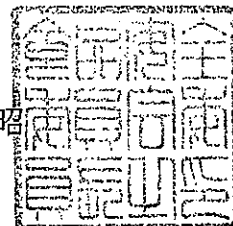


府食第745号
平成18年9月21日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年12月19日付け厚生労働省発食安第1219013号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められた酢酸 α -トコフェロール(*d*体及び*dl*体に限る。)に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

酢酸 α -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 α -トコフェロールの量が150mg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。

添加物評価書

酢酸 α -トコフェロール

(*d*体及び *dl*体に限る。)

2006年9月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	1
○ 食品安全委員会委員名簿	1
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
○ 酢酸 α -トコフェロール (<i>d</i> 体及び <i>dl</i> 体に限る。)を添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果	2
1. はじめに	2
2. 背景等	2
3. 添加物指定の概要	2
4. 名称等	2
5. 類似物質の規制について	3
6. 諸外国での使用状況及び医療分野における使用実績	3
7. 安全性に関する検討	3
(1) 体内動態	3
1) 吸収	4
2) 分布	4
3) 代謝、排泄	5
(2) 毒性	5
1) 急性毒性	5
2) 反復投与毒性	5
3) 生殖発生毒性	6
4) 2年間反復投与毒性／発がん性	7
5) 遺伝毒性	7
6) 抗原性	7
7) ヒトにおける知見	8
8. 国際機関等における評価	9
(1) JECFA における評価	9
(2) 諸外国における評価	9
9. ビタミンEの許容上限摂取量 (UL) について	9
10. 一日摂取量の推計等	10
11. 評価結果	10
・ 表1 α -トコフェロールのUL等設定状況	11
・ 表2 ビタミンEの食事摂取基準 (日本人の食事摂取基準2005年版)	11
・ 表3 ビタミンE許容上限摂取量	12
・ 引用文献	13
・ 酢酸 α -トコフェロール (<i>d</i> 体及び <i>dl</i> 体)安全性試験結果	16

〈審議の経緯〉

平成17年12月19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、関係書類の接受
平成17年12月22日	第125回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年2月8日	第29回添加物専門調査会
平成18年4月13日	第31回添加物専門調査会
平成18年6月28日	第33回添加物専門調査会
平成18年7月13日	第152回食品安全委員会(報告)
平成18年7月13日から8月11日	国民からの意見聴取
平成18年9月13日	第36回添加物専門調査会
平成18年9月19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
平成18年9月21日	第160回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員〉

平成18年6月30日まで

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

平成18年7月1日から

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	見上	彪
	小泉	直子
	長尾	拓
	野村	一正
	畑江	敬子
	本間	清一

〈食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〉

座長	福島	昭治
座長代理	山添	康
	石塚	真由美
	井上	和秀
	今井田	克己
	江馬	眞
	大野	泰雄
	久保田	紀久枝
	中島	恵美
	西川	秋佳
	林	眞
	三森	国敏
	吉池	信男

酢酸 α -トコフェロール (d 体及び dl 体に限る。)を添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果

1 はじめに

酢酸 α -トコフェロールは、 α -トコフェロールの6位の水酸基がアセチル化された物質であり、酢酸 dl - α -トコフェロール (dl 体)*と酢酸 d - α -トコフェロール (d 体)がある。安定で抗酸化作用は有しないが、生体内では加水分解により、抗酸化作用を有する α -トコフェロールとなることから、食品中への栄養強化、すなわち安定なビタミンE源としての利用が期待される。

米国においては、酢酸 α -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。欧州連合 (EU) においても食品成分扱いとして使用が許可されている。

(※) 本評価書における「酢酸 dl - α -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 (*all-racemic*- α -トコフェロールの酢酸エステル)をいう。

2 背景等

酢酸 α -トコフェロール (d 体及び dl 体に限る。)の食品添加物としての指定等について、事業者から厚生労働省に指定要請がなされたことから、厚生労働省が指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対し、酢酸 α -トコフェロール (d 体及び dl 体に限る。)に係る食品健康影響評価が依頼されたものである (平成17年12月19日、関係書類を接受)。

3 添加物指定の概要

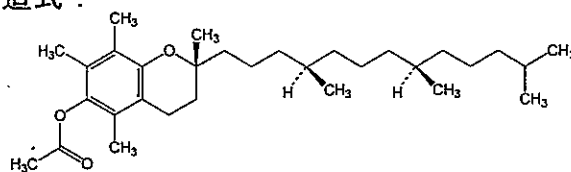
今般、酢酸 α -トコフェロール (d 体及び dl 体に限る。)について、栄養強化を目的として、保健機能食品を対象に、当該食品の1日当たりの摂取目安量に含まれる α -トコフェロールの量が150 mgを超えないとする旨の使用基準等を定めた上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

4 名称等

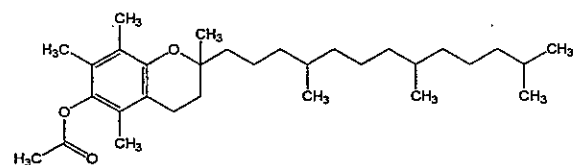
名称：酢酸 α -トコフェロール (d 体及び dl 体に限る。)

英名： d - and dl - α -Tocopherol Acetate

構造式：



酢酸 d - α -トコフェロール



酢酸 dl - α -トコフェロール

化学式：C₃₁H₅₂O₃

分子量：472.74

性状：無色～黄色澄明な粘性のある液で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

溶解性：水（20℃）<0.8 mg/L、植物油、エタノール、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテルに良く溶解する。

生物活性（ α -TE^{*1}/mg）：酢酸 *dl*- α -トコフェロール 0.67

酢酸 *d*- α -トコフェロール 0.91

5 類似物質の規制について

現在、我が国で食品添加物として使用が認められているビタミンEには、既存添加物として *d*- α -トコフェロール、*d*- γ -トコフェロール、*d*- δ -トコフェロール及びトコトリエノールがあり、いずれも使用基準は定められていないが、主に酸化防止あるいは栄養強化の目的で使用されている。また、指定添加物として *dl*- α -トコフェロールが認められており、「酸化防止の目的以外に使用してはならない。ただし、 β -カロテン、ビタミンA、ビタミンA 脂肪酸エステルおよび流動パラフィンの製剤中に含まれる場合は、この限りでない。」との使用基準が定められている。

また、栄養機能食品の規格基準として、一日当たりの摂取目安量に含まれるビタミンEの量が、上限値150 mg及び下限値2.4 mgを満たすこととされている¹⁾。

6 諸外国での使用状況及び医療分野における使用実績

酢酸 α -トコフェロールは、米国を始め多くの国々で、カプセルや錠剤などの栄養補助食品の素材として使用されているが、栄養強化の目的で主にジュース類、ダイエット果汁飲料、スポーツ飲料などの各種飲料や、パン、ヨーグルト、キャンディーなどの一般食品にも使用されている。米国やEU諸国では、酢酸 α -トコフェロールは、食品成分扱いとされている。

また、医療分野においては、EP（European Pharmacopoeia：欧州薬局方）及びUSP（US Pharmacopoeia：米国薬局方）に記載されており、医薬品として使用されている。我が国では、*dl*体は日本薬局方に、*d*体は日本薬局方外医薬品規格に記載されており、一般用医薬品及び医療用医薬品として使用されている^{2), 3)}。

7 安全性に関する検討

(1) 体内動態

*1 単位について

ビタミンEの生物活性は、古くは国際単位（IU）、新しくは α -トコフェロール当量（ α -TE）として示される。酢酸 *dl*- α -トコフェロール1 mgの示す活性を1.00 IU、*d*- α -トコフェロール1 mgの示す活性を1 α -TEとしており、1 IU=0.74 mg酢酸 *d*- α -トコフェロール=0.67 α -TEである。

酢酸 α -トコフェロールは、ヒトに経口投与した場合、膵エステラーゼや小腸粘膜エステラーゼによって酢酸と α -トコフェロールに加水分解された後、吸収される。吸収された α -トコフェロールは、小腸細胞の内側でアポリポタンパク質とともにカイロミクロンに組み込まれる。さらに、肝臓に移行するが大量には蓄積されず、脂肪組織に貯蔵される。肝臓からは、 α -トコフェロール輸送タンパク質(α -TTP)とともに血中に放出される。放射性 α -トコフェロールを用いた実験では、24時間以内に放射能の約1/3が尿中に排泄される。また一部は腸管から糞便と共に排泄される。過剰に摂取された場合には、速やかに最終代謝産物である2,5,7,8-tetramethyl-2-(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman (α -CEHC)にまで代謝され、胆汁、糞便若しくは尿中に排泄される^{4), 5), 6)}。

酢酸 α -トコフェロールの*d*体と*dl*体の違いについて、相対的な生物学的利用性については*d*体の方が高い。さらに、酢酸*d*- α -トコフェロールと*d*- α -トコフェロールとの比較では*d*- α -トコフェロールの方が生物学的利用性が高い⁷⁾。

以下、酢酸 α -トコフェロールを用いて行われた体内動態に関する主な研究論文について記述する。

1) 吸収

胸管カニューレを挿入した患者に放射性物質で標識した酢酸*dl*- α -トコフェロール(*dl*- α -tocopheryl-3,4-¹⁴C₂ acetate)を経口投与したところ、リンパ液中の放射能回収率は投与後6、16時間でそれぞれ投与量の25、28.5%であり、*dl*- α -トコフェロールとして回収された。回収された放射能の77%はカイロミクロンで認められた。これらの結果は、ヒトにおいて、酢酸*dl*- α -トコフェロールは、加水分解された後、*dl*- α -トコフェロールとなって吸収されることを示している⁸⁾。

健康成人女性7名に、28日を1期間として3期間、①*d*- α -トコフェロール100 mg/日、②酢酸*dl*- α -トコフェロール100 mg/日、③酢酸*dl*- α -トコフェロール300 mg/日を反復経口投与した結果、*d*-又は*dl*- α -トコフェロールの血清中濃度から、*d*- α -トコフェロール100 mg/日投与と酢酸*dl*- α -トコフェロール300 mg/日投与による生物学的利用性には差がないことがわかった⁹⁾。

重水素標識した酢酸 α -トコフェロールの混合物(酢酸*d*- α -トコフェロールと酢酸*dl*- α -トコフェロールの等モル量)を用い、ヒトの血漿中における*d*- α -トコフェロールと*dl*- α -トコフェロールの濃度を比較したBurtonらの研究では、天然ビタミンEは合成ビタミンEの約2倍の生物学的利用性を有することが示された¹⁰⁾。

2) 分布

3種類の異なる形態のビタミンE(*d*₆-RRR- α -tocopheryl acetate、*d*₃-SRR- α -tocopheryl acetate、*d*₂-RRR- γ -tocopherol)を用いたTraberらの実験から、吸収及び肝臓のカイロミクロンへの分泌には形態による区別はないが、酢酸*d*- α -トコフ

エロールのみが、選択的に VLDL (超低密度リポタンパク質) に取り込まれることがわかっている¹¹⁾。

3) 代謝、排泄

α -CEHC はフィチル基が切断されたビタミン E の尿中排泄物である。天然ビタミン E と合成ビタミン E とで α -CEHC への代謝に違いがあるかどうかを検証するため、酢酸 *d*- α -トコフェロール及び酢酸 *dl*- α -トコフェロールを用いて実験した結果、血漿中には *d*- α -トコフェロールが、尿中には *dl*- α -トコフェロール由来の α -CEHC が多かったことから、合成ビタミン E は天然ビタミン E に比べ優先的に α -CEHC に代謝され、排泄されることがわかった¹²⁾。

(2) 毒性

1) 急性毒性

マウス、ラット及びウサギに酢酸 *dl*- α -トコフェロールを経口投与した場合の LD₅₀ は、マウス及びラットで 4,000 mg/kg 体重以上、ウサギでは 2,000 mg/kg 体重以上であった¹³⁾。

2) 反復投与毒性

SD ラットに酢酸 *dl*- α -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^{*2)}) を 13 週間混餌投与した。その結果、試験期間中死亡例はなく、血液生化学的検査において、1,750 mg/kg 体重/日投与群に血清 ALT 活性の上昇が認められた。また、血中及び肝臓中 α -トコフェロール濃度が用量相関的に上昇したが、その他に投与に起因する異常は認められなかった¹³⁾。

ラット (各群雌雄各 10 匹) に酢酸 *dl*- α -トコフェロール (2,000 mg/kg 体重/日) 及び酢酸 *d*- α -トコフェロール (2,000 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与した。その結果、試験期間中死亡例はなく、血液生化学的検査において、各投与群の雌雄で対照群に比べわずかに血清 ALT 活性の上昇傾向が認められた。また、病理組織学的検査において、対照群を含む全群で肝臓に弱い脂肪変性が認められたが、投与群でやや顕著であった。その他に投与に起因する異常は認められなかった¹⁵⁾。

Wistar ラット (各群雌雄各 10 匹) に酢酸 *d*- α -トコフェロール (被験物質 : 0、180、600、2,000 mg/kg 体重/日) 又は別の酢酸 *d*- α -トコフェロール (参照物質 : 180、2,000 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与した。その結果、試験期間中死亡例はなく、血液学的検査において、2,000 mg/kg 体重/日投与群 (被験物質及び参

^{*2)} JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定¹⁴⁾

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

照物質)の雄にプロトロンビン時間の延長、被験物質及び参照物質の全投与群の雄に活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。これらの変化は、ビタミンEとビタミンK₁の吸収が競合することにより生じるビタミンK₁吸収阻害に関連するものと考えられ、ビタミンK₁の補充が雄で十分でなかったことが原因と考えられた。血液生化学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群(被験物質)の雌に脂質の低下、2,000 mg/kg 体重/日投与群(参照物質)の雄にG-GTの上昇、被験物質及び参照物質の全投与群にアルブミン/グロブリン比の低下ないし低下傾向が認められたが、用量相関性は明らかではなかった。血漿中 α -トコフェロール濃度は、幾分参照物質投与群の方が高かったが、回復試験後、対照群との間に差は認められなかった。また、2,000 mg/kg 体重/日投与群(参照物質)の雄に肝臓重量の増加が認められたが、病理組織学的検査及び回復試験で異常は認められなかった。その他に投与に起因する異常は認められなかった¹⁶⁾。

3) 生殖発生毒性

①繁殖試験

雌雄SDラットに酢酸 dl - α -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^{*2})を交配前8週間混餌投与した結果、1,750 mg/kg 体重/日投与群では、生存産児数の減少が認められた。受胎能及び離乳までの児生存率について対照群との間に差は認められなかった¹³⁾。

②催奇形性試験

SDラット(各群雌8~12匹)の妊娠中、または妊娠及び授乳中に、酢酸 dl - α -トコフェロール(0、22.5、45、90、450、900、2,252 mg/kg 体重/日)を3回/週の頻度で経口投与した。妊娠中に与えたところ、450及び900 mg/kg 体重/日投与群で授乳中の母動物の体重増加がみられ、90及び900 mg/kg 体重/日投与群で母動物の肝重量が増加し、45 mg/kg 体重/日投与群以上で母動物の肝比重量が増加した。また、90及び900 mg/kg 体重/日投与群では授乳中の児生存率の低下がみられた。2,252 mg/kg 体重/日投与群の妊娠末期ラットで血漿中及び肝臓中の dl - α -トコフェロールの上昇がみられた。900 mg/kg 体重/日投与群の3母体の児に小趾欠失がみられたが、妊娠末期の胎児にこれらの所見はなかった。妊娠及び授乳中を通じて投与したところ、900 mg/kg 体重/日投与群で母動物の肝重量の増加がみられた。妊娠中または妊娠及び授乳中に投与した母動物の血漿中総脂質が2,252 mg/kg 体重/日投与群で上昇した。2,252 mg/kg 体重/日投与群の児動物で血漿中及び肝臓中 dl - α -トコフェロールの上昇がみられた。2,252 mg/kg 体重/日投与群の児に感染によると考えられる眼瞼閉鎖等の眼異常がみられた。全ての酢酸 dl - α -トコフェロール投与群の児に生後1週または毛生まで鱗状皮膚がみられたが、程度及び頻度の用量依存性は明確ではなかった。催奇形性は認められなかった¹⁷⁾。

4) 2年間反復投与毒性／発がん性

Charles River CD ラット（各群雌雄各 50 匹）に酢酸 *dl*- α -トコフェロール（0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日）を 104 週間混餌投与した。その結果、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で 15 週目に、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で 16 週目に、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で 18 週目に消化管や尿路系からの出血及び外傷による出血傾向がみられたが、ビタミン K₁ を与えることにより抑えられた。2,000 mg/kg 体重/日投与群において、対照群に比べアルカリフォスファターゼ活性の上昇が認められたが、用量相関性はみられなかった。雄において用量相関性のある ALT の上昇が 4 週目～26 週目に認められたが、それ以降は用量相関性は認められなかった。全投与群において、肝小葉の中心に泡沫マクロファージの集簇がみられたが、用量相関性は認められなかった。腫瘍の発生に関し、対照群と投与群との間に差は認められなかった^{18), 19)}。以上のことから、酢酸 *dl*- α -トコフェロールには発がん性はないものと考えられる。

5) 遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) を用いた酢酸 *dl*- α -トコフェロール（5、11.5、50、115 μ g/plate）の復帰突然変異試験²⁰⁾及びヒトリンパ球を用いた酢酸 *dl*- α -トコフェロール（75～1,800 μ g/mL）の染色体異常試験²¹⁾が行われ、いずれも S9mix の有無に関わらず陰性であった。

また、酢酸 α -トコフェロールは生体に吸収された後速やかに酢酸と α -トコフェロールに分解される。従って、 α -トコフェロールに範囲を広げて文献検索を行ったが、酢酸 α -トコフェロール又は α -トコフェロールの遺伝毒性に関する調査を主目的とした *in vivo* データは見つからなかった。しかし、酸化ストレスの影響を調べるための雄ラットを用いた 12 週間混餌投与によるコメットアッセイ（酢酸 *d*- α -トコフェロール 100 mg/kg 飼料；酢酸 *d*- α -トコフェロール 5 mg/kg 体重/日[※]）²²⁾及びドキシソルピシンに対する影響をみるためのマウスを用いた 6 週間混餌投与による *in vivo* 小核試験における対照群として *dl*- α -トコフェロール 200 mg/kg 体重/日のみの投与群が設けられており、それらはいずれも陰性であった²³⁾。これらは、複数用量での試験ではないことから、毒性評価データとしては不十分ではあるが、通常ヒトが摂取する可能性がある量（栄養機能食品の上限量 150 mg/日：3 mg/kg 体重/日）と比べ非常に高い用量で試験されているものを含むことから、参考データとすることができると判断した。

以上のデータを総合的に判断すると、*in vitro* 試験系において遺伝子突然変異および染色体異常誘発性が示されなかったこと、および *in vivo* 試験系においても遺伝毒性を示唆するデータが得られていないことから、酢酸 α -トコフェロールは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

6) 抗原性

酢酸 α -トコフェロールの抗原性に関する試験報告はない。また、酢酸 α -トコフェロールは、我が国では医薬品原料として、諸外国では医薬品原料及び食品成分として、広くヒトの経口での使用経験があるが、アレルギーに関する報告は見当たらない。

なお、第30回JECFAの報告によれば、 α -トコフェロールによるアレルギーの発症は、極めてまれであろうと考察されている²⁴⁾。

7) ヒトにおける知見

慢性のワルファリン（経口抗凝固剤）服薬患者に800 mg/日のビタミンE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、健康成人に600 mg α -TEのビタミンE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⁾。

これまで α -トコフェロールを低出生体重児に補充投与した場合、出血傾向の上昇が一部示されているが、健康な男性（投与群14名、対照群8名）においては1200 IU/日（800 mg/日）の*d*- α -トコフェロールを28日間摂取しても、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との報告がある^{26), 27)}。

安定狭心症患者（48名）にコハク酸*d*- α -トコフェロール（1,600 IU/日）を6ヶ月間投与した結果、運動能力の増大、左室機能の改善はみられず、胸痛頻度も減少しなかった。一方、ビタミンE治療による副作用は認められなかった²⁸⁾。

65歳以上の老人（88名）に*all-rac*- α -トコフェロール（0、60、200、800 IU/日；0、55、182、727 mg/日）を4ヶ月間投与し、健康状態、クレアチニン濃度、出血時間等を観察した。その結果、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（2002名）に α -トコフェロール（0、400、800 IU/日）を510日間（中央値）投与したところ、心筋梗塞発症のリスクの低下が見られたが、ビタミンE摂取による悪影響は報告されていない³⁰⁾。

45歳以上の健康な女性39,876人を対象に1992~2004年にわたって α -トコフェロール（600 IU；402 mg α -TE）を1日おきに摂取させた結果、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⁾。

系統的に収集された19件の無作為化比較臨床試験（刊行年1993~2004年、総対象者数135,967人、ビタミンE投与量16.5~2,000 IU（平均400 IU））に関してメタ分析では、高用量（ ≥ 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していたとの報告がある³²⁾。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。また、この報告の後に刊行さ