

2022年07月06日

ポリビニルアルコール概要書

三菱ケミカル株式会社

日本カラコン合同会社

目次

I. 添加物の概要	1
1. 名称及び用途	1
2. 起源又は発見の経緯	1
3. 諸外国における使用状況	1
4. 国際機関等における安全性評価	3
5. 物理化学的性質	4
(1) 構造式等	4
(2) 製造方法	4
(3) 成分規格	4
(4) 食品添加物の安定性	17
(5) 食品中の食品添加物の分析法	17
6. 使用基準案	19
(1) 使用基準案	19
(2) 使用基準案の設定根拠	19
II. 有効性に係る知見	21
(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	21
(2) 食品中での安定性	27
(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響	27
III. 安全性に係る知見	29
1. 体内動態試験	29
2. 毒性試験	31
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	31
(2) 発がん性試験	35
(3) 1年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験	35
(4) 生殖毒性試験	35
(5) 出生前発生毒性試験	36
(6) 遺伝毒性試験	36
(7) アレルゲン性試験	38
(8) 一般薬理試験	38
3. ヒトにおける知見	38
4. 一日摂取量の推計等	39
IV. 引用文献一覧	43
添付資料	47
添付資料 1. 試験法の検証実験（実施計画書及び報告書）	
添付資料 2. PVA 3ロット実測試験（実施計画書及び報告書）	
添付資料 3. PVA 3ロットの元素不純物試験結果報告書	

I. 添加物の概要

1. 名称及び用途

(1) 名称

和名： ポリビニルアルコール（別名 PVA 又は PVOH）（文献 1）

英名： Polyvinyl Alcohol (PVA、PVOH)

(2) CAS 登録番号等

CAS 登録番号： 9002-89-5

INS 番号： 1203

E 番号（欧州）： E1203

(3) 用途

製造用剤

具体的な用途は、結合剤、コーティング剤、安定剤、増粘剤、分散剤、フィルム形成剤及び光沢剤である。

2. 起源又は発見の経緯

ポリビニルアルコールは 1924 年にドイツで開発され、その後、日本において大きく発展した水溶性の部分けん化合成ポリマーである。接着、紙、乳化、懸濁、繊維、フィルムなどの工業原料及び加工剤として、国内外で広く使用されている。（文献 2）わが国においては医薬品添加物規格及び医薬部外品原料規格に記載されており、その用途は医薬品の安定（化）剤、可溶（化）剤、基剤、結合剤、コーティング剤、糖衣剤、粘着剤、粘着増強剤、溶解補助剤、粘ちよう化剤として経口剤、一般外用剤、眼科用剤等に（文献 3）、また化粧品では皮膜形成剤や乳化剤、増粘剤として広く使用されている。（文献 4 及び文献 5）

諸外国においては、ポリビニルアルコールは米国薬局方（USP/NF）、欧州薬局方（EP）をはじめとした多くの薬局方に記載されており、主に医薬品に使用されている。また各国の規制においてビタミンやミネラル等を含有する栄養補助食品（Dietary supplement）を医薬品として規制している国々（例えば、オーストラリア、インド、バングラディッシュ、パキスタン）では、ポリビニルアルコールが栄養補助食品（Dietary supplement）に使用されている。

2003 年に JECFA において、本品が食品添加物として評価され、INS 番号 1203 として登録されたことにより食品サプリメント（Food Supplements）への使用が可能となったことから、米国、欧州各国、台湾、韓国、中国、香港、ロシア、ブラジルなどの国々で、本品の栄養補助食品/食品サプリメントへ使用されるようになった。PVA は非常に安定な水溶性ポリマーで、優れた防湿性や酸素バリアー性、適切な膜強度および優れた接着特性など多くの特性を有しており、わが国においも同様に食品添加物として使用可能になるようにとの理由により、本要請に至った。

3. 諸外国における使用状況

(1) コーデックス委員会

ポリビニルアルコールは GSFA（食品添加物に関するコーデックス一般規格）の Table 1 及び Table 2 に機能分類として Glazing agent（光沢剤）及び Thickener（増粘剤）として掲載されており（2007 年に承認）、食品サプリメント（食品分類 13.6 Food Supplements）に

対して 45,000 mg/kg の使用が認められている。(文献 6) また、CAC/GL 36-1989 (食品添加物の機能・国際番号システムに関するガイドライン) には Glazing agent (光沢剤) の技術的使用目的としてコーティング剤、シーリング剤、表面仕上げ剤が、また、Thickener (増粘剤) の技術的使用目的として結合剤が記載されている。(文献 7)

(2) 欧州における使用状況

欧州連合 (EU) においては、EU Food Additives Database に E1203 ポリビニルアルコール (PVA) として記載されており、食品カテゴリーはカプセル、錠剤及び類似の形状 (チュアブル形態を除く) を含む固形の食品サプリメントのうちカプセル及び錠剤のみに、最大 18,000 mg/kg の使用が認められている。(文献 8、文献 9)

(3) 米国における使用状況

米国では、ポリビニルアルコールは、4 (3) に記述しているように GRAS 物質として掲載されており、21CFR カテゴリー番号 177.1670 には食品と直接接触する包装材料への使用が認められている。(文献 10) また、米国食品化学物質規格集 (Food Chemicals Codex、FCC) には第六版 (2008 年) から収載されており、その Function (機能) としてコーティング、結合剤、シーリング剤及び表面仕上げ剤が記載され (文献 11)、実際にマルチビタミン/マルチミネラルの栄養補助食品 (Dietary Supplement) に使用されている。(文献 12、文献 13) また、医薬品をはじめ、多くの化粧品に結合剤、フィルム形成剤及び増粘剤として使用されている (医薬品の場合、使用量は経口剤で 79.4mg/dose)。(文献 14)

(4) オーストラリアにおける使用状況

オーストラリアでは、「2. 起源又は発見の経緯」で述べたように、栄養補助製品は医薬品 (Complementary medicine、補完医薬品) として扱われている (文献 15) ことから、食品安全規約 (Food Standards Code) には設定されていない。しかし、補完医薬品を対象に含む Therapeutic Good Act 1989 に基づいて使用可能な物質リスト Australian Approved Names List for Therapeutic Substances にポリビニルアルコールは載っており (文献 16)、また文献 17 に示すようにミネラル、ビタミン、グルコサミン及びハーブエキス等の栄養補助製品にポリビニルアルコールが使用されている。

(5) その他の国々の使用状況

バングラディッシュ、インド及びパキスタンはオーストラリアと同様に栄養補助製品は医薬品として扱われている。(文献 17)

さらに、中国、韓国、台湾、香港及びロシアの使用状況については、「新世界の食品添加物概説」(日本食品添加物協会 2012 年発刊) から、これらの国々においてポリビニルアルコールが食品に使用可能であることを確認した。(文献 18)

以下、諸外国における規制、許可状況、使用基準 (食品カテゴリー及び用途) を表 1 にまとめた。

表 1. 諸外国における使用状況と使用基準

国・地域： 規制・許可状況	使用基準		文献
	食品カテゴリー	用途	
米国： FCC、FDA GRN No. 000141.	栄養補助食品 (Dietary Supplement)	コーティング、結合剤、シーリング剤及び表面仕上げ剤	11
欧州連合 (EU)：E1203 COMMISSION DIRECTIVE 2010/67/EU	食品サプリメント (Food Supplements)	カプセル、錠剤及び類似の剤形 (チュアブル形態を除く)	8, 9, 19

中国：GB2760 - 2014 食品添加剤使用標準	食品（キャンディ ー、チョコレート）	被膜剤	18, 20
韓国： Korea Food Additives Code	栄養補助食品	錠剤及びカプセル剤のフィ ルムコーティング	18, 21
国・地域： 規制・許可状況	使用基準		文献
	食品カテゴリー	用途	
台湾：食品添加物使用範囲及限量暨 規格標準	錠剤形状の食品	フィルムコーティング剤	18, 22
その他の国々： 香港 ロシア インドネシア、マレーシア フィリピン、タイ、ベトナム、ブ ラジル	— 食品 } 栄養補助食品	滑沢剤、安定剤 光沢剤、保湿剤	17, 18
オーストラリア、インド パキスタン、バングラディッシュ	栄養補助食品（医薬 品として規制）	フィルムコーティング剤	17

(6) わが国における使用状況

わが国では、医薬品添加物事典に収載されており、経口投与、一般外用剤、眼科用剤、歯科外用及び口中溶剤、耳鼻科用剤等の用途に安定（化）剤、可溶（化）剤、基剤、結合剤、コーティング剤、糖衣剤、粘着剤、粘着増強剤、溶解補助剤、粘稠剤、粘稠化等として使用されている。（文献 3）

4. 国際機関等における安全性評価

(1) JECFA における評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、2003 年の第 61 回会議においてポリビニルアルコールの食品添加物としての評価を行い、ラットにおける 90 日間反復投与試験及び 2 世代生殖毒性試験の最大投与量をもとにポリビニルアルコールの無影響量（NOEL）を 5,000mg/kg 体重/日とした。また、ポリビニルアルコールに明らかな毒性または発癌効果の報告がないこと、経口による吸収が非常に低いこと及びラットにおける 90 日間の試験において胃腸管への影響がないことに着目し、別の動物種での長期投与試験の結果がないが、ADI（一日摂取許容量）の設定のためのデータは適切と考え、上記 NOEL を基に安全係数を 1000 として、ポリビニルアルコールの ADI を 0~50 mg/kg 体重/日とした。（文献 23）

(2) 欧州食品安全機関（EFSA）による評価

欧州食品安全機関（EFSA）は、2005 年 12 月に食品サプリメント（Food Supplements）のフィルムコーティング剤として使用するポリビニルアルコール（PVA）の安全性を評価した。ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験及び 2 世代生殖毒性試験から得られた 5,000mg/kg 体重/日（試験された最高用量）の無毒性量（NOAEL）が低毒性であり、ADME データでの経口投与で吸収は最小限であることから、委員会は、申請者によって特定されたサプリメントの錠剤および／またはカプセルのコーティング剤としての使用による PVA の摂取は安全上の懸念はないと結論づけた。（文献 24）

(3) FDA による評価

2004 年 4 月にカラコン（Colorcon）社からの栄養補助食品（Dietary Supplements）への PVA の使用のための GRAS 確認申請（GRAS No. GRN 000141）に対して、FDA の食品安全・応用栄養センター（Center for Food Safety and Applied Nutrition, CFSAN）の Office of Food Additives Safety は「カラコン社提供の情報ならびに FDA が入手可能なその他の情

報に基づき、当局は現時点で、申請者が意図するポリビニルアルコールの使用において GRAS 認定であるというカラコン社の結論に関して疑問はない」と結論づけた。(文献 25)

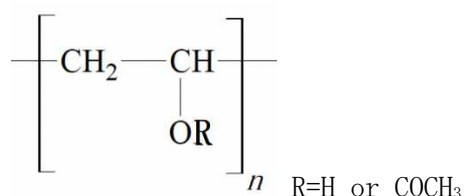
(4) オーストラリアによる評価

オーストラリアにおけるポリビニルアルコールの安全性評価結果は入手出来なかった。3 (4) に記載した通り、オーストラリアでは栄養補助食品は医薬品に分類されているため、個々の成分の安全性は評価されていない、もしくは評価結果が公表されていないと思われる。

5. 物理化学的性質

(1) 構造式等 (文献 11)

① 構造式又は示性式



② 分子式及び分子量

分子式： $(\text{C}_2\text{H}_3\text{OR})_n$ 、 $\text{R}=\text{H or COCH}_3$

分子量： 約 26,000~30,000

この分子量は粘度 4.8~5.8 mPa・s (4%溶液、20°C) に相当する。

(2) 製造方法

本品は酢酸ビニルを重合させて得た酢酸ビニルポリマーをアルカリ触媒下で部分けん化したものである。製品の物理的性質は重合度とけん化度に依存する。製造工程のフローチャートは次頁の図 1 に示すとおりである。医薬・食品添加物用の本品の最終製造工程である精製・分級・粉碎及び包装工程は専用工場にて GMP 管理のもとに厳密な品質管理を実施している。本品の不純物には、溶媒のメタノール (英名: Methanol、CAS 番号: 67-56-1)、けん化時の副生物である酢酸メチル (英名: Methyl acetate、CAS 番号: 79-20-9) が挙げられる。(文献 11)

(3) 成分規格

① 成分規格案

本品の品質を担保するために、JECFA、FCC 及び欧州食品添加物規格のポリビニルアルコールを参考にして成分規格案を設定した。また、本品は医薬品の各公定書 (米国薬局方、欧州薬局方及び医薬品添加物規格) にも収載されていることから、これらとの整合性も考慮した。成分規格案の各項目、規格案を表 2 に、また参考規格を表 3 に示す。

図1. ポリビニルアルコールの製造法

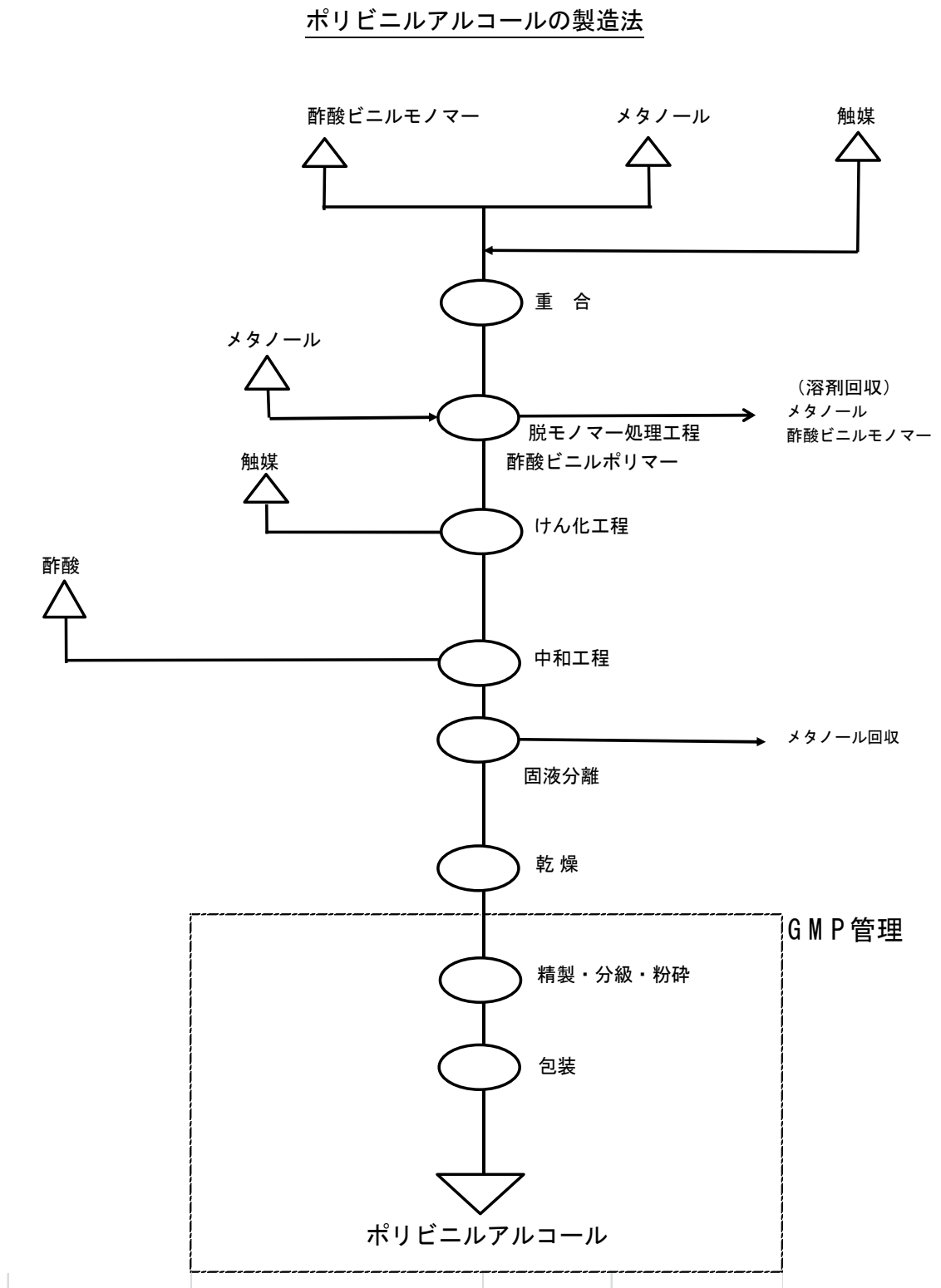


表2. ポリビニルアルコールの成分規格案

項目	成分規格案	参考規格
① 名称	ポリビニルアルコール	
② 英名	Polyvinyl Alcohol	1、2、3
英語別名	Vinyl alcohol polymer、PVOH、PVA	1、2、3
③ 日本語別名	ポバール	1、2、3
④ 構造式 又は示性式	$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \\ \text{OR} \end{array} \right]_n \quad \text{R}=\text{H or COCH}_3$	1、4、6
⑤ 分子式 又は組成式	$(\text{C}_2\text{H}_3\text{OR})_n$ 、 R=H or COCH_3	1、3、4
⑥ 化学名	Ethenol homopolymer	1、3、5
⑦ CAS 登録番号	[9002 - 89 - 5]	1、2、5
⑧ 定義	本品は酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分けん化したものである。製品の物理的性質は重合度とけん化度に依存する。	1
⑨ 含量	—	
⑩ 性状	本品は無～白色又は微黄白色の粒又は粉末で、においはない。	1、4
⑪ 確認試験	(1) 本品 0.01g に水 100mL を加え、加温して溶かし、冷後、この液 5mL にヨウ素試液 1 滴を加えて混和し、次にホウ酸溶液 (1→25) 5mL を加えるとき、液は青色を呈する。	1、4
	(2) 本品 0.5g に水 10mL を加え、加温して溶かし、冷後、この液 5mL に、ヨウ素試液 1 滴を滴加し、静置するとき、液は暗赤～青色を呈する。	1
	(3) (2) で得た加温して冷後の試験溶液 5mL を分取した残りの液 2～5mL にエタノール(95) 10mL を加えるとき、白色の混濁又は白色綿状の沈殿を生じる。	1
	(4) 本品を赤外吸収スペクトル測定法の錠剤法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトル(別添)と比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。	1、7

項目	成分規格案	参考規格
⑫ 粘度	<p>4.8～5.8 mPa・s (4%溶液、20℃)</p> <p>乾燥物換算した本品 6.00g を精密に量り、水 140mL を加え、穏やかにかくはんして分散させる。更に水を加えて内容物を 150g とし、連続的にかくはんしながら水浴中で 90℃ まで加熱し、約 5 分間この温度を維持した後、室温で約 1 時間かくはんする。水を加えて蒸発水分を補正する。この液の 20℃ における動粘度 ν を粘度測定法の第 1 法により求める。更にその温度における密度 ρ (g/mL) を測定し、次式により粘度 η (mPa・s) を算出する。</p> $\eta = \nu \rho$	1、2、5、7
⑬ pH	pH 5.0～6.5 (1g、水 25mL)	1、2、7
⑭ 酸価	<p>3.0 以下</p> <p>本品約 10.0 g を精密に量り、水 200mL を入れた 500mL の還流冷却器を付けた丸底フラスコにかくはんしながら加え、かき混ぜながら水浴中で 30 分間加熱する。冷後、この液を 250mL メスフラスコに移し、水を加えて 250mL とする。この液 50mL をとり、フェノールフタレイン試液 1mL を加え、0.05mol/L 水酸化カリウム溶液¹⁾で 15 秒間持続する淡赤色を呈するまで滴定し、次式により酸価を求める。</p> $\text{酸価} = 5.0 \times (56.1 \times V \times M) / W$ <p>ただし、5.0：希釈係数 V：0.05mol/L 水酸化カリウム溶液の消費量 (mL) M：0.05 (mol/L) W：試料の採取量 (g) 56.1：KOH の分子量</p>	1、2
⑮ エステル価	<p>125～153 mgKOH/g</p> <p>本品 1.0 g を精密に量り、250mL 丸底フラスコに入れ、0.5mol/L 水酸化カリウム・エタノール溶液 25mL を正確に量って加え、さらに水 25mL 及び数個のガラスビーズを入れて還流冷却器を付けて水浴中で 30 分間、時々振り混ぜながら加熱する。冷後、フェノールフタレイン試液 1mL を加え、直ちに 0.5mol/L 塩酸で滴定する。別に空試験を行い、次式によりけん化価 S を求める。</p> $S = (a-b) \times 28.05 / \text{試料の採取量 (g)}$ <p>ただし、a：空試験における 0.5mol/L 塩酸の消費量 (mL) b：本試験における 0.5mol/L 塩酸の消費量 (mL) 28.05：KOH の分子量 (56.1) x 塩酸滴定液のモル濃度 (0.5)</p> <p>エステル価は次式により求める。 エステル価 = けん化価 - 酸価</p>	1、2

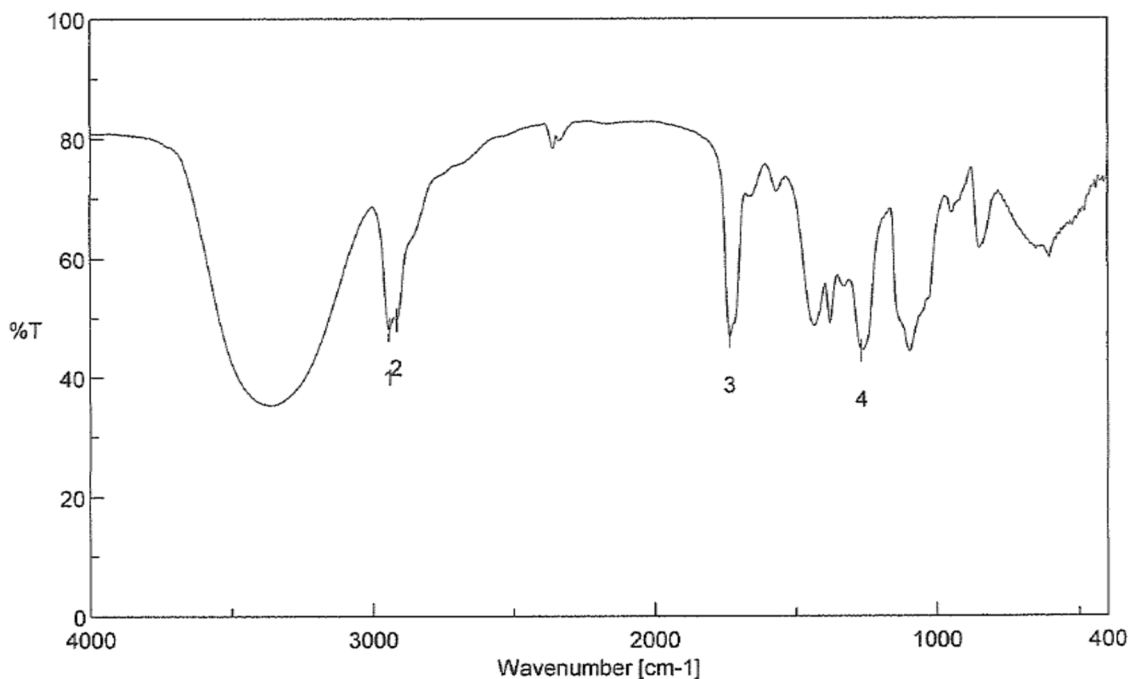
項目	成分規格案	参考規格
⑯ けん化度	<p>86.5～89.0mol%</p> <p>エステル価で得られた本品のけん化価 S を次式により乾燥物換算のけん化価 S_{db} にする。</p> $S_{db} = (S \times 100) / (100 - \text{乾燥減量値})$ <p>次式によりけん化度を求める。</p> $\text{けん化度} = 100 - [7.84S_{db} / (100 - 0.075 S_{db})]$ <p>7.84S_{db} : 本品 1g 中の酢酸ビニルのモル数 (%)</p> $= 44.0 / 56.1 \times 100S_{db}$	1、2
⑰ 純度試験	<p>(1) 水不溶物 0.1%以下</p> <p>乾燥物換算した本品約 6g を精密に量り、水 140mL を加え、穏やかにかくはんして分散させる。更に水を加えて内容物を 150g とし、連続的にかくはんしながら水浴中で 90℃まで加熱し、約 5 分間この温度を維持した後、室温で約 1 時間かくはんする。水を加えて蒸発水分を補正する。この液をあらかじめ秤量した 100 メッシュステンレス網でろ過する。この網を水約 200mL で洗い、105℃で 2 時間乾燥し、その質量を精密に量る。</p>	1、2
	<p>(2) 鉛 Pb として 2 μg/g 以下 (2.0g、第 1 法、比較液 鉛標準液 4.0mL、フレイム方式)</p>	1、2、7
	<p>(3) メタノール及び酢酸メチル</p> <p>メタノール 1.0%以下</p> <p>酢酸メチル 1.0%以下</p> <p>乾燥物換算した本品約 2g を精密に量り、100mL の耐圧ねじ口瓶に入れ、水 98mL 及びアセトン 30 μL を加え、密栓する。かくはんしながら水浴中で液が透明になるまで加熱する。冷後、この液を検液とする。別に、メタノール及び酢酸メチル²⁾をそれぞれ 1.2%v/v 含む混合溶液 2mL、水 98mL 及びアセトン 30 μL を耐圧ねじ口瓶に入れ、以下検液と同様に操作して標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ 0.4 μL ずつ量り、次の操作条件でガスクロマトグラフィーを行う。検液のアセトンのピーク面積に対するメタノール及び酢酸メチルのピーク面積の比 Q_{Ta} 及び Q_{Tb} 並びに標準液のアセトンのピーク面積に対するメタノール及び酢酸メチルのピーク面積の比 Q_{Sa} 及び Q_{Sb} を求め、以下の式によりメタノール及び酢酸メチルの量を求める。</p> $\text{メタノールの量 (\%)} = Q_{Ta} / Q_{Sa} \times C_{sa} / \text{試料の採取量 (g)} \times V \times 0.79 \times F \times 100$ $\text{酢酸メチルの量 (\%)} = Q_{Tb} / Q_{Sb} \times C_{sb} / \text{試料の採取量 (g)} \times V \times 0.93 \times F \times 100$ <p>ただし、C_{sa} : 標準液中のメタノールの濃度 (0.24 μL/mL)</p>	1、2

	<p>C_{sb}: 標準液中の酢酸メチルの濃度 (0.24 μL/mL) V: 検液の量 (100mL) F: 換算係数 (1/1000 mL/μL) メタノールの比重は 0.79、酢酸メチルの比重は 0.93</p> <p>操作条件</p> <p>検出器 水素炎イオン化検出器 カラム 内径約3mm、長さ2~3mのガラス管に180~300 μmのガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体³⁾を充てんする。</p> <p>カラム温度 160°C 注入口温度 160°C 検出器温度 160°C キャリアーガス 窒素又はヘリウム 流量 30mL/min</p> <p>システムの再現性 標準溶液 0.4 μLにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アセトンのピーク面積に対するメタノールのピーク面積の比の相対標準偏差は 2.0%以下である。</p>	
⑱ 乾燥減量	5.0%以下 (1g、105°C、3 時間)	1、2、7
⑲ 強熱残分	1.0%以下 (1g、600 \pm 50°C、1 時間) ただし、得られた値が規定値に適合していない場合には、前後の秤量差が 0.5mg 以下になるまで強熱操作を繰り返す。	1、2、7
⑳ 定量法	—	
㉑ 保存基準	—	
<p>¹⁾ 0.05mol/L 水酸化カリウム溶液：1000mL 中水酸化カリウム (KOH、分子量56.11) 2.806 g を含む。 水酸化カリウム又は水酸化カリウム溶液 (高純度) 若しくは水酸化カリウム溶液 (半導体用) の水酸化カリウムとして3.5 g に相当する量を用い、1 mol/L 水酸化カリウム溶液に準じて調製する。 標定アミド硫酸 (標準物質) の採取量を約0.12~0.13 g とし、1 mol/L 水酸化カリウム溶液に準じて標定する。</p> <p>0.05mol/L 水酸化カリウム溶液 1 mL=9.709mg HOSO₂NH₂ ファクターは、次の式によって算出する。 $f = m / (0.009709 \times V) \times A / 100$ ただし、f : 0.1mol/L 水酸化カリウム溶液のファクター m : アミド硫酸 (標準物質) の採取量 (g) A : アミド硫酸 (標準物質) の含量 (%) V : 0.05mol/L 水酸化カリウム溶液の消費量 (mL)</p> <p>²⁾ [K8382、一級][79-20-9] (参考：検証試験には和光純薬工業株式会社製酢酸メチル一級を使用)</p> <p>³⁾ ガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体 ガスクロマトグラフィー用に製造したものをを用いる。(参考：検証試験には伸和化工株式会社製 Sunpak-A を使用)</p>		

参考規格

- 1: JECFA Combined Compendium of Food Additive Specifications (文献26)
- 2: Food Chemicals Codex Ninth Edition (文献11)
- 3: Official Journal of the European Union E1203 (文献19)
- 4: 医薬品添加物規格 2013 (文献 27)
- 5: USP40-NF35 (文献 28)
- 6: European Pharmacopoeia 9.3 (文献 29)
- 7: 第九版食品添加物公定書(文献 30)

別添) 参照スペクトル



② 成分規格案と既存の規格との対照表

本成分規格案と最新の FAO JECFA 規格(2007) (以下「FAO JECFA」)、FCC 規格(2015) (以下「FCC」) 及び EU の食品添加物規格(2015) (以下「EU」) の対照表は「表 3. 成分規格案と既存の規格の対照表-1」に、また、医薬品添加物規格 2013 (Japanese Pharmaceutical Excipients、以下「JPE」)、米国薬局方 (以下「USP/NF」) 及び欧州薬局方 (以下「EP」) の対照表は「表 4. 成分規格案と既存の規格の対照表-2」に示すとおりである。

表 3. 成分規格案と既存の規格の対照表-1

項目	本規格案	FAO JECFA (2007)	FCC 9 S3 (2015)	EU(2015) E1203
----	------	------------------	-----------------	-------------------

基原	本品は酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分けん化したものである。製品の物理的性質は重合度とけん化度に依存する。	ポリビニルアルコールは酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分加水分解したものである。製品の物理的性質は重合度と加水分解度に依存する。	—	ポリビニルアルコールは酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分加水分解したものである。製品の物理的性質は重合度と加水分解度に依存する。
含量	—	—	—	—
性状	本品は無～白色又は微黄白色の粒又は粉末で、においはない。	半透明、白色又はクリーム色の粒状の粉末。	半透明、白色又はクリーム色の粒状の粉末で、においはない。水にやや溶けやすく、エタノールにはやや溶けにくい。	半透明、白色又はクリーム色の粒状の粉末で、におい及び味はない。
確認試験				
溶解性	設定しない	水に溶けやすく、エタノールにはやや溶けにくい	—	水に溶けやすく、エタノールにほとんど溶けない
項目	本規格案	FAO JECFA (2007)	FCC 9 S3 (2015)	EU(2015) E1203
粘度	設定しない	—	—	4.8～5.8mPa・s(4%、20℃)
呈色反応(ヨウ素ホウ酸の呈色反応)	青色を呈する	青色を呈する	青色を呈する	青色を呈する
呈色反応(ヨウ素呈色反応)	暗赤～青色を呈する	暗赤～青色を呈する	暗赤～青色を呈する	暗赤～青色を呈する
沈殿反応(エタノール添加)	白色の混濁又は白色綿状の沈殿を生じる	白色混濁又は白色綿状の沈殿を生じる	白色混濁又は白色綿状の沈殿を生じる	白色混濁又は白色綿状の沈殿を生じる
赤外吸収スペクトル	KBr との混合物のスペクトルと参照スペクトルとの比較	KBr との混合物のスペクトルは参照スペクトル(付表)と一致する	KBr との混合物のスペクトルと参照スペクトルとの比較	—
示性値				
粘度(4%溶液、20℃)	4.8～5.8 mPa・s	4.8～5.8 mPa・s	4.8～5.8 mPa・s	—
pH	5.0～6.5 (1.0g、水 25mL)	5.0～6.5 (1 in 25)	5.0～6.5 (1:25)	5.0～6.5 (4% 溶液)
酸価	3.0 以下	3.0 以下	3.0 以下	3.0 以下
エステル価	125～153 mg KOH/g	125～153 mg KOH/g	125～153 mg KOH/g	125～153 mg KOH/g
けん化度(加水分解度)	86.5%～89.0mol%	86.5%～89.0%	86.5%～89.0%	86.5%～89.0%
純度試験				
溶状	設定しない	—	—	—
水不溶分	0.1%以下	0.1%以下	0.1%以下	0.1%以下
鉛	2 mg/k g 以下 (2.0g、第1法)	2 mg/k g 以下 (原子吸光光度法/ICP-AES法)	2.0 mg/k g 以下 (原子吸光光度法)	2.0 mg/k g 以下
ヒ素	設定しない	—	—	—
メタノール及び酢酸メチル	メタノール 1.0%以下、酢酸メチル 1.0%以下	メタノール 1.0%以下、酢酸メチル 1.0%以下	メタノール 1.0%以下、酢酸メチル 1.0%以下	メタノール 1.0%以下、酢酸メチル 1.0%以下

乾燥減量	5.0%以下 (105°C、3時間)	5.0%以下 (105°C、3時間)	5.0%以下 (105°C、3時間)	5.0%以下 (105°C、3時間)
強熱残分	1.0%以下 (1g、600±50°C) *	1.0%以下 (800±25°C)	1.0%以下 (1g、800±25°C)	1.0%以下
粒子サイズ (100メッシュパス)	設定しない	99.0%以上	99.0%以上	—
定量法	—	—	—	—
保存基準	—	—	—	—

*ただし、得られた値が規定値に適合していない場合には、前後の秤量差が0.5mg以下になるまで強熱操作を繰り返す。

表4. 成分規格案と既存の規格の対照表-2

項目	JPE (2013) (部分けん化物)	USP40-NF35	EP 9.3
定義	本品はポリ酢酸ビニルをけん化して得た重合体で、けん化度は78~96mol%である。粘度は、通例、2~100mm ² /sであり、表示単位の85~115%である。	水溶性合成樹脂、平均重合度500~5,000でポリ酢酸ビニルの加水分解度は85%-89%である。20°C、4%水溶液の見かけの粘度はラベル表示値の85.0-115%である。	酢酸ビニルを重合し、その後触媒量のアルカリもしくは鉍酸の存在下ポリ酢酸ビニルを部分もしくは完全に加水分解して得る。ポリビニルアルコールは次の指標を満たす。0≤n / m≤0.35 平均相対分子量は20,000から150,000である。粘度は、3 mPa・s~70 mPa・sである。加水分解程度を示すエステル価は280以下である。
含量	—	—	—
性状	無色~白色若しくは微黄白色の粒又は粉末で、においはないか、又はわずかに酢酸臭があり、味はない。エタノール(95)、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水を加えて加温するとき、透明な粘性の液となる。本品は吸湿性である。	白色又はクリーム色の顆粒或は白色~クリーム色の粉末で、においはない。常温で水に溶けやすく、より高温でより溶かしやすい。	外観：黄白色の紛体、もしくは透明の顆粒。 溶解性：水にやや溶けやすく、エタノールに溶けにくく、アセトンにはほとんど溶けない。 様々なグレードのポリビニルアルコールの入手が可能である。重合度や加水分解程度が異なり、それらがグレードの物理液性質を決定する。グレードは物質の粘度とエステル価によって特徴づけられる。
確認試験			
溶解性	—	—	—
粘度	—	粘度試験法に適合	粘度試験法に適合
呈色反応 A ヨウ素とホウ酸の呈色反応	青色を呈する	—	—
呈色反応 B ヨウ素呈色反応	暗赤色から青色を呈する	暗赤色から青色を呈する	—
沈殿反応 エタノール添加	白色の混濁又は白色綿状の沈殿を生じる	白色の混濁又は白色綿状の沈殿を生じる	—

赤外吸収スペクトル	—	標準品スペクトルと比較	比較：ポリビニルアルコール CRS：1720 cm ⁻¹ と 1260 cm ⁻¹ の吸収強度は加水分解度と反比例する。
示性値			
粘度(4%溶液、20℃) (毛細管粘度計)	表示単位の 85~115% (粘度測定法第 1 法)	表示単位の 85~115% (毛細管粘度計又は落下球粘度計)	表示単位の 85~115% (落下球粘度計)
pH	5.0~8.0 (1→25)	5.0~8.0 (40 mg/mL)	4.5~6.5
酸価	—	3.0 以下	最大 3.0
エステル価	—	—	表示値の 90~110%
けん化度 (加水分解度)	78~96mol% (けん化度として)	85%~89%	—
純度試験			
溶状	液は無色澄明	—	水溶液 S (10g+250mL) の色はは標準液 Y7 より濃くない
水不溶分	—	0.1%以下	—
項目	JPE (2013) (部分けん化物)	USP40-NF35	EP 9.3
鉛	—	—	—
重金属	10ppm 以下	—	10ppm 以下
ヒ素	2ppm 以下	—	—
メタノール及び酢酸メチル	メタノール 1.5% 以下 (酢酸メチルは規定なし)	メタノール 1.0% 以下 酢酸メチル 1.0%以下	—
乾燥減量 (105℃、3 時間)	6.0%以下	5.0%以下 (110℃、恒量になるまで)	最大 5.0%
強熱残分	2.0%以下 (1g、600±25℃)	1.0%以下 (600±25℃)	最大 1.0% (1g、600±25℃)
粒子サイズ (100 メシユパス)	—	—	—
定量法	—	—	—
保存基準	貯法：容器 密閉容器	密閉容器に保存し、乾燥した室温に保管	—

③ 成分規格案の設定根拠

ポリビニルアルコールは、添加物として医薬品及び化粧品等の分野で長年使用されてきたが、2004 年に JECFA 規格に収載されて以来、食品分野にも使用されている。本成分の規格案設定にあたり、主に、JECFA 規格 (以下「JECFA」という)、FCC 規格 (以下「FCC」という) 及び EU の食品添加物規格 (以下「EU」という) を参考にした。



また、医薬品添加物としての歴史が長いことから、食品添加物としての規格もこれと同等であるべきと考え、米国薬局方 (以下「USP」という)、欧州薬局方 (以下「EP」という) 及び日本の医薬品添加物規格 (以下「JPE」という) も参考とした。本品は医薬部外品原料規格 2006 にも収載されているが、規格試験項目が少ないことから規格設定案作成の参考とはしなかった。(文献 31)

なお、別紙資料 1 に示すように、いくつかの規格試験方法の詳細については検証実験を行い、その結果を試験方法案に取り入れた。

CAS 番号

CAS 登録番号データベースには、ポリビニルアルコールとして以下の 2 つの CAS 番号が登

録されている。(文献 32)

CAS No.	名称	分子式	構造式
9002-89-5	Poly(vinyl alcohol)	$[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})]_n$	
25213-24-5	POLY(VINYL ALCOHOL)	$[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})]_n[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)]_m$	

本成分規格案の定義では、本品が部分けん化物であることから CAS No. 25213-24-5 であるべきと思われるが、本品と同様の規格である Polyvinyl Alcohol の USP/NF、FCC 及び JECFA 規格には CAS No. 9002-89-5 を採用している。また、米国化学会の簡易データベースである COMMON CHEMISTRY で検索を行うと CAS No. 25213-24-5 に該当する物質は検索されず、CAS No. 9002-85-5 では 752 品目の製品名が登録されており、市販の完全けん化物及び部分けん化物のすべてが登録されていた。(文献 33)

CAS 登録番号データベースの CAS No. 9002-89-5 の詳細に欧州の E ナンバー、E1203 が記載されている。

また、USP に Polyvinyl Alcohol モノグラフ (規格は部分けん化物) の CAS No. 9002-85-5 について問い合わせたところ、この CAS 番号は USAN (United State Adopted Names) 辞典から引用したものであり、米国での食品、医薬品、化粧品で使用されるポリビニルアルコールはすべてこの CAS 番号 9002-89-5 であるとの回答を得た。そこで USP Dictionary of USAN and International Drug Names 2017 を確認したところ、CAS No. 9002-85-5 のみが収載されており、CAS No. 25213-24-5 の Polyvinyl alcohol は収載されていなかった。(文献 34) また、本概要書作成において引用した文献及び書籍においても、CAS 番号を記載しているものはすべて“9002-85-5”を使用していた。

以上より、本品と同様の規格のポリビニルアルコールを収載している JECFA 及び FCC に倣い、本品の CAS 番号を 9002-89-5 とした。

含量

一般的に、高分子成分は一定の分子量分布を持っており、単一体ではないことから、高分子成分としての含量規格は適用されない。その代わりに、本成分規格案では、本品の高分子成分としての特性値である粘度、酸価、エステル価及びけん化度を示性値に設定した。

性状

JECFA では「半透明、白色又はクリーム色の粒状の粉末で、においはない」、FCC では「半透明、白色又はクリーム色の粒状の粉末で、においはない。水にやや溶けやすく、エタノールにはやや溶けにくい」、また EU では「半透明、白色又はクリーム色の粒状の粉末で、におい及び味はない」としている。FCC に記載されているエタノールへの溶解性については、EU において 2015 年 3 月に IHCP (Institute for Health and Consumer Protection) の試験結果に基づき、エタノールに対する溶解性を「sparingly soluble (やや溶けにくい)」から「practically insoluble or insoluble (ほとんど溶けない)」に改訂 (文献 35) し、FCC と異なる内容になっている。一方、JECFA では性状の項に溶解性及び味の記載がないことから、本規格案では JECFA と同様に色、形状及びにおいのみを設定することとした。

色及び形状については、食品添加物公定書第 9 版 A . 通則 試験 27 の色調の試験法及び試験 28 のにおいの試験法により試験するとき、本品の色調及び形状は医薬品添加物規格 (JPE) に規定されている「無色～白色若しくは微黄白色の粒又は粉末」と同様であり、においはないころから、本規格案の性状は「無～白色又は微黄白色の粒又は粉末で、においはない」とした。

確認試験

呈色反応及び沈殿反応については、JECFA、FCC、EU において設定されており、JPE 及び USP にもあることから、呈色反応 2 種及び沈殿反応を設定した。また、IR スペクトルによる

確認も JECFA 及び FCC に倣い、設定した。なお、別添の参照スペクトルは本品の規格案に類似している USP のポリビニルアルコール（加水分解度 85%～89%）の Reference Standard 品（Current Lot. F1H039）の IR スペクトルとした。（文献 28）

JECFA 及び EU において設定されている溶解性による確認は性状の項で述べたように設定しないこととした。EU で設定されている粘度は JECFA 及び FCC に倣い、示性値として設定することが適当と判断した。

示性値

含量の項で述べたように、本品の特性値である粘度、酸価、エステル価、けん化度及び pH を設定した。これらは JECFA、FCC 及び EU（粘度を除く）に設定されている。なお、酸価及びエステル価については、食品添加物公定書 9 版の「油脂類試験法」あるいは「香料試験法」にエステル価測定法の記載があるが、本品の溶解性（エタノール及び他の有機溶媒に不溶、水に可溶）により、公定書法ではなく JECFA の方法を採用した。また、pH は JECFA、FCC、EU、JPE、USP、EP のすべてにおいて、特性値として設定されていることから、確認試験の項の液性ではなく、示性値として設定した。

純度試験

(1) 水不溶分 水に加温溶解したときの不溶性不純物の管理として、JPE 及び EP では溶状を、その他すべての規格（JECFA、FCC、EU 及び USP）において、「水不溶分 0.1%以下」が設定されていることから、本規格案も同様の規格を設定した。

なお、試験法の検証実験において、ろ過後のステンレス網は 105℃、2 時間で恒量になることを確認した。（添付資料 1）

(2) 鉛 JECFA では鉛（2 mg/kg 以下、原子吸光光度法/ICP・AES 法）が、また FCC（原子吸光光度法）及び EU では鉛（2.0 mg/kg 以下）が設定されていることから、本規格案も同様の規格を設定した。試験法は第 9 版 食品添加物公定書 B 一般試験法 29. 鉛試験法（原子吸光光度法）第 1 法とした。

試験法の検証実験において、直線性と定量限界を確認したうえで、添加回収試験を行った。添加回収試験については、食品衛生検査施設等における検査等の業務の管理の実施について（平成九年四月一日、衛食第一一七号）（文献 36）の別添「精度管理の一般ガイドライン」に検査対象物質の回収率を少なくとも 70%～120% を目安として確保することと記載されている。今回の回収試験の結果は、前記目安を満たす 87%であった。なお、当該文献では、基準値(a)と定量下限値(b)の中間値 $((a + b) / 2)$ の濃度のものの回収率を検査することになっているが、基準値の定量下限とほとんど同じ値（基準値の試験液濃度 0.4 μg/g、定量下限値の濃度 0.37 μg/g）であったことから中間値の検査は実施しなかった。（添付資料 1）

(3) ヒ素 JECFA、FCC、EU、USP 及び EP ではヒ素試験を設定していない。原材料及び製造工程からのヒ素の混入は考えられないことから、本規格案においても同様にヒ素の規格を設定しなかった。また、添付資料 3 の本品 3 ロットを用いた元素不純物の試験（ICP-MS 法）結果報告書（委託分析）に示すように、本品にヒ素は検出されなかった。

(4) メタノール及び酢酸メチル JEFA、FCC、EU のすべてにおいて、メタノール 1.0%以下、酢酸メチル 1.0%以下と規定されていることから、本規格案でもこれに倣った。試験法は JECFA 及び FCC の方法で精度よく測定できることを検証した。（添付資料 1）

なお、メタノール及び酢酸メチルの規格は、ポリビニルアルコールの安全性に影響を及ぼさないレベルである。4. 一日摂取量の推計等の項で、安全性に関する考察をする。

乾燥減量

JECFA、FCC 及び EU の規格に合わせ、5.0%以下（1g、105℃、3 時間）とした。

強熱残分

JECFA、FCC、EU、JPE 及び USP で「強熱残分」として設定されており、EP では「Sulfated ash」として規定されている。また、規格は JPE の「2.0%以下」を除いて、すべてが「1.0%以下」である。強熱条件は JECFA 及び FCC が強熱温度を $800 \pm 25^\circ\text{C}$ と規定しているが、3 薬局方のハーモナイゼーションでは強熱温度は $600 \pm 50^\circ\text{C}$ で調和されており、JPE、USP 及び EP は本強熱条件を採用していることから、本規格案は「強熱残分 1.0%以下 ($1\text{g}, 600 \pm 50^\circ\text{C}$)」とした。なお、試験法の検証実験において、 600°C での強熱時間では 1 時間で恒量になることを確認した。(添付資料 1)

粒子サイズ

JECFA 及び FCC には、粒子サイズ (Particle size) 100mesh pass 99.0%以上が規定されているが、EU、JPE、USP 及び EP には本規格はない。また、本規格以外の粒で同等の品質のものも入手可能なことから、EP、JPE、USP 及び EP に倣い、本規格では設定しないこととした。

④ 試験法の検証データ及び試験成績

設定した成分規格案に基づいて、本品の 3 ロット (Lot. 5YN65、5YN66、66N04) の実測結果を以下の表 5. 試験結果に示す。

なお、実測試験結果の詳細 (実施計画書及び実施報告書) は別紙資料 2 に示す。

表 5. 試験結果

試験項目	規格	ロット番号		
		5YN65	5YN66	66N04
性状	無～白色又は微黄白色の粒又は粉末で、においはない。	白色の粉末でにおいはなかった。	白色の粉末でにおいはなかった。	白色の粉末でにおいはなかった。
確認試験				
(1) 呈色反応 (ヨウ素とホウ酸の呈色反応)	青色を呈する	青色を呈した	青色を呈した	青色を呈した
(2) 呈色反応 (ヨウ素呈色反応)	暗赤色から青色を呈する	暗赤色を呈した	暗赤色を呈した	暗赤色を呈した
(3) 沈殿反応 (エタノール添加)	白色の混濁又は白色綿状の沈殿を生じる	白色の混濁を生じた	白色の混濁を生じた	白色の混濁を生じた
(4) 赤外吸収スペクトル	参照スペクトルとの比較	参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認めた	参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認めた	参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認めた
粘度	mPa・s	4.8～5.8	5.5	5.6
pH		5.0～6.5	5.5	5.5
酸価		3.0 以下	0.3	0.3
エステル価	mg KOH/g	125～153	139.9	138.3
けん化度 (加水分解度)	mol%	86.5～89.0 mol%	87.5	87.8
純度試験				
(1) 水不溶分	%	0.1% 以下	0.0	0.0

(2) 鉛	2 mg/kg 以下	検液の吸光度は比較液の吸光度以下であった	検液の吸光度は比較液の吸光度以下であった	検液の吸光度は比較液の吸光度以下であった
(3) メタノール及び酢酸メチル				
メタノール %	1.0% 以下	0.4	0.3	0.1
酢酸メチル %	1.0% 以下	0.0	0.0	0.0
乾燥減量 %	5.0% 以下	1.8	1.6	0.6
強熱残分 %	1.0% 以下	0.0	0.0	0.0

(4) 食品添加物の安定性

ポリビニルアルコールの安定性については、Handbook of Pharmaceutical Excipient Six edition (HPE 2009、日本語版は改訂医薬品添加物ハンドブック第5版)に記載があるように、乾燥した冷所に気密容器で保存するとき、安定である。水溶液は耐蝕性の気密容器中では安定である。光に対しては安定である。(文献 37)

実際に実製造品3ロットについて、長期安定性試験(25±2℃、60±5%RH)及び加速試験(40±2℃、75±5%RH)を実施した結果、乾燥減量が経時的に増加したが、2年間は規格内を維持し、ポリマーとしての重要特性であるけん化度(加水分解度)及び粘度をはじめとするその他のすべての項目において安定であった。また、残留メタノールについては経時的に減少した。(文献 38)

(5) 食品中の食品添加物の分析法

食品中のポリビニルアルコールの定量法として、以下に示す高速液体クロマトグラフィー(検出器:蒸発光散乱検出システム)による分析法を用いることができる。

試験方法:

ポリビニルアルコール約50mgに相当する食品を精密に量り、水約40mLに分散させた後、かくはんしながら80℃の水浴上で約15分間加温する。冷後、水を加えて正確に50mLとする。この液の一部を0.45μmのメンブランフィルターでろ過し、検液とする。別にポリビニルアルコール約250mgを精密に量り、以下試料溶液と同様に操作して標準原液とする。標準原液を水で希釈して標準溶液1(PVAとして0.8mg/mL)、標準溶液2(0.9mg/mL)、標準溶液3(1.0mg/mL)、標準溶液4(1.1mg/mL)及び標準溶液5(1.2mg/mL)を調製する。検液及び標準溶液1～標準溶液5をそれぞれ20μLずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。標準溶液1～標準溶液5のポリビニルアルコールのピーク面積から得た検量線から検液中のポリビニルアルコールの濃度及び食品中のポリビニルアルコールの含量を次式により求める。

$$\text{検量線 } Y(\text{ピーク面積}) = mX(\text{濃度}) + b$$

ここで、m:傾き、b:切片

$$\text{検液中のポリビニルアルコールの濃度 (mg/mL)} = \frac{\text{検液のピーク面積} - b}{m}$$

$$\text{食品中のポリビニルアルコール含量 (\%)} = \frac{\text{検液中の PVA 濃度} \times 50}{\text{試料採取量}} \times 100(\%)$$

操作条件

検出器：蒸発光散乱検出器 (ELSD) 注1)

温度 45°C

ガス圧 3.5Bar

カラム充填剤：5 μ m の架橋ポリビニルアルコールポリマーにポリアミンを化学結合させたポリマー系親水性相互作用クロマトグラフィー用充填剤注2)

カラム管：内径 4.6mm、長さ 15cm

カラム温度：45°C付近の一定温度

移動相及び流量：A液 水とB液 アセトニトリルの以下に示す混液を以下の条件でグラジエント溶離を行う。

Time	流量 mL/分	移動相 A 液	移動相 B 液
		%	%
Initial	1.0	25	75
5.0	1.0	50	50
5.2	1.0	90	10
9.0	1.0	90	10
10	1.0	25	75

注1) 蒸発光散乱検出器 (ELSD)：カラムから溶出した溶離液を蒸発させることにより目的化合物を微粒子化し、その散乱光を測定する方法で、低沸点化合物を除き原理的にはほとんど全ての化合物を検出することができ、吸光度検出器で検出できない化合物（炭化水素、アルコール、脂質、脂肪酸、界面活性剤など）のグラジエント分析で有効な検出器である。また、類似の目的で使用する屈折率検出器 (RID) では適用できない、 t_0 付近の溶媒ピークの除去や、グラジエント溶離条件でも使用することができる。

注2) ポリマー系親水性相互作用クロマトグラフィー用充填剤：例えば、Asahipak NH2P-50

システム適合性

5種類の標準溶液のピーク面積から得た検量線の相関係数は0.995以上である。

システムの再現性：標準溶液3の20 μ Lにつき、上記条件で試験を6回繰り返すとき、ポリビニルアルコールのピーク面積の相対標準偏差は5%以下である。

実際に、ビタミンC素錠にポリビニルアルコール (PVA) を40%含むフィルムコーティング剤で1錠あたり4%w/wで被覆し、得られたフィルムコーティング錠中のPVA量を上記試験方法で定量した。被覆した各錠剤で検出されたPVAの量をPVAの理論量と比較した結果、被覆した錠剤から検出されたPVAの量をPVAの理論量と比較した結果、被覆した錠剤から検出されたPVAの平均原料は、理論量の106.5%であった。(文献39、文献40)。

6. 使用基準案

(1) 使用基準案

次項の使用基準の設定根拠により、本品の使用基準案を以下のように設定した。

品名	分類	使用基準		
		使用できる食品等	使用量等の 最大値	使用制限
ポリビニルアルコール	製造用剤*	カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品	45 g/kg**	

* 具体的な用途は、I. 添加剤の概要 1. 名称と用途 (3) 用途に記載したように、結合剤、コーティング剤、安定剤、増粘剤、分散剤、フィルム形成剤及び光沢剤とその機能、用途が多岐にわたるため、以下の使用基準の設定根拠に示すように製造用剤とした。

** コーデックス委員会の策定したコーデックス食品添加物一般基準 (GSFA) と同様とした。

(2) 使用基準案の設定根拠

i) 分類及び使用できる食品等

ポリビニルアルコールの国際基準を表6に示す。表1. 諸外国における使用状況及び使用基準で示したようにポリビニルアルコールは世界各国において主に健康食品 (Food Supplements/Dietary Supplements) に使用されており、その添加剤としての用途は光沢剤、コーティング剤、増粘剤及び結合剤等と多岐に渡っている。

上記、海外での使用基準と表7に示したわが国において類似の用途で既に設定されている他の食品添加物 (ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドン) の使用基準を参考にして、本品の食品添加物の分類はヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースに倣い、分類を製造用剤とし、使用できる食品等についてはポリビニルピロリドンに倣い、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品とした。

表6. ポリビニルアルコールの国際使用基準

国際基準	使用基準				文献
	食品カテゴリー	機能分類	技術的目的	最大使用量	
コーデックス基準	食品サプリメント (Food Supplements)	光沢剤	コーティング剤 シーリング剤 表面仕上げ剤	45,000 mg /kg	6, 7
		増粘剤	結合剤		
米国 (GRN 000141)	栄養補助食品 (Dietary Supplement)	-	コーティング剤	40,000 mg /kg	25
欧州基準	食品サプリメント* (Food Supplements)	-	コーティング剤	18,000 mg /kg	8, 9, 19
中国基準	食品 (キャンディー、チョコレート)	被膜剤	-	18,000 mg /kg	18, 20

*カプセル及び錠剤

表7. 日本における類似の機能を有する既に設定されている他の食品添加物の使用基準 (文献 41)

品名	分類	使用基準	
		使用できる食品	使用制限
ヒドロキシプロピルセルロース	製造用剤*	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	製造用剤**	—	—
ポリビニルピロリドン	糊料***	カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品	菓子類を除く

*ヒドロキシプロピルセルロースの具体的な用途は、乳化剤、フィルム形成剤、保護コロイド、安定剤、分散剤、粘稠化剤及び結合剤

**ヒドロキシプロピルセルロースの具体的な用途は、乳化剤、フィルム形成剤、保護コロイド、安定剤、分散剤及び粘稠化剤

***ポリビニルピロリドンの具体的な用途は、安定剤、結合剤、分散剤

ii) 使用量等の最大値

JECFA はポリビニルアルコールの食品添加物としての安全性評価において、本品の無毒性量 (NOAEL) を 5,000 mg/kg体重と設定し、安全係数を 100 として一日摂取許容量 (ADI) を 50 mg/kg体重とした。(文献 42)

本基準案で設定した使用量の最大値 45 g/kg はコーデックス基準の使用量の最大値に倣ったものであるが、この最大値の妥当性については本概要書の「III. 4. 一日摂取量の推計等」で述べるように、本品を補助栄養素・特定保健用食品及び菓子類の添加物として 45 g/kg で用い、また医薬品添加剤として一日最大使用量使用した場合、ポリビニルアルコールの量は 16.1 mg/kg 体重/日) になる。この量は、本品の ADI より十分小さいことから、この最大使用基準 (45 g/kg) は安全性上懸念がないと考える。

また、EU においては本品の最大使用量を 18,000 mg/kg のカプセル及び錠剤としているが、これは EU への本品の Food Supplements への使用の申請者が本品をフィルムコーティング剤としての使用に限定したことから、申請者の提示した使用上限 (カプセル又は錠剤に本品を 45% 含むフィルムコーティング剤を 4% コーティングした場合、 $4\% \times 0.45 = 1.8\%$) を採用したものである。

日本における本要請ではコーデックス基準と同様にフィルムコーティング剤 (光沢剤) だけでなく、結合剤等 (増粘剤) の用途も含むことから、コーデックス基準の最大使用量とした。

II. 有効性に係る知見

(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

ポリビニルアルコール (PVA) は、不活性であり、優れた被膜形成性、防湿性、ガスバリアー性、界面活性能及び高い接着性など種々の特性を有する水溶性ポリマーである。その優れた特性を利用して、これまで医薬分野では、錠剤やカプセル剤のフィルムコーティング剤及び結合剤として使用されてきた。

本品をフィルムコーティング剤として食品に使用した場合、有効成分が湿度、酸素及びその他の環境要因から保護することができ、それによって長期にわたる製品の安定性が確保されると同時に不快な味やにおいを隠ぺいすることができる。特に保健機能食品のビタミン錠剤のように、湿気および酸素の両方に対して感受性の高い成分が含まれている場合、変色や劣化を防ぐことが期待される。同様に、天然成分を配合した製品には、主成分が湿気に対する感受性が非常に高い植物由来の物質が含まれていることがある。これらに対して有効な被覆性を付与できる一方で、PVA のフィルムは水溶性であるため、有効成分の放出を妨げることがなく、不溶性ポリマー (例えば、セラック) や疎水性の被膜成分 (例えば、油脂など) を用いたときによく起こる有効成分の放出遅延を防ぐことができる。

さらに、PVA を被覆することにより、滑らかな外観を有する最終製品となることから、消費者にとって扱いやすく、摂取や嚥下が容易となる。これは、一般に大きさが比較的大きくなりやすい保健機能食品の場合、高齢者を含めた多くの消費者にとって嚥下しやすくなることができる。さらに、PVA の被覆により、包装時の錠剤の取り扱いが改善され、特に、高速包装ラインでは、被覆のない錠剤は、流動性が悪く、摩損しやすく、生成した粉塵によりバッチ間や製品間の交差汚染を起こす問題を回避することができる。

また、PVA は接着性が非常に優れており、カプセル剤や錠剤の製造のための造粒において、少量の添加で流動性に優れた造粒物が得られ、それを打錠した場合、十分な硬度を有する錠剤を得ることができる。

以下、ポリビニルアルコールのフィルムコーティング剤及び結合剤としての用途についてその有効性について実証データをもとに説明する。

フィルムコーティング剤

ポリビニルアルコール (PVA) のフィルムコーティング用途での特徴は、

1. 良好な被膜強度と粘着特性。
2. 低粘度ポリマーであるため、比較的高い固体分濃度で塗布することができる。
3. PVA 被覆膜は透湿度及び酸素透過度が低く、湿気および酸素に対するバリアー性がある。
4. 被覆膜は水溶性であるので、製品からの有効成分の放出を妨げない。

● フィルムの物理的性質

表 8 に示したデータは、医薬品及び食品用フィルムコーティング剤として汎用されているヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 及びヒドロキシプロピルセルロース (HPC) とポリビニルアルコール (PVA) のフィルム性能を比較したものである。PVA 水溶液は粘度が低い (分子量が小さい) にもかかわらず、得られたフィルムの引張強度は比較的高く、伸度が大きく、フィルムの接着力においては、PVA は HPMC や HPC よりも明らかに優れた接着性を有することがわかる。(文献 43)

表 8. ポリビニルアルコール (PVA) およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) のフィルム性能の比較

■フィルム物性比較			
物性	ポリビニル アルコール* ¹ (PVA)	ヒドロキシプロ ピルセルロース* ² (HPC)	ヒドロキシプロ ピルメチルセル ロース* ³ (HPMC)
4%水溶液粘度 (mPa・s)	5	20	34
フィルム引張強度 (MPa)	40	52	23
フィルム伸度 (%)	130	14	102.7

*¹. 使用グレード: ゴーセノール™EG-05PW

*². HPMC: 粘度 6 mPa・s

*³. HPC: 粘度 6-10 mPa・s

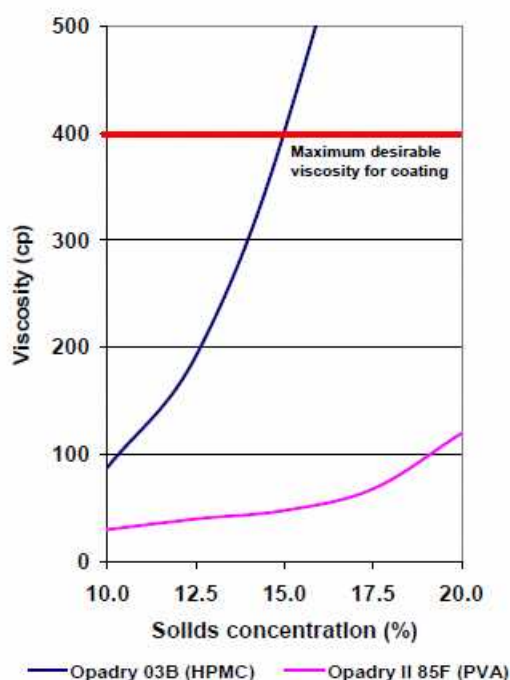
[試験条件] 使用機器: 島津 オートグラフ AG-IS
 フィルム膜厚: 30 μm (キャストフィルム)
 測定条件: 23°C、50%RH

● 高い固形分濃度で塗布可能

図 2 に示したデータは、汎用されているポリマーベースの水系フィルムコーティングシステムの粘度プロファイル (固形分濃度—粘度曲線) である。(文献 44)

一般的に、コーティング液の粘度が高くなると送液トラブルの発生や均一なスプレーミストを得ることができなくなり、外観の不良等の製品品質が低下するため、コーティング液の粘度は、400 センチポイズ (cP) よりも低くしなければならない。したがって、一般的なフィルムコーティング剤である HPMC システムでは、コーティング液中の固形分濃度を 10～15% w/w の範囲が製品品質と生産効率を考慮した実用濃度である。これに対して、PVA システムでは、固形分濃度を 20% w/w まで上げて HPMC コーティングシステムの固形分濃度 10% とほぼ同等な粘度であることから、コーティング液濃度を 2 倍にしてもスプレーコーティングが可能な状態が保たれる。

図 2. 一般的なフィルムコーティングシステムの粘度プロファイル



● 優れた防湿性

PVA フィルムのバリアー性については、医薬品関連の文献でいくつか報告されている。(文献 45、46、47) 例えば、Bley らは、にんにく粉末を含む錠剤に PVA ベースのコーティング剤でコーティングした錠剤を相対湿度 75% で 1 日保存したものは、錠剤 (コーティングしていない錠剤) や他の一般的ポリマー (エチルセルロースやヒドロキシプロピルセルロース) をベースとしたコーティング剤でコーティングした錠剤と比べ、最も低い水分含量を示したこと及び PVA ベースのコーティング剤の被覆量を増やすことにより、顕著に水分透過速度を低減することができたことを報告している。(文献 46)

表 9 に一般的フィルムコーティング剤として使用するポリマーフィルムの酸素透過度及び水蒸気透過度を示す。ポリビニルアルコールフィルムの酸素透過性及び水蒸気透過性が他のポリマーに比べ、極めて低いことから、ポリビニルアルコールフィルムは優れた酸素及び水分バリアー性を有していることがわかる。(文献 43)

表 9. フィルムコーティング剤で使用するポリマーの透過性

代表的な医薬賦形剤との比較 ■バリアー性比較				
組成名	酸素透過度*2 (cc/m ² ·day·atm)		水蒸気透過度*3 (g/m ² ·day·atm)	
	25°C 60%RH	40°C 75%RH	25°C 60%RH	40°C 75%RH
PVA*1	0.74	18	3	85
HPC	128	>200	95	470
HPMC	152	>200	186	740

*1 使用グレード: ゴーセノール™ EG-05PW

フィルム膜厚 : 100 μm (プールキャストにて作製)

*2 測定機器: 酸素透過率測定装置 OXTRAN2/20

*3 測定法: 防湿包装材料の透湿度試験 (カップ法) JIS Z 0208 に準拠

また、PVA ベースのフィルムコーティングの優れたバリアー性に関する有効性を示す実証結果を図 3 に示す。素錠及び HPMC でコーティングした錠剤は加温・加湿条件下で保存した場合、吸湿により膨潤し、錠剤にひび割れが生じたが、PVA コーティング錠は同条件下でもひび割れが生じないことがわかる。(文献 47)

図 3. 加温・加湿下で保存した素錠と各種のフィルムコーティングシステムでコーティングした錠剤の物理的变化 (保存条件：40 °C、相対湿度 80%で 12 週間保管した 錠剤)



結合剤

顆粒剤及び打錠用顆粒の製造法には結合剤溶液(バインダー溶液)をスプレー又は液添加する湿式造粒法が汎用されている。この方法で使用される結合剤は、成分粉末の混合物に結合性を与え、安定な製剤を製するために用いられる添加物である。したがって、結合性が大きく、成分粉末中に均一に分布しやすい結合剤を選択することにより、少量添加で結合性の大きな顆粒剤や打錠用顆粒を製造することが可能となる。結果として、錠剤の小型化や粉化しにくい顆粒剤の製造が可能となる。保健機能食品には、主成分のほとんどが天然素材のものが多く、錠剤化しにくい素材が多いため、少量添加で結合性の大きな結合剤が好ましい。

表 10 に結合剤として汎用されているポリマーを用いた剥離試験による接着力の評価結果を示す。ポリビニルアルコールは汎用されている他の結合剤ポリビニルピロリドン (PVP) やヒドロキシプロピルセルロース (HPC) と比べ、極めて優れた接着力を有していることがわかる。(文献 48)

表 10. 各種ポリマーの接着力

ポリマー	接着力* ¹ [N]
PVA EG-03P	>8.6*
PVP K-30	1.7
HPC* ²	1.1

9Nで試料片が破断

接着力測定装置



*¹測定方法: 10%水溶液を坪量 103g/m²の晒クラフト紙にコーティング
80℃30分乾燥後に以下の条件で接着強度を測定

【ピール試験条件】

使用機器: オートグラフ AG-IS (島津製作所)

サンプル: 幅 10mm

引っ張り速度: 100mm/min

*² HPC: 2%水溶液粘度 3.0~5.9 mPa・s (20℃)のもの

結合剤溶液(バインダー液)の食品成分粉末への分布のしやすさは、バインダー溶液の粘度、食品成分粉末への接触角及びバインダー溶液の表面張力による粉体への濡れ性が重要であり、成分粉末に濡れ易いバインダー溶液は乾燥後の粉体粒子表面への結合剤の均一分布に関係する。

表 11 に PVA と汎用結合剤である PVP 及び HPC の水溶液の同一濃度における粘度、接触角(疎水表面への)及びバインダー液の表面張力の結果を示す。

PVA 及び HPC は表面張力が低く、疎水表面への接触角が小さいことがわかる。一方、PVP は表面張力が大きく、疎水表面への濡れ性に問題があることがわかる。(文献 48)

以上の結果より、ポリビニルアルコールは接着性に優れ、表面張力が小さく、疎水性及び親水性粒子表面への良好な濡れ性を有することから、食品成分粒子へのより均一な分布が期待できることから、より少ない添加により結合剤としての機能を有するものと考えられる。

表 11. ポリマー溶液の粘度、接触角及び表面張力

Polymer	Grade	Solid conc. [wt%]	Viscosity [mPa・s]	Contact Angle* ¹ [°]	Surface tension [mN/m]
PVA	EG-03P	6.3	9.9	19.8	46.6(6.3%)
PVP	K-30	9.4	13.7	19.3	68.8(9.4%)
HPC	Viscosity (2%) 3.0-5.9mPa・s	9.4	152.1	39.2	43.7(9.4%)

*1). PET フィルムに対する接触角

実際に、錠剤用の賦形剤として汎用されている乳糖及びトウモロコシデンプンを用いたプラセボ混合粉(乳糖:トウモロコシデンプン 7:3)を用いて、PVA を結合剤として同一

条件で流動層造粒を行い、得られた造粒品及び圧縮成形した錠剤の物性を他の結合剤と比較した。

図4 は結合液としてポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) のそれぞれ 6%水溶液の粘度と得られた造粒品の平均粒径 (D_{50}) の結果を示す。PVA は低粘度にもかかわらず、平均粒径の大きな造粒品を得ることができ、PVA の接着力の大きさが確認できた。(文献 49)

また、図5 は上記の湿式造粒試験で得られた造粒品を打錠機により圧縮成形したときの錠剤硬度と崩壊試験の結果を示す。結合剤として3%添加で、打錠圧 10 kN の場合、得られた錠剤の硬度はPVA が最も高く、また、PVA 2%添加においては錠剤硬度及び崩壊時間の優れた錠剤を得ることができること、さらにPVA を1%添加した場合でも実用上問題とならない 60N 以上の硬度を有し、崩壊時間の最も短い錠剤を得ることができることから、PVA は錠剤中の添加量を低減することができる結合剤であることが示された。この特徴は、PVA の優れた接着性と成分粉体への良好な濡れ性の結果として、成分粉体造粒物中での PVA のより均一な分布が関係しているものと考察した。(文献 49)

図4. 結合液 (6%水溶液) の粘度と造粒品の平均粒径 (D_{50})

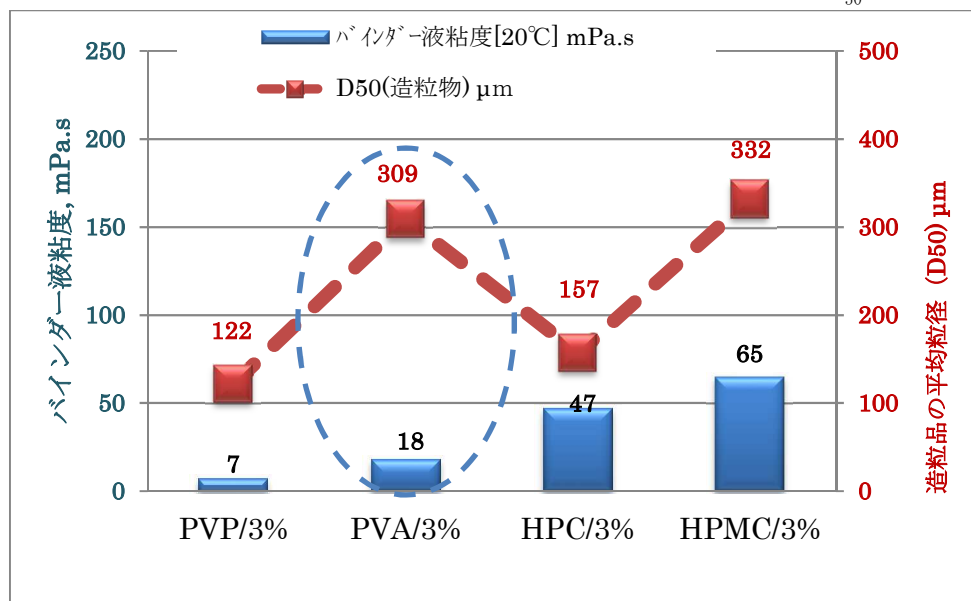
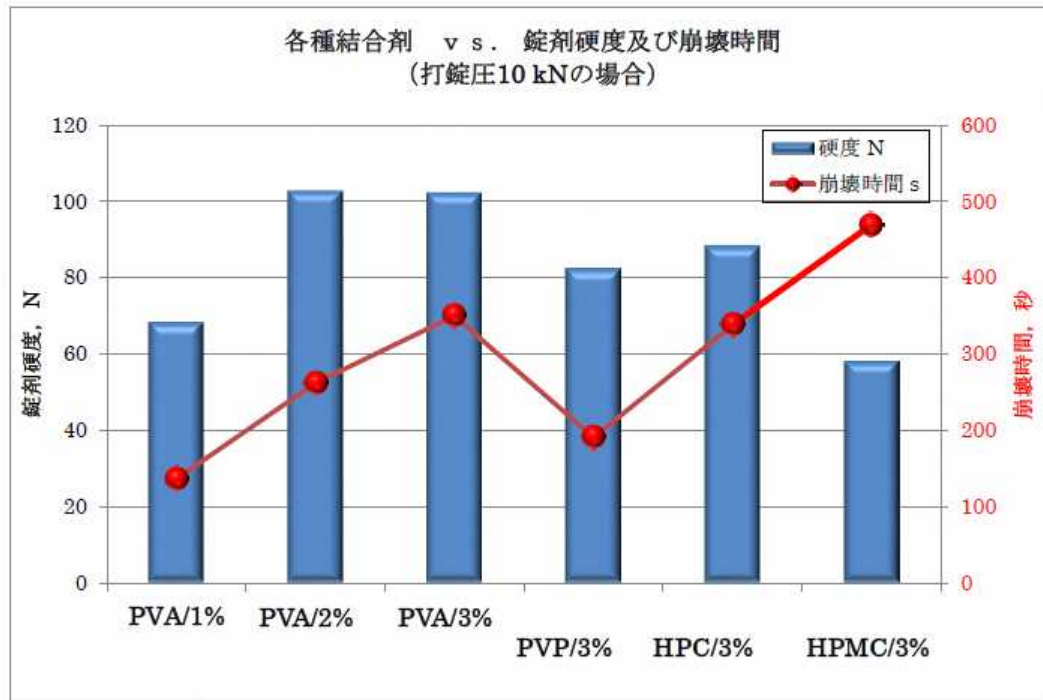


図5. 各種結合剤を使用した錠剤の硬度及び崩壊時間



(2) 食品中での安定性

ポリビニルアルコール (PVA) は化学的に安定な高分子化合物で、通常、常温では腐敗、分解、重合などは起こらない。熱に対する特性は 200℃ 以上の場合は急速に着色し、熱分解が始まる。したがって、通常の食品においては安定であると考えられる。(文献 1、文献 5)

実際に PVA の食品中での安定性を確認するために、ビタミン C 錠剤を PVA で被覆し、室温で 12 か月保存した錠剤中の PVA 含量を I. (5) 食品中の食品添加物の分析法で記載した分析法により分析した。結果を表 12 に示す。(文献 40)

表 12. 室温 12 か月保存安定性試験

12 箇月室温保存サンプル中の PVA 量				
試料番号 (5 錠)	平均重量 (g)	理論 PVA 量 (mg)	実測 PVA 量 (mg)	理論量に対する PVA (%)
Prep #1	0.6234	49.87	46.05	92.3
Prep #2	0.6205	49.64	50.3	101.3
Prep #3	0.6192	49.54	49.54	100.0
平均				97.9
標準偏差 (%)				5.0

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

海外での使用実績において、これまで PVA と一般的な健康食品中の有効成分との特異的な相互作用は知られていない。PVA は、下記に説明した一般的な反応以外に、健康食品中の有効成分と反応するとは予想されない。

PVA の可能性のある反応については、『Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition (医薬品添加物ハンドブック第六版)』(文献 37)に記載があるように、ポリビニルアルコールはエステル化のような第二水酸基を有する化合物に特有な反応をする。また、強酸で分解し、弱酸及びアルカリで軟化するか、溶解する。高濃度の無機塩、特に硫酸塩やリン酸塩とは配合禁忌である。5% w/v のポリビニルアルコール水溶液にリン酸塩を加えると沈殿を生成する。ホウ砂が存在するとポリビニルアルコール溶液はゲル化する。ただし、これらの反応は健康食品や胃腸管内で起こることは予想されない。

上記に述べた事項は、世界中での PVA の医薬品および食品への長い使用実績によって実証されている。アジア太平洋地区、北米、およびヨーロッパにおける食品および健康食品への PVA の使用の現状については、3. 諸外国における使用状況に示したとおりである。

Ⅲ. 安全性に係る知見

ポリビニルアルコール (PVA) の体内動態と安全性に関する知見は、経口および非経口 (静脈内 (i. v.)、皮下 (s. c.)、腹腔内 (i. p.)、筋肉内 (i. m.)、腔内、および眼内注入) の暴露経路の研究から得られている。本要請で提案した規格に適合する PVA は、健康食品への使用、即ち、経口摂取を提案しているため、経口暴露経路での安全性試験について主に考察し、非経口の安全性試験は参考データとして考察する。指定等申請者が入手可能な原著と海外の評価を比較したところ、JECFA 評価書における安全性に関する記述は、原著文献を簡潔かつ適切に要約したもので、原著と評価書を分けて書くべき部分がほぼなかったため、以下の考察は JECFA 評価書のまとめ方を参考に、JECFA や申請等申請者の見解を述べた部分はそのことが分かるように記述した。

なお、以下に示す安全性に関するほとんどの引用文献では使用したポリビニルアルコールのけん化度の記載がなく、また唯一完全けん化ポリビニルアルコールと部分けん化ポリビニルアルコールの両方で実験したことを記載している米国化粧品成分審査委員会のエキスパートパネルによるポリビニルアルコールの安全性評価に関する最終報告書の中に ADME に関してハスケル研究所 (Haskell Laboratory) で実施された試験でも、平均分子量がほぼ同じの完全けん化品と部分けん化品との間で結果に差は認められていないので、指定等申請者は、ポリビニルアルコールのけん化度で区別をする必要はないと考える。(文献 4)

1. 体内動態試験

(1) 吸収及び排泄

JECFA (2003) の報告においても引用されている Sanders ら (1990) の報告によれば、雄フイッシャー344 ラット (3 匹) を用いてポリビニルアルコール (PVA、平均分子量 5,000～50,000) の試験において、¹⁴C 標識した PVA 0.01 mg/kg 体重を経口投与した結果、投与後 48 時間以内に投与量の 98%以上が糞便中に排出され、尿中へは微量 (0.18%) であった。また、PVA に由来する放射活性は呼気中の炭酸ガス (¹⁴CO₂) 或いは揮発性物質として検出されなかった。排泄の主経路は糞便であり、尿中への排出は投与量の 0.2%未満であったことから、経口投与による PVA の消化管からの吸収は非常に小さいと結論付けた。さらに、生体蓄積性を評価するために 10 倍量の PVA (0.1 mg/kg 体重) を 10 日間連続投与して、最終投与の 24 時間後の主要組織 (血液、肝臓、腎臓、皮膚、筋肉、および脂肪) 中の PVA 由来の総放射活性は、投与量の 0.05%にすぎなかった。実質的にすべての PVA 由来の放射性物質は糞便中に排泄され、尿中への排泄は微量 (0.2%) であった。(文献 50)

また、米国化粧品成分審査委員会のエキスパートパネルによるポリビニルアルコールの安全性評価に関する最終報告書の中に ADME に関してハスケル研究所 (Haskell Laboratory) で実施された試験 (1960 年; オリジナル原著は開示されていない) が報告されている。試験は、まず各群 6 匹のチャールズリバーラットに以下のポリビニルアルコールを 100 mg/日を 7 日間毎日馴化投与した。

- ① 高粘度、非加水分解ポリビニルアルコールで ¹⁴C 標識した平均分子量 148,000 のもの*
- ② 高粘度、部分けん化ポリビニルアルコールで ¹⁴C 標識した平均分子量 150,000 のもの
- ③ 低粘度、部分けん化ポリビニルアルコールで ¹⁴C 標識した平均分子量、32,000 のもの

各群の 3 匹のラットに 5 日間、残りの 3 匹に 10 日間投与後、屠殺し、肝臓、脳、腎臓、および体脂肪サンプルを検査した。尿および糞は分析のために毎日採取した。

同様の試験が、4 頭のオス雑種犬の群を使って、ポリビニルアルコール 2g を投与して行われた。

放射活性は、いずれの動物の尿中には検出されなかった。①および②の高粘度PVA投与群では、ラットおよびイヌの両方の脳、腎臓および肝臓で検出された標識放射性物質の量は

微量（ $<1\text{ppm}$ ）であったが、③の低粘度PVA投与群では、これらの器官で標識放射性物質はわずかに大きい値を検出した（脳で $0.6 - 1.29\text{ ppm}$ 、腎臓で $0.52 - 1.35\text{ ppm}$ 、肝臓で $1.21 - 6.91\text{ppm}$ ）。（文献 4）

* 引用文献の本文には非加水分解と記載されているが、非加水分解ではポリビニルアルコールではなくポリ酢酸ビニルであり、またポリ酢酸ビニルは非水溶性で同じ手順で実験することは困難であるため、指定等要請者は完全けん化のことを誤って非加水分解と記載したと考えている。

（2）分布、代謝及び排泄

JECFA(2003)の報告においても引用されている Sanders ら (1990) の報告によれば、ポリビニルアルコールの組織内分布を試験するために、雌のフィッシャー344 ラットに、 ^{14}C 標識したポリビニルアルコール (0.1mg/kg 体重) を尾静脈内へ単回投与した結果、静注後の体内分布は表 13 に示すように、PVA は尿及び糞便の両方から排出された。また代謝の証拠は観察されなかった。一般的なポリマーと同様に PVA は分子量分布を持ち、尿からの排出は腎臓の糸球体濾過の上限より小さい分子量であり、組織中に保持されたより大きな分子量の PVA は糞便を介して体内からゆっくりと排泄されたと考察した。（文献 50）

表 13. i. v. 投与^a後の PVA 由来放射活性の分布および累積排泄量 (%)

組織	分布量及び累積排泄量 (% total dose)		
	1 日目	3 日目	10 日目
血液	0.4 ± 0.1^b	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0
肝臓	17.2 ± 4.8	12.3 ± 2.1	4.2 ± 0.8
腎臓	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0
筋肉	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1
皮膚	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.5 ± 0.1
脂肪	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.0
脾臓	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0
尿	63.8 ± 7.0	65.3 ± 6.9	66.2 ± 6.8
糞便	2.7 ± 1.0	4.5 ± 0.9	12.7 ± 3.0

^a 0.1 mg kg^{-1}

^b Mean \pm s. d. from three to four rats.

JECFA(2003)の報告においても引用されているように、Yamaoka らは薬物キャリアーとしての水溶性高分子 PVA の静脈投与後の分布及び排泄の評価として、8-12 週齢の雌 BALB/cCrS1c マウスに ^{125}I 標識した相対分子量 $14,800 \sim 434,000$ のポリビニルアルコール (PVA) を、尾静脈内投与した。半減期は、低分子量の PVA ($14,800$) で 90 分、最も分子量の大きい PVA ($434,000$) で 23 時間と異なった。排泄の主な経路は尿中であり、低分子量 ($14,800$) の PVA の約 80% が投与後 30 分以内に尿より排泄された。高分子量のポリビニルアルコールの排出速度はより遅かった。Yamaoka らは、今結果は主に腎臓の透過性によって決定されていると示しているとした。（文献 51）

（3）体内動態まとめ

上記の通り、ポリビニルアルコールを経口摂取した場合、ほとんどは消化管から吸収されず糞便として排泄される、また血中に入った場合でも尿として排泄されることから、指定等申請者は、ポリビニルアルコールが体内に蓄積されることはないと考えます。

(参考) 膈内投与による体内動態

JECFA(2003)の報告においても引用されているように、Sanders らは5匹の雌フィッシャー344 ラットの膈内に¹⁴C 標識したポリビニルアルコール 3mg/kg 体重を単回投与した。ラットは4日後に屠殺し、各組織を分析した。膈内で検出された残留放射性物質の量に著しい差異が認められた(微量から投与量の19%残留まで)。ポリビニルアルコール由来の放射性物質のほとんどは、尿や糞便中で確認された。吸収量は低かったが(各臓器で検出された量は投与量の0.1~0.8%)、この投与経路からのポリビニルアルコールの吸収は、投与後24時間で比較すると3mg/kg を経口投与した場合は膈内投与の5%以下だった。放射能濃度の最大値(0.8%)は、肝臓で報告された。追跡試験において、ラットの各群に¹⁴C で標識されたポリビニルアルコール 3mg/kg 体重を、1日、連続3日間或いは連続10日間投与した。投与後30日まで各群のラットから血液を採取した。ポリビニルアルコール由来の放射活性は、非常に低かったが、時間とともに肝臓中に次第に増加し、腎臓、筋肉、皮膚、脂肪組織および脾臓へはより少ない程度であった。3mg/kg を10日間連続投与後24時間の肝臓中のピーク濃度は、約2ppmであった。肝臓中のポリビニルアルコールの濃度は、投与停止後、ゆっくりと減少し、腎臓や他の臓器も同様の傾向を示した。(文献 50)

2. 毒性試験

ポリビニルアルコール(PVA)の経口毒性に関する資料については共同要請者である日本カラコン社の本社であるColorcon社(米国)によって精査され、その資料をもとに2003年にJECFAで評価された。(文献 52) また、それ以降のPVAの安全性試験に関する研究報告についてはPubMedにより想定される用語を網羅した条件で検索したが、本概要書に引用した研究報告以外は得られなかった。(文献 53)

また、2013年12月の米国化粧品成分審査委員会(Cosmetic Ingredient Review)のエキスパートパネルはポリビニルアルコールの安全性の定期的な再評価(15年ごと)のために、1998年以降の新しい報告を調査した結果、再評価を実施するための新しいデータがないことから、1998年に同エキスパートパネルより報告したポリビニルアルコールの安全性に関する最終評価を再確認した。(文献 4の最終ページ)

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

(a) 急性毒性試験

JECFAによる急性経口毒性に関する評価結果を表14に示す。欄外に記載されているように引用した文献の多くが、試験に用いたPVAの分子量または加水分解度が特定されていないものであったが、マウスにおけるPVAの経口投与でのLD₅₀値が1,500mg/kg体重以上、4,000mg/kg体重以上、或いは14,700mg/kg体重と報告されている(文献 5, 42, 54)。同様に、ラットにおけるLD₅₀は21,500mg/kg体重以上であると報告され(文献 4)、また、イヌでは、20,000mg/kg体重以上の値であることが報告されている。(文献 4)

これらのLD₅₀値は、Hodgeらの分類によれば、経口投与したPVAは、軽度懸念のカテゴリーに分類される(即ち、「比較的無害」)。(文献 55)。

表 14. ポリビニルアルコールの急性経口毒性

種	性	群当たりの動物数	投与ルート	投与量	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
マウス	NA	30 匹	経口	100~1,500 mg/kg 体重	>1,500	文献 5 ^a
マウス	雌雄	雌雄各 2 匹	経口	250, 500, 1,000, 1,500, 2,000, 3,000, 4,000 mg/kg 体重	>4,000	文献 54 ^b
マウス	NA	NA	経口	NA	14,700	文献 42 ^c
ラット	雄	NA	経口	NA	>10,000	文献 4 ^d
ラット	雄	NA	経口	NA	>21,500	文献 4 ^d
ラット	NA	NA	経口	NA	>20,000	文献 42 ^c
ラット	NA	NA	経口	NA	>5,000	文献 4 ^d
イヌ	NA	NA	経口	NA	>20,000	文献 4 ^d

NA:入手できない

使用したポリビニルアルコールの相対分子量または加水分解度は、表 14 に引用した研究では入手できなかった。

^a 原著 (大阪医科大学会報, 14, 昭和 28 年 3 月) は入手できなかった。文献 52 によれば 1,500 mg/kg 体重用量群のうち 1 匹が死亡。その他の死亡や異常は観察されなかった。

^b 250、1,000、2,000、3,000 または 4,000mg/kg 体重のポリビニルアルコール (相対分子量が指定されていない) を含む 5%アラビアゴム生理食塩水で単回腹腔内注射。或いは 250、500、1,000、1,500、2,000、3,000 または 4,000mg/kg 体重を経口投与。

この研究は未発表の研究報告であり、GLP または QA 保証はない

^c 原書を手にしたが、ロシア語であったため、JECFA の結果を引用した。

^d 米国化粧品工業会の Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (1998) による PVA の安全性に関する最終報告より引用。このレポートの評価に使用した原著は入手できなかった。

JECFA で引用していた文献のうち指定等申請者が主要と考える文献の概要は以下の通りである。

・文献 5 大阪医科大学会報, 14, 昭和 29 年 3 月 (化粧品原料基準 1968 で引用、原著入手出来ず)

マウス 30 匹を用い、100~1500mg/kg 体重を経口投与し、その後 10 日間一般症状を観察した。投与直後はいずれも運動停止、不安状態を示したが、これは胃内への大量投与による物理的なものと考えられる。1500mg 群で 1 例が死亡した以外異常は認められなかった。

(b) 短期毒性試験

経口

過去に実施されたポリビニルアルコールのマウス、ラット、およびネコで実施された亜急性毒性試験結果を表 15 に要約する。ネコの試験以外の表 15 に記載されている結果は JECFA の評価で引用されている。

これらの研究では、PVA が経口経路では繰り返し暴露後でも比較的無毒性であることを示すデータが提供されているが、ほとんどの研究が比較的早く、GLP 基準で実施されてい

い、投薬群あたり動物数が非常に少ない、血液学的／臨床化学的な分析がなされていない、および／または限定的な肉眼的と組織病理学的な検査しかなされていないものであった。

そこで、Kelly ら（2003 年）は、本食品添加物登録要請の品質規格案に適合するポリビニルアルコールについて、EEC、OECD 及び FDA の GLP（Good Laboratory Practice）に準拠した亜慢性経口毒性試験を実施した。ポリビニルアルコールを雌雄各 20 匹の SD 系ラットの群に、PVA 2,000、3,500 または 5,000 mg/kg 体重/日を少なくとも 90 日間投与した。対照群（雌雄各 20 匹のラット）には標準実験用食餌（Purina 認定げっ歯類用飼料 No. 5002）を与えた。なお、ポリビニルアルコール投与前にラットを 2 週間馴化し、試験への適格性が確認されたラットを試験に用いた。

評価したパラメータは、罹患率、死亡率、全身状態および行動変化、および毎週の体重および摂餌量の測定。また、毎日 2 回および毎週のケージサイド観察を行った。試験の開始時と終了時に検眼鏡検査評価と神経行動学的評価を行った。試験期間中、決められた間隔で機能観察総合評価（FOB）および運動活性（MA）試験を行った。血液学、凝固および臨床化学評価のための血液サンプル、および尿サンプルを 4 週目、8 週目および試験終了時に採取した。3 ヶ月間の試験後に解剖し、肉眼観察を行った。選択された臓器を秤量し、器官比（体、脳）を決定した。対照および高用量投与群から摘出したすべての組織は保存され、肉眼的および顕微鏡検査を行った。

唯一の被験物質に関連した影響は、試験した 2 つの高用量群（3,500 および 5,000mg/kg 体重/日）の雌雄ラットの軟便であり、雄に限定して褐色黒色肛門部汚れを伴った。その他の化合物に関連する影響は毒性および行動の臨床徴候に関して認められなかった。体重増加、摂餌量、および血液学的、臨床化学、尿路症、FOB、MA、眼科的、肉眼的および組織病理学的検査の結果は、対照群と同等であった。臓器重量の変動は、用量依存性はなく、また雌雄間での差もなく、過去の対照群の値の範囲内であった。未形成の便および肛門性器部汚れは、便中の大量の未吸収の PVA の影響であると考えられ、便内に水分が保持された結果である可能性が高かった。これは生理学的プロセスであり、それ自体の毒性学的意義は低いものと考えられた。本試験結果および試験動物の状態におけるその他の本化合物に関連した変化が観察されなかったことから、本品の無毒性量（NOAEL）は試験された最高用量の 5,000 mg/kg 体重/日と考えられた。（文献 58）

表 15. PVA の短期経口毒性試験

種	投与方法	群当たりの動物数	結果	参考文献
マウス	500 mg/kg 体重/日、20 日間	10	1 例が死亡したほか何ら異常は認められなかった。	文献 5 (JSCI 1968)
マウス	100、500、または 1,000 mg/kg 体重/日、26 週間	30	発育、体重増加は対照と差は認められず何ら中毒症状は見られなかった。次に実験動物を解剖して観察し、更に胃、腸管、心臓、肝臓、腎臓、膵臓、甲状腺、脾臓を検索した結果も慢性毒性によると思われるような病理組織学的な変化は認められなかった。	文献 5 (JSCI 1968)
ラット	2 週間 PVA 2g を 45g の餌に加えたもの、続いて 2 週間はその倍。2 匹を 4 週間後に剖検残りの 2 匹は、さらに 2 週間、PVA 10g を含む合計 25g の餌。	4	ポリビニルアルコール投与に関連した毒性が 4 週目で屠殺した 2 匹の動物では報告されなかった。6 週後に屠殺した 2 匹には肝水腫性変性が認められた。	文献 56 (Hueper, 1939)
ラット	116 mg/日、もしくは 151 mg/日を 0.5% PVA 水溶液で、8 週間	10	試験期間終了前に 2 例の死亡。肺の炎症性病変および腎尿管上皮の変性が認められた。	文献 57 (DuPont Chemicals, 1936)
ネコ	0.5 または 1.0 g/kg 体重/日、8 週間	各 1	試験期間中の異常なかったが、肝臓および腎尿管上皮に空胞変性が認められた。	文献 57 (DuPont Chemicals, 1936)

JECFA で引用していた文献のうち指定等申請者が主要と考える文献の概要は以下の通りである。

・文献 5 大阪医科大学会報, 14, 昭和 29 年 3 月 (化粧品原料基準 1968 で引用、原著入手出来ず)

マウス 10 匹を用い 1 日 500mg/kg 体重で 20 日間連続投与したが 1 例が死亡したほか何ら異常は認められなかった。マウス 30 匹を用い、100、500、1000mg/kg 体重を 1 日量とし 26 週間経口投与し症状を観察したが、発育、体重増加は対照と差は認められず何ら中毒症状は見られなかった。次に実験動物を解剖して観察し、更に胃、腸管、心臓、肝臓、腎臓、すい臓、甲状腺、脾臓を大阪医科大学で検索した結果も慢性毒性によると思われるような病理組織学的な変化は認められなかった。

・文献 56 Hueper WC. (1939)

ラット 4 匹を用い、ポリビニルアルコールを添加した餌を与えた。最初の 2 週間は 45g の餌にポリビニルアルコール 2g を加えたもの、その次の 2 週間はその倍のものを与えた。2 匹はこの時点で屠殺した。残る 2 匹にはさらにポリビニルアルコールを 10g 含む合計 25g の餌を 2 週間与えた後に屠殺した。ラットの脳、肺、心臓、脾臓、すい臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、胸腺の組織学的検査を行ったが、餌に起因する異常は認められなかった。6 週後に屠殺した 2 匹には肝疎水性変性が認められた。ヨウ素溶液で染色したが、ポリビニルアルコールの存在を示す青色は示さなかった。

・文献 57 DuPont Chemicals (1936)

猫 6 匹を用い、ポリビニルアルコール又はポリ酢酸ビニルを添加した餌を 8 週間与えた。与えたポリビニルアルコールは一日当たり 0.5g/kg 体重もしくは 1.0g/kg 体重であった。試験期間中の異常なかった。1 匹は化膿性肺炎にかかり、3 匹は肝臓および腎尿管上皮に軽度の空胞退化が認められた。

一群あたり 10 匹のラット三群に、ポリビニルアルコールを添加した飲料水を 8 週間与えた。与えたポリビニルアルコールは一日当たり 116mg もしくは 151mg であった。2 匹が自然死したが、これらには肉眼的所見は認められなかった。心臓、肝臓、すい臓、脾臓、副腎、胃、腸、卵巣には感知できるほどの病理学的変化はなかった。2 匹には空疎化した神経節細胞が認められた。2 匹には肺の炎症性病変および腎尿管上皮の退化の形跡が認められた。

(2) 発がん性試験

経口

ポリビニルアルコール(PVA)の経口投与による慢性毒性や発癌性の研究は報告されていない。しかしながら、(6) 遺伝毒性試験の項で説明するようにポリビニルアルコールは遺伝毒性を示唆する結果は認められなかったこと、及び経口による暴露ではほとんど吸収されないことから(1. 体内動態試験参照)、指定等申請者は、錠剤やカプセル剤等の形態を有する健康食品への結合剤やフィルムコーティング剤として適切な品質規格に適合するPVAの場合、ヒトに対するいかなる発癌性のリスクがあるとは予期されないと考える。

(参考) 膣内投与

ポリビニルアルコール(PVA)は、医療機器への使用及び産科において出産開始前の頸部拡張のために比較的広く使用されていたことから、米国国家毒性プログラム(National Toxicology Program)の試験対象として挙げられ、各 100 匹の雌 B6C3F₁ マウス 3 群への膣内投与試験が行われた。3 群は未処理の対照群、20 μL の脱イオン水のみを投与する溶媒対照群及び脱イオン水中に 25% の PVA を脱イオン水で溶解した液 20 μL を投与する被験物質投与群からなる。各投与群には週 5 日、104~105 週間にわたり投与した。試験に用いた PVA は、分子量 24,000、加水分解度 88% のもので、水溶液の pH は 5.9、粘度 4.82 cps であった。この品質規格は JECFA 規格及び本食添登録要請の規格と同様のものである。

投与群のマウスの生存率は、2 つの対照群の生存率と同等であった。溶媒対照群のマウスの最終的平均体重は、未処置の対照群よりも低かった。また、被験物質投与群のマウスの平均体重は、17 週から試験終了までは未処理対照群よりも低かった。報告された唯一の臨床所見は、溶媒対照群の 6 匹のマウスと被験物質投与群の 11 匹のマウスで観察された膣の炎症であった。PVA 投与に関係した腫瘍または非腫瘍性病変は認められなかった。生殖管における肉眼的および組織病理学的な病変の発生は、被験物質投与群の動物と対照群の動物との間で違いは認められなかった。NTP は、「雌 B6C3F₁ マウスにポリビニルアルコール(平均分子量約 24,000) 25% 溶液を 20 μL、2 年間の投与試験において、がん原性を示唆する結果は認められなかった」と結論付けた。(文献 59)

(3) 1 年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験

1 年間毒性試験(慢性毒性および発がん性併合試験)に関する報告は確認できなかった。

(4) 生殖毒性試験

多世代生殖毒性試験

Rodwell らは P0 及び F1 世代共に 1 群雌雄 26 匹のラットにポリビニルアルコールを 0、2,000、3,500、5,000 mg/kg 体重/日を混餌投与した。交配開始は P0 では 85 日齢、F1 では 99 日齢とした。投与は交配前 70 日間、交配期間 14 日間及び剖検までの期間とし、雌の剖検は分娩 21 日後に実施した。F1 児及び F2 児の身体発達検査及び体重測定は生後 4、7、

14 及び 21 日に実施し、21 日には無作為に抽出した F1 児の生殖パラメータについての検査を行った。すべての親動物の剖検を行い、1 群雌雄各 5 例については、病理組織学的検査（生殖器系組織、肝臓、腎臓、脳）を行い、雄では精子検査も実施した。F1 児及び F2 児は剖検し、F2 の精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮・膣の器官重量を測定した。

親動物の剖検において異常は認められなかった。P0 及び F1 親動物の 3, 500 及び 5, 000 mg/kg 体重/日の群で糞便異常及び下腹部の汚れが観察された。この変化については、先に実施した 90 日間反復投与毒性試験でもみられており（文献 58）、飼料中に高濃度に含まれる非吸収物質によるものであり、PVA の直接毒性を示唆する変化ではないと判断した。統計学的に有意な体重増加量の低下が P0 雄動物の 2, 000 及び 5, 000 mg/kg 体重/日群でみられたが、その他全ての P0 動物及び F1 動物では対照群と同等であった。摂餌量の増加が授乳期間中を除き P0 及び F1 動物の 3, 500 及び 5, 000 mg/kg 体重/日の群で認められた。P0 及び F1 動物の生殖能及び生殖パラメータ、F1 及び F2 児の生殖パラメータ及び剖検において、PVA 投与に関連した異常は認められなかったことから、著者らは PVA 経口投与での親世代（P0、F1）及び子世代（F1、F2）の両方に対する無毒性量（NOAEL）は 5, 000 mg/kg 体重/日であるとした。（文献 60）

（5）出生前発生毒性試験

出生前発生毒性試験に関する報告は確認できなかった。

（6）遺伝毒性試験

in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験において、ポリビニルアルコール（PVA）の遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

Shibuya らは、PVA（分子量と加水分解度は不明）は、ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）の菌株 TA98、TA100、および TA1537 を用いて復帰突然変異試験を行った。その結果、ラット肝臓 S9 ミクロソーム活性化系の有無に拘らず変異原性はないことを報告している。（文献 61）

また、Schweikl らは種々の PVA 歯科用接着剤の変異原性試験において、PVA（濃度及び分子量は不明）、クエン酸及び塩化第二鉄の混合物が、ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）の菌株 TA97a、TA98、TA100、及び TA102 において変異原性を誘発しないことを報告している。（文献 62）

さらに Shibuya ら（文献 61）の in vitro チャイニーズハムスター V79 の染色体異常試験を、また in vivo でメスのマウスの骨髄微小核試験を行い、これらの試験において、変異原性または遺伝毒性活性の形跡は示されないことを報告している。しかしながら、米国家毒性プログラム（National Toxicology Program, NTP）によるこれらの試験のレビューにおいて、独自評価のための生データがなく、また報告された試験の標準プロトコルからの逸脱もあったと指摘している。（文献 59）

そこで、Kelly らは本要請で提案した規格案を満足する PVA グレードの遺伝毒性の可能性を詳細に評価するために、一連の GLP 準拠での試験を実施した。以下に要約を示すが、試験は、(i) ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）および大腸菌（*Escherichia coli*）での復帰突然変異試験、(ii) マウスリンパ腫 L5178Y 細胞の垂系統を用いた in vitro での遺伝子突然変異試験、および (iii) in vivo でのマウス小核試験である。（文献 58）

(i) ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）の菌株 TA1535、TA1537、TA98 および TA100 のヒスチジン-依存性の栄養要求性変異株において、また大腸菌（*E. coli*）菌株 WP2uvrA/pKM101（CM891）のトリプトファン-依存性の突然変異株において、Aroclor 1254 誘導ラットからの肝臓調製液（S9 mix）の有無にかかわらず、PVA は標準的な限界濃度である 5, 000 μ g/

プレートの濃度で試験したとき、変異原性がないことを報告した。

(ii) マウス リンパ腫試験において、最高濃度5,000 $\mu\text{g/mL}$ で、S9 mix の存在・不存在のどちらの場合においてもチミジンキナーゼ遺伝子座 (TK+/-) での遺伝子突然変異の発生数は増加しなかった。

(iii) In vivoでは、骨髄細胞中の小核の潜在的な誘導が、0 (ネガティブ及びポジティブコントロール)、500、1,000、または 2,000 mg/kg体重の各用量のポリビニルアルコールを一回投与したオスとメスのスイスマウスの群で評価した。両方のコントロール群および全ての試験群並びにネガティブコントロール群と高容量群から、ならびに負と正の対照群および高用量群からの骨髄標本 (5/性/群) を投与後24 時間および48 時間後にそれぞれ調製した。ポリビニルアルコール投与による染色体損傷の誘発や骨髄細胞毒性の形跡は全く伴わなかった。

本要請で提案した規格案に適合するポリビニルアルコールの遺伝毒性試験から得られた情報をもとに (文献 58)、また品質についての情報がないその他のポリビニルアルコールでの試験結果 (文献 61、文献 62) を裏付けとして、JECFAはPVA及びPVAを含む製剤には遺伝毒性がないことを結論付けている。

In vitro及びIn-vivo試験の結果を表16に要約する。いずれもJECFAの評価で引用されている。

表16. ポリビニルアルコールに関する生体外および生体内での変異原性研究のまとめ

【in vitro 試験】

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参考文献
復帰突然変異 ^a	ネズミチフス菌 TA1537、TA98、 TA100	PVA ^c	100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000 μ g/plate	陰性	Shibuya, et al 1985 (文献 61)
復帰突然変異 ^a	ネズミチフス菌 TA97a、TA98、 TA100、TA102	PVAを含む 歯科用接着 剤	0, 10, 50, 100, 250, 500 $\mu\text{l/plate}$	陰性	Schweikl, et al 1996 (文献 62)
復帰突然変異 ^a	ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA98、TA100	PVA	5,000 $\mu\text{g/plate}$	陰性	Kelly, et.al 2002 ^d 文献 58)
復帰突然変異 ^b	ネズミチフス菌 TA1537	PVA	7,500 $\mu\text{g/plate}$	陰性	Kelly, et.al 2002 ^d (文献 58)
復帰突然変異 ^a	大腸菌 WPA2uvrA/ pKM101	PVA	5,000 $\mu\text{g/plate}$	陰性	Kelly, et.al 2002 ^d (文献 58)
染色体異常	チャイニーズハム スターV79 細胞	PVAを含む ST-Film	0.0075、0.015、0.03 mg/mL (ST-Filmとして)	陰性	Shibuya, et al 1985 (文献 61)
染色体異常	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	PVA	5,000 $\mu\text{g/mL}$	陰性	Kelly, et.al 2002 ^d (文献 58)

【in vivo 試験】

試験種類	試験対象	被験物質	投与 ルート	用量等	結果	参考文献
------	------	------	-----------	-----	----	------

小核	マウス (骨髄)	PVAを含む ST-Film ^c	腹腔内	156, 311, 622 mg/kg 体重 (ST-Filmとして)	陰性	Shibuya, et al 1985 (文献 61)
小核	マウス (骨髄)	PVA	経口	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重	陰性	Kelly, et. al 2002 ^d (文献 58)
<p>ST-Film = PVA を含む膈避妊具の商品名 (PVA含量不明)</p> <p>S9、ラット肝臓ホモジネート物を 9000 x g 上澄み液</p> <p>^a = S9 肝臓ミクロゾーム調製液からの代謝活性系の存在下及び非存在下</p> <p>^b = S9 肝臓ミクロゾーム調製液からの代謝活性系の存在下</p> <p>^c = 相対分子量、加水分解度不明</p> <p>^d = USDA GLP regulations (Part 58 of 21 CFR)、EEC GLP regulation 99/11/EEC 及び OECD GLP principlesに準拠した試験</p>						

(7) アレルゲン性試験

アレルゲン性試験についてのデータを PubMed データベースより想定される用語を網羅した条件で検索し、該当するものを見出すことはできなかったが (文献 63)、Cosmetic Ingredient Review (CIR) の公表レポート (文献 4) に以下の記載がある。分子量の小さいポリビニルアルコールでオプソニン化を減少させる結果が得られているものの、経口投与による消化管からの吸収は小さいことから、指定等申請者は経口の場合ポリビニルアルコールがアレルゲンになる可能性は低いと考える。

Grzybek-Hryniewicz および Podolska によれば、モルモット血清を用いたインビトロ分析で、分子量 32,560、60,280 および 89,760 のポリビニルアルコールは、白血球の食作用能力を低下させなかった。さらに、ポリマーの 1~8% 溶液による黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の処理では、食作用を阻害も刺激もしなかった。分子量 32,560 以下のポリビニルアルコールはモルモット血清のオプソニン反応を有意に減少させ、血清の補体価を著しく低下させた。また、Lee らの免疫作用の実験では、分子量 10,000~14,000 のポリビニルアルコールと結合したベンジルペニシロイル (BPO) で B₆D₂F₁ マウスを前処理した場合、その後マウスが BPO 決定基およびオボアルブミンの単回腹腔内注射に曝露されたときに、新規の抗 BPO IgE 応答を無効にした。BPO-ポリビニルアルコール結合体はまた、感作マウスにおける進行中の抗 BPO IgE 応答を抑制した。ポリビニルアルコールは、非免疫原性ポリマーとして同定されたため、寛容原性コンジュゲートを作製するために選択された。(文献 64) Hubbard、Lee および Sehon もまた、ポリビニルアルコールと結合した 2,4-ジニトロフェニル (DNP) で処理した B6D4F1 マウスにおいて DNP IgE 反応を抑制したと報告している。

また、米国 FDA の CFR21. Sec. 349.12 に OTC 用目薬にポリビニルアルコールを 0.1~4% 使用することが認められている。(文献 65)

(8) 一般薬理試験

一般薬理試験についてのデータを確認することはできなかった。

3. ヒトにおける知見

ヒトでの経口暴露に関する情報は、2. 毒性試験に記載したとおり、入手できなかった。(文献 52、文献 53) PVA 暴露に対するヒト組織反応の臨床所見として、シリコーンが使用される以前の乳房インプラントとしての PVA の使用 (文献 66、文献 67) 及び異常組織を塞栓するための治療上の PVA 注入 (文献 68、文献 69) があり、PVA に関連した局所炎症反応の報告に限定されている。これらの研究は事例であり、非経口暴露であることか

ら、PVA のヒト経口毒性を評価するための有用なデータではないと指定等申請者は考える。

管理された臨床試験としては、さまざまな化粧品における PVA の使用に関連した潜在的な皮膚毒性、刺激および感作効果に限定されている。

また、PVA は泡状の形態(スポンジ)で、直腸脱や大規模なヘルニアの治療を含む疾患の再建手術で 40 年以上も使用されてきた。Hulman および Kirkham (1990 年) は、これらの使用では毒性効果は全く伴わなかったことを報告している。(文献 70) また PVA は、現在、粘性人工涙液などの点眼剤にも使用されている。5%PVA 溶液の乾燥角結膜炎(ドライアイ)治療の二重盲検試験において、11 人の被験者のいずれにも副作用は報告されなかった。(文献 71)。

今回、食品添加物の登録要請をするポリビニルアルコールは医薬品において、結合剤及びフィルムコーティング剤として長年使用されている。また、食品には 2003 年のコーデックス登録以降、欧米をはじめとする諸外国において健康食品に使用されており、それらの使用においてヒトでの健康影響は報告されていない。

指定等申請者が主要と考える文献の概要は以下の通りである。

・文献 66 Hamit, J.K. ら (1957)

アセタール化したポリビニルアルコール製スポンジ(製品名: アイヴァロン)を直接インプラントするとドレナージが生じた。

・文献 67 Liu, L.W. ら (1996)

乳房としてインプラントされていたポリビニルアルコール製スポンジ(製品名: アイヴァロン)を取り出し、分析した。結晶は孤立していたり相互作用を持っていたりしているようで、また生体組織液で満たされた空間によりそれぞれが独立していた。皮膜は同種の結晶から構成されていたが、石灰化しており、線維化や多核巨大組織と関連していた。

・文献 68 Lanman, T.H. ら (1988)

ヒトの脳動静脈奇形に対して、幹部切除の前にポリビニルアルコールを用いた塞栓術を行った。治療は 7 例、そのうち 5 例は塞栓後 1 から 7 日後で手術をした。1 例は 10 日後であった。一例は管腔内血栓を示した。1 例の死亡があったが、直接の死因は限局性肺炎を伴う肺うっ血で、肺に塞栓術に使用したシリコン粒子が認められなかったことから、異物の存在が原因でないことが示唆されている。1. バルーン塞栓で治療された動静脈奇形は炎症性変化と壊死を示すことがあり、後者は病変の実質成分で特に顕著である、2. 塞栓術時の異物の不注意な注入により治療された動静脈奇形の部分血栓が発生する可能性があること、3. 動静脈奇形に注入された PVA は、物質が塞栓された後の有限期間に血管壁と実質壊死を引き起こす可能性があることが示唆されると結論付けられている。

・文献 69 Tomashefski, J.F. (Jr.) ら (1988)

3 人の嚢胞線維症患者の咯血に対応するため、硫酸塩を含侵したポリビニルアルコールで気管支動脈の塞栓術を行った。塞栓術後それぞれ 10、16、28 か月後に死亡した患者の気管支動脈を光学顕微鏡で検査した。ポリビニルアルコールに対する組織学的反応には、線維症、軽度の慢性炎症、局所的な異物反応、また 2 人の患者ではポリビニルアルコール針状体の石灰化があった。ポリビニルアルコール PVA に関連する血管壁破壊および線維症も観察された。

4. 一日摂取量の推計等

(1) 米国における摂取量

米国のダイエタリーサプリメント(栄養補助食品)は、1994 年に制定されたダイエタリーサプリメント健康教育法(Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, DAHEA)により法整備され(文献 72)、それに基づく米国国立健康調査センター(National

Center for Health Statistics, NCHS) による国民健康栄養調査 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) によれば、少なくとも1つの栄養補助食品を常用している人の米国人口に対する割合は、1988~1994年の42%から2003~2006年の53%に増加したと報告している。(文献73) また、最近のデータとしては米国栄養評議会 (Council for Responsible Nutrition, CRN) の2016年の消費者調査の結果で1億7000万人以上が何らかのダイエタリーサプリメントを常用していると報告されている。(文献74) そこで、本要請申請者であるColorcon, Inc.と三菱ケミカル株式会社(当時日本合成化学工業株式会社)は米国でのダイエタリーサプリメントに使用されているポリビニルアルコールの総量を調査した結果、2016年の米国での使用量は約137トンであると推定した。したがって、米国でのダイエタリーサプリメントの常用者は平均2.208 mg/日(137トン/1.7億人, 0.036 mg/kg 体重/日)のポリビニルアルコールを摂取していることとなる。

(2) 我が国における摂取量

日本におけるサプリメントの摂取量については、2003年から2011年までのデータが「食品群別摂取量の平均値の年次推移(総数, 1人1日当たり)」(文献75)に補助栄養素・特定保健用食品として載っている。最新データである2011年の補助栄養素・特定保健用食品の摂取量(13.2g/人/日)を用い、食品としてのポリビニルアルコールの摂取量を推定する。摂取量に使用基準案の項で設定した最大使用基準45g/kg(4.5%)を乗じると食品としてのポリビニルアルコールの推定最大一日摂取量は、0.59 g/人/日となる。食品健康影響評価に用いる平均体重(55.1kg)から計算したPVAの最大一日摂取量は10.7 mg/kg 体重/日となる。また、ポリビニルアルコールは医薬品添加剤としても使用されていて、「医薬品添加物事典2016」(文献3)に使用前例として経口投与での最大使用量が300mg(5.4 mg/kg 体重/日)と記載されていることから、食品及び医薬品として一日最大16.1 mg/kg 体重/日となる。最大値として見積もったこの値は、サプリメントへのPVAの使用においてJECFAで定めたADI 50 mg/kg 体重/日より十分小さい。

尚、JECFAで設定したポリビニルアルコールの一日摂取許容量(ADI)は0~50 mg/kg 体重/日である。この50 mg/kg 体重/日は、ポリビニルアルコールに毒性や発がん性を示す文献がないこと、経口投与してもほとんど吸収されないこと及び90日間のラットへの試験で消化管に影響がなかったことも考慮し、Rodwellらが実施したラットの多世代生殖毒性試験で結論付けた無毒性量(NOEL) 5,000 mg/kg 体重/日を安全係数100で割ることによって求めた値である。指定等申請者は、このADIは入手可能なデータの範囲で妥当であると考えられる。

さらに、PVAに含まれるメタノール及び酢酸メチルの安全性への影響について考察する。

まず、メタノールについて考察する。メタノールについては、食品安全委員会による添加物「二炭酸ジメチル」の食品健康影響評価において、その加水分解物であるメタノールについても評価が行われている。その評価の資料として提出された食品安全委員会添加物専門調査会による添加物評価書(文献76)との比較でPVA中のメタノールを考察する。なお、評価書作成以降にメタノールの評価結果を変更する文献があるかPubMed(文献77)及びFederal Register(文献78、文献79)で調査したがそのような文献は見つからなかった。評価書における二炭酸ジメチルの食品健康影響評価の概要は以下の通りである。

メタノールの体内動態に係る知見を検討した結果、メタノールは消化管から速やかに吸収され、主に肝臓において、まずホルムアルデヒド、次いでギ酸、さらに二酸化炭素へと連続的に酸化され、排泄される。メタノールに、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない。発がん性に関する知見は認められなかった。FDA(文献80)は、ヒトにおける知見から得られたNOEL 71~84 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数10で除した7.1~8.4 mg/kg 体重/日をADIと設定している。

また、メタノールは果物、野菜、果実ジュース、発酵飲料等の飲食物にも含まれている。FDAの推計では、果実ジュース及びワイン類に元々含まれるメタノール及び二炭酸ジメチルに由来するメタノールの一日摂取量の上限90パーセントイル値は59 mg/人/日であ

る。EFSA（文献 81）の推計では、通常の食生活から摂取されるメタノール及び二炭酸ジメチルに内在するメタノールの合計は、平均で 8.4~18.9 mg/kg 体重/日である。

添加物専門調査会は、二炭酸ジメチル由来メタノールは、通常の食事由来のメタノールと同様に吸収され、体内で代謝及び排泄されると考え、ヒトにおける知見、通常の食習慣でのメタノールの摂取量及び FDA により設定された ADI も考慮して、添加物「二炭酸ジメチル」が添加物として適切に使用される限りにおいては、メタノールの安全性に懸念がないと判断した。

ポリビニルアルコールに含まれるメタノールの推定摂取量を上記評価と比較する。上記ポリビニルアルコールの最大推定摂取量である 0.59g/人/日中のメタノールの濃度が成分規格案の上限である 1%である場合の推定摂取量は 5.9 mg/日 (0.59g×0.01) である。食品健康影響評価に用いる平均体重 (55.1kg) から計算した一日摂取量は 0.11 mg/kg 体重/日となり、添加物専門調査会が懸念なしと判断する際に使用した上記 ADI や推計される一日摂取量より十分に低い量である。このことから、ポリビニルアルコールの安全性への影響はないと考える。

次に酢酸メチルについて考察する。日本では食品分野では食品添加物の抽出溶媒としてのみ認められている物質であるが、JECFA、米国、欧州各国では香料として認められている。近年フードチェーンにおける汚染物質について (CONTAM) の EFSA パネルで評価がおこなわれているので (文献 82)、それを参考にして PVA 中の酢酸メチルを考察する。CONTAM での評価の概要は以下の通りである。

酢酸メチルは加水分解してメタノールと酢酸に代謝されるので、酢酸メチルの毒性は、メタノール及び酢酸の毒性で評価される。CONTAM パネルは以前、メタノール及び酢酸は前荷として受け入れられる条件を満たしていると結論づけている。

また、2011 年の CONTAM パネルは、メタノールは遺伝毒性もしくはアレルギー性はなく、ラットへ高用量で経口投与した場合発がん性があるが、前荷でのレベルでは発がん性をもたらすとは考えにくいと結論づけている。

さらに、2011 年の CONTAM パネルは、酢酸は毒性が低く、また食品及び体内に存在する物質なので、ADI を設定する必要はないと結論づけている。また、食品安全委員会による添加物「過酢酸製剤」の食品健康影響評価において、その分解物である酢酸は「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はない」と結論付けられており (文献 83)、またそれ以後以降に酢酸の評価結果を変更する文献があるか PubMed (文献 84) で調査したがそのような文献は見つからなかった。

なお、多武保は、ウサギの場合酢酸エチルは胃内で一部加水分解され酢酸とエタノールになり、胃粘膜を通過する際にはほとんど分解され、もし残って血中に入っても血中エステラーゼによって速やかに分類される、また血中・尿中には酢酸エチルは検出されず酢酸とエタノールが出現する、またメチルエステルを含む他のエステルでも同様の成績をしめしたと報告している (文献 85) ので、指定等申請者は酢酸メチルの毒性評価をメタノールの毒性と酢酸の毒性で評価するのは妥当と考える。

上記結論を参考にポリビニルアルコールに含まれる酢酸メチル由来メタノールの推定摂取量を評価することにする。上記結論では定量的評価がなされていないので、評価は「二炭酸ジメチル」の食品健康影響評価でのメタノール評価の数値と比較する。上記ポリビニルアルコールの最大推定摂取量である 0.59g/人/日中の酢酸メチルの濃度が成分規格案の上限である 1%である場合、酢酸メチル由来メタノールの推定摂取量は 2.6 mg/日 (0.59g×0.01×32/74) である。食品健康影響評価に用いる平均体重 (55.1kg) から計算した一日摂取量は 0.05 mg/kg 体重/日となり、添加物専門調査会が懸念なしと判断する際に使用した上記 ADI や推計される一日摂取量より十分に低い量である。このことから、ポリビニルアルコールの安全性への影響はないと考える。

上記の通り、CONTAM パネルは酢酸に ADI を設定する必要はないと結論付けているが、ポリビニルアルコールに含まれる酢酸メチル由来酢酸の推定摂取量を計算する。上記ポリビニルアルコールの最大推定摂取量ある 0.59g/人/日中の酢酸メチルの濃度が成分規格案の上限である 1%である場合、酢酸メチル由来酢酸の推定摂取量は 4.8mg/日 (0.59g×

0.01×60/74)である。この量は、「日本人におけるこの食酢の1日あたりの平均摂取量は、普段摂取しない方を含めると2.6g(酢酸130mgに相当)、摂取する方のみでは10.4g(酢酸520mgに相当)」と比較すると十分少ない量と言える。(文献86)

さらにポリビニルアルコール中のメタノール及び酢酸メチル由来メタノールの最大一日摂取量の合計0.16mg/kg体重/日も添加物専門調査会が懸念なしと判断する際に使用した上記ADIや推計される一日摂取量より十分低い量である。このことから、PVAに含まれる残留溶媒はポリビニルアルコールの安全性へ影響しないと考える。

IV. 引用文献一覧

- 1 日本医薬品添加剤協会訳編：改訂 医薬品添加物ハンドブック，薬事日報社，東京，2007；891-893
- 2 長野浩一，山根三郎，豊島賢太郎共著：ポバール，高分子刊行会，京都，1981；6-7，68-71
- 3 日本医薬品添加剤協会編集：医薬品添加物事典 2016，薬事日報社，東京，2016；518
- 4 Cosmetic Ingredient Review (CIR):Final Report on the Safety Assessment of Polyvinyl Alcohol, Int J Toxicol 1998;17;67-92
- 5 日本公定書協会：化粧品原料基準 1968；1084-1088
- 6 CODEX ALIMENTARIUS: General Standard for Food Additives CODEX STAN 192-1995 Revision 2016; 1-7, 67, 184(Table One), 253, 381(Table Two)
- 7 CODEX ALIMENTARIUS: Class names and the international numbering system for Food additives CAA/GL 36-1989 Amendment 2016; 1-5, 45
- 8 EU Food Additives Database：
https://webgate.ec.europa.eu/foods_system/main/?event=substance.view&identifier=332
- 9 The European commission: Official Journal of the European Union, Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of November 2011 amending Annex II to Regulation (EU) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives; L295/1-4, 7, 9, 171-173
- 10 The Code of Federal Regulations, Title 21(food and drug), Chapter 1,Part 177, Subpart B, Sec. 177.1670 polyvinyl alcohol film
- 11 FCC. Polyvinyl alcohol. In: Food Chemicals Codex 10 1S 2016. U.S. Pharmacopeia (USP) Convention Inc., Rockville, Maryland.
- 12 Pfizer 社製マルチビタミン添付文書。製品名 Centrum Adults
- 13 Pfizer 社製マルチビタミン添付文書。製品名 Centrum Men
- 14 Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products.
- 15 Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration: An overview of the regulation of complementary medicines in Australia, 25 March 2013:<https://www.tga.gov.au/overview-regulation-complementary-medicines-australia>
- 16 Ingredient Summary, polyvinyl alcohol. Department of Health, Australian Government
- 17 Colorcon Inc.: Current Scope of Polyvinyl Alcohol(PVA) Use in Dietary Supplement Products (Colorcon Internal Document, November 2006)
- 18 日本食品添加物協会：新世界の食品添加物概説 JECFA と主要国の認可品目リスト，平成 24 年 9 月：65, 116, 149, 174, 330, 357
- 19 The European commission: Official Journal of the European Union, Commission Directive 2010/67/EU of 20 October 2010, amending Directive 2008/84/EC laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners: L 277/18, L 277/24
- 20 ・日本貿易振興機構（ジェトロ）農林水産・食品課：中国 食品添加物使用標準（GB2760-2014）（仮訳），2015 年 3 月；62
- 21 Ministry of Food and Drug Safety：Korea Food Additives Code, Feb 24, 2015、Article 4. Use Level；1694

- 22 中華民國(台灣)衛生福利部食品藥物管理署:食品添加物使用範圍及限量暨規格標準, 2016年6月29日;124(附表一), 515(附表二)
- 23 JECFA. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 61st Meeting: World Health Organization (WHO), Geneva. WHO Technical Report Series 922, 2004a; 35-37, 153-154(Annex 2)
- 24 EFSA Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavouring, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to the use of polyvinyl alcohol as a coating agent for food supplements (Question number EFSA-Q-2005-017). The EFSA Journal 2005;294:1-15
- 25 FDA U.S. Food & Drug Administration, GRAS Notices
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=polyvinyl%20alcohol
 FDA Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000141 [Polyvinyl Alcohol]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). April 28, 2004
<https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm153970.htm>
- 26 JECFA. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 68th Meeting: FAO JECFA Monographs 4. Compendium of Food Additive Specifications (Addendum 12). Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), Rome. FAO Food and Nutrition Paper, No. 52(Add. 12). 2007;41-46
- 27 医薬品添加物規格 2013, 薬事日報社, 東京, 2013; 668-669
- 28 USP40/NF35. Polyvinyl alcohol In: U.S. Pharmacopeia 40 & National Formulary 35. U.S. Pharmacopeia (USP) Convention Inc., Rockville, Maryland
- 29 PhEur9.3. Poly(vinyl Alcohol) In: European Pharmacopoeia, 9.3 Edition. Council of Europe (COE), Strasbourg Cedex, France 2017. 4979-4980
- 30 第9版食品添加物公定書:平成29年11月30日厚生労働省告示「食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について」
- 31 薬事審査研究会監修:医薬部外品原料規格2006, 薬事日報社 2006;1542-1543
- 32 CAS-NO.org CAS Registry Number Database,
<http://ja.cas-no.org/search.php?keyword=poly%28vinyl+alcohol%29>
- 33 COMMON CHEMISTRYTM <http://commonchemistry.org/>
- 34 The United States Pharmacopeial Convention: USP DICTIONARY of USAN and International Drug Names, USP Convention. Inc., USA, 2017; 998
- 35 EFSA Statement on the request for a modification of the specification on solubility of the food additive polyvinyl alcohol (E 1203) in ethanol and its possible impact on the safety assessment. EFSA Journal 2014; 12(9);3820
- 36 食品衛生検査施設等における検査等の業務の管理の実施について(平成九年四月一日)(衛食第一一七号)
- 37 Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn: Polyvinyl alcohol. In: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition. American Pharmaceutical Association, Washington, D.C, 2009; 564-565
- 38 日本合成化学工業株式会社:ポリビニルアルコールの安定性試験結果(日本合成化学工業株式会社社内報告書、2014年)
- 39 Colorcon Inc.: Analyze Opadry II film coating system coated onto Vitamin C tablets for Polyvinyl Alcohol(Colorcon Inc. 社内報告書, June, 2006)
- 40 Colorcon Inc.: Analyze Opadry II film coating system coated onto Vitamin C tablets for Polyvinyl Alcohol that have been stored for 12 months at room temperature(Colorcon Inc. 社内報告書, July, 2007)

- 41 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団：各添加物の使用基準及び保存基準 (厚生省告示第 370 号 食品、添加物等の規格基準より抜粋)、平成 29 年 6 月 23 日改正まで記載；1、15、19
- 42 Polyvinyl Alcohol, In WHO(ed.), Food Additives Series 52, Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Prepared by the Sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva, 2004.
- 43 日本合成化学工業株式会社：日本合成化学の医薬品添加物 高純度ポリビニルアルコール GOHSENOLTM EG カタログ
- 44 Charles R. Cunningham : Opadry II Application Data, Reprint of poster presented at AAPS Nov 2007.
- 45 Okhamafe, A. O., York, P.: Analysis of the permeation and mechanical characteristics of some aqueous-based film coating systems. J Pharm Pharmacol 1983, 35; 409-415
- 46 O.Bley, J.Siepmann and R.Bodmeier: Protective polymer coatings for a moisture sensitive herbal drug: Effect of formulation and processing parameters. In: Proceedings of the 4th World Meeting, ADRITELF/APGI/APV April 8-11, April 2002, Florence, Italy.
- 47 Whiteman, M.: Evaluating the performance of tablet coatings. Manufact Chem (Dec.), 1995.
- 48 A.Kobayashi, S.Mandai, C.Ishihara, Y.Ogasaara: Evaluation of Polyvinyl Alcohol with Different Viscosity for Wet Granulation Binder, In:10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 4-7, Glasgow, UK, April 2016
- 49 日本合成化学工業株式会社：湿式造粒バインダー参考処方例 (日本合成化学工業株式会社技術資料、2015 年 7 月)
- 50 Sanders, J.M., Matthews, H.B. : Vaginal absorption of polyvinyl alcohol in Fischer 344 rats. Hum Exp Toxicol 1990;9 : 71-77
- 51 Tetsuji Yamaoka, Yasuhiko Tabata, Yoshito Ikeda: Comparison of Body Distribution of Poly(vinyl alcohol) with Other Water-soluble Polymer after Intravenous Administration, J.Pharm.Pharmacol.1995.47;479-486
- 52 C.C DeMerlis, D.R. Schoneker: Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA), Food Chem Toxicol 2003;41; 319-326
- 53 PVA の安全性に関する文献検索結果(2001-2016) : Details-PubMed-NCBI
- 54 R.G Burford, C. Chappel: Range-Finding Acute Toxicity studies of Polyvinyl Alcohol, Phthalic Acid and Cellulose Acetate Phthalate in the mouse, Bio-Reseach Laboratory Resarch report, Feb 7, 1968
- 55 Hodge, H.C., Sterner, J.H. Tabulation of toxicity classes. Am Ind Hyg Assoc Q 10, 1949;93-96
- 56 Hueper WC. Organic lesions produced by polyvinyl alcohol in rats and rabbits. Archives of Pathology 1939; 28:510-31
- 57 DuPont Chemicals. The Toxicity and Potential Dangers of Polyvinyl Alcohols RH-276 and RH-394 and Polyvinyl Acetate RH-207-U150 with Cover Letter Dated Oct. 15, 1992, 1936.
- 58 Kelly, C.M., DeMerlis, C.C., Schoneker, D.R., Borzelleca, J.F.: Subchronic toxicity study in rats and genotoxicity tests with polyvinyl alcohol. Food Chem Toxicol 2003;41;719-727
- 59 NTP: Toxicology and Carcinogenesis Studies of Polyvinyl Alcohol (Molecular Weight ~24,000) (CAS NO. 9002-89-5) in Femaie B6C3F1 Mice (Intravaginal Studies). National Toxicology Program (NTP), Research Triangle Park, North

Carolina. NTP Technical Report Series, No. 474, May 1998.

- 60 Rodwell, D.E., Kelly, C.M., DeMerlis, C.C., Schoneker, D.R., Borzelleca, J.F.: Effects of polyvinyl alcohol administered in the diet to rats on fertility, early embryonic development, growth and development. *Food Chem Toxicol* 2003;41:729-737
- 61 Shibuya, T., Tanaka, N., Katoh, M., Matsuda, Y.T., Morita, K.: Mutagenicity testing of ST-film with the Ames Test, Chromosome Test In Vitro and Micronucleus Test in Female Mice. *J Toxicol Sci* 1985;10: 135-141
- 62 Schweikl, H., Schmalz, G., Gottke, C.: Mutagenic activity of various dentine bonding agents. *Biomaterials* 1996;17:1451-1456
- 63 PVAのアレルゲン試験に関する文献検索結果 : Details-PubMed-NCBI
- 64 Lee, W.Y., Hubbard, D.A., Cripps, V., Sehon, A.H.: Abrogation of the antibenzylpenicilloyl (BPO) IgE response with BPO-polyvinyl alcohol conjugates. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*1980;63:1-13
- 65 FDA U.S.Food & Drug Administration: Ophthalmic demulcents, 21CFR Sec.349.12
- 66 Hamit, J.K.: Implantation of plastics in the breast. Complications in a case. *A.M.A Arch Surg* 1957;75:224-229
- 67 Liu, L.W., Truong, L.D.: Morphologic characterization of polyvinyl sponges (Ivalon) breast prosthesis. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:876-878
- 68 Lanman, T.H., Martin, N.A., Vinters, H.V.: The pathology of encephalic arteriovenous malformations treated by prior embolotherapy. *Neuroradiology* 1988;30:1-10
- 69 Tomashefski, J.F. (Jr.), Cohen, A.M., Doershuk, C.F.: Longterm histopathologic follow-up of bronchial arteries after therapeutic embolization with polyvinyl alcohol (Ivalon) in patients with cystic fibrosis. *Hum Pathol* 1988;19:555-561
- 70 Hulman, G., Kirkham, J.S.: Ivalon (polyvinyl alcohol) sponge presenting as an extrarectal mass. *Histopathology* 1990;16:502-504
- 71 Norn, M.S.: Treatment of keratoconjunctivitis sicca with liquid paraffin of polyvinyl alcohol in double-blind trials. *Acta Ophthalmol* 1977;55:945-950
- 72 FDA, U.S.Food & Drug Administration: Dietary Supplement Health and Education Act of 1994
- 73 National Center for Health Statistics(NCHS):Dietary Supplement Use Among U.S. Adults Has Increased Since NHANES III (1988-1994), NCHS Data Brief No. 61, 2011
- 74 Council for Responsible Nutrition(CRN):News Release, Supplement Use Among Younger Adult Generations Contributes to Boost in Overall Usage in 2016—More than 170 million Americans take dietary supplements, October 27, 2016
- 75 食品群別摂取量の平均値の年次推移 (総数, 1人1日当たり) (実施年月 : 2017年)
- 76 添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について (二炭酸ジメチル、平成31年)
- 77 メタノールの毒性に関する文献調査結果 : PubMed-NCBI
- 78 二炭酸ジメチルに関する文献調査結果 : Federal Register
- 79 メタノールのADIに関する文献調査結果 : Federal Register

- 80 Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption: Dimethyl Dicarbonate. Federal Register 1993;58(15);6088
- 81 Scientific opinion on the re-evaluation of dimethyl dicarbonate (DMDC, E242) as a food additive. EFSA Journal 2015;13(12);4319
- 82 Scientific opinion on the evaluation of substances as acceptable previous cargoes for edible fats and oils. EFSA Journal 2017;15(1);4656
- 83 添加物評価書 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質(2017年)
- 84 酢酸の毒性に関する文献調査結果：PubMed-NCBI
- 85 多武保庄六：シンナー中毒の研究、とくに酢酸エステルの代謝と毒性について
- 86 伏見宗士、岸幹也、大島芳文、塚本義則、伊藤彰浩：食酢飲料の安全性の検討

添付資料

添付資料1．試験法の検証実験（実施計画書及び報告書）

添付資料2．PVA 3ロット実測試験（実施計画書及び報告書）

添付資料3．PVA 3ロットの元素不純物試験結果報告書

ポリビニルアルコール概要書訂正について

令和4年6月21日付けで提出した概要書から、以下の新旧対照表のとおり修正を行った。

- ・ p. 4 (2) 製造方法

新	旧
<p>本品は酢酸ビニルを重合させて得た酢酸ビニルポリマーをアルカリ触媒下で部分けん化したものである。製品の物理的性質は重合度と<u>けん化度</u>に依存する。製造工程のフローチャートは次頁の図1に示すとおりである。医薬・食品添加物用の本品の最終製造工程である精製・分級・粉碎及び包装工程は専用工場にて GMP 管理のもとに厳密な品質管理を実施している。本品の不純物には、溶媒のメタノール（英名：Methanol、CAS 番号：67-56-1）、けん化時の副生物である酢酸メチル（英名：Methyl acetate、CAS 番号：79-20-9）が挙げられる。（文献 11）</p>	<p>本品は酢酸ビニルを重合させて得た酢酸ビニルポリマーをアルカリ触媒下で部分けん化したものである。製品の物理的性質は重合度と<u>加水分解度</u>に依存する。製造工程のフローチャートは次頁の図1に示すとおりである。医薬・食品添加物用の本品の最終製造工程である精製・分級・粉碎及び包装工程は専用工場にて GMP 管理のもとに厳密な品質管理を実施している。本品の不純物には、溶媒のメタノール（英名：Methanol、CAS 番号：67-56-1）、けん化時の副生物である酢酸メチル（英名：Methyl acetate、CAS 番号：79-20-9）が挙げられる。（文献 11）</p>

・ p. 6～p. 9 表 2. ポリビニルアルコールの成分規格案の修正

新

⑧ 定義	本品は酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分けん化したものである。製品の物理的性質は重合度と <u>けん化度</u> に依存する。	1
⑯ <u>けん化度</u>	86.5～89.0mol% エステル価で得られた本品のけん化価 S を次式により乾燥物換算のけん化価 S_{db} にする。 $S_{db} = (S \times 100) / (100 - \text{乾燥減量値})$ 次式により <u>けん化度</u> を求める。 $\text{けん化度} = 100 - [7.84S_{db} / (100 - 0.075 S_{db})]$ $7.84S_{db} : \text{本品 1g 中の酢酸ビニルのモル数 (\%)} \\ = 44.0 / 56.1 \times 100S_{db}$	1、2
⑰ 強熱残分	<u>1.0%以下 (1g、600±50℃、1時間)</u> <u>ただし、得られた値が規定値に適合していない場合には、前後の秤量差が 0.5mg 以下になるまで強熱操作を繰り返す。</u>	1、 2、7

旧

⑧ 定義	本品は酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分けん化したものである。製品の物理的性質は重合度と <u>加水分解度</u> に依存する。	1
⑯ <u>加水分解度</u>	86.5～89.0mol% エステル価で得られた本品のけん化価 S を次式により乾燥物換算のけん化価 S_{db} にする。 $S_{db} = (S \times 100) / (100 - \text{乾燥減量値})$ 次式により <u>加水分解度</u> を求める。 $\text{加水分解度} = 100 - [7.84S_{db} / (100 - 0.075 S_{db})]$ $7.84S_{db} : \text{本品 1g 中の酢酸ビニルのモル数 (\%)} \\ = 44.0 / 56.1 \times 100S_{db}$	1、2
⑰ 強熱残分	<u>1.0%以下 (1g、600±50℃、1時間)</u>	1、 2、7

・ p. 10～p. 12 成分規格案と既存の規格の対照表－1 の修正

新

項目	本規格案	FAO JECFA (2007)	FCC 9 S3 (2015)	EU(2015) E1203
基原	本品は酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分けん化したものである。製品の物理的性質は重合度とけん化度に依存する。	ポリビニルアルコールは酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分加水分解したものである。製品の物理的性質は重合度と加水分解度に依存する。	—	ポリビニルアルコールは酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分加水分解したものである。製品の物理的性質は重合度と加水分解度に依存する。
示性値				
けん化度 (加水分解度)	86.5%～89.0mol%	86.5%～89.0%	86.5%～89.0%	86.5%～89.0%
純度試験				
強熱残分	1.0%以下 (1g、600±50℃) *	1.0%以下 (800±25℃)	1.0%以下 (1g、800±25℃)	1.0%以下

*ただし、得られた値が規定値に適合していない場合には、前後の秤量差が0.5mg以下になるまで強熱操作を繰り返す。

旧

項目	本規格案	FAO JECFA (2007)	FCC 9 S3 (2015)	EU(2015) E1203
基原	本品は酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分けん化したものである。製品の物理的性質は重合度と加水分解度に依存する。	ポリビニルアルコールは酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分加水分解したものである。製品の物理的性質は重合度と加水分解度に依存する。	—	ポリビニルアルコールは酢酸ビニルの重合物をアルカリ触媒存在下で部分加水分解したものである。製品の物理的性質は重合度と加水分解度に依存する。
示性値				
加水分解度	86.5%～89.0%	86.5%～89.0%	86.5%～89.0%	86.5%～89.0%
純度試験				
強熱残分	1.0%以下 (1g、600±50℃)	1.0%以下 (800±25℃)	1.0%以下 (1g、800±25℃)	1.0%以下

・ p. 12～ p. 13 成分規格案と既存の規格の対照表－ 2 の修正

新

項目	JPE (2013) (部分けん化物)	USP40-NF35	EP 9.3
けん化度 (加水分解度)	78～96mol% (けん化度として)	85%～89%	—

旧

項目	JPE (2013) (部分けん化物)	USP40-NF35	EP 9.3
加水分解度	78～96mol% (けん化度として)	85%～89%	—

・ p. 13～ p. 14 ③ 成分規格案の設定根拠

新	旧
<p>含量</p> <p>一般的に、高分子成分は一定の分子量分布を持っており、単一体ではないことから、高分子成分としての含量規格は適用されない。その代わりに、本成分規格案では、本品の高分子としての特性値である粘度、酸価、エステル価及びけん化度を示性値に設定した。</p>	<p>含量</p> <p>一般的に、高分子成分は一定の分子量分布を持っており、単一体ではないことから、高分子成分としての含量規格は適用されない。その代わりに、本成分規格案では、本品の高分子としての特性値である粘度、酸価、エステル価及び加水分解度を示性値に設定した。</p>
<p>示性値</p> <p>含量の項で述べたように、本品の特性値である粘度、酸価、エステル価、けん化度及びpHを設定した。これらは JECFA、FCC 及び EU (粘度を除く) に設定されている。なお、酸価及びエステル価については、食品添加物公定書 9 版の「油脂類試験法」あるいは「香料試験法」にエステル価測定法の記載があるが、本品の溶解性 (エタノール及び他の有機溶媒に不溶、水に可溶) により、公定書法ではなく JECFA の方法を採用した。また、pH は JECFA、FCC、EU、JPE、USP、EP のすべてにおいて、特性値として設定されていることから、確認試験の項の液性ではなく、示性値として設定した。</p>	<p>示性値</p> <p>含量の項で述べたように、本品の特性値である粘度、酸価、エステル価、加水分解度及び pH を設定した。これらは JECFA、FCC 及び EU (粘度を除く) に設定されている。なお、酸価及びエステル価については、食品添加物公定書 9 版の「油脂類試験法」あるいは「香料試験法」にエステル価測定法の記載があるが、本品の溶解性 (エタノール及び他の有機溶媒に不溶、水に可溶) により、公定書法ではなく JECFA の方法を採用した。また、pH は JECFA、FCC、EU、JPE、USP、EP のすべてにおいて、特性値として設定されていることから、確認試験の項の液性ではなく、示性値として設定した。</p>

・ p. 16～p. 17 表 5. 試験結果

新

試験項目	規格	ロット番号		
		5YN65	5YN66	66N04
けん化度(加水分解度) mol%	86.5～89.0 mol%	87.5	87.7	87.8

旧

試験項目	規格	ロット番号		
		5YN65	5YN66	66N04
加水分解度 %	86.5～89.0 %	87.5	87.7	87.8

・ p. 17 (4) 食品添加物の安定性

新	旧
<p>ポリビニルアルコールの安定性については、Handbook of Pharmaceutical Excipient Six edition (HPE 2009、日本語版は改訂医薬品添加物ハンドブック第 5 版) に記載があるように、乾燥した冷所に気密容器で保存するとき、安定である。水溶液は耐蝕性の気密容器中では安定である。光に対しては安定である。(文献 37)</p> <p>実際に実製造品 3 ロットについて、長期安定性試験 (25±2℃、60±5%RH) 及び加速試験 (40±2℃、75±5%RH) を実施した結果、乾燥減量が経時的に増加したが、2 年間は規格内を維持し、ポリマーとしての重要特性であるけん化度(加水分解度)及び粘度をはじめとするその他のすべての項目において安定であった。また、残留メタノールについては経時的に減少した。(文献 38)</p>	<p>ポリビニルアルコールの安定性については、Handbook of Pharmaceutical Excipient Six edition (HPE 2009、日本語版は改訂医薬品添加物ハンドブック第 5 版) に記載があるように、乾燥した冷所に気密容器で保存するとき、安定である。水溶液は耐蝕性の気密容器中では安定である。光に対しては安定である。(文献 37)</p> <p>実際に実製造品 3 ロットについて、長期安定性試験 (25±2℃、60±5%RH) 及び加速試験 (40±2℃、75±5%RH) を実施した結果、乾燥減量が経時的に増加したが、2 年間は規格内を維持し、ポリマーとしての重要特性である加水分解度及び粘度をはじめとするその他のすべての項目において安定であった。また、残留メタノールについては経時的に減少した。(文献 38)</p>

・ p. 19 6. 使用基準案（1）使用基準案の修正

新

品名	分類	使用基準		
		使用できる食品等	使用量等の 最大値	使用制限
ポリビニルアルコール	製造用剤*	カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品	<u>45 g/kg</u> **	

旧

品名	分類	使用基準		
		使用できる食品等	使用量等の 最大値	使用制限
ポリビニルアルコール	製造用剤*	カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品	<u>45,000mg</u> <u>g/kg</u> **	

p. 20 ii) 使用量等の最大値の修正

新	旧
<p>JECFA はポリビニルアルコールの食品添加物としての安全性評価において、本品の無毒性量 (NOAEL) を 5,000 mg/kg 体重と設定し、安全係数を 100 として一日摂取許容量 (ADI) を 50 mg/kg 体重とした。(文献 42)</p> <p>本基準案で設定した使用量の最大値 <u>45 g/kg</u> はコーデックス基準の使用量の最大値に倣ったものであるが、この最大値の妥当性については本概要書の「III. 4. 一日摂取量の推計等」で述べるように、本品を補助栄養素・特定保健用食品及び菓子類の添加物として <u>45 g/kg</u> で用い、また医薬品添加剤として一日最大使用量使用した場合、ポリビニルアルコールの量は 16.1 mg/kg 体重/日) になる。この量は、本品の ADI より十分小さいことから、この最大使用基準 (<u>45 g/kg</u>) は安全性上懸念がないと考える。</p>	<p>JECFA はポリビニルアルコールの食品添加物としての安全性評価において、本品の無毒性量 (NOAEL) を 5,000 mg/kg 体重と設定し、安全係数を 100 として一日摂取許容量 (ADI) を 50 mg/kg 体重とした。(文献 42)</p> <p>本基準案で設定した使用量の最大値 <u>45,000mg/kg</u> はコーデックス基準の使用量の最大値に倣ったものであるが、この最大値の妥当性については本概要書の「III. 4. 一日摂取量の推計等」で述べるように、本品を補助栄養素・特定保健用食品及び菓子類の添加物として <u>45,000 mg/kg</u> で用い、また医薬品添加剤として一日最大使用量使用した場合、ポリビニルアルコールの量は 16.1 mg/kg 体重/日) になる。この量は、本品の ADI より十分小さいことから、この最大使用基準 (<u>45,000mg/kg</u>) は安全性上懸念がないと考える。</p>

新	旧
<p>日本におけるサプリメントの摂取量については、2003年から2011年までのデータが「食品群別摂取量の平均値の年次推移（総数，1人1日当たり）」（文献75）に補助栄養素・特定保健用食品として載っている。最新データである2011年の補助栄養素・特定保健用食品の摂取量（13.2g/人/日）を用い、食品としてのポリビニルアルコールの摂取量を推定する。摂取量に使用基準案の項で設定した最大使用基準 <u>45g/kg</u>（4.5%）を乗じると食品としてのポリビニルアルコールの推定最大一日摂取量は、0.59 g/人/日となる。食品健康影響評価に用いる平均体重（55.1kg）から計算したPVAの最大一日摂取量は10.7 mg/kg 体重/日となる。また、ポリビニルアルコールは医薬品添加剤としても使用されていて、「医薬品添加物事典2016」（文献3）に使用前例として経口投与での最大使用量が300mg（5.4 mg/kg 体重/日）と記載されていることから、食品及び医薬品として一日最大16.1 mg/kg 体重/日となる。最大値として見積もったこの値は、サプリメントへのPVAの使用においてJECFAで定めたADI 50 mg/kg 体重/日より十分小さい。</p>	<p>日本におけるサプリメントの摂取量については、2003年から2011年までのデータが「食品群別摂取量の平均値の年次推移（総数，1人1日当たり）」（文献75）に補助栄養素・特定保健用食品として載っている。最新データである2011年の補助栄養素・特定保健用食品の摂取量（13.2g/人/日）を用い、食品としてのポリビニルアルコールの摂取量を推定する。摂取量に使用基準案の項で設定した最大使用基準 <u>45,000mg/kg</u>（4.5%）を乗じると食品としてのポリビニルアルコールの推定最大一日摂取量は、0.59 g/人/日となる。食品健康影響評価に用いる平均体重（55.1kg）から計算したPVAの最大一日摂取量は10.7 mg/kg 体重/日となる。また、ポリビニルアルコールは医薬品添加剤としても使用されていて、「医薬品添加物事典2016」（文献3）に使用前例として経口投与での最大使用量が300mg（5.4 mg/kg 体重/日）と記載されていることから、食品及び医薬品として一日最大16.1 mg/kg 体重/日となる。最大値として見積もったこの値は、サプリメントへのPVAの使用においてJECFAで定めたADI 50 mg/kg 体重/日より十分小さい。</p>