

(案)
添加物評価書
ポリビニルアルコール

令和 4 年（2022 年）7 月
食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 名称等.....	5
3. 化学式.....	5
4. 分子量.....	6
5. 性状等.....	7
6. 製造方法.....	7
7. 安定性.....	8
8. 起源又は発見の経緯.....	8
9. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	9
10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	10
II. 安全性に係る知見の概要.....	11
1. 体内動態.....	12
2. 毒性試験.....	19
3. ヒトにおける知見.....	31
III. 一日摂取量の推計等.....	33
1. ポリビニルアルコール.....	33
2. 「ポリビニルアルコール」の不純物.....	36
IV. 我が国及び国際機関等における評価.....	39
1. 我が国における評価.....	39
2. 国際機関等における評価.....	39
V. 食品健康影響評価.....	41
1. ポリビニルアルコール.....	41
2. メタノール.....	41
3. 酢酸.....	43
<参照>.....	45

1 ○審議の経緯

2022 年 6 月 22 日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（令和 4 年 6 月 22 日厚生労働省発生食 0622 第 1 号）、関係書類の接受

2022 年 6 月 28 日 第 864 回食品安全委員会（要請事項説明）

2022 年 7 月 11 日 関係書類（訂正）の接受

2022 年 7 月 13 日 第 186 回添加物専門調査会

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 （2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 （2022 年 4 月 1 日から）

梅村 隆志（座長）
石塚 真由美（座長代理 第一順位）
高須 伸二（座長代理 第二順位）
朝倉 敬子
伊藤 清美
伊藤 裕才
澤田 典絵
多田 敦子
田中 徹也
戸塚 ゆ加里
中江 大
西 信雄
北條 仁
前川 京子
増村 健一
松井 徹
横平 政直

8

9 <第 186 回添加物専門調査会専門参考人名簿>

高橋 智（名古屋市立大学大学院 医学研究科実験病態病理学 教授）
頭金 正博（名古屋市立大学大学院 薬学研究科医薬品安全性評価学分野 教

授)

1

2

要 約

製造用剤として使用される添加物「ポリビニルアルコール」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

事務局より：

本項目「要約」は、「Ⅴ．食品健康影響評価」を記載した後、記載いたします。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

製造用剤（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、光沢剤）（参照1、2）【委員会資料、概要書】

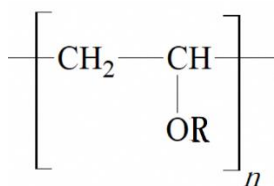
2. 名称等

和名：ポリビニルアルコール

（別名：ポバール）

英名：Polyvinyl Alcohol（参照 1、2）【委員会資料、概要書、1】

3. 化学式



$R = \text{H}$ （又は一部不規則に COCH_3 ）（参照3）【26】

$(\text{C}_2\text{H}_3\text{OR})_n$ 、 $R = \text{H}$ （又は一部不規則に COCH_3 ）¹

多田専門委員：

項目のすぐ下などに、以下の様な文言を追記してはいかがでしょうか。

<記載案>

ポリビニルアルコール $(\text{C}_2\text{H}_3\text{OR})_n$ 、 $R=\text{H}$ の R が部分的に不規則に $R=\text{COCH}_3$ となっている物質である¹。なお、要請者は、以下の様に示している。

（追記が必要と思われる理由）

要請者の記載ですと、 $R=\text{H}$ の重合体と $R=\text{COCH}_3$ の重合体の混合物との誤解を生じる可能性もある。そのためか、JECFA 規格では、要請者と同様に示しながらも（randomly distributed）と記載を入れ、誤解を避けるようにしていると思われる。

なお、不規則な構造の重合体ということで、 $(-\text{CH}_2\text{CHOH}-/-\text{CH}_2\text{CHOCOCH}_3-)_n$ などとも考えられるが、本品に該当する製品名等が other name として示されている CAS 番号 9002-89-5 について検索（Scifinder[®]）したところ、 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ の構造式が示され、その重合体であるとして $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x$ とのみ示されていた。そのため、上記の様な記載を提案する。

¹ CAS 登録番号：9002-89-5 （本品目はポリビニルアルコールの部分けん化物である。本 CAS 登録番号の別名として本品目に該当する部分けんか物がある。）

伊藤裕才専門委員：

私も JECFA 規格の randomly distributed をどう表現するか考えていました。構造式横の $R = H$ または $R = COCH_3$ を、 $R = H$ （一部不規則に $R = COCH_3$ ）としてもいいかもしれません。主体は名前の通りアルコールの $R = H$ ですので。このあたり多田先生と事務局の判断にお任せます。

多田専門委員：

本品に関しては、伊藤先生のご提案のとおり書き方でも良いのではないかと思います。不規則ポリマーの場合の書き方は異なるということですが、本品はコメントに記載したような背景もあるため。

なお、**n** は下付文字、イタリックだと思います。

事務局より：

記載案を反映しました。

1

多田専門委員：

CAS 番号の記載の後ろに、以下の様な補足を追記してはいかがでしょうか。

<記載案>

完全けん化物のみでなく、本品に該当する部分けん化物の製品名も、この番号の別名とされていることから、本品に対応する CAS 登録番号と考える。

（追記が必要と思われる理由）

脚注記載の番号が、**R** 部分が全て **H** の完全けん化物のみでなく、本品の様な部分けん化物も該当する番号であることについて、説明しておく方がよいと考えられるため。

事務局より：

脚注を付して補足をしました。

2

3

4. 分子量

4

約 26,000～30,000（参照 2、4）【概要書、11】

5

5. 性状等

今般、厚生労働省に「ポリビニルアルコール」²の指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）の成分規格案によると、「ポリビニルアルコール」の定義は「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。」、性状は「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。」、けん化度は86～89.0mol%とされている~~である~~。（参照 2、3）【概要書、26】

伊藤裕才専門委員：

本品はポリ酢酸ビニルをアルカリで「部分けん化」したのですが、どの程度けん化されているのか読者は知りたいと思います。概要書 p8 の成分規格案では、加水分解度は 86～89.0%とありますので、この数値を記入してはいかがでしょうか。

事務局より：

「5. 性状等」に追記しました。

多田専門委員：

加水分解度（けん化度）につきましては、JECFA 等では単位を%で表現しておりますが、内容から判断しますと、公定書における mol%の表現に該当する値と考えます。

従いまして、追記いただく予定の加水分解度につきましても、単位は mol%と表現頂くのが適切だと思われます。

事務局より：

成分規格案の「加水分解度」について、以下のとおり修正するとのことです。本評価書案においてもこれに合わせて修正しました。

<成分規格案の「加水分解度」の修正>

項目名 加水分解度→けん化度

規格値案 86.5～89.0%→86.5～89.0mol%

6. 製造方法

指定等要請者は、「ポリビニルアルコール」の製造方法として、メタノール溶媒中で酢酸ビニルを重合させ、けん化した後、脱モノマー処理を行い、酢酸を加え

² 本評価書では、添加物としてのポリビニルアルコールを表す際には、「ポリビニルアルコール」と表記した。

て中和し、精製等を行うと説明している。（参照 2）【概要書】

多田専門委員：

以下のように追記してはいかがでしょうか。

<修正案>

けん化した後、酢酸を加えて中和し

→けん化した後、脱モノマー処理工程を行い、酢酸を加えて中和し

事務局より：

脱モノマー処理について追記しました。

7. 安定性

（1）ポリビニルアルコールの安定性

Rowe ら（2009）によれば、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。100℃で徐々に分解し、200℃で急速に分解する。光に対しては安定である。（参照5）【37】

指定等要請者は、実製造品を用いて長期安定性試験（25±2℃、60±5%相対湿度）及び加速試験（40±2℃、75±5%相対湿度）を実施した結果、乾燥減量が経時的に増加したが、加水分解度及び粘度等のその他の全ての項目において安定であったとしている。（参照6）【38】

（2）食品中に残存するポリビニルアルコール関連化合物

指定等要請者は、「ポリビニルアルコール」の不純物として、溶媒のメタノール及びけん化時の副生物である酢酸メチルを挙げている。（参照 2）【概要書】

表 1 に「ポリビニルアルコール」の不純物の名称、成分規格案等をまとめた。（参照 2、3、4、7）【概要書、26、11、29】

表 1 「ポリビニルアルコール」の不純物

名称	英名	CAS No.	化学式	純度試験の規格案	備考
メタノール	Methanol	67-56-1	CH ₃ OH	1.0%以下	溶媒
酢酸メチル	Methyl acetate	79-20-9	CH ₃ COOCH ₃	1.0%以下	副生成物

8. 起源又は発見の経緯

指定等要請者は、長野ら（1981）を引用し、ポリビニルアルコールは1924年にドイツで開発され、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おり、また、医薬品添加物規格及び医薬部外品原料規格に収載され、化粧品の添加物としても使用されていると説明している。(参照 2、8、9、10、11)【概要書、2、3、4、5】

9. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

ポリビニルアルコールは、添加物として指定されていない。

なお、医薬品添加物辞典（2016）によると、ポリビニルアルコール（部分けん化物）は、医薬品の添加物として、安定剤、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、粘稠化剤の用途で使用され、経口投与での最大使用量は 300 mg とされている。(参照 9、12)【3、27】

多田専門委員：

医薬品添加物についてこの部分に記載されるのであれば、医薬品添加物規格も参考文献として挙げてはいかがでしょうか。

事務局より：

医薬品添加物規格（2013）【27】を参考文献に追加しました。

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

ポリビニルアルコールは、光沢剤及び増粘剤として、食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA）³のリストに収載され、使用上限は「食品サプリメント」（食品分類 13.6）に対して 45,000 mg/kg とされている。(参照 13)【6】

② 米国における使用状況

ポリビニルアルコールは、一般に安全と見なされる（GRAS）物質とされ、食品包装材料への使用が認められている（参照14）【10】。用途については、米国食品化学物質規格集において、コーティング剤、結合剤等が記載されている。(参照 4)【11】。

③ 欧州連合における使用状況

ポリビニルアルコールは、食品サプリメントのうち、カプセル及び錠剤の

³ 本評価書において、本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

みに対して 18,000 mg/kg までの使用が認められている。(参照15)【9】

10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、「ポリビニルアルコール」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、「ポリビニルアルコール」について、表 2 のように使用基準を設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定について検討するとしている（参照 1）【委員会資料】

表 2 「ポリビニルアルコール」の使用基準案

添加物名	使用基準案
ポリビニルアルコール	ポリビニルアルコールは、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品以外の食品に使用してはならない。 ポリビニルアルコールの使用量は、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品 1 kg につき 45,000 mg 以下でなければならない。

II. 安全性に係る知見の概要

事務局より：

「ポリビニルアルコール」の不純物のうち、酢酸メチルは、メタノール及び酢酸に加水分解される（ECB（2003）ほか）ことを踏まえ、酢酸メチル自体ではなくメタノール及び酢酸を評価する方針で作成しました。

不純物に係る評価対象物質についてご確認ください。

頭金専門参考人：

不純物の酢酸メチルの評価は酢酸メチル自体ではなくメタノール及び酢酸を評価する方針でよいと思います。

前川専門委員：

頭金先生と同意見です。

「ポリビニルアルコール」には、不純物として、I. 7.（2）のとおり、メタノール及び酢酸メチルが挙げられている。

酢酸メチルは、水と接触すると組織（皮膚、気道、血液、消化管）に存在する非特異エステラーゼによってメタノール及び酢酸に加水分解される。*in vitro* データから、血中の酢酸メチルの半減期は2～3時間（ラット）及び約2時間（ヒト）であると概算された。ラットへの6時間の吸入ばく露（2,000ppm）を停止した直後に測定された血中濃度は、定量限界（4.6 mg/L 未満）未満であり、急速な加水分解及び高いクリアランスが示された。ECB（2003）は、これらのデータは、酢酸メチルの全身利用能は低いことを示しているとしている。（参照16）【追1】

化粧品製品レビュー専門家パネル（CIREP）は、酢酸メチルの毒性は、メタノール及び酢酸の毒性学的評価を参照して評価できるとしている。（参照17）【追2】

多武保（1971）によると、ウサギにヒトが酩酊するほどの酢酸エチルを投与すると、胃内で一部が酢酸及びエタノールに加水分解し、多くは酢酸エチルのまま残留するが、胃粘膜を通過する際にほとんど分解し、血中に入っても血中エステラーゼにより分解され、血中及び尿中には酢酸エチルは検出されず、酢酸及びエタノールが出現するとされている。この結果は、酢酸メチルでも同様であったとされている。（参照18）【85】

以上のことから、本専門調査会は、「ポリビニルアルコール」の安全性については、ポリビニルアルコール（以下「PVA」ともいう。）に加え、メタノール及び酢酸について検討することとした。

メタノールについては、添加物評価書「二炭酸ジメチル」（2019年1月食品安全

委員会決定)において、体内動態及び毒性に係る知見が検討されている。その後、新たに安全性に懸念を生じさせる知見は認められていないため、本評価書では、メタノールの体内動態及び毒性に係る知見の検討は行わないこととした。(参照19)

【76】

酢酸については、添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1—ヒドロキシエチリデン—1, 1—ジスルホン酸、オクタン酸、氷酢酸、過酸化水素）（第3版）」（2017年4月食品安全委員会決定）において、体内動態及び毒性に係る知見が検討されている。その後、新たに安全性に懸念を生じさせる知見は認められていないため、本評価書では、酢酸の体内動態及び毒性に係る知見の検討は行わないこととした。(参照20)【83】

事務局より：

添加物「ポリビニルアルコール」のポリビニルアルコールの分子量は、約26,000～30,000 ですが、これに当たらない又は分子量不明のポリビニルアルコールを用いている知見についても記載しました。

1. 体内動態

(1) 吸収、分布、排泄（ラット）（Sanders ら（1990）；CIREP（1998）及び JECFA（2004）にて引用）

① 経口投与（単回及び反復投与）

F344 ラット（雄、3匹）に、¹⁴Cで標識した PVA（分子量 5,000～50,000）を 0.01 mg/kg の用量で単回経口投与⁴し、1、2、4、6、24 及び 48 時間後の尿、糞便及び呼気中の ¹⁴C の放射線量を測定する試験が実施されている。その結果、投与量の 98%以上が投与後 48 時間までに糞便中に排泄された。尿中排泄は微量（0.18±0.04%）であり、呼気中からは PVA 由来の放射活性は検出されなかった。また、48 時間後の血液及び組織を採取し放射線量を測定したが、これらのサンプルから ¹⁴C の放射線は検知できなかった。

また、F344 ラット（雄、3匹）に、¹⁴C PVA（分子量 5,000～50,000）を 0.1 mg/kg/日の用量で 10 日間反復経口投与⁵し 24 時間毎の尿及び糞便並びに最終投与 24 時間後に剖検して血液及び組織を採取し、¹⁴C 放射線量を測定する試験が実施されている。その結果、最終投与 24 時間後の主要組織（血液、肝臓、腎臓、皮膚、筋肉及び脂肪）中の放射線総量は、投与量の 0.05 ± 0.01%にすぎなかった。投与された PVA 由来の放射活性物質のほとんど全

⁴ 0.01 mg/mL となるように HPLC 用水に溶解した被験液 を 1 mL/kg 投与。

⁵ 0.1 mg/mL となるように HPLC 用水に溶解した被験液 を 1 mL/kg/日投与。

量が糞便中に排泄され、尿中への排泄は微量（ $0.2 \pm 0.07\%$ ）であった。（参照21）【50】

Sanders ら（1990）は、PVA 排泄の主経路は糞便であり、尿中への排出が投与量の 0.2%と微量であったことから、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し、JECFA もそれを支持している。（参照 21、22）【50、42】

松井専門委員：

「PVA 由来の放射性物質」という表現ですと PVA が体内で代謝されると読んでしまいます。上記のように「PVA 由来の放射活性」が良いでしょう。

② 静脈内投与（単回投与）

F344 ラット（雌、3 匹）に、 ^{14}C で標識した PVA（分子量 5,000～50,000）を 0.1 mg/kg の用量で単回静脈内投与⁶し、投与 24 時間、3 日及び 10 日後の ^{14}C の組織内分布並びに尿及び糞便中の排泄量を測定する試験が実施されている。

その結果、組織、尿及び糞便中の ^{14}C 放射線量は表 3 のとおりであった。

表 3 ^{14}C 標識 PVA0.1 mg/kg 静脈内投与後の ^{14}C の分布及び排泄（ラット）

		分布量及び累積排泄量（%） ^{注1}		
		24 時間（1 日）	3 日	10 日
分布	血液	0.4 ± 0.1	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
排泄 ^{注2}	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

注 1）数値は 3 又は 4 匹の平均±標準偏差

注 2）各測定日までの累積量

この試験の結果、PVA は静脈内投与後、体内に広く分布した。尿中排泄された ^{14}C の大部分は投与後 24 時間以内に排泄されており、糞便中に排泄され

⁶ 0.1 mg/mL となるように HPLC 用水に溶解した被験液 を 1 mL/kg 投与。

た ^{14}C の量は測定全期間を通して同程度ずつであった。

Sanders ら (1990) は、PVA のような重合体は、一般的に代謝されず、本試験でも代謝物は認められなかったとしている。また、一般的な重合体と同様に PVA には分子量分布があることから、尿から排泄された ^{14}C 標識 PVA 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ている。(参照 21) 【50】

伊藤清美専門委員：

表 3 について、タイトルにラットということも記載してはいかがでしょうか。

③ 腔内投与（単回及び反復投与）

事務局より：

Sanders ら (1990) 【50】につきまして、③腔内投与の試験に関する記載の可否をご検討ください。

なお、「2. 毒性（4）発がん性」において、経腔投与の試験【59】が提出されています。

伊藤清美専門委員：

毒性の方で経腔投与の試験を記載されるようでしたら、体内動態も記載した方がよいのではないのでしょうか。

頭金専門参考人：

毒性試験での経腔投与試験は参考資料となっています。横平専門委員も述べているように、食品添加物としての用途を考えると体内動態の項の経腔投与試験も参考資料の扱いで良いのではないかと思います。

前川専門委員：

毒性試験で経腔投与試験を参考資料とするのであれば、体内動態の項も参考資料でよいと思います。

また、特に記載の必要はないと思いますが、経腔投与試験では、腔に seal をしていないため、腔から尿に PVA のコンタミがあった可能性に言及しています。

「In an effort to simulate human exposure more closely, the vaginas of treated rats were not sealed. This resulted in contamination of urine with PVA lost from the vagina, making an accurate estimate of PVA excretion in the urine impossible.」

F344 ラット（雌、各群 5 匹）に ^{14}C で標識した PVA を 0.5 mg（3 mg/kg 体重に相当）含有する避妊フィルムの水溶液 5 μL を単回腹腔内投与及び反復腹腔内投与し、 ^{14}C の組織（血液、肝臓、腎臓、皮膚、筋肉及び脂肪）内分布並びに尿及び糞便中の排泄量を測定する各試験が実施されている。

投与した ^{14}C のほとんどは、尿及び糞便中で確認された。組織中の放射線活性は低く（投与量の 0.1～0.8%）、最大値（0.8%）を示した組織は肝臓であった。Sanders ら（1990）は、組織中の放射活性の結果から、経口投与と比べてわずかに吸収が高いことを示しているとしている。なお、腹腔内投与では腹腔内の残留放射活性に著しい個体差が認められた。

反復投与では、1、3 又は 10 日間腹腔内投与し、最終投与後 1、3、10 及び 30 日にと殺した。その結果、血液以外の組織では、放射活性は投与期間の長さに伴って増加した。肝臓中の放射活性は、10 日間反復投与後 24 時間で最高値を示した。組織中放射活性は、最高濃度に達した後、減少したが、最終投与の 30 日後にも検出された。（参照 10、21、22）【4、42、50】

（2）吸収、分布、排泄（ラット、イヌ）（Haskell Laboratory（1960）（非公表）；CIREP（1998）及び JECFA（2004）にて引用）

表 4 の非標識 PVA をアルビノラット（系統・性別不明、各群 6 匹）には 100 mg/日⁷、雑種イヌ（系統不明、雄、各群 4 匹）には 2,000 mg/日⁸を 7 日間馴化投与し、このうち、ラットは各群 3 匹、イヌは各群 2 匹に ^{14}C で標識した表 4 の PVA を馴化期間と同量 5 日間又は 10 日間反復経口投与し、尿及び糞便を毎日採取し、投与終了後に剖検して、肝臓、脳、腎臓、胃腸管（イヌのみ）及び脂肪中の ^{14}C 放射線量を測定する試験が実施されている。

表 4 投与群設定

投与群	粘度	けん化度	平均相対分子量
高粘度 1	高粘度	非加水分解 ^注	148,000
高粘度 2	高粘度	部分けん化	150,000
低粘度	低粘度	部分けん化	32,000

注）指定等要請者は、CIREP 本文には非加水分解と記載されているが、完全けん化が正しいと考えられると説明している。（参照 2）【概要書】

⁷ JECFA（2004）は、250 mg/kg 体重/日に相当するとしている（参照 22）【42】。5%溶液を 2 mL を挿管（強制経口）投与したとされているが、溶媒は不明。

⁸ JECFA（2004）は、~~200250~~ mg/kg 体重/日に相当するとしている。（参照 22）【42】。ラットと同様の投与方法。

その結果、いずれの動物でも糞便中からは ^{14}C が検出されたが、尿中からは ^{14}C は検出されなかった。高粘度 1 及び 2 群のラット並びにイヌの脳、腎臓又は肝臓の放射線量は微量 (1ppm 未満) であったが、低粘度群では、脳で 0.60 ~1.29ppm、腎臓で 0.52~1.35ppm、肝臓で 1.21~6.91ppm の放射線が検出された。

CIREP (1998) は、低粘度群の吸収が比較的高いのは分子量に起因しているとしている。(参照 10、22) 【4、42】

伊藤清美専門委員：

250 mg/kg 体重/日に相当するのはラットの 100 mg/日で、イヌの 2,000 mg/日は 200 mg/kg 体重/日に相当すると記載されているのではないのでしょうか。

松井専門委員：

放射線量の単位が ppm はおかしいです。投与した PVA の比放射能から PVA 含量を求めたのでしょうか。脚注に示した方が良いでしょう。

前川専門委員：

松井先生に同意します。Sanders らの論文【50】の fig.1 と同様、1 ppm= 1,000 ng equivalent/g tissue として濃度を求めていると思います。

(3) 吸収、分布、排泄 (マウス) (Yamaoka ら (1995) ; JECFA (2004) にて引用)

BALB/cCr マウス (雌、8~12 週齢) に、 ^{125}I で標識した PVA (分子量 14,800 ~434,000) を 0.1 mL (0.1%) 単回静脈内投与¹⁰し、血中動態、組織分布及び尿中排泄を測定する試験が実施されている。

各分子量の PVA の血中動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 マウス単回静脈内投与後の各分子量のポリビニルアルコールの血中動態

分子量	14,800	68,000	125,000	196,000	434,000
血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) (% mL ⁻¹ ・時間)	556	23,400	40,100	43,600	54,300
β 相消失半減期 ($T_{1/2\beta}$) (分)	52.7	684	1,210	1,070	1,140

PVA の血中半減期は、~~低分子量 (14,800) で 90 分、最も分子量の大きいもの (434,000) で 23 時間であり、~~分子量が大きくなるのに伴って延長した。血中

⁹ 投与した PVA の比放射能から PVA 量を求めたと考えられる。

¹⁰ リン酸緩衝生理食塩水に溶解して投与。

1 PVA 濃度も分子量が大きくなるのに伴って増加した。組織中では PVA は肝臓、
2 胃腸管、カーカス¹¹以外にはほとんど認められなかった。主な排泄経路は尿中で
3 あり、低分子量（14,800）では約 80%が投与後 30 分以内に尿より排泄された
4 が、高分子量では尿中への排出速度はより遅かった。Yamaoka ら（1995）は、
5 PVA が生体特異性のある部分を持たない分子であることから、腎糸球体の透過
6 性はその分子量にのみ依存するとした（参照23）【51】

7 JECFA（2004）は、高分子量の PVA の尿中への排泄速度が遅いのは、腎糸
8 球体での透過性が低いためであるとしている。（参照 22）【42】

9
10 伊藤清美専門委員：

投与量について、0.1%という情報も記載してはいかがでしょうか。

11 伊藤清美専門委員：

「濃度・時間曲線下面積」について、「濃度」を「血漿中濃度」としてはいかがでしょうか。

また、単位について、論文ではこの通りですが、べき乗の「⁻¹」が抜けているの
ではないでしょうか。

12 伊藤清美専門委員：

「低分子量（14,800）で 90 分、最も分子量の大きいもの（434,000）で 23 時間
であり」について、論文の Abstract にはこのように記載がありますが、表中の数
値と異なりますね。この部分を削除しても良いかと思いますが、いかがでしょう
か。

13 頭金専門参考人：

「生体特異性のある部分」とは、どのような意味でしょうか。

14 前川専門委員：

生体分子に対して特異性を示す部分を持たない分子でしょうか？ご意見お願い
申し上げます。hey have no biospecific moieties in the molecule.

15 （４）体内動態のまとめ

16 本専門調査会は、ラットにおける知見から、経口投与後の PVA の吸収は非常
17 に小さく、主な排泄経路は糞便中であると考えた。また、静脈内投与後の排泄
に関する試験結果から、PVA が体内に吸収された場合、低分子量では速やかに

¹¹ 個体から組織・臓器を取り除いた残りの部分のこと。

1 尿中から排泄されるが、高分子量ほど尿中排泄が遅くなると考えた。

2

伊藤清美専門委員：

(1) ②の「尿から排泄された ^{14}C 標識 PVA 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」あたりの記述も考慮すると糞便中への排泄も含めてのことかと思imasuので、「尿中」は削除してもよいかと思imasuが、いかがでしょうか。

3

4

2. 毒性試験

事務局より：

（３）反復投与毒性のうち、慢性毒性試験は提出されておらず、また、（４）発がん性については経口投与された試験が提出されていませんが、提出された知見から毒性評価は可能か確認をお願いします。

横平専門委員：

ラット 90 日間反復経口投与試験（Kelly ら（2003））があるので、可能と考えます。

（１）遺伝毒性

① ポリビニルアルコール

PVA を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 6 のとおりである。

表 6 ポリビニルアルコールに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験（ <i>in vitro</i> ）	細菌 （ <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537）	最高用量 10 mg/plate	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	Shibuya ら（1985）【61】；JECFA（2004）【42】にて引用（参照 24、22）
		細菌（ <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA/pKM101）	1 回目及び 2 回目：最高用量 5,000 µg/plate、3 回目：500, 1500, 2500, 5000 及び 7500 µg/plate	1 回目：TA1537 で偽陽性（5,000 µg/plate、代謝活性化系有の場合のみ）、そのほかは陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）、2 及び 3 回目：陰性	Kelly ら（2002）（参照）【58】；JECFA（2004）【42】にて引用（参照 25、22）
染色体異常	染色体異常試験（ <i>in vitro</i> ）	マウスリンフォーマ細胞（L5178Y 細胞）	5,000 µg/mL	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	Kelly ら（2002）（参照）【58】；JECFA（2004）【42】にて引用（参照 25、22）

小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス（系統不明、雌雄各5匹）	最高用量 2,000 mg/kg 体重、単回経口投与 24 及び 48 時間後	陰性	Kelly ら（2002）（参照）【58】；JECFA（2004）【42】にて引用（参照 25、22）
----------------------------	-----------------	---	----	---

1

事務局より：

Kelly ら（2002）【58】の Ames 試験では、TA1537 は S9 mix 存在下で 5,000 µg/plate において復帰コロニー数が増加していますが、同文献内の別の試験結果を考慮して”spurious”とされています。試験結果は、「偽陽性」としてよろしいでしょうか。

増村専門委員：

事務局案に同意します。

戸塚専門委員：

増村先生と同様に事務局案に同意します。

2

戸塚専門委員：

Kelly ら（2002）【58】の復帰突然変異試験について、結果が陰性の場合には最高用量のみ、陽性の場合には試験した用量を記載するのではなかったのでしょうか？

事務局より：

1 回目の結果が「偽陽性」だったため、2～3 回目（陰性）もなるべく詳細な情報を記載しておりましたが、最高用量のみの記載で問題なさそうであれば、通例どおり（最高用量のみ）に揃えさせていただければと考えておりますが、いかがでしょうか。

3

4 ② 参考資料

5 表 7 の試験は、混合物を被験物質とした試験であり、用いられた PVA 濃度
6 が不明であることから、参考資料として記載する。

7

8 表 7 ポリビニルアルコールに関する遺伝毒性の試験成績（参考資料）

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変	復帰突然変異試験 (<i>in vivo</i>)	細菌（ <i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、	最高用量 500 µg/plate ^{注1}	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	Schweikl ら（1996）【62】；JECFA（2004）【42】にて引用（参照26）

異	<i>vitro</i>)	TA102)			
染色 体 異 常	染色体 異常試 験	チャイニーズハ ムスター細胞 (V79細胞)	最高用量 30 µg/mL 注2 (24 及び 48 時間連続処 理)	陰性	Shibuya ら (1985) 【 61 】 ; JECFA (2004) 【42】 にて引 用 (参照 24、22)
	小核試 験 (<i>in</i> <i>vivo</i>)	マウス (BDF ₁ 、 雌各 6 匹)	最高用量 622 mg/kg 体重/日 注2、単回腹腔内投与又は避 妊フィルムの 1/8 を 5 日反 復腔内投与、24 時間後	陰性	Shibuya ら (1985) 【 61 】 ; JECFA (2004) 【42】 にて引 用 (参照 24、22)

注 1) PVA を含む歯科用剤としての量 (PVA 含量は不明)

注 2) PVA を含む避妊フィルムとしての量 (PVA 含量は不明)

事務局より：

Schweikl ら (1996) 【62】 の Ames 試験は、歯科用剤 (構成成分：クエン酸、塩化鉄、PVA) を被験物質としたものの、また、Shibuya ら (1985) の染色体異常試験及び小核試験 【61】 は避妊フィルム (構成成分：PVA、NP-10 (polyethylnonylphenylester)) を被験物質としたものであり、いずれも試験に用いられた PVA 量が不明です。

これらの試験の取扱い (参考資料として掲載するか、削除するか) についてご確認ください。

増村専門委員：

JECFA で引用されているので参考資料として記載するとよいと考えます。

本専門調査会としては、PVA には遺伝毒性はないと判断した。

(2) 急性毒性

PVA を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 8 のとおりである。

表 8 ポリビニルアルコールに関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体 重)	参照文献
マウス (性別不明)	> 1,500	原著不明；化粧品原料基準 (1968) 【5】 及び JECFA (2004) 【42】 にて引用 (参照27、22)
マウス (雌雄)	> 4,000	Burford ら (1968) 【54】；JECFA (2004) 【42】 にて引用 (参照28、22)
マウス (性別不明)	14,700	Zaisev ら (1986) (非公表)；JECFA (2004) (参照) 【42】 にて引用 (参照 22)

ラット (雄)	> 10,000	Hazleton Lab. (1959) (非公表) ; CIREP (1998) 【4】 及び JECFA (2004) 【42】 にて引用 [※] (参照 10、22)
ラット (雄)	> 21,500	Hazleton Lab. (1959) (非公表) ; CIREP (1998) 【4】 及び JECFA (2004) 【42】 にて引用 (参照 10、 22)
ラット (性別不明)	> 20,000	Zaisev ら (1986) (非公表) ; JECFA (2004) 【42】 に て引用 (参照 22)
ラット (性別不明)	> 5,000	CTFA (1980) (非公表) ; CIREP (1998) 【4】 及び JECFA (2004) 【42】 にて引用 (参照 10、22)
イヌ (性別不明)	> 20,000	Hazleton Lab. (1959) (非公表) ; CIREP (1998) 【4】 及び JECFA (2004) 【42】 にて引用 (参照 10、22)

(3) 反復投与毒性

① ラット 90 日間反復経口投与試験 (Kelly ら (2003)、GLP ; JECFA (2004) に て引用)

SD ラット (雌雄、各群 20 匹) に、PVA を表 9 のとおり投与群を設定して、
90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 9 投与群の設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0	2,000	3,500	5,000
-------------------	---	-------	-------	-------

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ 5,000 mg/kg 体重/日投与群の雄が投与後 4 週及び 8 週の採血時に各 1 匹死
亡した。Kelly ら (2003) は、いずれも技術的過失によるものであるとし
ている。
- ・ 一般状態の変化として、3,500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に軟便が
観察され、雄では肛門~~性生殖器部に~~黒~~又は~~褐色~~の~~汚れを伴っていた。~~肛門
生殖器部には~~肉眼的及び病理組織学的変化は伴っていなかった。

そのほか体重、摂餌量、眼科学的検査、自発運動、機能検査 (FOB)、血
液・生化学検査、尿検査、剖検所見、臓器重量及び病理組織学的検査に被験
物質投与の影響は認められなかった。

Kelly ら (2003) は、PVA の消化管からの吸収はわずかであることから、
軟便及び肛門性生殖器部の汚れは、糞便中に排泄された大量の被験物質によっ
て、便内に水分が保持されたことによるものであり、これは生理的プロセスであ
って毒性影響ではないと考察し、本試験における NOAEL を 5,000 mg/kg 体
重/日としている。(参照 25) 【58】

JECFA (2004) は、本試験における NOAEL を 5,000 mg/kg 体重/日とし
ている。(参照 22) 【42】

1 本専門調査会は、3,500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で認められた軟便につ
2 いては、生理的作用と考え、本試験における PVA の NOAEL を最高用量であ
3 る 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。

事務局より：

3,500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で認められた軟便については、生理的作用と
考え、NOAEL の根拠としないことでよろしいでしょうか。

中江専門委員：

御提案の通りでいいと思います。

横平専門委員：

この記載に賛同いたします。

高須専門委員：

体内動態の項にもあるように PVA の消化管からの吸収はほとんどないことに加
え、消化管の傷害を示唆する変化も見られないことを考慮すると、著者らの考察
に同意します。従って、軟便については毒性所見としないのが妥当であると考え
ます。

② 参考資料

事務局より：

表 10 の試験については、比較的古い時期の試験であり、GLP 基準で実施されて
いない、投薬群当たり動物数が非常に少ない、評価可能なデータが少ない又は対
照群が設定されていないことから、毒性評価に必要な情報が十分でないと考えま
した。

しかしながら、慢性毒性試験が提出されておらず、反復投与毒性に係る知見は
限られています。

表 10 の試験の評価書への記載要否についてご検討ください。

中江専門委員：

現時点では、記載する必要がないと思います。何故なら、いくら「慢性毒性試
験が提出されておらず、反復投与毒性に係る知見は限られてい」と言っても、
幾多の問題点があつて「毒性評価に必要な情報が十分でない」と自ら述べておき
ながら、参考資料としてまで記載しなくてはならない理由が「JECFA で言及され
ているから」以外に見当たらず、経口投与によりほとんど吸収されないというこ

とを考慮すると、これらを「参考資料として」記載することで評価書が発したいメッセージがイメージできないからです。

「問題はあるので評価には反映できないけれども、これこれこういう毒性があるかもしれない」という一定の、ある程度明確な傾向がなければ、混乱するだけだと思います。担当の先生方の御意見や調査会での議論を伺いたいと思います。

横平専門委員：

信頼性が低く、前記の Kelly らの報告が十分信頼できるものなので、表 10 は削除して良いのではないかと思います。

高須専門委員：

試験が実施された年代やデータの質などを考えると評価書への記載する試験として妥当であるかは難しいところです。JECFA 評価書に記載された試験であることを考慮する必要があるかもしれませんが、削除してもいいのではと思いました。

表 10 の試験は、GLP 基準で実施されていない、投薬群当たり動物数が非常に少ない、評価可能なデータが少ない又は対照群が設定されていないことから、毒性評価に必要な情報が十分でないため参考資料として記載する。

表 10 ポリビニルアルコールに関する反復投与毒性の試験成績（参考資料）

動物種	一群 匹数	用量設定（mg/kg 体重/日）及び投与期間	結果	参考文献
マウス （系統性 別不明）	10	500 mg/kg 体重/日、 20 日間	・ 1 例が死亡。 ・ そのほか異常は認められなかった。	原著不明；化粧品 原料基準（1968） 及び JECFA
マウス （系統性 別不明）	総数 30	100、500、及び 1,000 mg/kg 体重/ 日、26 週間	・ 発育、体重増加に異常なく、 中毒症状は見られなかった。 ・ 剖検の肉眼所見及び胃、腸 管、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、 甲状腺、脾臓の病理組織学的検 査で毒性的変化は認められなか った。	（2004）【5】 【42】にて引用 （参照 11、22）
ラット （アルビ ノ、系統	2	4.4% 2 週間＋8.8% 2 週間、混餌投与（2 匹）	・ 体重増加。 ・ 病理検査では 4 週投与の 2 匹には被験物質投与に関連した	Hueper ら （1939）【56】； JECFA（2004）に

性別不明)		4.4% 2 週間+8.8% 2 週間+40% 2 週間、 混餌投与 (2 匹)	異常は認められなかった。 ・ 6 週投与の 2 匹には肝臓に水腫性変性が認められた。	て引用【42】(参照 29、22)
ラット (系統性別不明)	10	0.5%水溶液 (PVA と して 116 mg/匹/日及 び 151 mg/匹/日) 注 、8 週間、飲水投与	・ 116 mg/匹/日群の 2 例が 6 週以降に死亡。 ・ 両群体重減少。 ・ 病理組織学検査で肺の炎症性病変及び腎尿細管上皮の変性等が認められた。	DuPont Chemicals (1936)【57】; JECFA (2004) にて引用【42】(参照30、22)
ネコ (系統性別不明)	2	500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、8 週間、混餌投与	・ 一般状態に異常なし。 ・ 病理組織学検査で肝臓および腎尿細管上皮の空胞変性 (脂肪浸潤) が認められた。	DuPont Chemicals (1936)【57】; JECFA (2004) にて引用【42】(参照 30、22)

注) JECFA (2004) は、それぞれ平均 500 及び 700 mg/kg 体重/日と換算している。

JECFA (2004) は、引用したこれらの試験について、ほとんどの研究が比較的古く、GLP 基準で実施されていない、投薬群当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又は限定的な肉眼的若しくは病理組織学的検査しかなされていないものであるとしている。(参照 22)【42】

(4) 発がん性

PVA を被験物質とした経口投与による発がん性に関する知見は提出されていない。

事務局より：

経口投与以外 (経膈投与) の発がん性試験が提出されています。

参考資料として評価書への記載することによりよろしいかご検討ください。なお、「1. 体内動態 (4)」において、膈内投与時の体内動態に関する知見が提出されています。

中江専門委員：

こちらについては、この実験条件下でがん原性がなかったというメッセージが明確です。もちろん、JECFA が言うように、PVA の経口ばく露の評価とこの試験の関連はきわめて限定的ですが、参考資料として記載する意味があると思います。

横平専門委員：

腔内真菌感染等の薬剤腔内投与を行うケースがあり、この薬剤への PVA 使用を考慮して検討することは重要と思います。一方で、食品安全委員会添加物調査会の対象の摂取経路になるのかどうか疑問です。

また、「発がん性」については経口投与の試験がなく、評価困難と考えます。

高須専門委員：

試験自体は十分に実施されていますので、経口投与の発がん性に関する知見がないことを踏まえると、本試験を参考資料として記載することはよろしいかと思っています。

以下の知見は、経腔により投与された試験であるので、参考資料として記載する。

参考資料

マウス発がん性試験（経腔投与）（米国国家毒性プログラム（NTP）（1998）；JECFA（2004）にて引用）

BCF₁ マウス（雌、各群 100 匹）に、PVA を表 11 のとおり投与群を設定して、週に 5 日、2 年間（104～105 週）経腔投与する試験が実施されている。

表 11 投与群の設定

群	対照群 1	対照群 2	ポリ ビニルアルコール投与群
投与内容	無処置	脱イオン水 20 μL/匹	25%PVA 脱イオン水溶液 20 μL/匹 ^注

注）投与開始時 250 mg/kg、マウスの体重が 60 g の時点で投与量 80 mg/kg とされている。（参照31）【59】

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ PVA 投与群のマウスの平均体重は、投与 17 週から試験終了までは対照群 1 よりも低く推移した。
- ・ 試験期間中に認められた臨床所見は、対照群 2（6 匹）及びポリ ビニルアルコール投与群（11 匹）に認められた腔の炎症のみであった。
- ・ 対照群 2 及びポリ ビニルアルコール投与群では、対照群 1 と比べて脾臓の慢性炎症及び胸腺萎縮の発生頻度が高かった。NTP（1998）は、これは経腔投与の処置に起因する変化と考えたとしている。

ポリ ビニルアルコール投与群の生存率は、対照群 1 及び 2 と同等であり、対照群 2 とポリ ビニルアルコール投与群の間で腫瘍又は非腫瘍病変の発生頻

度に有意差はなく、PVA 投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。生殖器系臓器の非腫瘍性病変の発現頻度及び程度についても、ポリビニルアルコール群と対照群 1 及び 2 との間で差はなかった。

NTP (1998) は、本試験条件において、PVA にがん原性を示唆する結果は認められないと結論している。(参照 31) 【59】

JECFA (2004) は、PVA の経口ばく露の評価と本試験の関連は、非常に限定的であるとしている。(参照 22) 【42】

(5) 生殖発生毒性

ラット生殖毒性試験 (~~Rodwell|Kelly~~ら (2003)、GLP ; JECFA (2004) にて引用) ~~-(再掲 (3) ①)-~~

SD ラット (雌雄の親動物、P₀世代 : 各群 26 匹、F₁世代 : 各群 26 匹) に、被験物質 (PVA) を表 12 のとおり投与群を設定して、P₀ 及び F₁ 世代の雌親動物の雌では交配 70 日前に少なくとも 70 日間とその後にから交配期間、妊娠期間、哺育期間を経た含め授乳哺育 21 日の剖検時まで混餌投与し、P₀ 及び F₁ 世代の雄親動物雄では交配前に少なくとも 70 日間とその後に前から交配期間 (14 日間)、交配後の期間 14 日を経た含め剖検時まで、~~F₁ 及び F₂ 児動物は哺乳 21 日の剖検まで混餌投与し、親動物のする 2 世代生殖毒性機能及び児動物の発育に及ぼす影響を評価する試験が実施されている。~~

表 12 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	2,000	3,500	5,000
-------------------	---------	-------	-------	-------

その結果、以下の所見が親動物で認められた。

- ・ P₀ 及び F₁ 親動物の 3,500 2000 及び 5,000 mg/kg 体重/日以上の群の P₀ 及び F₁ 世代の雌雄の親動物雄で軟便及び下腹部の汚れが観察されたが、飼料中に高濃度に含まれる非吸収性の被験物質が糞便中に排泄されることに起因するものと判断されている。
- ・ 2,000 及び 5,000 mg/kg 体重/日群の P₀ 雄親動物で投与 5 週以降に体重の有意な低値がみられたが、3,500 mg/kg 体重/日群の P₀ 雄親動物、すべての投与群の P₀ 雌親動物、及びすべての投与群の F₁ 雌雄の親動物では体重の有意な低値は認められず、被験物質投与と関連しない変化であったとされている。
- ・ 授乳期間中を除き P₀ 及び F₁ 動物の 3,500 mg/kg 体重/日以上の群の P₀ 及び F₁ 親動物 (哺育期間中の雌を除く) で摂餌量の増加が認められたが、これは大量の被験物質 PVA を投与された動物が、成長に必要なカロリーを摂取を維持した結果であると考察されている。

1 ~~・P₀雄動物の2,000及び5,000 mg/kg 体重/日群で投与5週以降の体重が有意~~
2 ~~な低値を示したが、3,500 mg/kg 体重/日群の雄、P₀雌動物及びF₁雌雄親動~~
3 ~~物では有意な低下は認められず、被験物質投与量と関連しない変化であっ~~
4 ~~たとされている。~~

5 ~~・5,000 mg/kg 体重/日群のF₁雌親動物の5,000 mg/kg 体重/日群において妊~~
6 ~~娠期間が有意に短縮したが、生物学的に意義のないわずかな軽微な変化であ~~
7 ~~り、背景対照データの範囲内であったとされている。~~

8
9 なお、親動物の剖検所見、臓器重量、病理組織学的検査（生殖器官、脳、
10 肝臓、腎臓）及び精子検査（精子の数、運動性及び形態）においても被験物
11 質投与の影響は認められなかった。

12 親動物（P₀及びF₁）の生殖機能力に関しては、雌の発情性周期、雌雄の交
13 尾率と及び受胎率及びF₁雌雄の性成熟、産児数、胎児の性比のいずれの評価
14 項目にも被験物質投与の影響は認められなかった。

15 児動物（F₁及びF₂）については、の産児数、出生児の性比、生存率（哺育
16 4日／哺育21日）及び哺育児の体重発育に被験物質投与の影響は認められな
17 かった。

18 ~~剖検、臓器重量、病理組織検査（生殖器、肝臓、腎臓、脳）、精子検査（精~~
19 ~~子数、運動性、形態）に被験物質投与の影響は認められなかった。~~

20 以上の結果から、KellyRodwellら（2003）は、本試験における親動物及び
21 児動物に係る生殖毒性試験のNOAELを5,000 mg/kg 体重/日としている。

22 （参照32）【6058】

23 JECFA（2004）では、本試験におけるNOAELを5,000 mg/kg 体重/日と
24 している。（参照22）【42】

25 本専門調査会は、本試験における被験物質（PVA）の親動物に対する一般
26 毒性及び生殖毒性並びに及び児動物に対する毒性に係るNOAELを最高用量
27 である5,000 mg/kg 体重/日と判断した。

28
北條専門委員：

毒性影響は何も認められないことから、NOAELを最高用量の5,000 mg/kg/day
とする判断は妥当と思われます。

29
事務局より：

NOAELの記載について「生殖毒性及び児動物に係るNOAEL」という表現でよ
ろしいでしょうか。

田中専門委員：

この記載で良いと思います。

北條専門委員：

文章を修正しました。

事務局より：

「及び」、「並びに」等の記載整備をさせていただきました。

1

田中専門委員：

(雌雄、各群 26 匹) という表記ですと、「雌雄合わせて各群 26 匹」とも読み取れないでしょうか。「26/sex/group」ですので、「各群、雌雄とも 26 匹」の方がよいのではないのでしょうか。記載の仕方に前例などのルールがあるなら、それに従います。

事務局より：

ご指摘のとおりですが、添加物評価書では通例、「雌雄、各群●匹」の記載で各用量の雌雄各●匹という意味で記載しておりますので、前例に揃えさせていただきます。

2

田中専門委員：

「It is likely that increased amounts of the diet were consumed to maintain the caloric intake necessary for normal growth.」

～を投与された動物の、～カロリー摂取のため

松井専門委員：

「大量の PVA を投与された動物が、成長に必要なカロリーを摂取した結果である」という記載について、これでは PVA が成長に必要なカロリーを増加（エネルギー利用を抑制）させたとも読めます。多量の PVA の混餌のため飼料に含まれるエネルギー濃度が低下したことが原因でしょう。論文通りなら「成長に必要なカロリー摂取を維持した結果」でしょう。

事務局より：

北條専門委員に当該箇所を含め修正いただいておりますので、ご確認ください。

3

1 (6) アレルゲン性試験

2 PVA を被験物質としたアレルゲン性試験に関する知見は提出されていない。

3 事務局より：

概要書では、アレルゲン性試験について検索したが、該当するものを見出すことはできなかったとのことです。以下の①～③の知見が提出して、指定等要請者としては、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、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、との説明をしています。

以下①～③の評価書への記載の要否についてご検討ください。

中江専門委員：

いずれも免疫反応を抑制する傾向を示していますが、これらを以て PVA の免疫学的影響を云々できるのかがよくわからないので、これらの扱いについて、現時点でのコメントを控えたいと思います。実験条件から考えて PVA の経口ばく露の評価との関連はきわめて限定的だと思いますが、担当の先生方の御意見や調査会での議論を伺いたいと思います。

4
5 PVA の免疫学的影響に関しては、CIREP (1998) において以下のような報告
6 がされている。(参照 10) 【4】

7
8 参考資料

9 ① 貪食作用 (Grzybek-Hrynciewicz ら (1968) (非公表) ; CIREP (1998) にて
10 引用)

11 モルモット血清を用いた *in vitro* 試験で、分子量 32,560、60,280 及び
12 89,760 の PVA は、白血球の貪食能を低下させなかった。またさらに、この化
13 合物 1～8%溶液で処理した黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) は、貪
14 食作用を阻害も刺激もしなかった。分子量 32,560 以下の PVA はモルモット
15 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。
16 (参照 10) 【4】

17
18 ② 免疫反応 (Lee ら (1980) ; CIREP (1998) にて引用)

19 BDF₁ マウスを用いた免疫作用の実験では、分子量 10,000～14,000 の PVA
20 と結合したベンジルペニシロイル (BPO) で前処理したマウスでは、BPO 決
21 定基及びオボアルブミンの単回腹腔内注射によって起こる新規の抗 BPO IgE
22 反応が無効化された。また、BPO-PVA 結合体は、感作マウスにおける進行中

の抗 BPO IgE 反応を抑制した。(参照 10、33)【4、64】

③ 免疫反応 (Hubbard ら (1981) (非公表) ; CIREP (1998) にて引用)

PVA と結合した 2,4-ジニトロフェニル (DNP) で処置した BDF₁ マウスにおいて抗 DNP IgE 反応が抑制された。(参照 10)【4】

(7) 毒性のまとめ

遺伝毒性は認められないと判断した。

反復投与毒性については、ラット 90 日間反復経口投与試験 (Kelly ら (2003)) において、NOAEL を最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。

生殖発生毒性については、ラット生殖毒性試験 (Kelly ら (2003)) において、親動物に対する一般毒性及び生殖毒性並びに児動物に対する毒性に係る NOAEL を最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。

以上のことから、本専門調査会としては、ラット 90 日間反復経口投与試験 (Kelly ら (2003)) 及びラット生殖毒性試験 (RodwellKelly ら (2003)) に基づき、PVA の NOAEL を最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。

3. ヒトにおける知見

事務局より：

医薬品等への使用に係る記載の是非についてご検討をお願いします。

あるいは、I. 9. (1) 我が国における使用状況の項に記載する方が適当でしょうか。

中江専門委員：

御提案の通り、I. 9. (1) 我が国における使用状況の項に記載するのがいいと思います。

朝倉専門委員：

少なくとも、2 段落目の「指定等陽性者は、医薬品や～説明している。」の部分はヒトにおける知見の項に書いた方が良いと思います。

I. 9. (1) に移すとしたら、1 段落目ではないでしょうか。

澤田専門委員：

御提案の通り、I. 9. (1) 我が国における使用状況の項に記載に異論ありません。また、ヒトにおける知見としては、医薬品や健康食品における健康影響の

報告はないことに加えて、ヒトへの経口ばく露のデータがなく評価が難しいことについても追加しておく必要があるように思いました。

＜記載案＞

PVA のヒト経口毒性を評価するための有用なデータは乏しいが、指定等要請者は、医薬品や諸外国における健康食品への使用において、ヒトでの健康影響は報告されていないと説明している。

事務局より：

1 段落目の医薬品への使用状況については、I. 9. (1) に移動させました。

2 段落目については、澤田専門委員のご意見に沿って修正しました。

2 医薬品等への使用

~~医薬品添加物辞典（2016）によると、ポリビニルアルコール（部分けん化物）は、医薬品の添加物として、安定剤、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、粘稠化剤の用途で使用され、経口投与での最大使用量は 300 mg とされている。（参照34）【3】~~

PVA のヒト経口毒性を評価するための有用なデータは乏しいが、指定等要請者は、医薬品や諸外国における健康食品への使用において、ヒトでの健康影響は報告されていないと説明している。（参照 2）【概要書】

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

「ポリビニルアルコール」には、不純物として、メタノール及び酢酸メチルが挙げられている（I. 7. (2)）。そこで、PVA に加え、これら不純物についても併せて検討した。

1. ポリビニルアルコール

(1) 現在の摂取量

現在、ポリビニルアルコールは添加物として指定されていない。

事務局より：

医薬品添加物としての摂取量も含めるべきでしょうか。

＜医薬品からの摂取量を含める場合の記載案＞

指定等要請者は、ポリビニルアルコールが医薬品の添加剤として使用されていると説明し、その摂取量について、医薬品添加物辞典（2016）を引用し、300 mg/人/日（5.4 mg/kg 体重/日）であるとしている。【概要書、3】

中江専門委員：

これは、該当する医薬品を服用する方々のみを対象とする摂取量を別途推計するという意味ですか？そうである場合、それらの方々が、該当する医薬品をどんな時にどんな量と期間で服用するかということについての考慮はなさるのでしょうか？

一方、そうでない場合、一般人が一般的条件下で通常服用するわけでない医薬品の添加物としての摂取量を一般人の摂取量に含めていいとは思えません。

上記のいずれの場合においても、この推計から出てくるデータは、PVA の摂取量推計にどのように用いられるのでしょうか？担当の先生方の御意見や調査会での議論を伺いたいと思います。

朝倉専門委員：

医薬品添加物としての摂取量に食品からの摂取量も加わるという状況になりますので、より安全を考えるのであれば含めた方が良いでしょうと思います。

西専門委員：

評価書案を拝見する限り、サプリメントについてはポリビニルピロリドンで同様の推計を行ったような記載がありますが、医薬品については特に前例の記載がありません。

個人的には医薬品はやはり食品とは別なので推計には加えないという考え方でよいと思いますが、サプリメントについてはポリビニルピロリドンの前例があるので考慮しないというわけにはいかないのではないかと思います。

これまでの医薬品とサプリメントの扱い（の違い）についてお教えいただけますでしょうか。

事務局より：

机上配付資料 1 に、サプリメント及び医薬品の両方に製造用剤として使用されている品目の前例をまとめました。また、ご参考までに、医薬品の有効成分として使用されている品目についてもいくつか前例をまとめました。

朝倉専門委員：

PVA は、この審議で問題ないということになった場合、カプセル・錠剤のサプリメントでのみ使用がなされることになるようです。

PVA は、医薬品でもサプリメント（カプセル・錠剤）でも同じ使われ方（コーティング剤）をされていると考えられ、サプリメントも「通常の食品で一般に広く摂取されている」とは言い難いこと（中江先生もこの点を指摘されていますが、だから摂取量推定をしないとすると、今回の審議自体に意味が無いことになります）、体内で医薬品由来の PVA とサプリメント由来の PVA が区別されるわけではいであろうことを考え合わせると、両者考慮した方が良いのではないかと意見を述べさせていただきました。

もし、医薬品由来の PVA は考慮しない理由を明確に述べたいのであれば、医薬品製造に使用される（もしくは医薬品として消費される）PVA の量とサプリメント製造に使用される（消費される）量を比較し、医薬品製造に使用される量が十分に小さいことを示せばよいと思います。そのようなデータは存在しますでしょうか。現在の評価書の記述では、医薬品由来の PVA 摂取量とサプリメント由来の摂取量とは同じオーダーの数字であり、医薬品を無視するのは難しいように感じておりました。

西専門委員：

机上資料 1 を拝見する限り、医薬品はやはり食品とは別なので推計には加えないということになると思います。ただ、朝倉先生が指摘される点も考慮して議論する必要があると思います。

1

2 (2) 使用基準策定後の摂取量

3 表 2 の使用基準案によれば、「ポリビニルアルコール」は、カプセル・錠剤等
4 通常の食品形態でない食品に使用される。

1 指定等要請者は、サプリメントの摂取量について最新のデータが得られるの
2 は平成 23 年度国民健康・栄養調査報告であると説明しており、同報告によると
3 「補助栄養素・特定保健用食品」の摂取量は国民平均¹²で 13.2 g/人/日、小児で
4 8.3 g/人/日である。これに使用基準案における「ポリビニルアルコール」の最大
5 使用量 (45,000 mg/kg) を乗じ、一日摂取量は、国民平均で 590 mg/人/日 (11
6 mg/kg 体重/日)、小児で 370 mg/人/日 (23 mg/kg 体重/日) と推計した。(参照
7 2、35)【概要書、追 3】
8

事務局より：

サプリメントの摂取量としては、指定等要請者が説明する国民平均で 13.2 g/人/日、小児で 8.3 g/人/日を用いて推計することによろしいでしょうか。

前例（添加物評価書「ポリビニルピロリドン」（2013）【追 4】、添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」（2016））【追 5】では、サプリメントの摂取量を 3～12 g/人/日として推計を行っており、これに倣うと、以下のようになります。

＜前例に倣った推計方法（サプリメント常用者における推計）の場合＞

一般的なサプリメント常用者の摂取状況について以下のとおり仮定し、サプリメントの摂取量を 3,000～12,000 mg/人/日と推計した。

- ・錠剤等の重量について、錠剤一粒当たり約 250 mg、カプセル一粒当たり約 500 mg、チュアブル錠一粒当たり 1,000 mg とする。
- ・一般的なサプリメント常用者の摂取量について、一日 3 種類の錠剤又はカプセル（各 2 錠）をそれぞれ朝夕 2 回摂取すると仮定する。

表 2 の使用基準案における最大使用量 (45,000 mg/kg) の「ポリビニルアルコール」が使用された場合を仮定し、上記サプリメントの摂取量に乗じて一日摂取量を 140～540 mg/人/日 (2.5～9.8 mg/kg 体重/日) と推計した。

中江専門委員：

これは、該当するサプリメントを常用する方々のみを対象とする摂取量を別途推計するという意味ですか？

そうでない場合、一般人が一般的条件下で通常摂取すると限らないサプリメントの添加物としての摂取量を一般人の摂取量に含めていいとは思えません。

上記のいずれの場合においても、この推計から出てくるデータは、PVA の摂取量推計にどのように用いられるのでしょうか？担当の先生方の御意見や調査会での議論を伺いたいと思います。

¹² 1 歳以上における平均

朝倉専門委員：

錠剤 1 錠 250 mg、カプセル 1 粒 500 mg という前提からすると、1 日 13 g のサプリメント摂取は錠剤にして 52 錠、カプセルで 26 粒です。やや多いようにも思っています。1 日 13 g 摂取というのは、液体やゼリー状のものなど、もっと重量のあるタイプのサプリメントも含むのではないのでしょうか。ただ、安全を見るという考え方をするなら、それでも良いのかもしれません。

多田専門委員：

GSFA で Polyvinyl Alcohol の対象食品は 13.6 Food supplements とされており、Codex の Food supplements の 13.6 の定義としては、Includes vitamin and mineral supplements in unit dose forms such as capsules, tablets, powders, solutions etc., where national jurisdictions regulate these products as food. とされています。

今回の要請品の使用予定対象食品もこの範囲であるならば、capsules, tablets の他、powders, solutions も含まれるものと考えられます。

2. 「ポリビニルアルコール」の不純物

「ポリビニルアルコール」の不純物として挙げられているメタノール及び酢酸メチルのうち、酢酸メチルは加水分解されてメタノール及び酢酸を生じる。そこで、酢酸メチル、メタノール及び酢酸について推計を行った。

(1) 酢酸メチル

表 1 の純度試験の規格案における上限量 (1.0%) の酢酸メチルが含まれていた場合を仮定し、これを使用基準策定後の PVA の摂取量 (1. (2)) に乗じて「ポリビニルアルコール」由来の酢酸メチルの摂取量は、国民平均で 5.9 mg/人/日 (0.11 mg/kg 体重/日)、小児で 3.7 mg/人/日 (0.23 mg/kg 体重/日) と推計した。

(2) メタノール

① 現在の食事由来の摂取量

事務局より：

メタノールの現在の摂取量は、添加物評価書「二炭酸ジメチル」(2019)【76】で推計が行われています。

グレー箇所は添加物評価書「二炭酸ジメチル」(2019)【76】の「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」から引用した記載です。

朝倉専門委員：

良いと思います。

メタノールについては、新鮮な果物、野菜、果実ジュース及び発酵飲料等の飲食物にも含まれている。

~~なお、アルコール飲料中のメタノール濃度は1 mg/mL までと規定されている¹³。~~我が国における知見ではないが、飲食物におけるメタノールの濃度について、次のような報告がある。

Bayer AG 社内資料（1987）によると、v. Fellenberg（1913、1918）はカブ（Palatinate turnips）に 2,050 mg/kg、カリフラワーに 650 mg/kg、リンゴに 680 mg/kg、ケールに 1,910 mg/kg のメタノールが含まれていたと報告し、また、Baumann and Gierschner（1974）はカシスに 106～290 mg/kg のメタノールが含まれていたと報告している。

Françot and Geoffroy（1956）は、メタノールが果実ジュースに 12～680 mg/L（平均 141 mg/L）、各種果実酒に平均 32～452 mg/L 含まれるとしている。

Wucherpfenning ら（1983）は、メタノールが果実ジュース（果肉無し）に 83～289 mg/L、果実ジュース（果肉入り）に 64～326 mg/L 含まれるとしている。

また、LANXESS 社内資料（Kock（2008））では、メタノールが欧州で市販されている一般的な果汁飲料には 10 mg/L 以下、カシスジュースには最大 23.5 mg/L 含まれていたとしている。

食品群別摂取量は、「令和元年国民健康・栄養調査」によれば、「果汁・果汁飲料」が国民平均で 8.7 g/日、小児で 18.2 g/日、「アルコール飲料」（日本酒、ビール及び洋酒・その他）が国民平均で 106.6 g/日、小児で 1.0 g/日である。

~~また、Françot and Geoffroy（1956）によれば「果汁・果汁飲料」中のメタノールの濃度は最大で 680 mg/L とされている。~~我が国では、「アルコール飲料」のメタノールの濃度は最大で 1.0 mg/mL と定められており¹⁴、果実ジュース及びアルコール飲料からのメタノールの摂取量の最大は、国民平均で

¹³ 「有毒飲食物等取締令の廃止について」（昭和 29 年 7 月 15 日付け衛食第 182 号）において「なお、含有メタノール量からみて、当該食品等が食品衛生法第四条第二号に該当するか否かの判定の基準については、従前どおり、酒精飲料一立方センチメートル中一ミリグラム以上のメタノールを含むものは有害な飲料と認められるので念のため申し添える。」とされている。

¹⁴ 「有毒飲食物等取締令の廃止について」（昭和 29 年 7 月 15 日付け衛食第 182 号）において「なお、含有メタノール量からみて、当該食品等が食品衛生法第四条第二号に該当するか否かの判定の基準については、従前どおり、酒精飲料一立方センチメートル中一ミリグラム以上のメタノールを含むものは有害な飲料と認められるので念のため申し添える。」とされている。

2.0 mg/kg 体重/日、小児で 0.81 mg/kg 体重/日と推計¹⁵された。(参照36)【追
6】

② 「ポリビニルアルコール」由来の摂取量

表 1 の成分規格案における上限量 (1.0%) のメタノールが含まれていた場
合を仮定し、これを上記 1. (2) に乗じて「ポリビニルアルコール」の製造
時に用いられたメタノールとして、国民平均で 5.9 mg/人/日 (0.11 mg/kg 体
重/日)、小児で 3.7 mg/人/日 (0.23 mg/kg 体重/日) と推計した。

「ポリビニルアルコール」由来の酢酸メチル (上記 (1)) から生じるメタ
ノールの摂取量については、国民平均で 2.6 mg/人/日 (0.047 mg/kg 体重/日)、
小児で 1.6 mg/人/日 (0.10 mg/kg 体重/日) と推計¹⁶した。

以上を合計し、「ポリビニルアルコール」由来のメタノールの摂取量は、国
民平均で 8.5 mg/人/日 (0.15 mg/kg 体重/日)、小児で 5.4 mg/人/日 (0.32
mg/kg 体重/日) と推計した。

(3) 酢酸

① 現在の食事由来の摂取量

指定等要請者は、伏見ら (2005) を引用し、「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 2.6 g (酢酸 130 mg に相当)、摂取する方
のみでは 10.4 g (酢酸 520 mg に相当)」としている。(参照 2、37)【概要書、
86】

本専門調査会は、指定等要請者の説明を妥当と考え、現在の酢酸の摂取量
は、130～520 mg/人/日と推計した。

② 「ポリビニルアルコール」由来の摂取量

「ポリビニルアルコール」由来の酢酸メチルから生じる酢酸の摂取量につ
いては、国民平均で 4.8 mg/人/日 (0.087 mg/kg 体重/日)、小児で 3.0 mg/人/
日 (0.18 mg/kg 体重/日) と推計¹⁷した。

¹⁵ (「果汁・果汁飲料」の摂取量×680 (mg/L) + 「アルコール飲料」の摂取量×1.0 (mg/mL)) ÷ 体重

¹⁶ 「ポリビニルアルコール」由来の酢酸メチルの摂取量×メタノールの分子量 (32.04) ÷ 酢酸メチルの分子量 (74.08)

¹⁷ 「ポリビニルアルコール」由来の酢酸メチルの摂取量×酢酸の分子量 (60.05) ÷ 酢酸メチルの分子量 (74.08)

IV. 我が国及び国際機関等における評価

1. 我が国における評価

(1) ポリビニルアルコール

食品安全委員会において、「ポリビニルアルコール」の評価は行われていない。

(2) 「ポリビニルアルコール」の不純物

① メタノール

食品安全委員会は、添加物評価書「二炭酸ジメチル」(2019年1月食品安全委員会決定)において、以下のとおり評価している。

「本委員会としては、DMDC 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则认为、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。」(参照 19)

【76】

② 酢酸

食品安全委員会は、添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質(過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジスルホン酸、オクタン酸、氷酢酸、過酸化水素)(第3版)」~~-(2015年6月食品安全委員会決定)-~~において、以下のとおり評価している。

「添加物「氷酢酸」については、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の評価書(2013)において酢酸の安全性に係る知見が検討されており、体内動態、毒性ともに添加物「氷酢酸」の安全性に懸念を生じさせる知見は認められず、これ以降、体内動態、毒性ともに添加物「氷酢酸」の安全性に懸念を生じさせる知見は認められていない。そのため、本評価書では、添加物「氷酢酸」の体内動態及び毒性に係る知見の検討は行わず、さらに、酢酸は食事経由で既に摂取されている量が相当多いことも踏まえ、添加物「氷酢酸」については、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判断した。」(参照 20)

【83】

2. 国際機関等における評価

(1) FAO/WHO 食品添加物専門家会議(JECFA)における評価

JECFA は、2003 年開催の第 61 回会合(2004 年報告)において、PVA の評価を行った。その結果、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高用量である 5,000 mg/kg 体重/日を NOEL とし、安全係数を 100

1 として、PVA の ADI を 0～50 mg/kg 体重/日と設定している。(参照38、22)
2 【23、42】

3 4 (2) 米国における評価

5 2004 年、米国食品医薬品局 (FDA) は、PVA について評価を行った。その結
6 果、PVA を 45%まで含むコーティング剤を 4%まで食品サプリメントに使用す
7 るという条件において、GRAS であるという米国の申請者の結論に疑問はない
8 としている。(参照39) 【25】

9 10 (3) 欧州における評価

11 2005 年、欧州食品安全機関 (EFSA) は、分子量 26,000～30,000 Da の部分
12 加水分解ポリマーの PVA を食品サプリメントのコーティング剤として使用する
13 ことについての評価を行った。その結果、推定摂取量 (食品サプリメントから
14 1.8 mg/kg 体重/日、医薬品からを含めても 4.8 mg/kg 体重/日) は、動物試験か
15 ら得られた NOAEL (5,000 mg/kg 体重/日) と比較して十分に低いことから、
16 安全性に懸念はないと結論付けている。(参照40) 【24】

V. 食品健康影響評価

「ポリビニルアルコール」には、不純物として酢酸メチル及びメタノールが挙げられており、このうち、酢酸メチルについては、酢酸とメタノールに分解する。そこで、PVA に加え、酢酸及びメタノールに係る知見を踏まえ、総合的に「ポリビニルアルコール」の食品健康影響評価を行うこととした。

1. ポリビニルアルコール

事務局より：

PVA については、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断してよろしいかご検討をお願いします。

中江専門委員：

御提案の通りでいいように思いますが、現時点でのコメントを控え、担当の先生方の御意見や調査会での議論を伺いたいと思います。

体内動態については、経口投与後の PVA の吸収は非常に小さく、主な排泄経路は糞便中であると考えた。また、静脈内投与後の排泄に関する試験結果から、PVA が体内に吸収された場合、低分子量では速やかに尿中から排泄されるが、高分子量ほど尿中排泄が遅くなると考えた。

PVA には遺伝毒性は認められないと判断した。

反復投与毒性、生殖発生毒性試験等を検討した結果、ラット 90 日間反復経口投与試験及びラット生殖毒性試験に基づき、PVA の NOAEL を最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。

PVA の一日摂取量は、国民平均で 590 mg/人/日（11 mg/kg 体重/日）、小児で 370 mg/人/日（23 mg/kg 体重/日）と推計した。

本専門調査会は、PVA は消化管でほとんど吸収されないこと、ラット 90 日間反復経口投与試験及びラット生殖毒性試験において最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日まで毒性所見が認められていないことから、「ポリビニルアルコール」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

2. メタノール

メタノールについては食品安全委員会で 2019 年に評価が行われている。その後、新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、「ポリビニルアルコール」由来のメタノールの推定一日摂取量は国民平均で 0.15 mg/kg 体重/日、小児で 0.32 mg/kg 体重/日であり、通常の食

1 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
2 における知見、通常の食習慣でのメタノールの摂取量（国民平均で 2.0 mg/kg 体重
3 /日、小児で 0.81 mg/kg 体重/日）及び FDA により設定された ADI（7.1～8.4
4 mg/kg 体重/日）も考慮して、添加物として適切に使用される場合、「ポリビニル
5 アルコール」由来のメタノールは、安全性に懸念はないと判断した。

6 添加物評価書「二炭酸ジメチル」（2019）（食品健康影響評価の抜粋）：

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、排泄されると考えた。また、メタノールに対する感受性を決定するギ酸の酸化速度は、げっ歯類と比べ霊長類で著しく遅く、メタノールの毒性において霊長類がげっ歯類と比べ著しく高い感受性を示す原因になっているとされている。

WHO（1997）は、メタノールを 20 mg/kg 体重以下の量で経口摂取した場合でも、通常体内に存在する量以上のギ酸の蓄積は起こらないとしている。JECFA（1991）は、通常の食習慣のヒトは 1 日当たり 1,000～2,000 mg のメタノールを代謝しているとしている。また、FDA（1988）及び SCF（2001）は、健康なヒトは 1 時間当たり 1,500 mg のメタノールを問題なく代謝可能としている。

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と考えた。

メタノールについて、急性毒性及び生殖発生毒性の試験成績について検討したが、ラット発生毒性試験（Youssef ら（1997））の最低用量（1,000 mg/kg 体重）でも毒性所見が認められたことから、NOAEL を得ることはできなかった。

発がん性に関する知見は認められなかった。

メタノールの毒性は主にメタノールの代謝から生じるギ酸によるものであり、メタノール中毒では、一般的に摂取量の増加に伴い、代謝性アシドーシス、中枢神経系の機能障害といった症状を経て、失明に至る視覚障害及び死亡も認められるようになる。ヒトにおける毒性量及び致死量は明らかではないが、Röe（1982）は、ヒトにおいて、メタノールの最小致死量は 1 g/kg 体重と推測されられている。

なお、FDA（1993）は、ヒトにおける知見から得られた NOAEL 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。

（中略）

DMDC に由来するメタノールの推定一日摂取量は、国民平均及び小児について、1.21 mg/kg 体重/日及び 1.79 mg/kg 体重/日と判断した。

本委員会としては、DMDC 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。

3. 酢酸

酢酸については食品安全委員会で ~~2017~~2015 年に評価が行われている。その後、新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、「ポリビニルアルコール」由来の摂取量（国民平均で 5.0 mg/人/日、小児で 3.6 mg/人/日）が食事由来の摂取量（130～520 mg/人/日）と比較して少ないことを評価した結果、添加物として適切に使用される場合、「ポリビニルアルコール」由来の酢酸は、安全性に懸念はないと判断した。

添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1－ヒドロキシエチリデン－1, 1－ジスルホン酸、オクタン酸、氷酢酸、過酸化水素）（第 3 版）」（2017）【83】（食品健康影響評価の抜粋）：

添加物「氷酢酸」については、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の評価書（2013）において酢酸の安全性に係る知見が検討されており、体内動態、毒性ともに添加物「氷酢酸」の安全性に懸念を生じさせる知見は認められず、これ以降、体内動態、毒性ともに添加物「氷酢酸」の安全性に懸念を生じさせる知見は認められていない。そのため、本評価書では、添加物「氷酢酸」の体内動態及び毒性に係る知見の検討は行わず、さらに、酢酸は食事経由で既に摂取されている量が相当多いことも踏まえ、添加物「氷酢酸」については、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判断した。

上記 1. ～ 3. を踏まえ、本専門調査会は、「ポリビニルアルコール」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

1 <別紙：略称>

略称	名称等
CHL	チャイニーズハムスター線維芽細胞
CHO	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CIREP	Cosmetic Ingredient Review Expert Panel：化粧品製品レビュー専門家パネル
CTFA	Cosmetic Toiletry and Fragrance Association：米国化粧品工業会
DMDC	Dimethyl dicarbonate：二炭酸ジメチル
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FEMA	Flavor and Extract Manufactures Association：米国食品香料製造者協会
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般に安全とみなされる
GSFA	General Standard for Food Additives：コーデックス一般規格
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
TGR 試験	transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assays：トランスジェニックげっ歯類の体細胞及び生殖細胞を用いた遺伝子突然変異試験
SCE 試験	Sister chromatid exchanges：姉妹染色分体交換試験
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会

1 < 参照 >

- 1 【委員会資料】厚生労働省：「ポリビニルアルコール」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，第 864 回食品安全委員会，2022
- 2 【概要書】三菱ケミカル株式会社、日本カラコン合同会社：ポリビニルアルコール概要書，2022
- 3 【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; 41-6
- 4 【11】FCC. Polyvinyl alcohol. In: Food Chemicals Codex 10 1S 2016. U.S. Pharmacopeia (USP) Convention Inc., Rockville, Maryland
- 5 【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
- 6 【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
- 7 【29】PhEur9.3. Poly(vinyl Alcohol) In: European Pharmacopoeia, 9.3 Edition. Council of Europe (COE), Strasbourg Cedex, France 2017; 4979-80
- 8 【2】長野浩一，山根三郎，豊島賢太郎：ポバール 改訂新版．高分子刊行会，1981；6-7，68-71
- 9 【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，2016；518
- 10 【4】Cosmetic Ingredient Review (CIR):Final Report on the Safety Assessment of Polyvinyl Alcohol. Int J Toxicol, 1998; 17: 67-92
- 11 【5】日本公定書協会：化粧品原料基準．1968；1084-8
- 12 【27】医薬品添加物規格 2013．薬事日報社，2013
- 13 【6】CODEX ALIMENTARIUS: General Standard for Food Additives CODEX STAN 192-1995 Revision 2016; 1-7, 67, 184(Table One), 253, 381(Table Two)
- 14 【10】The Code of Federal Regulations, Title 21(food and drug), Chapter 1,Part 177, Subpart B, Sec. 177.1670 polyvinyl alcohol film
- 15 【7】CODEX ALIMENTARIUS: Class names and the international numbering system for Food additives CAA/GL 36-1989 Amendment 2016; 1-5, 45
- 16 【追 1】EUROPEAN COMMISSION JOINT RESEARCH CENTRE: METHYL ACETATE CAS No: 79-20-9 EINECS No: 201-185-2 Summary Risk Assessment Report, 2003
- 17 【追 2】Bart Heldreth, Wilma F Bergfeld, Donald V Belsito, Ronald A Hill, Curtis D Klaassen, Daniel Liebler, James G Marks Jr, Ronald C Shank, Thomas J Slaga, Paul W Snyder, F Alan Andersen: Final report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel on the safety assessment of methyl acetate. Int J Toxicol, 2012; 31(4 Suppl): 112S-36S
- 18 【85】多武保庄六：シンナー中毒の研究、とくに酢酸エステル代謝と毒性について
- 19 【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)

- ²⁰ 【83】 食品安全委員会：添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、氷酢酸、過酸化水素）（第3版）」．2017年4月
- ²¹ 【50】 Sanders, J.M., Matthews, H.B. : Vaginal absorption of polyvinyl alcohol in Fischer 344 rats. *Hum Exp Toxicol*, 1990; 9: 71-7
- ²² 【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
- ²³ 【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: 479-86
- ²⁴ 【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: 135-41
- ²⁵ 【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: 719-27
- ²⁶ 【62】 Schweikl H, Schmalz G, Gottke C: Mutagenic activity of various dentine bonding agents. *Biomaterials*, 1996; 17: 1451-6
- ²⁷ 【5】 日本公定書協会：化粧品原料基準．1968；1084-8
- ²⁸ 【54】 R.G Burford, C. Chappel: Range-Finding Acute Toxicity studies of Polyvinyl Alcohol, Phthalic Acid and Cellulose Acetate Phthalate in the mouse, Bio-Research Laboratory Research report, 1968
- ²⁹ 【56】 Hueper WC: Organic lesions produced by polyvinyl alcohol in rats and rabbits. *Archives of Pathology*, 1939; 28: 510-31
- ³⁰ 【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.
- ³¹ 【59】 NTP: Toxicology and Carcinogenesis Studies of Polyvinyl Alcohol (Molecular Weight $\approx$ 24,000) (CAS NO. 9002-89-5) in Female B6C3F1 Mice (Intravaginal Studies). National Toxicology Program (NTP), Research Triangle Park, North Carolina. NTP Technical Report Series, No. 474, May 1998
- ³² 【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: 729-7
- ³³ 【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
- ³⁴ ~~【3】~~
- ³⁵ 【追3】 厚生労働省：平成23年国民健康・栄養調査報告，2013
- ³⁶ 【追6】 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告，2020
- ³⁷ 【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．*生活衛生*，2005；49（5）：267-78

-
- ³⁸ **【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)
- ³⁹ **【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>
- ⁴⁰ **【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