

令和 5 年 5 月 31 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

添加物専門調査会

座長 梅村 隆志

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

令和 4 年 6 月 22 日付け厚生労働省発生食 0622 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたポリビニルアルコールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

添加物評価書

ポリビニルアルコール

令和5年（2023年）5月
食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	<審議の経緯>..... 2
4	<食品安全委員会委員名簿>..... 2
5	<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>..... 2
6	要 約..... 4
7	1. PVA..... 4
8	2. メタノール..... 4
9	3. 酢酸..... 5
10	I. 評価対象品目の概要..... 6
11	1. 用途..... 6
12	2. 名称等..... 6
13	3. 化学式..... 6
14	4. 分子量..... 6
15	5. 性状等..... 6
16	6. 製造方法..... 6
17	7. 安定性..... 7
18	8. 起源又は発見の経緯..... 7
19	9. 我が国及び諸外国等における使用状況..... 7
20	10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要..... 8
21	II. 安全性に係る知見の概要..... 9
22	1. 体内動態..... 9
23	2. 毒性試験..... 13
24	3. ヒトにおける知見..... 19
25	III. 一日摂取量の推計等..... 20
26	1. PVA..... 20
27	2. 「ポリビニルアルコール」の不純物..... 21
28	IV. 我が国及び国際機関等における評価..... 24
29	1. 我が国における評価..... 24
30	2. 国際機関等における評価..... 24
31	V. 食品健康影響評価..... 26
32	1. PVA..... 26
33	2. メタノール..... 26
34	3. 酢酸..... 26
35	<別紙：略称>..... 28
36	<参照>..... 29
37	

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
- 2022年7月22日 補足資料の提出依頼
- 2022年11月10日 補足資料の接受
- 2022年12月7日 第189回添加物専門調査会
- 2023年1月31日 第887回食品安全委員会（報告）
- 2023年2月1日から2023年3月2日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2023年4月19日 第191回添加物専門調査会
- 2023年5月31日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

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

1

2 <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)

3

4 <第 189 回添加物専門調査会専門参考人名簿>

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)

5

6 <第 191 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)

7

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。

「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、メタノールと酢酸に分解する。このため、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。

評価に用いた試験成績等は、PVA を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

1. PVA

体内動態については、分子量 5,000～50,000 の範囲の PVA は、経口投与後の吸収が非常に小さく、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、高分子量ほど排泄が遅くなると考えた。

PVA には遺伝毒性はないと判断した。

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の結果に基づき、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、PVA の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

1 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
2 重/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
3 mg/kg 体重/日）も考慮して、「ポリビニルアルコール」が添加物として適切に使
4 用される場合、「ポリビニルアルコール」由来のメタノールは、安全性に懸念はな
5 いと判断した。

6 7 3. 酢酸

8 酢酸については食品安全委員会で 2017 年に評価が行われている。その後、新た
9 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
10 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、
11 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
12 いことを評価した結果、「ポリビニルアルコール」が添加物として適切に使用され
13 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。

14
15 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
16 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
17 はないと判断した。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 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
4 剤、光沢剤）（参照1、2）

5

6 2. 名称等

7 和名：ポリビニルアルコール

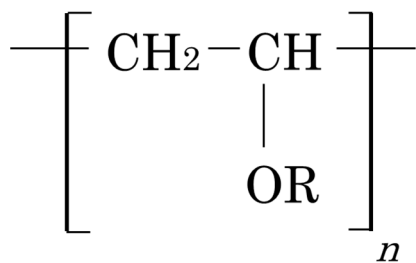
8 （別名：ポパール）

9 英名：Polyvinyl Alcohol（参照 1、2）

10

11 3. 化学式

12



13

R = H（一部不規則に COCH₃）（参照3）

14

(C₂H₃OR)_n、R = H（一部不規則に COCH₃）¹

15

16 4. 分子量

17 約 26,000～30,000²（参照 2、4、5）

18

19 5. 性状等

20 指定等要請者の成分規格案では、「ポリビニルアルコール」³の定義は「本品は
21 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
22 物理的性質は重合度とけん化度に依存する。」、性状は「本品は無～白色又は微黄
23 白色の粒又は粉末で、においはない。」、けん化度は「86.5～89.0mol%」とされて
24 いる。（参照 2、3）

25

26 6. 製造方法

27 指定等要請者は、「ポリビニルアルコール」の製造方法について、メタノール溶

¹ CAS 登録番号：9002-89-5（本品目はポリビニルアルコール（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化物がある。）

² 厚生労働省に「ポリビニルアルコール」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。）の成分規格案では、PVA の粘度は 4.8～5.8 mPa・s（4%溶液、20℃）とされており（参照 2）、これは、平均分子量 26,000～30,000 に相当するとされている（参照 5）。

³ 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。

1 媒中で酢酸ビニルを重合させ、脱モノマー処理を行い、けん化した後、酢酸を加
2 えて中和し、精製等を行うと説明している。(参照 2)

4 7. 安定性

5 (1) PVA の安定性

6 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
7 である。水溶液は耐蝕性の気密容器中では安定である。100°Cで徐々に分解し、
8 200°Cで急速に分解する。光に対しては安定である。(参照6)

9 指定等要請者は、実製造品を用いて長期安定性試験 (25±2°C、60±5%相対
10 湿度) 及び加速試験 (40±2°C、75±5%相対湿度) を実施した結果、乾燥減量
11 が経時的に増加したが、加水分解度、粘度等のその他の全ての項目において安
12 定であったとしている。(参照 2、7)

14 (2) 食品中に残存する「ポリビニルアルコール」関連化合物

15 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
16 ル及びけん化時の副生成物である酢酸メチルを挙げている。(参照 2)

17 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。
18 (参照 2、3、4、8)

20 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

21 8. 起源又は発見の経緯

22 指定等要請者は、長野ら (1981) を引用し、PVA は 1924 年にドイツで開発さ
23 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、
24 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
25 に記載され、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、
26 9、10、11、12)

28 9. 我が国及び諸外国等における使用状況

30 (1) 我が国における使用状況

31 PVA は、添加物として指定されていない。

32 なお、医薬品添加物事典 (2021) 等によると、ポリビニルアルコール (部分
33 けん化物) は、医薬品の添加物として、安定化剤、安定剤、可溶化剤、可溶剤、
34 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、

1 粘稠剤及び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であ
2 る（参照13、14）。指定等要請者は、最大使用量の300 mgは一人一日当たりの
3 量であり、これを国民平均の体重で除すと5.4 mg/kg 体重/日となるとの説明を
4 している。（参照15、16、14）

6 (2) 諸外国等における使用状況

7 ① コーデックス委員会

8 PVA 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
9 規格（GSFA）⁴のリストに記載され、使用上限は「食品サプリメント」（食品
10 分類 13.6）に対して 45,000 mg/kg とされている。（参照17）

12 ② 米国における使用状況

13 PVA 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
14 の使用が認められている（参照18）。用途については、米国食品化学物質規格
15 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）

17 ③ 欧州連合における使用状況

18 PVA は、食品サプリメントのうち、カプセル及び錠剤のみに対して 18,000
19 mg/kg までの使用が認められている。（参照19）

21 10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

22 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
23 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
24 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
25 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。

26 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、
27 「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
28 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）

30 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1kgにつき45g以下でなければならない。

31

⁴ 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。

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 「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
3 ノール及び酢酸メチルが挙げられている。

4 酢酸メチルは、水と接触すると組織（皮膚、気道、血液及び消化管）に存在す
5 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。ラットへ
6 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
7 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
8 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
9 とを示しているとしている。（参照20）

10 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
11 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21）

12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 されている。（参照22）

18 以上のことから、本専門調査会は、「ポリビニルアルコール」の不純物のうち、
19 酢酸メチルは、メタノール及び酢酸に分解されると考え、「ポリビニルアルコール」
20 の安全性については、PVA に加え、メタノール及び酢酸について検討することと
21 した。

22

23 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
24 全委員会決定）において、体内動態及び毒性について検討されている。その後、
25 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、
26 メタノールの体内動態及び毒性に関する検討は行わないこととした。（参照23）

27

28 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
29 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
30 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
31 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
32 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関する
33 検討は行わないこととした。（参照24）

34

35 1. 体内動態

36 (1) 吸収、分布、排泄（ラット）（Sanders ら（1990）；CIREP（1998）及び JECFA
37 （2004）にて引用）

1 ① 経口投与（単回及び反復投与）

2 F344 ラット（雄、3匹）に、¹⁴C で標識した PVA（分子量 5,000～50,000）
3 を 0.01 mg/kg の用量で単回経口投与⁵し、1、2、4、6、24 及び 48 時間後の
4 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
5 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
6 泄は微量（0.18±0.04%）であり、呼気中からは [¹⁴C]PVA 由来の放射活性は
7 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
8 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。

9 また、F344 ラット（雄、3匹）に、 [¹⁴C]PVA（分子量 5,000～50,000）を
10 0.1 mg/kg/日の用量で 10 日間反復経口投与⁶し 24 時間毎の尿及び糞便並びに
11 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
12 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、
13 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 ±
14 0.01%にすぎなかった。投与された [¹⁴C]PVA 由来の放射活性のほとんど全量
15 が糞便中に排泄され、尿中への排泄は微量（0.2±0.07%）であった。（参照25）

16 Sanders ら（1990）は、PVA 排泄の主経路は糞便であり、尿中への排出が
17 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
18 吸収は非常に小さいとし、FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）もそ
19 れを支持している。（参照 25、26）

20
21 ② 静脈内投与（単回投与）

22 F344 ラット（雌、3匹）に、¹⁴C で標識した PVA（分子量 5,000～50,000）
23 を 0.1 mg/kg の用量で単回静脈内投与⁷し、投与 24 時間、3 日及び 10 日後の
24 ¹⁴C 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
25 る。

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

27
28 表 3 ¹⁴C 標識 PVA 0.1 mg/kg 静脈内投与後の ¹⁴C 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

⁵ 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。

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/日投与。

⁷ 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。

	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¹⁴Cの大部分は投与後24時間以内に排泄されており、糞便中に排泄された¹⁴C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¹⁴C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25)

③ 腔内投与(単回及び反復投与)(参考資料)

以下の知見は、経腔投与によるものであるが、同じく経腔投与により長期間全身にばく露された毒性に係る知見を参考資料としたため(後記2.(4))、本体内動態の知見も参考資料として記載する。

F344 ラット(雌、各群5匹)に¹⁴Cで標識したPVA(分子量5,000~50,000)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を単回腔内投与及び反復腔内投与し、¹⁴C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¹⁴C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、腔内投与では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

1 与の30日後にも検出された。(参照 11、25、26)

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

5 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
6 mg/日⁸、雑種イヌ(系統不明、雄、各群4匹)には2,000 mg/日⁹を7日間馴化
7 投与し、このうち、ラットは各群3匹、イヌは各群2匹に¹⁴Cで標識した表4の
8 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
9 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
10 中の¹⁴C放射線量を測定する試験が実施されている。

11
12 表4 投与群の設定

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

13 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
14 説明している。(参照2)

15
16 その結果、いずれの動物でも糞便中からは¹⁴Cが検出されたが、尿中からは
17 ¹⁴C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
18 肝臓の放射線量¹⁰は微量(1ppm未満)であったが、低粘度群では、脳で0.60~
19 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
20 た。

21 CIREP (1998) は、低粘度群の吸収が比較的高いのは分子量に起因するとし
22 ている。(参照 11、26)

23
24 (3) 吸収、分布、排泄 (マウス) (Yamaoka ら (1995); JECFA (2004) にて引用)

25 BALB/cCr マウス(雌、8~12週齢)に、¹²⁵Iで標識したPVA(分子量14,800
26 ~434,000)を0.1 mL(0.1%)単回静脈内投与¹¹し、血中動態、組織分布及び
27 尿中排泄を測定する試験が実施されている。

28 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。

29
⁸ JECFA (2004) は、250 mg/kg 体重/日に相当するとしている(参照 26)。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。

⁹ JECFA (2004) は、200 mg/kg 体重/日に相当するとしている(参照 26)。ラットと同様の投与方法。

¹⁰ 投与したPVAの比放射能からPVA量を求めたと考えられる。

¹¹ リン酸緩衝生理食塩水に溶解して投与。

1 表5 マウス単回静脈内投与後の各分子量のPVA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 _{1/2β}) (分)	52.7	684	1,210	1,070	1,140

2

3 PVAの血中半減期は、分子量が大きくなるのに伴って延長した。血中PVA濃
4 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、胃腸管、
5 カーカス¹²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あり、低
6 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が、高分子
7 量では尿中への排出速度はより遅かった。Yamaokaら(1995)は、PVAが生体
8 分子に対して特異性を示す部分を持たない分子であることから、腎糸球体の透
9 過性はその分子量にのみ依存するとした。(参照27)

10 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
11 球体での透過性が低いためであるとしている。(参照26)

12

13 (4) 体内動態のまとめ

14 本専門調査会は、ラットにおける知見から、分子量5,000~50,000の範囲の
15 PVAは、経口投与後の吸収が非常に小さく、主な排泄経路は糞便中であると考
16 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
17 れた場合、低分子量では速やかに尿中から排泄されるが、高分子量ほど排泄が
18 遅くなると考えた。

19

20 2. 毒性試験

21 (1) 遺伝毒性

22 ① PVA

23 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
24 ¹³。

25

¹² 個体から組織・臓器を取り除いた残りの部分のこと。

¹³ 原著等において、各試験に用いたPVAの分子量は記載されていない。

1 表 6 PVA 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 (in vitro)	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) ; JECFA (2004) にて引用 (参照28、26)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA/pKM101</i>)	1 回目及び 2 回目 : 最高用量 5,000 µg/plate、3 回目 : 最高用量 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)、その他の場合は陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)、2 及び 3 回目 : 陰性	Kelly ら (2003) ; JECFA (2004) にて引用 (参照 29、26)
染色体異常	染色体異常試験 (in vitro)	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 (2003) ; JECFA (2004) にて引用 (参照 29、26)
	小核試験 (in vivo)	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 (2003) ; JECFA (2004) にて引用 (参照 29、26)

2
3 ② PVA を含有する製品 (参考資料)

4 PVA を含有する製品を被験物質とした試験が実施されているが、PVA とし
5 ての用量等が不明であるため参考資料とした。PVA を含む歯科用剤の復帰突
6 然変異試験 (参照30、26)、PVA を含む避妊フィルムの培養細胞を用いた染
7 色体異常試験及びマウスに腹腔内投与又は膈内投与した小核試験 (参照 28、
8 26) が実施されており、結果はいずれも陰性であった。

9
10 本専門調査会は、PVA には遺伝毒性はないと判断した。

11
12 (2) 急性毒性

13 PVA を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 7 のとおりである¹³。
14

1 表 7 PVA に関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
マウス (性別不明)	> 1,500	原著不明；化粧品原料基準（1968）及び JECFA（2004）にて引用（参照31、26）
マウス (雌雄)	> 4,000	Burford ら（1968）；JECFA（2004）にて引用（参照32、26）
マウス (性別不明)	14,700	Zaisev ら（1986）（非公表）；JECFA（2004）にて引用（参照 26）
ラット (雄)	> 10,000	Hazleton Lab.（1959）（非公表）；CIREP（1998）及び JECFA（2004）にて引用（参照 11、26）
ラット (雄)	> 21,500	Hazleton Lab.（1959）（非公表）；CIREP（1998）及び JECFA（2004）にて引用（参照 11、26）
ラット (性別不明)	> 20,000	Zaisev ら（1986）（非公表）；JECFA（2004）にて引用（参照 26）
ラット (性別不明)	> 5,000	CTFA（1980）（非公表）；CIREP（1998）及び JECFA（2004）にて引用（参照 11、26）
イヌ (性別不明)	> 20,000	Hazleton Lab.（1959）（非公表）；CIREP（1998）及び JECFA（2004）にて引用（参照 11、26）

2

3 (3) 反復投与毒性

4 ラット 90 日間反復経口投与試験（Kelly ら（2003）、GLP；JECFA（2004）及
5 び EFSA（2005）にて引用）

6 SD ラット（雌雄、各群 20 匹）に、PVA¹⁴を表 8 のとおり投与群を設定し
7 て、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

8

9 表 8 投与群の設定

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

10

11 その結果、以下の所見が認められた。

12 ・ 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
13 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
14 ている。

15 ・ 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
16 観察され、雄では肛門性器部に黒又は褐色の汚れを伴っていたが、肉眼的
17 及び病理組織学的変化は伴っていなかった。

18

19 そのほか体重、摂餌量、眼科学的検査、自発運動、機能観察総合評価法
20 (FOB) による検査、血液・生化学検査、尿検査、剖検所見、臓器重量及び

¹⁴ 本試験で用いられた PVA の分子量の情報について、Kelly ら（2003）には記載されていないが（参照 29）、EFSA（2005）には PVA の molecular weight として、分子量 26,500～28,100 とされている。（参照 33）

1 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。

2 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、
3 軟便及び肛門性器部の汚れは、糞便中に排泄された大量の被験物質によって、
4 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
5 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
6 重/日としている。(参照 29、33)

7 JECFA (2004) は、本試験における NOAEL を 5,000 mg/kg 体重/日とし
8 ている。(参照 26)

9 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
10 いては、生理的な影響と考え、本試験における PVA の NOAEL を最高用量で
11 ある 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。

12 13 (4) 発がん性

14 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
15 ない。

16
17 以下の知見は、経膺により投与された試験であるが、長期間全身にばく露さ
18 れた知見が得られているため、参考資料として記載する。

19
20 参考資料 マウス発がん性試験 (経膺投与) (米国国家毒性プログラム (NTP)
21 (1998) ; JECFA (2004) にて引用)

22 BCF₁ マウス (雌、各群 100 匹) に、PVA (分子量約 24,000) を表 9 のと
23 おり投与群を設定して、週に 5 日、2 年間 (104~105 週) 経膺投与する試験
24 が実施されている。

25
26 表 9 投与群の設定

群	対照群 1	対照群 2	PVA 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

27 注) 投与開始時の投与量 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 34)

28
29 その結果、以下の所見が認められた。

- 30 ・ 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
31 よりも低く推移した。
- 32 ・ 試験期間中に認められた臨床所見は、対照群 2 (6 匹) 及び PVA 投与群
33 (11 匹) に認められた膺の炎症のみであった。
- 34 ・ 対照群 2 及び PVA 投与群では、対照群 1 と比べて脾臓の慢性炎症及び胸腺
35 萎縮の発生頻度が高かった。NTP (1998) は、これは経膺投与の処置に起

1 因する変化と考えたとしている。

2
3 PVA 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 PVA 投
4 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
5 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
6 度及び程度についても、PVA 群と対照群 1 及び 2 との間で差はなかった。

7 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
8 認められないと結論している。(参照 34)

9 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
10 定的であるとしている。(参照 26)

11 12 (5) 生殖発生毒性

13 ラット生殖毒性試験 (Rodwell ら (2003)、GLP ; JECFA (2004) 及び EFSA
14 (2005) にて引用)

15 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、
16 被験物質 (PVA¹⁵) を表 10 のとおり投与群を設定して、P₀ 及び F₁ 世代の雌親
17 動物では交配前に少なくとも 70 日間とその後に交配期間、妊娠期間、哺育期
18 間を経た哺育 21 日の剖検時まで混餌投与し、P₀ 及び F₁ 世代の雄親動物では
19 交配前に少なくとも 70 日間とその後に交配期間 (14 日間)、交配後の期間を
20 経た剖検時まで混餌投与する 2 世代生殖毒性試験が実施されている。

21
22 表 10 投与群の設定

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

23
24 その結果、以下の所見が親動物で認められた。

- 25 • 3,500 及び 5,000 mg/kg 体重/日群の P₀ 及び F₁ 世代の雌雄の親動物で軟便
26 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
27 に排泄されることに起因するものと判断されている。
- 28 • 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
29 意な低値がみられたが、3,500 mg/kg 体重/日群の P₀ 雄親動物、全ての投与
30 群の P₀ 雌親動物、及び全ての投与群の F₁ 雌雄の親動物では体重の有意な低
31 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。
- 32 • 3,500 mg/kg 体重/日以上群の P₀ 及び F₁ 親動物 (哺育期間中の雌を除く)
33 で摂餌量の増加が認められたが、これは大量の被験物質を投与された動物

¹⁵ 本試験で用いられた PVA の分子量の情報について、Rodwell ら (2003) には記載されていないが (参照 35)、EFSA (2005) には PVA の molecular weight として、分子量 26,500~28,100 とされている。(参照 33)

1 が、成長に必要なカロリー摂取を維持した結果であると考察されている。

2 ・5,000 mg/kg 体重/日群の F₁ 雌親動物において妊娠期間が有意に短縮したが、
3 生物学的に意義のない軽微な変化であり、背景対照データの範囲内であっ
4 たとされている。

5
6 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、
7 肝臓及び腎臓）及び精子検査（精子の数、運動性及び形態）においても被験
8 物質投与の影響は認められなかった。

9 親動物（P₀ 及び F₁）の生殖能力に関しては、雌の発情周期、雌雄の交尾率
10 と受胎率及び F₁ 雌雄の性成熟に被験物質投与の影響は認められなかった。

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

13 以上の結果から、Rodwell ら（2003）は、本試験における親動物及び児動
14 物に係る NOAEL を 5,000 mg/kg 体重/日としている。（参照 33、35）

15 JECFA（2004）では、本試験における NOAEL を 5,000 mg/kg 体重/日と
16 している。（参照 26）

17 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
18 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
19 る 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。

20 21 (6) アレルゲン性試験

22 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。
23

24 (7) 毒性のまとめ

25 遺伝毒性はないと判断した。

26 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））
27 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。

28 生殖発生毒性については、ラット生殖毒性試験（Rodwell ら（2003））におい
29 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
30 NOAEL を最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。

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

34 なお、慢性毒性試験及び経口投与による発がん性試験の試験成績は提出され
35 ていないものの、ラット 90 日間反復経口投与試験（Kelly ら（2003））では最
36 高用量である 5,000 mg/kg 体重/日まで毒性影響が認められなかったこと、遺伝
37 毒性はないと判断されたことに加え、経口投与後の PVA の吸収は非常に小さい

1 と考えられたこと等も踏まえ、本専門調査会は、提出された毒性試験の試験成
2 績から PVA の毒性の評価は可能と考えた。

3

4 3. ヒトにおける知見

5 医薬品等への使用

6 PVA のヒトへの影響を評価するための有用なデータは乏しいが、指定等要請
7 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
8 は報告されていないと説明している。(参照 2)

9

1 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

2 「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
3 挙げられている（I. 7. (2)）。このため、PVAに加え、これら不純物について
4 も併せて検討した。

5

6 1. PVA

7 (1) 現在の摂取量

8 現在、PVAは添加物として指定されていない。

9

10 (2) 使用基準策定後の摂取量

11 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
12 通常の食品形態でない食品に使用される。

13 指定等要請者は、平成23年国民健康・栄養調査報告から「補助栄養素・特定
14 保健用食品」の摂取量である国民平均¹⁶で13.2 g/人/日、小児（1～6歳）で8.3
15 g/人/日を引用し、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
16 使用量（45 g/kg）を乗じ、一日摂取量は、国民平均で590 mg/人/日（11 mg/kg
17 体重/日）、小児で370 mg/人/日（23 mg/kg 体重/日）と推計している。（参照2、
18 36）

19 「ポリビニルアルコール」の使用対象食品であるカプセル・錠剤等通常の食
20 品形態でない食品には、カプセル、錠剤のほかに、例えば、粉末や液状のもの
21 も含まれ得ると考えられるところ、これらが国民健康・栄養調査報告にある
22 「補助栄養素・特定保健用食品」に網羅されているかについて、指定等要請者
23 は、「補助栄養素・特定保健用食品」は、いわゆる健康食品のうち、保健機能食
24 品に相当すると考えられ、保健機能食品に当たらないいわゆる健康食品は「補
25 助栄養素・特定保健用食品」には含まれないため、「補助栄養素・特定保健用食
26 品」では、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品の全てを網羅できてい
27 るとはいえない旨の説明をしている。（参照15、37）

28 一方、平成23年国民健康・栄養調査報告には、「補助栄養素・特定保健用食
29 品」は、補助栄養素（顆粒、錠剤、カプセル、ドリンク状の製品〔薬剤も含む〕）
30 及び特定保健用食品を指す旨の記載があることから（参照36）、「補助栄養素・
31 特定保健用食品」には、食品に限らず、医薬部外品等の薬剤も含まれていると
32 認められる。

33 以上のとおり、国民健康・栄養調査報告にある「補助栄養素・特定保健用食
34 品」は、「ポリビニルアルコール」の使用対象食品の摂取量を求める上で過不足
35 があるが、本専門調査会は、平成23年国民健康・栄養調査報告のほかに適当な

¹⁶ 1歳以上における平均

1 知見を得ることはできず、また、指定等要請者の説明は是認し得ると考え、使
2 用基準策定後の「ポリビニルアルコール」由来の PVA の摂取量を国民平均で
3 590 mg/人/日 (11 mg/kg 体重/日)、小児で 370 mg/人/日 (23 mg/kg 体重/日)
4 とした。

6 2. 「ポリビニルアルコール」の不純物

7 「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
8 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
9 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。

11 (1) 酢酸メチル

12 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
13 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
14 「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
15 /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
16 した。

18 (2) メタノール

19 ① 現在の食事由来の摂取量

20 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
21 の飲食物に含まれている。

22 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
23 て、次のような報告がある。

24 Bayer AG 社内資料 (1987) によると、v. Fellenberg (1913、1918) はカ
25 ブ (Palatinate turnips) に 2,050 mg/kg、カリフラワーに 650 mg/kg、リン
26 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
27 し、また、Baumann and Gierschner (1974) はカシスに 106~290 mg/kg の
28 メタノールが含まれていたと報告している。(参照38)

29 Françot and Geoffroy (1956) は、メタノールが果実ジュースに 12~680
30 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
31 る。(参照39)

32 Wucherpfenning ら (1983) は、メタノールが果実ジュース (果肉無し)
33 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
34 ている。(参照40)

35 また、LANXESS 社内資料 (Kock (2008)) では、メタノールが欧州で市
36 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
37 23.5 mg/L 含まれていたとしている。(参照41)

1 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
2 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
3 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
4 る。

5 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
6 定められており¹⁷、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
7 量の最大は、国民平均で 2.0 mg/kg 体重/日、小児で 0.81 mg/kg 体重/日と推
8 計¹⁸された。（参照42）

10 ② 「ポリビニルアルコール」由来の摂取量

11 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
12 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
13 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
14 重/日）、小児で 3.7 mg/人/日（0.23 mg/kg 体重/日）と推計した。

15 「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
16 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）、
17 小児で 1.6 mg/人/日（0.10 mg/kg 体重/日）と推計¹⁹した。

18 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
19 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
20 mg/kg 体重/日）と推計した。

22 (3) 酢酸

23 ① 現在の食事由来の摂取量

24 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
25 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
26 のみでは 10.4 g（酢酸 520 mg に相当）」としている。（参照 2、43）

27 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
28 は、130～520 mg/人/日と推計した。

30 ② 「ポリビニルアルコール」由来の摂取量

31 「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

¹⁷ 「有毒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。

¹⁸ （「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

¹⁹ 「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）

1 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/
2 日 (0.18 mg/kg 体重/日) と推計²⁰した。
3

²⁰ 「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)

1 IV. 我が国及び国際機関等における評価

2 1. 我が国における評価

3 (1) PVA

4 これまで、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
5 れていない。

7 (2) 「ポリビニルアルコール」の不純物

8 ① メタノール

9 食品安全委員会は、添加物評価書「二炭酸ジメチル」において、以下のと
10 おり評価している。

11 「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
12 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
13 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
14 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
15 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 23)

17 ② 酢酸

18 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
19 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、
20 氷酢酸、過酸化水素）(第3版)」において、以下のとおり評価している。

21 「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
22 「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
23 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
24 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
25 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
26 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、
27 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、
28 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
29 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 24)

31 2. 国際機関等における評価

32 (1) JECFA における評価

33 JECFA は、2003 年開催の第 61 回会合(2004 年報告)において、PVA の評
34 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
35 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
36 として、PVA の ADI を 0~50 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 44、26)

37

1 (2) 米国における評価

2 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
3 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
4 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
5 としている。（参照45）

6
7 (3) 欧州における評価

8 2005年、欧州食品安全機関（EFSA）は、分子量26,000～30,000の部分加水
9 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こと
10 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1.8
11 mg/kg 体重/日、医薬品からを含めても4.8 mg/kg 体重/日）は、動物試験から
12 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、安
13 全性に懸念はないと結論付けている。（参照33）

14

1 V. 食品健康影響評価

2 「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
3 げられており、このうち、酢酸メチルについては、メタノールと酢酸に分解する。
4 このため、PVA に加え、メタノール及び酢酸に係る知見を踏まえ、総合的に「ポ
5 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。

7 1. PVA

8 体内動態については、分子量 5,000～50,000 の範囲の PVA は、経口投与後の吸
9 収が非常に小さく、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
10 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
11 かに尿中から排泄されるが、高分子量ほど排泄が遅くなると考えた。

12 PVA には遺伝毒性はないと判断した。

13 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
14 与試験及びラット生殖毒性試験の結果に基づき、PVA の NOAEL を最高用量であ
15 る 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。

16 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
17 370 mg/人/日 (23 mg/kg 体重/日) と推計した。

18 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
19 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
20 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
21 物として適切に使用される場合、PVA の安全性に懸念はないと考えられ、ADI を
22 特定する必要はないと判断した。

23

24 2. メタノール

25 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、
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 重/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
32 mg/kg 体重/日) も考慮して、「ポリビニルアルコール」が添加物として適切に使
33 用される場合、「ポリビニルアルコール」由来のメタノールは、安全性に懸念はな
34 いと判断した。

35

36 3. 酢酸

37 酢酸については食品安全委員会で 2017 年に評価が行われている。その後、新た

1 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
2 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、
3 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
4 いことを評価した結果、「ポリビニルアルコール」が添加物として適切に使用され
5 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。

6

7 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
8 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
9 必要はないと判断した。

10

1 <別紙：略称>

略称	名称等
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
ECB	European Chemicals Bureau：欧州化学品局
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations：国際連合食糧農業機関
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FOB	Functional Observation Battery：機能観察総合評価法
GLP	Good Laboratory Practice：優良試験所規範
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
NOEL	No-Observed-Effect Level：無作用量
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
PVA	Polyvinyl Alcohol：ポリビニルアルコール
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
WHO	World Health Organization：世界保健機関

2

1 <参照>

- 1 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 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 JECFA (FAO/WHO Joint 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 The United States Pharmacopia (USP): Polyvinyl alcohol
<http://publications.usp.org/index.html> (アクセス日：2017年4月20日)
- 5 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. The EFSA Journal, 2014; 12(9): 3820
- 6 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; 564-5
- 7 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
- 8 Poly(vinyl Alcohol) In: European Pharmacopoeia, 9.3 Edition. Council of Europe (COE), Strasbourg Cedex, France 2017; 4979-80
- 9 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
- 10 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
- 11 Cosmetic Ingredient Review (CIR): Final Report on the Safety Assessment of Polyvinyl Alcohol. Int J Toxicol, 1998; 17: 67-92
- 12 日本公定書協会：化粧品原料基準. 1968；1084-8
- 13 医薬品添加物規格 2018 について，平成 30 年 3 月 29 日薬生発 0329 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知
- 14 日本医薬品添加剤協会編集：医薬品添加物事典 2021. 薬事日報社，2021；605
- 15 厚生労働省：食品健康影響評価に係る補足資料の提出について，令和 4 年 11 月 9 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知
- 16 食品安全委員会：食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について. 2014 年 3 月 31 日
- 17 CODEX ALIMENTARIUS: General Standard for Food Additives CODEX STAN 192-1995 Revision 2016; 1-7, 67, 184(Table One), 253, 381(Table Two)
- 18 The Code of Federal Regulations, Title 21(food and drug), Chapter 1, Part 177, Subpart B, Sec. 177.1670 polyvinyl alcohol film
- 19 CODEX ALIMENTARIUS: Class names and the international numbering system for Food additives CAA/GL 36-1989 Amendment 2016; 1-5, 45
- 20 EUROPEAN COMMISSION JOINT RESEARCH CENTRE: METHYL ACETATE CAS No: 79-20-9 EINECS No: 201-185-2 Summary Risk Assessment Report, 2003
- 21 Bart Heldreth, Wilma F Bergfeld, Donald V Belsito, Ronald A Hill, Curtis D Klaassen, Daniel Liebler, et al.: 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
- 22 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。
日大医学雑誌, 第 32 卷
- 23 食品安全委員会：添加物評価書「二炭酸ジメチル」。2019 年 1 月
- 24 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
- 25 Sanders, J.M., Matthews, H.B.: Vaginal absorption of polyvinyl alcohol in Fischer 344 rats. *Hum Exp Toxicol*, 1990; 9: 71-7
- 26 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
- 27 Tetsuji Yamaoka, Yasuhiko Tabata, and 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
- 28 Shibuya T, Tanaka N, Katoh M, Matsuda Y.T, and 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
- 29 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
- 30 Schweikl H, Schmalz G, Gottke C: Mutagenic activity of various dentine bonding agents. *Biomaterials*, 1996; 17: 1451-6
- 31 日本公定書協会：化粧品原料基準。1968 ; 1084-8
- 32 R.G Burford, and C. Chappel: Range-Finding Acute Toxicity studies of Polyvinyl Alcohol, Phthalic Acid and Cellulose Acetate Phthalate in the mouse. Bio-Reseach Laboratory Reseach report, 1968
- 33 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 supplments (Question number EFSA-Q-2005-017). *The EFSA Journal*, 2005; 294: 1-15
- 34 NTP: Toxicology and Carcinogenesis Studies of Polyvinyl Alcohol (Molecular Weight \approx 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
- 35 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
- 36 厚生労働省：平成 23 年国民健康・栄養調査報告, 2013
- 37 厚生労働省：いわゆる「健康食品」のホームページ
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/hokenkinou/index.html（アクセス日：2022/8/4）
- 38 Bayer AG: Toxicological assessment of the small amounts of methanol anticipated in the sterilization of drinks with dimethyl dicarbonate. (Bayer AG

社内資料、1987年11月)

- ³⁹ Françot P and Geoffroy P: Methanol in fruit juices, fermented beverages, alcohols and spirits. Rev. Ferment. Ind. Aliment. 1956; 11: 279-87
- ⁴⁰ Wucherpfenning H, Dietrich H and Bechtel J: Alcohol: Free, total and potential methanol content of fruit juices. Flüssiges Obst 1983; 8: 348-54
- ⁴¹ LANXESS Deutschland GmbH: Velcorin® - natural methanol contents in soft drinks (LANXESS Deutschland GmbH 社内資料、2008年10月)
- ⁴² 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告，2020
- ⁴³ 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
- ⁴⁴ JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives) 61st Meeting: World Health Organization (WHO), Geneva. WHO Technical Report Series 922, 2004a; 35-37, 153-154(Annex 2)
- ⁴⁵ 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> (アクセス日：2016/8/16)

ポリビニルアルコールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和5年2月1日～令和5年3月2日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 意見・情報及び添加物専門調査会の回答

	意見・情報※	添加物専門調査会の回答
1	<p>1. 慢性毒性試験、発がん性試験のデータがなくても評価が可能と判断した根拠を評価書に記載すべきです</p> <p>長期間摂取する可能性のある添加物の安全性評価では慢性毒性試験と発がん性試験は特に重要であり、貴委員会の「添加物に関する食品健康影響評価指針」（2021年9月）は両試験のデータとも「添加物の評価に必要な資料」としています。</p> <p>しかしながら、今回のポリビニルアルコール（PVA）には慢性毒性試験（投与期間12か月以上、げっ歯類1種・非げっ歯類1種、又はげっ歯類2種で実施）のデータはありません。また、発がん性については「マウス発がん性試験（経膈投与、雌のみ）」のデータを評価の参考としているものの、上記指針が求めるような発がん性試験（投与経路は経口投与とし、げっ歯類2種、雌雄の動物を用いる）ではありません。また指針では、評価対象添加物が容易に食品内又は消化管内で分解して食品成分と同一物質になる場合などで一部の試験を省略できるとしていますが、今回は当てはまらないと考えます。それにもかかわらず、貴委員会は「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、PVAの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」と判断しています。</p> <p>評価の公平性、透明性を確保するために指針が定められていることに鑑み、例外的な対応を行う場合は十分な説明が必要と考えます。したがって、評価書では「慢性毒性試験と発がん性試験のデータがなくてもPVAの安全性が評価できる」と貴委員会が判断された根拠を示し、評価指針の趣旨と矛盾しないことを説明すべきです。</p> <p>2. ポリマーの安全性評価には分子量情報も重要ではないでしょうか</p> <p>PVAのような合成ポリマーの毒性は、その重合度あるいは分子量によって異なる可能性があります。事実、PVAでは、評価書案の体内動態の項で紹介されて</p>	<p>1. 添加物専門調査会の審議においては、提出された資料をもとに、評価が可能であるか、不足の資料がないか確認した上で、食品健康影響評価を行っています。</p> <p>本品目については、慢性毒性試験及び経口投与による発がん性試験の試験成績は提出されていないものの、ラット90日間反復経口投与試験で最高用量である5,000 mg/kg 体重/日まで毒性影響が認められなかったこと、遺伝毒性はないと判断されたこと、経口投与後のPVAの吸収は非常に小さいと考えられたこと等を踏まえ、提出された毒性試験の試験成績からPVAの毒性の評価は可能と判断しました。</p> <p>ご意見を踏まえ、その旨を別紙のとおり評価書に追記いたします。</p> <p>2. 添加物専門調査会は、体内動態の知見を踏まえ、分子量5,000～50,000の範囲のPVAは、経口投与後の吸収が非常に小さいと判断しました。</p>

いるように、分子量が小さくなると消化管からの吸収率が高くなっています。したがって、PVAの成分規格設定では分子量（平均分子量や分子量分布など）を考慮することが必須で、また安全性の評価では、毒性試験に用いたPVAが成分規格案に適合していることを確認する必要があると考えます。しかし、今回の評価書案ではこれらの点が明確になっていません。例えば、NOAELの確認に利用した「ラット90日間反復経口投与試験」と「ラット生殖毒性試験」に用いたPVAの分子量が記載されていません（2005年のEFSAの評価書^[1]ではいずれの試験でも26,500～28,100 Daと記載されています）。また、分子量情報のない文献を評価に用いることの妥当性にも触れていません。

要請者が提案しているPVAの成分規格案には分子量情報はありますが、関連する項目として粘度4.8～5.8 mPa・s（JECFA、FCC、EUと同じ）が挙げられています。したがって評価書案では、この粘度の分子量情報としての意味について記述するとともに、毒性試験に用いたPVAの分子量との関係を説明すべきと思います。

3. その他

評価書案6ページに記載されているPVAの化学式ですが、ROが結合している炭素は-CH₂-ではなく-CH-です。

以上

参考文献

[1] EFSA, Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, 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). EFSA J., 294: 1-15 (2005).

PVAの分子量及び指定等要請者の成分規格案の粘度（4.8～5.8 mPa・s（4%溶液、20℃））の関係性について、ご意見を踏まえ、別紙のとおり評価書に追記いたします。また、各試験に用いたPVAの分子量を別紙のとおり評価書に追記いたします。

評価に用いた毒性試験のうち、試験に用いたPVAの分子量が記載されている試験については、その分子量は、平均分子量26,000から30,000（指定等要請者の成分規格案の粘度に相当する分子量）の範囲内に収まっていることを確認しています。

3. ご指摘を踏まえ、別紙のとおり評価書を修正いたします。

※ 頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

(別紙)

「ポリビニルアルコール」評価書の変更点

※修正箇所は、別添におけるページ数等（括弧内は意見・情報の募集時の公開資料におけるページ数等）（下線部修正）

修正箇所	第 901 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
4 ページ上から 16 行目 (4 ページ上から 12 行目)	体内動態については、 <u>分子量 5,000 ~50,000 の範囲の PVA は、経口投与後の吸収が非常に小さく、主な排泄経路は糞便中であると考えた。</u>	体内動態については、 <u>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。</u>
4 ページ上から 20 行目 (4 ページ上から 16 行目)	PVA には <u>遺伝毒性はない</u> と判断した。	PVA には <u>遺伝毒性は認められない</u> と判断した。
6 ページ上から 11 行目 (6 ページ上から 9 行目)	3. 化学式 $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \\ \text{OR} \end{array} \right]_n$	3. 化学式 $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \\ \text{OR} \end{array} \right]_n$
6 ページ上から 16 行目 (6 ページ下から 14 行目)	4. 分子量 約 26,000~30,000 ² (参照 2、4) <脚注> ² <u>厚生労働省に「ポリビニルアルコール」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。）の成分規格案では、PVA の粘度は 4.8~5.8 mPa・s（4%溶液、20℃）とされており（参照 2）、これは、平均分子量 26,000~30,000 に相当するとされている（参照 5）。</u>	4. 分子量 約 26,000~30,000 (参照 2、4)
29 ページ参照	<参照> ⁵ <u>EFSA Statement on the request for a modification of the specification on solubility of the food additive polyvinyl alcohol (E</u>	

	<u>1203) in ethanol and its possible impact on the safety assessment. The EFSA Journal, 2014; 12(9): 3820</u>	
6 ページ上から 19 行目 (6 ページ下から 12 行目)	5. 性状等 指定等要請者の成分規格案では、「ポリビニルアルコール」 ² 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けん化度に依存する。」、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「 <u>86.5～89.0mol%</u> 」とされている。(参照 2、3)	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けん化度に依存する。」、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 <u>86.5～89.0mol%</u> とされている。(参照 2、3)
11 ページ上から 19 行目 (11 ページ下から 14 行目)	F344 ラット (雌、各群 5 匹) に ¹⁴ C で標識した PVA (分子量 <u>5,000～50,000</u>) 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 を単回膈内投与及び反復膈内投与し、 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。	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 を単回膈内投与及び反復膈内投与し、 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。
13 ページ上から 13 行目 (13 ページ上から 10 行目)	(4) 体内動態のまとめ 本専門調査会は、ラットにおける知見から、 <u>分子量 5,000～50,000 の範囲の PVA は、経口投与後の吸収が非常に小さく、主な排泄経路は糞便中であると考えた。</u>	(4) 体内動態のまとめ 本専門調査会は、ラットにおける知見から、 <u>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。</u>
13 ページ上から 22 行目 (13 ページ下から 2 行目)	① PVA 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 ¹³ 。 <脚注> ¹³ 原著等において、各試験に用いた <u>PVA の分子量は記載されていない。</u>	① PVA 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。
14 ページ	(2) 急性毒性	(2) 急性毒性

上から 12 行目 (14 ページ下から 2 行目)	PVA を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 7 のとおりである ¹³ 。	PVA を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 7 のとおりである。																								
15 ページ表 7 (14 ページ表 7)	<p>表 7 PVA に関する急性毒性の試験成績</p> <table border="1" data-bbox="368 465 855 943"> <thead> <tr> <th>動物種 (性別)</th> <th>LD₅₀ (mg/kg 体重)</th> <th>参考文献</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(中略)</td> </tr> <tr> <td>マウス (性別不明)</td> <td>14,700</td> <td>Zaisev ら (1986) (非公表) ; JECFA (2004) にて引用 (参照 26)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(後略)</td> </tr> </tbody> </table>	動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献	(中略)			マウス (性別不明)	14,700	Zaisev ら (1986) (非公表) ; JECFA (2004) にて引用 (参照 26)	(後略)			<p>表 7 PVA に関する急性毒性の試験成績</p> <table border="1" data-bbox="900 465 1386 943"> <thead> <tr> <th>動物種 (性別)</th> <th>LD₅₀ (mg/kg 体重)</th> <th>参考文献</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(中略)</td> </tr> <tr> <td>マウス (性別不明)</td> <td>14,700</td> <td>Zaisev ら (1986) (非公表) ; JECFA (2004) (参照) にて引用 (参照 26)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(後略)</td> </tr> </tbody> </table>	動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献	(中略)			マウス (性別不明)	14,700	Zaisev ら (1986) (非公表) ; JECFA (2004) (参照) にて引用 (参照 26)	(後略)		
動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献																								
(中略)																										
マウス (性別不明)	14,700	Zaisev ら (1986) (非公表) ; JECFA (2004) にて引用 (参照 26)																								
(後略)																										
動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献																								
(中略)																										
マウス (性別不明)	14,700	Zaisev ら (1986) (非公表) ; JECFA (2004) (参照) にて引用 (参照 26)																								
(後略)																										
15 ページ上から 3 行目 (15 ページ上から 1 行目)	<p>(3) 反復投与毒性 ラット 90 日間反復経口投与試験 (Kelly ら (2003)、GLP ; JECFA (2004) 及び EFSA (2005) にて引用) SD ラット (雌雄、各群 20 匹) に、PVA¹⁴を表 8 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。</p> <p><脚注> ¹⁴ 本試験で用いられた PVA の分子量の情報について、Kelly ら (2003) には記載されていないが (参照 29)、EFSA (2005) には PVA としての molecular weight としての記載があり、分子量 26,500~28,100 とされている。(参照 33)</p>	<p>(3) 反復投与毒性 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 8 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。</p>																								
15 ページ表 8 (15 ページ表 8)	<p>表 8 投与群の設定</p> <table border="1" data-bbox="368 1850 874 1895"> <tr> <td>用量設定 (mg/kg_体重/日)</td> <td>(略)</td> </tr> </table>	用量設定 (mg/kg_体重/日)	(略)	<p>表 8 投与群の設定</p> <table border="1" data-bbox="900 1850 1406 1895"> <tr> <td>用量設定 (mg/kg 体重/日)</td> <td>(略)</td> </tr> </table>	用量設定 (mg/kg 体重/日)	(略)																				
用量設定 (mg/kg_体重/日)	(略)																									
用量設定 (mg/kg 体重/日)	(略)																									
15 ページ上から 12	<p>・ 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</p>	<p>・ 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</p>																								

行目 (15 ページ上から 7 行目)	匹死亡した。	匹死亡した。
15 ページ上から 15 行目 (15 ページ上から 10 行目)	・ 一般状態の変化として、3,500 mg/kg_体重/日以上 ¹ の投与群の雌雄に軟便が観察され、雄では肛門性器部に黒又は褐色の汚れを伴っていたが、肉眼的及び病理組織学的変化は伴っていなかった。	・ 一般状態の変化として、3,500 mg/kg 体重/日以上 ¹ の投与群の雌雄に軟便が観察され、雄では肛門性器部に黒又は褐色の汚れを伴っていたが、肉眼的及び病理組織学的変化は伴っていなかった。
15 ページ上から 19 行目 (15 ページ下から 13 行目)	そのほか体重、摂餌量、眼科学的検査、自発運動、 <u>機能観察総合評価法 (FOB) による検査</u> 、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 29、33)	そのほか体重、摂餌量、眼科学的検査、自発運動、 <u>機能検査 (FOB)</u> 、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 28)
16 ページ上から 9 行目 (15 ページ下から 3 行目)	本専門調査会は、3,500 mg/kg_体重/日以上 ¹ の投与群で認められた軟便については、生理的な影響と考え、本試験における PVA の NOAEL を最高用量である 5,000 mg/kg_体重/日と判断した。	本専門調査会は、3,500 mg/kg 体重/日以上 ¹ の投与群で認められた軟便については、生理的な影響と考え、本試験における PVA の NOAEL を最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。
16 ページ上から 22 行目 (16 ページ上から 8 行目)	BCF ₁ マウス (雌、各群 100 匹) に、PVA (分子量約 24,000) を表 9 のとおり投与群を設定して、週に 5 日、2 年間 (104~105 週) 経膈投与する試験が実施されている。	BCF ₁ マウス (雌、各群 100 匹) に、PVA を表 9 のとおり投与群を設定して、週に 5 日、2 年間 (104~105 週) 経膈投与する試験が実施されている。
17 ページ上から 12 行目 (16 ページ下から 1 行目)	(5) 生殖発生毒性 ラット生殖毒性試験 (Rodwell ら (2003)、GLP ; JECFA (2004) 及び EFSA (2005) にて引用) SD ラット (雌雄の親動物、	(5) 生殖発生毒性 ラット生殖毒性試験 (Rodwell ら (2003)、GLP ; JECFA (2004) にて引用) SD ラット (雌雄の親動物、P ₀ 世代 : 各群 26 匹、F ₁ 世代 :

	<p>P₀世代：各群 26 匹、F₁世代：各群 26 匹) に、被験物質 (PVA¹⁵) を表 10 のとおり投与群を設定して、P₀ 及び F₁ 世代の雌親動物では交配前に少なくとも 70 日間とその後に交配期間、妊娠期間、哺育期間を経た哺育 21 日の剖検時まで混餌投与し、P₀ 及び F₁ 世代の雄親動物では交配前に少なくとも 70 日間とその後に交配期間 (14 日間)、交配後の期間を経た剖検時まで混餌投与する 2 世代生殖毒性試験が実施されている。</p> <p><脚注> ¹⁵ 本試験で用いられた PVA の分子量の情報について、Rodwell ら (2003) には記載されていないが (参照 35)、EFSA (2005) には PVA としての molecular weight としての記載があり、分子量 26,500 ~28,100 とされている。(参照 33)</p>	<p>各群 26 匹) に、被験物質 (PVA) を表 10 のとおり投与群を設定して、P₀ 及び F₁ 世代の雌親動物では交配前に少なくとも 70 日間とその後に交配期間、妊娠期間、哺育期間を経た哺育 21 日の剖検時まで混餌投与し、P₀ 及び F₁ 世代の雄親動物では交配前に少なくとも 70 日間とその後に交配期間 (14 日間)、交配後の期間を経た剖検時まで混餌投与する 2 世代生殖毒性試験が実施されている。</p>
<p>18 ページ 上から 13 行目 (17 ページ 下から 4 行目)</p>	<p>以上の結果から、Rodwell ら (2003) は、本試験における親動物及び児動物に係る NOAEL を 5,000 mg/kg 体重/日としている。(参照 33、35)</p>	<p>以上の結果から、Rodwell ら (2003) は、本試験における親動物及び児動物に係る NOAEL を 5,000 mg/kg 体重/日としている。(参照 33)</p>
<p>18 ページ 上から 25 行目 (18 ページ 上から 7 行目)</p>	<p>遺伝毒性は<u>ない</u>と判断した。</p>	<p>遺伝毒性は<u>認められない</u>と判断した。</p>
<p>18 ページ 上から 31 行目 (18 ページ 下から 8 行目)</p>	<p>以上のことから、本専門調査会は、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 (Rodwell ら (2003)) の結果に基づき、PVA の NOAEL を最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。 <u>なお、慢性毒性試験及び経口投与による発がん性試験の試験成績は提出さ</u></p>	<p>以上のことから、本専門調査会は、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 (Rodwell ら (2003)) の結果に基づき、PVA の NOAEL を最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日と判断した。</p>

	<p>れていないものの、ラット 90 日間反復経口投与試験 (Kelly ら (2003)) では最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日まで毒性影響が認められなかったこと、遺伝毒性はないと判断されたことに加え、経口投与後の PVA の吸収は非常に小さいと考えられたこと等も踏まえ、本専門調査会は、提出された毒性試験の試験成績から PVA の毒性の評価は可能と考えた。</p>																	
<p>25 ページ 上から 7 行目 (24 ページ上から 6 行目)</p>	<p>(3) 欧州における評価</p> <p>2005 年、欧州食品安全機関 (EFSA) は、分子量 26,000～30,000 の部分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 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、安全性に懸念はないと結論付けている。(参照 33)</p>	<p>(3) 欧州における評価</p> <p>2005 年、欧州食品安全機関 (EFSA) は、分子量 26,000～30,000Da の部分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 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、安全性に懸念はないと結論付けている。(参照 44)</p>																
<p>26 ページ 上から 8 行目 (25 ページ上から 7 行目)</p>	<p>体内動態については、分子量 5,000～50,000 の範囲の PVA は、経口投与後の吸収が非常に小さく、主な排泄経路は糞便中であると考えた。</p>	<p>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。</p>																
<p>26 ページ 上から 12 行目 (25 ページ上から 11 行目)</p>	<p>PVA には遺伝毒性はないと判断した。</p>	<p>PVA には遺伝毒性は認められないと判断した。</p>																
<p>28 ページ 別紙 (27 ページ別紙)</p>	<p><別紙：略称></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>略称</th> <th>名称等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(中略)</td> </tr> <tr> <td>FDA</td> <td>Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局</td> </tr> <tr> <td>FOB</td> <td>Functional Observation</td> </tr> </tbody> </table>	略称	名称等	(中略)		FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局	FOB	Functional Observation	<p><別紙：略称></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>略称</th> <th>名称等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(中略)</td> </tr> <tr> <td>FDA</td> <td>Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局</td> </tr> <tr> <td>GLP</td> <td>Good Laboratory</td> </tr> </tbody> </table>	略称	名称等	(中略)		FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局	GLP	Good Laboratory
略称	名称等																	
(中略)																		
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局																	
FOB	Functional Observation																	
略称	名称等																	
(中略)																		
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局																	
GLP	Good Laboratory																	

		<u>Battery</u> : 機能観察総合評価法			Practice : 優良試験所規範
	GLP	Good Laboratory Practice : 優良試験所規範			(後略)
		(後略)			