②Pedrosa C\*, Costa H, Oliveira G, Romariz J, Praca. Anaphylaxis to povidone in a child. Pediatr Allergy Immunol: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. (2005) 16: 361-362

\* Pediatric Allergy Unit, Gaila Hospital, Gaila, Portugal

9歳男児の症例。6ヶ月の間に2回アナフィラキシーで救急処置室に運ばれた。最初はフルベルマル(フルベンダゾール、駆虫薬)を経口投与して5分後に発症。2回目はベタジン(ポビドンヨード溶液)を皮膚に適用して、10分後に発症。好酸球増加症及び総IgEの上昇とプリック試験の陽性を観察して、アレルギー反応を確認した。特に、プリック試験における反応が強かった。ポビドンによるアナフィラキシーと考察した(補足文献17)。(食

品安全委員会配布資料 2 - 2 の再掲)

③Bergendorff O\*, Hansson C Urticaria and anaphylaxis to povidone in a paracetamol preparation. *J Eur Acad Dermatol.* (2007 Apr 2) 21(4): 573-574

\* Dept. Dermatol., Lund University, Lund, Sweden

9 歳男児の症例。病歴、花粉症（鼻炎・結膜炎）。パラセタモール製剤（別名アセトアミノフェン、鎮痛消炎剤）を経口摂取して 30 分後、全身性蕁麻疹、鼻炎・結膜炎、呼吸困難となり病院に運ばれた。エピネフリンの注射、ベータメタゾンの経口投与によって軽快した。当該男児はそれまで、頭髪用化粧品（ヘアーコンディショナー）によるかゆみ、紅斑反応を、また、ペニシリン製剤及びフッ素入り歯磨きにも（アレルギー）反応を経験していた。しかし、これまで数回使用した座薬のパラセタモール製剤に反応したことはなかった。反応を呈した製剤に共通の成分であった PVP について、プリック試験を当該患者で行った結果、PVP (K25, K30, 0.001%) は陽性であり、ポビドンによるアナフィラキシーと結論された（補足文献 18）。

#### （2）非経口摂取による発症の報告

④ Nakao M\*, Nakatani K, Suyama H, Maekawa T, Nakagawa M., Hanaki C, Kawaguchi R, A case of life-threatening anaphylactoid reaction caused by povidone-iodine. *Masui.* (1997 Jan) 46(1): 105-109

\*Division of Anesthesia and Critical Care, Hiroshima Prefectural Hospital, Japan

選択的冠状動脈バイパス移植外科手術のため麻酔誘導中、ポビドン-ヨードによって命を落としかねないアナフィラキシーが起きた。同患者はヨードによる心搏動停止の病歴があった。H1、H2 リセプターブロック剤及びメチルプレドニゾン投与により手術前血管造影では造影剤及びポビドン-ヨードによる害は抑えられていた。術中、術後、心臓血液排出量を連続的にモニターし、心機能停止を防ぐことが出来た（検索資料 1 Pub Med）。

⑤ Gonzalo Garijo MA\*, Duran Quintana JA Bobadilla Gonzalez P, Maiquez Asuero P., Anaphylactoc shock following povidone. *Ann Pharmacother.* (1996 Jan) 30(1): 37-40

\*University Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain

アレルギー性鼻炎の病歴を持つ 37 歳男性の症例。右膝に塩酸メピバカインと酢酸パラメタゾンを関節内投与したところ、20 分後、蕁麻疹、呼吸困難、喘鳴、鼻漏、発声障害の症状を呈した。二ヶ月後、in vitro で誘発試験を実施したところ、酢酸パラメタゾンの賦形剤として用いられていたポビドンに陽性反応が出た（補足文献 19）。（食品安全委員会配布

資料 2 - 2 の再掲)

⑥ Adachi A\*, Fukunaga A, Hayashi K, Kunisada M, Horikawa T., Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone after vaginal application of povidone-iodine. Contact Dermatitis. (2003 Mar) 48(3): 133-136

\*Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital, Kakogawa, Japan

髪の手入れで接触性蕁麻疹の病歴を持つ 59 歳女性の症例。陰消毒のためポビドン-ヨード液を使用した後アナフィラキシーを発症した。プリック試験の結果、PVP が原因物質であった。PVP の刺激により抹消血好塩基球から著量のヒスタミン放出が認められた。PVP 共重合物を含むシャンプー、パーマ液も陽性反応を示した。美容院でのこれら製品の使用が PVP 感作性を増幅したと考えられた (検索資料 1、Pub Med)。

平成 24 年 5 月 10 日の検索結果 :

平成 24 年 5 月 10 日に Pub Med で検索したところ、非経口摂取による発症について、新たに以下の論文が報告されていた。

- ⑦ Bacelar Marques ID. et al. Anaphylactic reaction induced by a polysulfone/polyvinylpyrrolidone membrane in the 10th session of hemodialysis with the same dialyzer. Hemodial Int. 15(3), 399-403. (2011) (補足文献 24)
- ⑧ Wykoff CC. et al. Allergy to povidone-iodine and cephalosporins: the clinical dilemma in ophthalmic use. Am J Ophthalmol. 151(1), 4-6. (2011) (補足文献 25)
- ⑨ Rahimi S. et al. Late-onset allergic reaction to povidone-iodine resulting in vulvar edema and urinary retention. Obstet Gynecol. 116 Suppl 2:562-4. (2010) (補足文献 26)
- ⑩ Velázquez D. et al. Allergic contact dermatitis to povidone-iodine. Contact Dermatitis. 60(6):348-9. (2009) (補足文献 27)
- ⑪ Palobart C. et al. Anaphylactic shock to iodinated povidone. Ann Fr Anesth Reanim. 28(2):168-70. (2009) (補足文献 28)
- ⑫ Yoshida K. et al. Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in povidone-iodine for impetigo contagiosum in a boy with atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol. 146(2):169-73. (2008) (補足文献 29)
- ⑬ Sowa J. et al. Generalized dermatitis with eosinophilia resulting from allergic

contact dermatitis due to povidone iodine. Contact Dermatitis. 54(3):174-6. (2006) (補足文献 30)

2) JAPICDOC+JMEDP ((独) 科学技術振興財団が提供している、日本語の医学関係・有用性・安全性文献・資料のデータベース)

検索日：平成 19 年 12 月 13 日、平成 24 年 5 月 10 日

検索条件：キーワード：Povidone, Anaphylaxis

期間：無制限

平成 19 年 12 月 13 日の検索結果：

7 論文・資料がヒットした。その内、PVP 配合剤の経口摂取後アナフィラキシー発症の報告が 1 報 (山本ら, 2006, 低カルシウム血症予防薬) あった (補足文献 20)。ただし、当該原因物質解明のための試験は実施されていない。ほか、povidon-iodine 剤の外用に使用した後の発症を報告したものが 3 報、その他経口以外の投与での発症を報告したものが 1 報であった (検索資料 2)。

① 山本吉章、舟木弘、堀部千治、竹川茂\*、アルファカルシドール剤の切り替えによりアナフィラキシーを呈した一例 日本病院薬剤師会誌 (2006 9) 42(9): 1235-1237

\*国立病院機構東名古屋病院薬剤科

62 歳女性の症例。病歴、甲状腺がん (1996 年全摘出手術)。甲状腺機能維持のための薬剤 (レボチロキシン)、副甲状腺機能低下に伴う低カルシウム血症の予防目的でアルファカルシドールカプセルを服用していたが、同カプセルが採用中止になったため、ワンアルファ錠に切り替えとなり、9 月 26 日朝食後、同錠を初めて服用したところ、20 分後より発赤を伴う全身性のかゆみ・皮疹、ふるえ、冷感、呼吸困難を訴え、救急外来を受診。来院時軽度の息苦しさ、悪寒の訴えあり。顔面の紅潮、四肢体軀に発赤を伴う皮疹が認められた。ヒドロコルチゾン、ネオファーゲンを静脈注射、酸素を鼻腔から吸入。内服薬は一旦中止し、ホモクロシクリジンの内服を始めた。翌日にはかゆみ、発赤は改善した。29 日、ワンアルファ錠以外の内服を再開したが症状はなかった。皮膚科医によりワンアルファ錠による I 型アレルギーと診断された。これまでの臨床報告から、添加剤の PVP が原因物質と疑われる (補足文献 20)。

平成 24 年 5 月 10 日の検索結果：

新たに以下の論文が報告されていた。

(1) 経口摂取による発症の報告

○ 著者名：板沢寿子，中林玄一，樋口収，岡部美恵，山元純子，足立雄一，宮脇利男 (富山医薬大 医 小児科)，尾上洋一 (富山県中央病院 小児科)



和文標題：ポリビニルピロリドン(PVP)によるアナフィラキシーの一例

資料名：日本小児アレルギー学会誌

巻号ページ(発行年月日)：Vol.19, No.4, Page.685 (2005.10.01) (補足文献 31)

(2) 非経口摂取による発症の報告

○ 著者名：吉田幸一, 竹田知広, 矢田弘史, 藤田百合, 柴田真理, 櫻井嘉彦 (奈良県医大 小児科), 吉田幸一 (国立成育医療セ アレルギー科), 河原信吾 (かわはらこどもクリニック), 石川智朗 (市立奈良病院 小児科)

和文標題：イソジン消毒液中のポリビニルピロリドンによるアナフィラキシーをきたした 1 男児例

資料名：アレルギー

巻号ページ(発行年月日)：Vol.57, No.3/4, Page.399 (2008.04.30) (補足文献 32)

○著者名：奥窪美佳, 住田奈穂子, 中村敬, 玉置昭治 (淀川キリスト教病院 皮膚科), 琴谷寿美 (琴谷医院)

和文標題：ポビドンヨード中の PVP によるアナフィラキシー症状が出現した一例

英文標題：A Case of Anaphylactoid reaction Caused by PVP in Povidone-iodine

資料名：アレルギーの臨床

巻号ページ(発行年月日)：No.321, Page.736-739 (2004.08.20) (補足文献 33)

○著者名：CHUNG B-K, 松尾正文, 芦田雅士, 大橋明子, 市橋正光 (神戸大 医 皮膚科)

和文標題：イソジン液中のポリビニルピロリドンによる I 型アレルギーの 1 例

英文標題：A case of type I allergy induced by isodine

資料名：臨床皮膚科

巻号ページ(発行年月日)：Vol.57, No.9, Page.773-775 (2003.08.01) (補足文献 34)

○著者名：足立厚子 (兵庫県加古川病院 皮膚科), 福永淳, 堀川達弥 (神戸大 皮膚科)

和文標題：イソジン消毒液の成分ポリビニルピロリドン(PVP)によるアナフィラキシーショック

資料名：アレルギー

巻号ページ(発行年月日)：Vol.51, No.2/3, Page.324 (2002.03.01) (補足文献 35)

3) PVP の毒性総説書における関連知見

『PVP, A Critical Review of the kinetics and Toxicology of Polyvinylpyrrolidone (Povidone)』, B.V.Robinson, et al., Lewis Publishers, 1990 の抜粋  
Chapter 8 Functional Consequences of PVP Uptake by Body Tissues, with Particular

本書籍の第8章に、動物細胞への取り込み、動物におけるショック発症例、それらの機序について記述している章がある。本章の要約を記す：

1. ラットにおける多くの *in vivo* 及び *in vitro* の研究から、PVP は主として細胞吸水 (fluid-phase pinocytosis) により細胞に取り込まれる。
2. PVP は 食作用 (phagocytosis) によっても細胞に入る。この過程は他の物質の共存で促進される。
3. PVP の細網内皮系 (RES) の働きへの影響は投与量によって異なる。著量を静脈又は皮下投与した場合、PVP は RES による多くの物質の食作用的取り込みを低下せしめる。即ち RES をとり囲む。少量与えた場合は *in vivo* でも *in vitro* でも RES の働きへ影響は認められない。
4. PVP の細胞吸水による肝臓、すい臓への取り込みはこれら臓器リソソームの酵素活性を強める。
5. イヌへの著量 PVP の静脈内注射で、全身アナフィラキシーと類似したショック症状が報告されているが、免疫反応を介するものではなく、血漿のヒスタミン濃度を上昇させ、肥満細胞からヒスタミンを放出することと関係している。同様の作用が乳牛ではあるが、雄鶏、ラット、ヒトでは報告されていない。
6. 抗原性規定因子が繰り返す他の直鎖の分子 (T 細胞依存性免疫反応を誘発する) と異なり、PVP は T 細胞非依存性の反応を起こす。
7. 局所に注入した PVP は非特異的 T 細胞有糸分裂促進物質 (Nonspecific T-cell mitogens) によるリンパ球幼若化 (lymphocyte transformation) をもたらすことはない。

## 2. 考 察

国内外の文献検索の結果、PVP を含有する内服薬摂取によりアナフィラキシーが発症したとする報告があり、スクラッチ試験、抗原抗体反応試験などによって原因物質が PVP であることが確認されている。

外皮用殺菌消毒剤、ポビドン-ヨード液の有効成分であるポビドンヨードは PVP とヨードの錯体化合物であるが、副作用として接触性皮膚炎などのアレルギー反応や、まれにはアナフィラキシー起こすこと、原因物質は PVP であることが知られており、今回の調査でもアナフィラキシー発症報告が国内外で検索された。

PVP は、分子量 (MW) が 10KDa (約 1 万) から 700KDa (70 万) までの重合体で、MW60KDa 以下の PVP は腎臓から排泄され、MW60KDa 以上は網内細胞系に蓄積されることが知られている (Garijo ら、(補足文献 19))。また、マウスでは MW と抗原性が比例し、MW10KDa 付近の低分子 PVP はサブプレッサー T 細胞を活性化して B 細胞からの抗体産生を抑制する一方、

MW40KDa 以上の PVP は抗体産生を誘導すると言われている（補足文献 19）。検索された、内服薬でアナフィラキシー発症例 4 報のうち 2 報において、使用した PVP の分子量の記載があり、それらは 20–30KDa である。したがって、ヒトでの抗体産生にかかる PVP 分子量閾値はマウスの場合より若干低めと考えられる。

### 3. 海外における評価

本品のアナフィラキシーについて国際機関及び公的機関における評価についての情報は得られなかった。

PVP の主要メーカーである BASF 社の日本法人（以下「BASF ジャパン社」という。）に当該事象の海外での評価について問い合わせた結果、本社（ドイツ）毒性・法規部門からアナフィラキシーに関する見解を入手した（補足文献 22、平成 19 年 10 月 22 日付）。

この書面には PVP 経口摂取による 2 症例（Ronnau ら（補足文献 16）、Pedrosa ら（補足文献 17）、関節内投与による 1 症例（Garijo ら（補足文献 19））を確認する一方、本物質の医薬品、食品への広範な使用の中で、経口摂取でのアナフィラキシーは極めてまれな事象であること、皮膚接触アレルギーについても発症はまれで、その機序は“sensitizer”（感作体）としての作用ではないと思われることから、本物質の医薬品、食品への使用は一般的には安全であると考えられる旨が述べられている。

## IV 補足資料要求 4 について

### 【補足資料要求 4】

PVP の海外における使用量に関し、1987 年以降の情報があるか確認すること。

### 【回答】

PVP のみの使用量ではないが、EU の報告によれば、PVP と PVPP (Polyvinyl polypyrrolidone) の製造量（2000 年）は約 3500 トンであり、そのうち、医薬品工業に約 2000 トン、ビール及びワインの製造に約 1000 トン、サプリメントに約 200 トンがそれぞれ使用されている（補足文献 11）。

なお、本品を製造販売している事業者のうち BASF 社については、BASF ジャパン社から厚生労働省に提供された資料によると、PVP の一般食品用への使用量（2006 年）は、米国において約 100 トン、EU において約 150 トンとなっている（補足文献 23）。

## V 補足資料要求 5 について

### 【補足資料要求 5】

1) 食品分野において（特にカプセル、錠剤食品の製造用途として）、PVP の代替品にはどのようなものがあるか。また、PVP と代替品とで比較した場合のそれぞれの長所と短所があればご教示いただきたい。

2) 日本でPVPが食品添加物として認められた場合、我が国におけるPVPの生産量、流通量、食品への使用量等、及び市場全体に占めるそれらの割合はそれぞれどのくらいになると予想されるか、海外の状況も踏まえ検討されたい。

## 【回答】

1) について

PVPの有用性については、既に提出した「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」の4. 有効性及び必要性1)、(2) 食品(錠剤)等への使用試験の項においてPVPの代替と考えられる既指定添加物のHPC(ヒドロキシプロピルセルロース)、HPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)を使用した場合の物性に関する比較試験結果を記述している。

また、本品を製造販売している事業者であるBASFジャパン社が実施したPVPとHPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、HPC(ヒドロキシプロピルセルロース)との比較試験では、資料によれば、錠剤製品における結合性、色調安定性、溶出性について良好な結果が得られている(補足文献23)。

2) について

日本における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たらないため、我が国におけるPVPの生産量、流通量、食品への使用量等及び市場全体に占めるそれらの割合の推計は困難である。

## V 補足資料要求6について

### 【補足資料要求6】

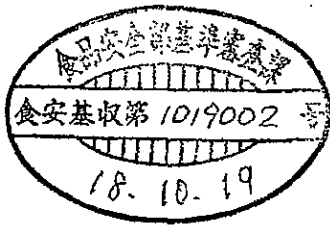
上記1～5に関連する資料があれば、併せて提出すること。

## 【回答】

平成18年10月17日付けの補足資料要求I及びIIの、「ヒドラジン1 mg/kg以下との規格設定に至る経緯や評価の内容を確認する資料」に関連する資料として、EFSA Journal 2010;8(12):1948 で、PVPと類似の添加物(polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate (PVP/VA) copolymer)の評価報告が公表されている。本報告によれば、最終製品中のヒドラジンについて、Biancifiori (1970)によるマウス25週間試験における硫酸ヒドラジン及びヒドラジンによる肝がん発生のBMDL<sub>10</sub>(それぞれ2.3、0.57 mg/kg体重/日)と成人及び小児の曝露量(それぞれ0.024、0.016 µg/kg体重/日)とのMOE(暴露マージン)が硫酸ヒドラジンでは96,000(成人)、140,000(小児)、ヒドラジンでは23,000(成人)、36,000(小児)いずれも10,000を超えていることから、ヒドラジンの残留限度:1 mg/kg以下という規格はヒトの健康への懸念は低いと考えられると結論されている(補足文献36)。



(別添1)



府食第814号  
平成18年10月17日

厚生労働省医薬食品局  
食品安全部基準審査課長 殿

内閣府食品安全委員会事務局評価課長

食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について

平成17年6月20日付けで貴省から意見を求められている「食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、同条の人の健康を損なうおそれのない添加物として新たに定め、同法第11条第1項の規定に基づき、規格基準を設定すること」（厚生労働省発食安第0620005号）について、平成18年10月13日開催の食品安全委員会添加物専門調査会（第37回）における審議の結果、別添のとおり補足資料が必要となりましたので、提出をお願いします。

(別添)

ポリビニルピロリドンの提出依頼補足資料

1. 日本薬局方ポリビニルピロリドンについて、収載された当時、どのような評価がなされたのかご教示いただきたい。また、ヒドラジン 1 mg/kg 以下との規格が定められているが、その設定に至る経緯や評価の内容についてもご教示いただきたい。

(要求の理由)

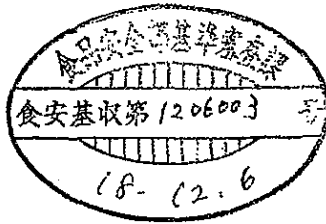
ポリビニルピロリドンの安全性評価に必要であるため。

2. JECFA におけるポリビニルピロリドンの評価において、ヒドラジン 1 mg/kg 以下と規格が定められているが、その設定に至る経緯や評価の内容についてご教示いただきたい。

(要求の理由)

ポリビニルピロリドンの安全性評価に必要であるため。

(別添2)



府食第968号  
平成18年12月5日

厚生労働省医薬食品局  
食品安全部基準審査課長 殿

内閣府食品安全委員会事務局評価課長

食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について

平成17年6月20日付けで貴省から意見を求められている「食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、同条の人の健康を損なうおそれのない添加物として新たに定め、同法第11条第1項の規定に基づき、規格基準を設定すること」（厚生労働省発食安第0620005号）について、平成18年11月28日開催の食品安全委員会添加物専門調査会（第38回）における審議の結果、別添のとおり補足資料が必要となりましたので、提出をお願いします。

(別添)

ポリビニルピロリドン (PVP) の提出依頼補足資料

	補足資料要求	要求の理由
1	<p>日本薬局方に規定される PVP について、残存モノマーである N-ビニル-2-ピロリドン (NVP) の規格が 0.001%以下と定められているが、その設定に至る経緯や評価の内容について確認すること。</p> <p>また、JECFA でポリビニルピロリドンについて評価された際に、NVP の規格が 1%以下とされたが、これに至る経緯や評価の内容についても確認すること。</p>	PVP の安全性評価に必要であるため。
2	<p>提出された資料から NVP の発がんメカニズムを考察することは困難であることから、これに関連する資料を収集し、考察すること。</p>	〃
3	<p>ヒトにおいて PVP を摂取することにより、アナフィラキシーが発症している例がみられる。このため、PVP 摂取によるアナフィラキシー発症に関する文献について検索を行い、結果について考察すること。</p> <p>また、当該事象に関して、海外ではどのような評価がなされているのか確認すること。</p>	〃
4	<p>PVP の海外における使用量に関し、1987 年以降の情報があるか確認すること。</p>	〃
5	<p>1) 食品分野において (特にカプセル、錠剤食品の製造用途として)、PVP の代替品にはどのようなものがあるか。</p> <p>また、PVP と代替品とで比較した場合のそれぞれの長所と短所があれば御教示いただきたい。</p> <p>2) 日本で PVP が食品添加物として認められた場合、我が国における PVP の生産量、流通量、食品への使用量等、及び市場全体に占めるそれらの割合はそれぞれのどのくらいになると予想されるか、海外の状況も踏まえ検討されたい。</p>	PVP の評価の参考とするため。
6	<p>上記 1～5 に関連する資料があれば、併せて提供すること。</p>	〃



## 補足文献一覧(ポリビニルピロリドン)

NO.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1		ポリビニルピロリドン K25, K30, K90	第十二改正日本薬局方解説書, D894-D904, 1991, 廣川書店
2		ポビドン	第十二改正日本薬局方第二追補解説書, D14~D19, 1995, 廣川書店
3		Povidone	USP XXI, pp.862-863, 1985
4		Povidone	USP XXII, pp.1118-1119, 1990
5		Povidone	USP 30, pp.2994-2995, 2007
6	30th JECFA (1986)	Polyvinylpyrrolidone	Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" <a href="http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-328.pdf">http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-328.pdf</a>
7		Povidone	European Pharmacopoeia, Fifth Edition, pp.2289-2291, 2004
8	24th Report of the JECFA	Toxicological Evaluation of Certain Food Additives / Polyvinylpyrrolidone(PVP)	WHO Food Additive Series No.15, pp.127-139, 1980
9	29th Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives / Polyvinylpyrrolidone	WHO Technical Report Series 733, pp.39-41, 50, 1986
10	30th Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives / Polyvinylpyrrolidone	WHO Technical Report Series 751, pp.30-31, 1987
11	EC Scientific Committee on Food	Opinion of the Scientific Committee on Food on the Safety of N-vinyl-2-pyrrolidone residues in polyvinylpyrrolidone and polyvinylpyrrolidone (insoluble polyvinylpyrrolidone) when used as food additives	SCF/CS/MsAd/198 Final Corrected 6 May 2002
12	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
13	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
14	European Commission	European Union Risk Assessment Report / 1-Vinyl-2-Pyrrolidone	EU Risk Assessment Report, 2nd Priority List Vol.39, pp.1-8, 68-84, 104-107, 2003
15	IARC	N-Vinyl-2-Pyrrolidone and Polyvinyl Pyrrolidone	International Agency for Research on Cancer, Monographs Vol.71,Part III pp.1181-1187,1999
16	Ronnau,A.C., Wulferink,M.W., Gleichmann,E., Unver,E., Ruzicka,T., Krutmann,J., Grewe,M.	Anaphylaxis to Polyvinylpyrrolidone in an Analgesic Preparation	British Journal of Dermatology, Vol.143, pp.1055-1058, 2000
17	Pedrosa,C., Costa,H., Oliveira,G., Romariz,J., Praca,F.	Anaphylaxis to Povidone in a Child	Pediatric Allergy and Immunology, Vol.16, pp.361-362, 2005
18	Bergendorff,O., Hansson,C.	Urticaria and Anaphylaxis to Povidone in a Paracetamol Preparation	J Eur Acad Dermatol, Vol.21, pp.573-574, 2007
19	Garijo,M.A.G., Quintana,J.A.D., Gonzalez,P.B., Asuero,P.M.	Anaphylactic Shock Following Povidone	The Annals of Pharmacotherapy, Vol. 30, pp.37-40, 1996
20	山本吉章, 舟木弘, 堀部千治, 竹川茂	アルファカルシドール製剤の切り替えによりアナフィラキシーを呈した一例	日病薬誌, 第42巻9号, pp.1235-1237, 2006
21	Robinson,B.V., Sullivan,F.M., Borzelleca,J.F., Schwartz,S.L.	Functional Consequences of PVP Uptake by Body Tissues, with Particular Reference to the Reticuloendothelial System (RES) and the Immune System	PVP A Critical Review of the Kinetics and Toxicology of Polyvinylpyrrolidone (Povidone), pp.105-119, 1990, Lewis Publishers, INC. (ISBN 0-87371-288-9)
22	Pallapies,D.,MD,MSc [Regulatory Toxicology Chemicals, BASF The Chemical Company]	Allergic Reactions After Oral Administration of PVP	BASF The Chemical Company, 2007.10.22受信 (E-mail)
23		ポリビニルピロリドン (PVP)について	事業者からの提出資料, BASFジャパン株式会社ファインケミカル本部, 2007/10/09
24	Marques IDB, Pinheiro KF, Carmo LPF, Costa MC, Abensur H.	Anaphylactic reaction induced by a polysulfone/ polyvinylpyrrolidone membrane in the 10th session of hemodialysis with the same dialyzer	Hemodialysis International Vol. 15, pp.399-403, 2011
25	Wykoff CC, Flynn HW Jr., Han DP.	Allergy to Povidone-Iodine and Cephalosporins: The Clinical Dilemma in Ophthalmic Use	American Journal of Ophthalmology Vol. 151, pp. 4-6, 2011

NO.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
26	Rahimi S, Lazarou G.	Late-onset allergic reaction to povidone-iodine resulting in vulvar edema and urinary retention	Obstet Gynecol. Vol.116, Suppl 2, pp.562-4, 2010
27	Velázquez D, Zamberk P, Suárez R, Lázaro P.	Allergic contact dermatitis to povidone-iodine	Contact Dermatitis Vol.60(6), pp.348-349, 2009
28	Palobart C, Cros J, Orsel I, Nathan N.	Anaphylactic shock to iodinated povidone	Ann Fr Anesth Reanim. Vol.28(2), pp.168-70, 2009
29	Yoshida K, Sakurai Y, Kawahara S, Takeda T, Ishikawa T, Murakami T, Yoshioka A.	Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in povidone-iodine for impetigo contagiosum in a boy with atopic dermatitis	Int Arch Allergy Immunol. Vol.146(2), pp.169-73, 2008
30	Sowa J, Tsuruta D, Nakanishi T, Kobayashi H, Ishii M.	Generalized dermatitis with eosinophilia resulting from allergic contact dermatitis due to povidone iodine	Contact Dermatitis. Vol.54(3), pp.174-6, 1990
31	板沢寿子, 中林玄一, 樋口収, 岡部美恵, 山元純子, 尾上洋一, 足立雄一, 宮脇利男	ポリビニルピロリドン(PVP)によるアナフィラキシーの一例	日本小児アレルギー学会誌, Vol.19, No.4, pp.685, 2005
32	吉田幸一, 河原信吾, 石川智朗, 竹田知広, 矢田弘史, 藤田百合, 柴田真理, 櫻井嘉彦	イソジン消毒液中のポリビニルピロリドンによるアナフィラキシーをきたした1男児例	アレルギー, Vol.57, No.3/4, pp.399, 2008
33	奥窪美佳, 住田奈穂子, 中村敬, 玉置昭治, 琴谷寿美	ポビドンヨード中のPVPによるアナフィラキシー症状が出現した一例	アレルギーの臨床, No.321, pp.736-739, 2004
34	鄭柄貴, 松尾正文, 芦田雅士, 大橋明子, 市橋正光	イソジン液中のポリビニルピロリドンによるI型アレルギーの1例	臨床皮膚科, 57巻9号, pp.773-775, 2003
35	足立厚子, 福永淳, 堀川達弥	イソジン消毒液の成分ポリビニルピロリドン(PVP)によるアナフィラキシーショック	アレルギー, Vol.51(2+3), pp.324, 2002
36	European Food Safety Authority (EFSA)	Scientific opinion on the safety of polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer for the proposed uses as a food additive	EFSA Journal 2010;8(12):1948
	検索資料 1), 1)-2		
	検索資料 2)		
	検索資料 3)		