

れた総説では、この知見を含む多くの臨床試験について考察されており、1,600 IU/日 (1,073 mg  $\alpha$ -TE/日) 以下のビタミン E 摂取は安全であると結論している<sup>33)</sup>。

その他、ビタミン E 摂取による複数の安全性データが報告されているが、特段の副作用は報告されていない。

## 8 国際機関等における評価

### (1) JECFA における評価

FAO/WHO 食品添加物合同専門家会議 (JECFA) において、酢酸  $\alpha$ -トコフェロールは食品成分として取り扱われているため、本物質の評価は行われていないが、代謝により生成する酢酸については、酢酸並びにそのカリウム及びナトリウム塩として、第 17 回会議 (1973 年) にグループ ADI を「制限しない (not limited)」と評価され<sup>34)</sup>、第 49 回会議 (1997 年) においても支持されている。また、 $\alpha$ -トコフェロールについては、第 30 回会合 (1986 年) において、*dl* 体及び *d* 体のグループ ADI として、0.15-2 mg/kg 体重/日と設定している<sup>24)</sup>。

### (2) 諸外国における評価

米国及び EU においては、酢酸  $\alpha$ -トコフェロールは食品成分として取り扱われており、栄養強化の目的で使用され広く流通している。酢酸  $\alpha$ -トコフェロールとしての評価はなされていない。

## 9 ビタミン E の許容上限摂取量 (UL) について

各機関では、ビタミン E ( $\alpha$ -トコフェロール) について以下のとおり評価がなされ、UL が設定されている。(表 1、2、3 参照)

我が国では、「日本人の食事摂取基準」(2005) によると、Morinobu らの報告<sup>26)</sup>に基づき *d*- $\alpha$ -トコフェロールの NOAEL を 800 mg/日、不確実係数 (UF) を 1 とし、UL を 800 mg/日としている<sup>27)</sup>。この値を基に、1 歳以上のヒトに性・年齢階級別に UL が設定されている。

米国の Council for Responsible Nutrition (CRN) は、2002 年に、Gillilan らの報告<sup>28)</sup>に基づきコハク酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールの NOAEL を 1,600 IU/日とし、UF を 1 とし、UL を 1,000 mg/日 (1,600 IU/日) としている<sup>35)</sup>。

米国の Institute of Medicine (IOM) は、2000 年に、Wheldon らのラット 104 週間の発がん性試験の結果<sup>19)</sup>から、酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールの最小毒性量 (LOAEL) を 500 mg/kg 体重/日、UF を 36 とし、14 mg/kg 体重/日を得て、これに米国の平均体重 (68.5 kg) を乗じて、UL を 1,000 mg/日としている<sup>5)</sup>。この値を基に、1 歳以上のヒトに年齢階級別に UL が設定されている。

EU の Scientific Committee on Food (SCF) では、2003 年に、Meydani らの報告<sup>29)</sup>に基づき *dl*- $\alpha$ -トコフェロールの NOAEL を 800 IU/日 (540 mg/日)、UF を 2 とし、UL を 300 mg/日 (270 mg を丸めて) としている<sup>36)</sup>。この値を基に、1 歳以上のヒト

に年齢階級別に UL が設定されている。

英国の Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) は、2003 年に、Meydani ら及び Stephens らの報告<sup>29), 30)</sup>に基づき *dl*- $\alpha$ -トコフェロールの NOAEL を 800 IU/日 (540 mg/日)、UF を 1 とし、UL を 540 mg/日としている<sup>37)</sup>。

#### 10 一日摂取量の推計等

「平成 15 年国民健康・栄養調査結果の概要」<sup>38)</sup>によると、「通常の食品」の他に、ビタミン・ミネラルが加えられた「強化食品」と顆粒、錠剤、カプセル、ドリンク状をした「補助食品」を含む全ての食品から摂取されるビタミン E の一日摂取量は、10.4 mg  $\alpha$ -TE (男性 10.0 mg  $\alpha$ -TE、女性 10.8 mg  $\alpha$ -TE) である。そのうち、通常の食品からの摂取が 8.2 mg  $\alpha$ -TE (男性 8.6 mg  $\alpha$ -TE、女性 7.9 mg  $\alpha$ -TE)、強化食品及び補助食品 (以下「補助食品等」という。) からの摂取が 2.2 mg  $\alpha$ -TE (男性 1.4 mg  $\alpha$ -TE、女性 2.9 mg  $\alpha$ -TE) となっている。

また、補助食品等を「摂取している者 (252 名 ; 総数の 2.8%)」と「摂取していない者 (8,712 名)」別にみると、ビタミン E 摂取量はそれぞれ 105.1 mg  $\alpha$ -TE、8.3 mg  $\alpha$ -TE であるが、両者の通常の食品からの摂取量はほぼ同量 (9.6 mg  $\alpha$ -TE、8.3 mg  $\alpha$ -TE) である。なお、補助食品等を摂取している者のビタミン E 摂取は、補助食品からの摂取が大部分を占めている (95.1 mg  $\alpha$ -TE、総摂取量の約 90%)。

したがって、酢酸  $\alpha$ -トコフェロールの使用が認められ、今回の使用基準案である保健機能食品への最大添加量が 150 mg  $\alpha$ -TE と設定されると仮定した場合、これに通常の食品からの摂取量を加え推定されるビタミン E の摂取量は、一日当たり最大約 160 mg  $\alpha$ -TE となる。

#### 11 評価結果

酢酸  $\alpha$ -トコフェロールについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、酢酸  $\alpha$ -トコフェロールは、ヒトに経口投与した場合、消化酵素によって酢酸と  $\alpha$ -トコフェロールに加水分解された後、体内に吸収されるため、 $\alpha$ -トコフェロールの試験成績を用いて評価することは可能であると判断した。なお、酢酸は生体成分であり、代謝によって二酸化炭素と水となり、尿中及び呼気中に速やかに排泄される。

体内動態に関する試験結果から、体内に吸収された  $\alpha$ -トコフェロールは肝臓や脂肪組織に蓄積・貯蔵されるとともに、一部は代謝を経て尿や糞中に排泄される。過剰に摂取された場合でも速やかに最終代謝産物 ( $\alpha$ -CEHC) にまで代謝され、排泄される。また、毒性試験の結果からは、生殖発生毒性、発がん性及び遺伝毒性については陰性である。

ヒトを対象とした試験においては、今回申請された使用の範囲内において推定されるビタミン E の一日当たりの最大摂取量 (約 160 mg  $\alpha$ -TE) 程度では、特段の副作用は報告されていない。さらに、本物質は我が国において医薬品分野で使用経験

があり、類似物質の $\alpha$ -トコフェロールや *dl*- $\alpha$ -トコフェロールは食品添加物として使用されているが、これまでにこれらの安全性に関して特段問題となる報告はない。

以上から、酢酸 $\alpha$ -トコフェロール (*d*体及び *dl*体に限る。)が保健機能食品に限って使用され、かつ、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる $\alpha$ -トコフェロールの量が150 mgを超えない場合、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。

【表1  $\alpha$ -トコフェロールのUL等設定状況】

	JECFA <sup>24)</sup> (1986)	USA		EU		日本
		CRN <sup>35)</sup> (2002)	IOM <sup>3)</sup> (2000)	SCF <sup>36)</sup> (2003)	UK EVM <sup>37)</sup> (2003)	MHLW <sup>27)</sup> (2005)
投与物質		<i>d</i> -コハク酸 $\alpha$ -トコフェロール	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	<i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	$\alpha$ -トコフェロール	<i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール
LOAEL	—	—	500(mg/kg体重/日)	—	—	—
NOAEL	—	1600(IU/日)	—	800(IU/日)	800 (IU/日)	800(mg/日)
ADI (mg/kg体重/日)	0.15~2.0	—	—	—	—	—
UL (mg/日)	—	1000	1000	300	540	800
UF (不確実係数)		1	36	2	1	1
根拠論文		Gillilan et al. (1977) <sup>28)</sup>	Wheldon et al (1983) <sup>19)</sup>	Meydani et al (1998) <sup>29)</sup>	Stephens et al. (1996) <sup>30)</sup> Meydani et al (1998) <sup>29)</sup>	Morinobu et al. (2002) <sup>26)</sup>

【表2 ビタミンEの食事摂取基準<sup>a</sup> (日本人の食事摂取基準 2005年版<sup>27)</sup>)】

(mg/日)

性別	男性				女性			
	推定平均 必要量 <sup>c</sup>	推奨量 <sup>d</sup>	目安量 <sup>e</sup>	上限量 <sup>f</sup>	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量
0~5 (月)	-	-	3	-	-	-	3	-
6~11 (月)	-	-	3	-	-	-	3	-
1~2 (歳)	-	-	5	150	-	-	4	150
3~5 (歳)	-	-	6	200	-	-	6	200
6~7 (歳)	-	-	7	300	-	-	6	300
8~9 (歳)	-	-	8	400	-	-	7	300
10~11 (歳)	-	-	10	500	-	-	7	500
12~14 (歳)	-	-	10	600	-	-	8	600
15~17 (歳)	-	-	10	700	-	-	9	600
18~29 (歳)	-	-	9	800	-	-	8	600
30~49 (歳)	-	-	8	800 <sup>b</sup>	-	-	8	700

50～69（歳）	-	-	9	800	-	-	8	700
70以上（歳）	-	-	7	700	-	-	7	600
妊婦（付加量）					-	-	+0	-
授乳婦（付加量）					-	-	+3	-

- <sup>a</sup>  $\alpha$ -トコフェロールについて算定した。 $\alpha$ -トコフェロール以外のビタミンEは含んでいない。
- <sup>b</sup> 前後の年齢階級の値を考慮して、値の平滑化を行った。
- <sup>c</sup> 推定平均必要量：特定の集団を対象として測定された必要量から、性・年齢階級別に日本人の必要量の平均値を推定した。当該性・年齢階級に属する人々の50%が必要量を満たすと推定される1日の摂取量。
- <sup>d</sup> 推奨量：ある性・年齢階級に属する人々のほとんど（97～98%）が1日の必要量を満たすと推定される1日の摂取量である。原則として「推定平均必要量+標準偏差の2倍」。
- <sup>e</sup> 目安量：推定平均必要量・推奨量を算定するのに十分な科学的根拠が得られない場合に、ある性・年齢層に属する人々が、良好な栄養状態を維持するのに十分な量。
- <sup>f</sup> 上限量：ある性・年齢階級に属するほとんどすべての人々が、過剰摂取による健康障害を起こすことのない栄養素摂取量の最大限の量。

【表3 ビタミンE許容上限摂取量】 (mg  $\alpha$ -TE)

	USA			EU	
	EPA or FDA	IOM	CRN	SCF	UK EVM
UL 乳幼児	-	-	-	-	-
UL 小児	-	200 mg <sup>a</sup> (1-3 yrs)	-	100 mg <sup>b</sup> (1-3 yrs)	-
	-	300 mg <sup>a</sup> (4-8 yrs)	-	120 mg <sup>b</sup> (4-6 yrs)	-
	-	600 mg <sup>a</sup> (9-13 yrs)	-	160 mg <sup>b</sup> (7-10 yrs)	-
UL 青少年	-	800 mg <sup>a</sup> (14-18 yrs)	-	260 mg <sup>b</sup> (15-17 yrs)	-
UL 妊婦	-	800 mg <sup>a</sup> (14-18 yrs)	-	260 mg <sup>b</sup> (15-17 yrs)	-
	-	1000 mg <sup>a</sup> (>19 yrs)	-	300 mg <sup>b</sup> (>17 yrs)	-
UL 授乳婦	-	800 mg <sup>a</sup> (14-18 yrs)	-	260 mg <sup>b</sup> (15-17 yrs)	-
	-	1000 mg <sup>a</sup> (>19 yrs)	-	300 mg <sup>b</sup> (>17 yrs)	-
UL 成人	-	1000 mg <sup>a</sup> (>19 yrs)	1000 mg <sup>b</sup>	300 mg <sup>b</sup> (>17 yrs)	540 mg <sup>a</sup>

- <sup>a</sup> UL of Vitamin E established by US IOM & UK EVM applies to any form of Vitamin E obtained from supplements, fortified foods, or a combination of the two
- <sup>b</sup> UL of Vitamin E established by EU SCF & US CRN applies to any form of Vitamin E obtained from diet and supplements.

CRN : Council for Responsible Nutrition, 2004

IOM : Institute of Medicine, 2000

SCF : Scientific Committee on Food, 2003

UK EVM : UK Expert Group on Vitamins and Minerals, 2003

— : UL not established

## 【引用文献】

- 1) 「日本人の食餌摂取基準（2005年版）」の策定に伴う「保健機能食品制度の創設に伴う取扱い及び改正等について」等の改正について（平成17年7月1日食安新発第0701002号厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長通知）
- 2) 一般薬 日本医薬品集. (財)日本医薬情報センター編. (2000-01): 380-390, 410-415.
- 3) 医療薬 日本医薬品集（第24版）. (財)日本医薬情報センター編. (2001)
- 4) 最新栄養学〔第7版〕—専門領域の最新情報—. (1997): 127-128, 131-132.
- 5) Dietary Reference Intakes. Institute of Medicine(IOM), USA. (2000): 186-283.
- 6) MacMahon MT, Neale G. The absorption of  $\alpha$ -tocopherol in control subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Clinical Science*. (1970) 38: 197-210.
- 7) 美濃 真、北川 真、玉井 浩、三木正之. 三種類のビタミンE製剤のヒトにおけるBioavailabilityの比較. 現代医療 (1988) 20 : 3353 - 3359.
- 8) Blomstrand R, Forsgren L. Labelled tocopherols in man. *Internationale Zeitschrift für Vitaminforschung Beiheft*. (1968) 38: 328-344.
- 9) Kiyose C, Muramatsu R, Kameyama Y, Ueda T, Igarashi O. Biodiscrimination of  $\alpha$ -tocopherol stereoisomers in humans after oral administration. *The American journal of clinical nutrition*. (1997) 65: 785-789.
- 10) Burton GW, Traber MG, Acuff RV, Walters DN, Kayden H, Hughes L, Ingold KU. Human plasma and tissue  $\alpha$ -tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *The American journal of clinical nutrition*. (1998) 67: 669-684.
- 11) Traber MG, Burton GW, Hughes L, Ingold KU, Hidaka H, Malloy M, Kane J, Hyams J, Kayden HJ. Discrimination between forms of vitamin E by humans with and without genetic abnormalities of lipoprotein metabolism. *Journal of Lipid Reserch*. (1992) 33: 1171-1182.
- 12) Traber MG, Elsner A, Brigelius-Flohe R. Synthetic as compared with natural vitamin E is preferentially excreted as  $\alpha$ -CEHC in human urine: studies using deuterated  $\alpha$ -tocopheryl acetates. *FEBS letters*. (1998) 437: 145-148.
- 13) Toxicity in Laboratory Animals and Tolerance in Human beings. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (1989) (非公表)
- 14) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food.

- Environmental Health Criteria 70. International Programme on Chemical Safety (IPCS) in cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organization, Geneva. (1987).
- 15) 13-week Comparative Oral Tolerability Test of tocopherol in Rats. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (1976) (非公表)
  - 16) 13-week Oral Toxicity (Gavage) Study in the Rat. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (2000) (非公表)
  - 17) Martin MM, Hurley LS. Effect of large amounts of vitamin E during pregnancy and lactation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. (1977) 30: 1629-1637.
  - 18) A Long Term Toxicity and Carcinogenicity Study in Rats. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (1982) (非公表)
  - 19) Wheldon GH, Bhatt A, Keller P, Hummler H. *dl*- $\alpha$ -Tocopheryl acetate(vitamin E): A long term toxicity and carcinogenicity study in rats. *International journal for vitamin and nutrition research*. (1983) 53: 287-296.
  - 20) Mutagenicity Evaluation of *dl*- $\alpha$ -Tocopherol Acetate in Salmonella typhimurium. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (1982) (非公表)
  - 21) Chromosome Aberration Test with Human Peripheral Blood Lymphocytes. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (1999) (非公表)
  - 22) Duthie SJ, Gardner PT, Morrice PC, Wood SG, Pirie L, Bestwick CC, Milne L, Duthie GG. DNA stability and lipid peroxidation in vitamin E-deficient rats *in vivo* and colon cells *in vitro* : modulation by the dietary anthocyanin, cyanidin-3-glycoside. *European journal of nutrition*. (2005) 44: 195-203.
  - 23) Cameron IL, Munoz J, Barnes CJ, Hardman WE. High dietary level of synthetic vitamin E on lipid peroxidation, membrane fatty acid composition and cytotoxicity in breast cancer xenograft and in mouse host tissue. *Cancer Cell International* (2003) 3.
  - 24) Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *dl*- $\alpha$ -TOCOPHEROL / *d*- $\alpha$ -TOCOPHEROL.  
第 30 回 JECFA 報告.  $\alpha$ -TOCOPHEROL. WHO Food Additives Series 21. (1986)
  - 25) 第六次改定 日本人の栄養所要量 食事摂取基準. 健康・栄養情報研究会編集. (1999): 88-91.
  - 26) Morinobu T, Ban R, Yoshikawa S, Murata T, Tamai H. The safety of high-dose vitamin E supplementation in healthy Japanese male adults. *Journal of nutritional science and vitaminology*. (2002) 48: 6-9.
  - 27) 日本人の食事摂取基準. 厚生労働省策定. (2005) 第一出版
  - 28) Gillilan RE, Mondell B, Warbasse JR. Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris. *American Heart Journal*. (1977) 93: 444-449.
  - 29) Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Pedrosa M, Diamond R, Schaefer EJ. Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in

- healthy older adults. *The American journal of clinical nutrition*. (1998) 68: 311-318.
- 30) Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. (1996) 347: 781-786.
- 31) Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. (2005) 294: 56-65.
- 32) Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine*. (2005) 142: 37-46.
- 33) Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, Jialal I, Johnston CS, Kelly FJ, Kraemer K, Packer L, Parthasarathy S, Sies H and Traber MG. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *American Journal of Clinical Nutrition*. (2005) 81: 736-745.
- 34) Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. ACETIC ACID.  
第 17 回 JECFA 報告. Acetic acid and its potassium and sodium salts. WHO Food Additives Series 5. (1973)
- 35) The Established Safety of Supplements of Vitamins E and C: The Scientific Evidence. Council for Responsible Nutrition (CRN), USA. (2002)
- 36) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin E. Scientific Committee on Food (SCF), EC. (2003)
- 37) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. (2003): 145-153.
- 38) 平成 15 年国民健康・栄養調査結果の概要について. 厚生労働省 (2005)  
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0421-1.html>

酢酸  $\alpha$ -トコフェロール (*d*体及び *dl*体) 安全性試験結果

毒性	動物種	試験種類	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献 No
急性毒性	マウス	単回	経口		酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	/	LD <sub>50</sub> : 4,000 mg/kg 体重/日以上	13
	ラット						LD <sub>50</sub> : 4,000 mg/kg 体重/日以上	
	ウサギ						LD <sub>50</sub> : 2,000 mg/kg 体重/日以上	
反復投与毒性	ラット	13 週間	混餌		酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	35 (対照群)、875、1,750、3,500、35,000 mg/kg 飼料/日 (1.75 (対照群)、43.75、87.5、175、1,750 mg/kg 体重/日 <sup>※2</sup> )	1,750 mg/kg 体重/日投与群 : 血清 ALT 活性の上昇 用量相関的に血中、肝臓中 $\alpha$ -トコフェロール濃度上昇	13
	ラット	13 週間	混餌	雌雄各 10 匹	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール、 酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	各 2,000 mg/kg 体重/日	血清 ALT 活性の上昇 肝臓に弱い脂肪変性	15
	ラット	13 週間	混餌	雌雄各 10 匹	酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール (被験物質及び対照物質)	0、180、600、2,000 mg/kg 体重/日	(被験物質) 雌 2,000 mg/kg 体重/日投与群 : 脂質の低下 雄 2,000 mg/kg 体重/日投与群 : 肝臓重量の増加 (参照物質) 雄 2,000 mg/kg 体重/日投与群 : G-GT の上昇 (全投与群) アルブミン/グロブリン比の低下	16
生殖発生毒性	ラット	繁殖試験 (交配前 8 週間)	混餌	雌雄	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	35、875、1750、3,500、35,000 mg/kg 飼料/日 (1.75 (対照群)、43.75、87.5、175、1,750 mg/kg 体重/日 <sup>※2</sup> )	1,750 mg/kg 体重/日投与群 : 生存産児数減少 受胎能、離乳までの児生存率は両群に差はなし	13

毒性	動物種	試験種類	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
生殖発生毒性	ラット	催奇形性試験(妊娠中または妊娠及び授乳期間中)	混餌	雌 8 ~ 12 匹	酢酸 dl- $\alpha$ -トコフェロール	3回/週 0、22.5、45、90、450、900、2,252 mg/kg 体重/日	(妊娠中投与) 授乳中の母動物:450及び900 mg/kg 体重/日投与群で体重増加 母動物:90及び900 mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加、45 mg/kg 体重/日投与群以上で肝比重量増加 授乳中の児:90及び900 mg/kg 体重/日投与群で生存率低下 妊娠末期ラット:2,252 mg/kg 体重/日投与群で血漿中及び肝臓中の dl- $\alpha$ -トコフェロール上昇 母胎の児:900 mg/kg 体重/日投与群で3母体の児に小趾欠失 (妊娠及び授乳期間中投与) 母動物:900 mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加 (妊娠中または妊娠及び授乳期間中投与) 母動物:2,252 mg/kg 体重/日投与群で血漿中総脂質上昇 児動物:2,252 mg/kg 体重/日投与群で血漿中及び肝臓中 dl- $\alpha$ -トコフェロール上昇 児動物:2,252 mg/kg 体重/日投与群で感染によると考えられる眼瞼閉鎖等の眼異常 全ての検体投与群の児:鱗状皮膚	17
発がん性	ラット	104週間	混餌	雌雄 各50匹	酢酸 dl- $\alpha$ -トコフェロール	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	発がん性は認められない	18 19
遺伝毒性	in vitro	復帰突然変異試験 (+/-S9mix) 染色体異常試験 (+/-S9mix)	TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	酢酸 dl- $\alpha$ -トコフェロール	5、11.5、50、115 $\mu$ g/プレート	陰性	20	
			ヒトリンパ球	酢酸 dl- $\alpha$ -トコフェロール	75~1,800 $\mu$ g/mL	陰性	21	
ヒトにおける知見	ヒト				ビタミンE		(総論) 慢性のワルファリン(経口抗凝固剤)服薬患者に800 mg/日を投与した場合に、出血時間の延長を認めたとする報告もあるが、追加試験をしてみても血小板凝集能や粘着能には影響はみられなかった。また、健康成人への600 mg $\alpha$ -TE 投与では凝固能に影響がみられず、800 mgでは血小板凝集能や粘着能に影響はみられなかった。	25

毒性	動物種	試験種類	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
ヒトにおける知見	健康男性	28日間経口摂取		投与群 ; 14名 対照群 ; 8名	<i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	1,200 IU/日 (800 mg/日)	1,200 IU/日(800 mg/日)の摂取でも、非摂取群に比べて血小板凝集能やその他の臨床的指標に有意な差はみられなかった。	26 27
	安定狭心症患者	6ヶ月間		48名	コハク酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	1,600 IU/日	副作用は認められなかった。	28
	老人 (65歳以上)	4ヶ月間		88名	<i>all-rac</i> - $\alpha$ -トコフェロール	0、60、200、800 IU/日 (0、55、182、727 mg/日)	ビタミン E 投与による影響や副作用はみられなかった。	29
	冠動脈硬化症患者	510日間(中央値)		2,002名	$\alpha$ -トコフェロール	0、400、800 IU/日	ビタミン E 摂取による悪影響は報告されていない。	30
	健康女性	隔日 (1992~2004年)		総数 39,876名	$\alpha$ -トコフェロール	600 IU (402 mg $\alpha$ -TE)	循環器疾患及びがんの罹患率並びに総死亡率への影響は無かったが、鼻出血の頻度がわずかに上昇した。	31
	ヒト	無作為化比較臨床試験 19件(1993~2004年)		総数 135,967名	ビタミン E	16.5~2,000 IU (平均 400 IU)	メタ分析では、高用量 ( $\geq 400$ IU/日) を投与した 11 件の試験について統合して分析すると、総死亡率がわずかではあるが有意に上昇。ただし、総死亡率との関連について用量・反応関係を見た場合、400 IU/日を超えると直ちにリスクが有意に上昇するものではない。	32
	ヒト				ビタミン E		(総論) 1,600 IU/日(1,073 mg $\alpha$ -TE/日)以下のビタミン E 摂取は安全である。	33

(参考)

毒性	試験種類	投与方法	動物種 動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
遺伝毒性	<i>in vivo</i> コメント アッセイ	混餌	ラット 雄	酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	100 mg/kg 飼料 (5 mg/kg 体重/日 <sup>※2</sup> )	陰性	22
	小核試験	混餌	マウス	<i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	200 mg/kg 体重/日	陰性	23

※2 JECFA “Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food”<sup>14)</sup>に基づく事務局換算。

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット	0.4	20	50

**酢酸 $\alpha$ -トコフェロールの食品健康影響評価に関する  
審議結果についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成18年7月13日～平成18年8月11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 2通
4. 御意見・情報の概要及びそれに対する添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>「4 名称等」の項 存在状態等のうち「<i>d</i>体及び光学異性体である <i>l</i>体の等量混合物（ラセミ体）」との記述は化学的に不適切である。</p> <p>(理由)</p> <p>一般に「<i>dl</i>体」と称される酢酸<math>\alpha</math>-トコフェロール（合成の<math>\alpha</math>-トコフェロールを酢酸エステルとしたもの）は3つの不斉炭素に基づく8種類の立体異性体の混合物（<i>all-rac</i>）である。</p> <p>一方、天然に存在する<math>\alpha</math>-トコフェロールは8種類の立体異性体のうちのひとつ、RRR配置のものであり <i>d</i>体と通称されるが、<i>l</i>体が他のどの異性体を指すかは定義されていない。</p>	<p>酢酸 <i>dl</i>-<math>\alpha</math>-トコフェロールの名称を使用したのは、食品健康影響評価を依頼された厚生労働省からの資料に基づくものです。しかしながら、御指摘のとおり、酢酸 <i>dl</i>-<math>\alpha</math>-トコフェロールには、理論上、8種類の立体異性体が存在します。したがって、科学的に正確を期すため、次のように修正します。</p> <p>なお、頂いた御意見はリスク管理にも関係するため、担当のリスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> <p>(修正内容)</p> <p>1) 「存在状態等」の項目を削除する。代わりに、(注)を新設する。 『(注) 本評価書における「酢酸 <i>dl</i>-<math>\alpha</math>-トコフェロール」とは、化学合成により製造される種々の立体異性体の混合物（<i>all-racemic</i>-<math>\alpha</math>-トコフェロールの酢酸エステル）をいう。』</p> <p>2) その他、適切な表現とするため、原著論文に基づき修正する。</p>