

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・情報及び食品安全委員会の回答

	意見・情報*	食品安全委員会の回答
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にしているものの、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. 食品安全委員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. 食品安全委員会は、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、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 12 行目	体内動態については、分子量 <u>5,000</u> ~ <u>50,000</u> 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。	体内動態については、 <u>経口投与後の PVA</u> 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。
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 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> <参照> ⁵ <u>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</u>	4. 分子量 約 26,000~30,000 (参照 2、4)
6 ページ下から 12 行目	5. 性状等 <u>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</u>	5. 性状等 <u>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</u>

	<p>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)</p>	<p>の設定を要請した者（以下「<u>指定等要請者</u>」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)</p>												
11 ページ下から 14 行目	<p>F344 ラット（雌、各群 5 匹）に ¹⁴C 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 を単回腹腔内投与及び反復腹腔内投与し、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。</p>	<p>F344 ラット（雌、各群 5 匹）に ¹⁴C 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、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。</p>												
13 ページ上から 10 行目	<p>（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></p>	<p>（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></p>												
13 ページ下から 2 行目	<p>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。</p> <p><脚注> ¹³ <u>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。</u></p>	<p>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。</p>												
14 ページ下から 2 行目	<p>（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 7 のとおりである ¹³。</p>	<p>（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 7 のとおりである。</p>												
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"> <thead> <tr> <th>動物種 (性)</th> <th>LD₅₀ (mg/k</th> <th>参考文献</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	動物種 (性)	LD ₅₀ (mg/k	参考文献				<p>表 7 PVA に関する急性毒性の試験成績</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種 (性)</th> <th>LD₅₀ (mg/k</th> <th>参考文献</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	動物種 (性)	LD ₅₀ (mg/k	参考文献			
動物種 (性)	LD ₅₀ (mg/k	参考文献												
動物種 (性)	LD ₅₀ (mg/k	参考文献												

	<table border="1"> <tr> <td>別)</td> <td>g 体 重)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">(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">(後略)</td> </tr> </table>	別)	g 体 重)		(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)			<table border="1"> <tr> <td>別)</td> <td>g 体 重)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">(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">(後略)</td> </tr> </table>	別)	g 体 重)		(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)		
別)	g 体 重)																									
(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)																										
別)	g 体 重)																									
(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 1 行 目	<p>(3) 反復投与毒性</p> <p>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)</p> <p>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></p> <p>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</p> <p>ラット 90 日間反復経口投与試験 (Kelly ら (2003)、GLP ; JECFA (2004) にて引用)</p> <p>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	<p>表 8 投与群の設定</p> <table border="1"> <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"> <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 7 行 目	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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。 																								
15 ページ 上から 10 行目	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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 下から 13 行目	<p>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 (FOB) による検査、血液・生化学</p>	<p>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</p>																								

	<p>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。</p> <p>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)</p>	<p>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。</p> <p>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)</p>
15 ページ 下から3行 目	<p>本専門調査会は、3,500 mg/kg_体重/日以上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。</p>	<p>本専門調査会は、3,500 mg/kg 体重/日以上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。</p>
16 ページ 上から8行 目	<p>BCF₁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。</p>	<p>BCF₁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。</p>
16 ページ 下から1行 目	<p>(5) 生殖発生毒性</p> <p>ラット生殖毒性試験(Rodwellら(2003)、GLP; JECFA(2004)及びEFSA(2005)にて引用)</p> <p>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(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>(5) 生殖発生毒性</p> <p>ラット生殖毒性試験(Rodwellら(2003)、GLP; JECFA(2004)にて引用)</p> <p>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></p> <p><u>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)</u></p>	
17 ページ 下から 4 行 目	<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>
18 ページ 上から 7 行 目	<p>遺伝毒性はないと判断した。</p>	<p>遺伝毒性は認められないと判断した。</p>
18 ページ 下から 8 行 目	<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><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。</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>
24 ページ 上から 6 行 目	<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</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</p>

	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)	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)																						
25 ページ 上から 7 行 目	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。	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。																						
25 ページ 上から 11 行目	PVA には遺伝毒性はないと判断した。	PVA には遺伝毒性は認められないと判断した。																						
27 ページ 別紙	<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 Battery : 機能観察総合評価法</td> </tr> <tr> <td>GLP</td> <td>Good Laboratory Practice : 優良試験所規範</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(後略)</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 Battery : 機能観察総合評価法	GLP	Good Laboratory Practice : 優良試験所規範	(後略)		<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 Practice : 優良試験所規範</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(後略)</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 Practice : 優良試験所規範	(後略)	
略称	名称等																							
(中略)																								
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																							
(後略)																								
略称	名称等																							
(中略)																								
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局																							
GLP	Good Laboratory Practice : 優良試験所規範																							
(後略)																								