

ヒトでの安全性に関する追加資料 I

【酢酸 α -トコフェロールでの検索】

<検索方法>

酢酸 α -トコフェロールのヒトにおける安全性に関する最近の知見の検索について、現在日本では、第十四改正日本薬局方解説書（添付資料集 No. 15）及び日本薬局方外医薬品規格 2002（添付資料集 No. 15-1）において「tocopherol acetate」と記載されており、食品安全委員会で作成された添加物評価書（案）でも「tocopherol acetate」と記載されています。しかし、現在国際的には「tocopheryl acetate」という記載が多く、学術論文にも広く使用されているようです。そこで今回は「tocopherol acetate」と「tocopheryl acetate」の両方で検索を行いました。

<検索結果>

PubMedで最近（2003～2005年）の知見を検索した結果、「tocopheryl acetate」の場合は25件（追加資料 I-1）、「tocopherol acetate」の場合は24件（追加資料 I-2）ヒットし、内21件は同じ文献でした（黄色のマーカー）。これらの21文献のうち、9件は皮膚への影響についての研究であり、塗布による紫外線防御効果や経口摂取後の皮脂中濃度を測定したものでした。皮膚への影響に関する研究以外では、歯周病への影響や放射線治療への影響、またはビタミンE欠乏と運動失調の関連性について調査したもの、さらに喫煙者における代謝についての文献がヒットしました。

上記21件以外にヒットした文献は、「tocopheryl acetate」では、前立腺癌患者に関するレビュー、放射線治療に対する影響（2件）、超高分子量ポリエチレンのガンマ線照射による劣化に対する影響を調査したものでした（ピンクのマーカー）。

一方、「tocopherol acetate」の場合は、殺虫剤中成分（ピレスロイド）への影響や、数名の肺炎患者における進行抑制、過色素沈着症に関する研究でした（水色のマーカー）。

以上のように、「酢酸 α -トコフェロール」における、近年のヒトへの安全性に関する文献検索のため、PubMedで「tocopheryl acetate」および「tocopherol acetate」で検索したところ全28件がヒットしましたが、塗布による皮膚への影響や放射線照射との関連性など特殊な状況下での報告が多く、今回の評価に関連するヒトでの安全性に関する知見についてはヒットしませんでした。

ヒトでの安全性に関する追加資料 II

【 α -トコフェロールでの検索】

「ヒトでの安全性に関する追加資料 I」での検索結果を踏まえて、最近のヒトにおける安全性に関する知見については、最終的に以下のとおり検索を行いました。尚、提出した要請資料 p. 36, 37 に、ヒトにおけるビタミン摂取による安全性データをまとめてあり、これらは 2002 年までの知見であります。よって今回の検索年度は 2003 年から 2005 年としました。

<検索方法>

1. Review Article (John N Hathcock ら, 2005)

まず、ビタミン E の高用量サプリメントが摂取されているアメリカで、最近出されたヒトでの安全性 (safety) に関する比較的大規模な報告がないかを、Nutrition 関係のジャーナルである “The American Journal of Clinical Nutrition” で、「tocopherol」と「safety」のキーワードを用いて検索しました (追加資料 II-1)。その結果、2005 年に出された多数の研究者が携わり、これまでの多くの研究を網羅している Review Article がヒットしましたので、この文献を抽出しました (添付①)。

また、本論文中に引用されている文献の中から、2003 年以降のヒトでの知見である②、③、④、⑤、⑥をさらに抽出しました。

2. ①で引用されている文献以外のメタアナリシス報告

さらに、ヒトでの大規模で、比較的高用量の試験を抽出すべく、①で引用されているメタアナリシス以外のメタアナリシス文献を PubMed で検索しました (追加資料 II-2)。その結果 3 件ヒットしましたが、1 件 (Buijssse B ら, 2005) は血漿中濃度と死亡率との関連性を調査した報告で、 α -トコフェロールを投与した介入試験ではなく、もう 1 件 (Vivekananthan DP ら, 2003) は前項の④の文献であったため、ここでは心血管系疾患に対する論文を収集し、メタアナリシスした文献を抽出しました (添付⑦)。

3. 卒中・心血管系疾患との関連性を調査した文献

ビタミン E に関しては、その抗酸化作用 (antioxidant) により、心血管系疾患の他に卒中 (stroke) による死亡のリスクを低減する可能性があり、ヒトでの試験が実施されているため、さらに「antioxidant」と「stroke」をキーワードとして PubMed で検索し (追加資料 II-3)、Ullegaddi らの文献 (添付⑧) を抽出しました。またこの検索で、上記 1、2 のメタアナリシスに引用されていない心血管系疾患関連の文献もヒットしましたので、この文献を抽出しました (添付⑨)。追跡資料 II-3 中の No. 8 (Tornwall ME ら, 2004) の文献は ATBC 研究のフォローアップで、 α -トコフェロール投与中止後の脳卒中発症状況を追跡調査したものであり、 α -トコフェロール投与による影響について調査したものではないため抽出しませんでした。その他の文献についても血漿中濃度と卒中との関連性や B 群ビタミンを投与した研究など、 α -トコフェロール投与によるヒトへの安全性に関連した文献ではなかったため抽出しませんでした。尚、No. 6, Lonn E ら (2005) の文献はすでに食品安全委員会作成の評価書 (案) 資料 1-3 (2 月 8 日配布) 中の III ヒトにおける知見 No. 38 ですすでに取り上げられています。

4. 血小板との関連性を調査した文献

また、ビタミン E は血小板 (platelet) 凝集にも関連すると言われているため、最近の知見を PubMed で検索しました (追加資料 II-4) (添付⑩)。

<検索結果>

上述のように検索した結果、最近のヒトにおける安全性に関する知見（2003～2005）は、次のとおりです。

1. Review Article (John N Hathcock ら, 2005)

①John N Hathcock ,Angelo Azzi et al. ***Review Article / Vitamins E and C are Safe across a Broad Range of Intakes . Am J Clin Nutr. 81: 736-45.(2005)***

Food and Nutrition Board (FNB)および Institute of Medicine(IOM)は、ビタミンEの許容上限摂取量を成人で1,000mgとしている。ビタミンE摂取に関し多数の臨床試験が実施されているが、常に報告される有害な作用といったものはない。高用量のビタミンE摂取で出血などの有害な作用が報告されているが確証はない。ヒトでの知見を基に、1600IU(1073 mg トコフェロール当量)までは安全であるとの結論を得た。一方、最近出されたMillerらのメタアナリシス (**Meta-analysis : High-dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality *Annals of Internal Medicine* 142 (1) 37-46, 2004**) では、心臓病、重度腎不全、アルツハイマー症などの患者に、400IU/日以上ビタミンEを投与したところ6%死亡率が高まったとの報告がある。(この文献は食品安全委員会作成の評価書(案)資料1-3(2月8日配布)中のIII ヒトにおける知見 No. 37 にすでに取り上げられています。)

しかし、この Review Article に引用されている以下(②、③、④)の3件のメタアナリシスによれば、800IU/日までの用量を摂取した患者において死亡率が高まったとの報告はない。

-②R.S.Eidelman et al. **Randomized trials of Vitamin E in the Treatment and Prevention of Cardiovascular Disease**

Arch Intern Med (2004)164,1552-1556

7件のヒトでの試験(d- α -トコフェロール400, 400~800mg, dl- α -トコフェロール30, 50, 300, 600mgを数年に渡って摂取)において、のべ106,625名の心臓病患者において有害な作用は報告されていない。

-③P.G.Shekelle et al. **Effect of Supplemental vitamin E for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease**

J Gen Intern Med (2004)19 380-389

13件のヒトでの試験(ビタミンE 30mg~600mg)で心臓病患者において有害な作用は報告されていない。

-④D.P.Vivekananthan et al. **Use of Antioxidant Vitamins for the Prevention of Cardiovascular disease: Meta-analysis of Randomized Trials**

Lancet (2003)361 2017-23

7件のヒトでの試験(ビタミンE 50-800IU 摂取期間1.4年から12年)で心臓病患者において有害な作用は報告されていない。

またこの Review Article に引用されている試験によれば以下 (⑤、⑥) のような知見がある。

-⑤ : R.M.Salonen et al. **Six-Year Effect of Combined Vitamin C and E Supplementation on Atherosclerotic Progression / The Antioxidant supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study** *Circulation* (2003) 107:947-953

520名の男女に、d- α -トコフェロール 272IU(182mg)/日の投与量で実施した6年間の ASAP study において、有害な作用は認められずアテローム性動脈硬化症の進行を抑えた。

-⑥ Sarah L Booth, Ines Golly, et al. **Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status.** *Am J Clin Nutr.* (2004) 80: 143-148.

d- α -トコフェロール 1,000IU/日 (335.5mg カプセル×2カプセル=671mg) あるいはプラセボを投与し、 α -トコフェロール摂取がビタミンK状態に及ぼす影響を調査した。PIVKA-II (不活性型凝固因子) は、d- α -トコフェロール摂取により増加した。PIVKA-IIの増加はビタミンK状態の不足を示唆している。ビタミンK以外の、血漿中フィロキノン濃度およびucOC (非カルボキシル化オステオカルシン) には影響はなかった。本研究では、高用量のビタミンE摂取により、抗凝血薬を服用していない成人においてPIVKA-IIの増加が観察され、ビタミンEはビタミンKと拮抗する可能性があるとして示唆された。

2. ①で引用されている文献以外のメタアナリシス報告

⑦ K Kraemer, W Koch, P.P Hoppe. **Is All-Rac-alpha-Tocopherol Different from RRR-alpha-tocopherol Regarding Cardiovascular Efficacy? A Meta-Analysis of Clinical Trials.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2004) 1031: 435-438.

これまでに報告された RRR- α -トコフェロール (d- α -トコフェロール) もしくは All-Rac- α -トコフェロール (dl- α -トコフェロール) を用いて心血管系疾患に対する影響を調査した論文を収集し、14の研究を用いてメタアナリシスを行った。その結果、d体とdl体による差はみられなかった。本解析の結果から、ビタミンE (d体、dl体) の摂取は50~800mg/日までは安全であるという見解が裏付けられた。

3. 卒中・心血管系疾患との関連性を調査した文献

⑧ R Ulegaddi, HJ Powers, et al. **Antioxidant Supplementation Enhances Antioxidant Capacity and Mitigates Oxidative Damage following Acute Ischemic Stroke.** *Europ Clin Nutr.* (2005) 59: 1367-1373.

急性虚血性卒中発症後12時間以内の患者48名を対象に、dl- α -トコフェロール 800IU (727mg) およびビタミンC 500mg 摂取群24名と、非摂取群24名に無作為割付し、14日間摂取させた。血漿中 α -トコフェロールおよびビタミンC濃度は、コントロール群と比較して有意に増加した。抗酸化ビタミンの摂取により、抗酸化能の増加と脂質酸化の低減、抗炎症効果がみられた。

⑩Min Lee, Nancy R.Cook et al. **Vitamin E in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer / The Women's Health Study : Randomized controlled Trial**

JAMA(2005) 29456-65

健康な 39,876 名の女性に、一日おきに 600IU (402mg) の d- α -トコフェロールを約 10 年に渡って摂取させた試験において、ガンや心臓疾患の予防効果は明確ではなく死亡率に影響はみとめられなかった。胃腸管出血、血尿、青あざや鼻血などの有害な作用の有無を検討したところ、鼻血にわずかではあるが、しかし有意差が認められた以外、プラセボ群と差は認められなかった。

4. 血小板との関連性を調査した文献

⑩Toyoaki Murohara, Hisao Ikeda, et al. **Inhibition of Platelet Adherence to Mononuclear Cells by alpha-Tocopherol. Role of P-Selectin Circulation (2004)**
110: 141-148.

α -トコフェロールがヒト血小板の P-セレクトリン出現と血小板-白血球相互作用を抑制するか否かを ex vivo 試験にて調査した結果、 α -トコフェロール (50~500 μ g/mL) はトロンビン誘発またはホルボール 12-ミリステート 13-アセテート (PMA) 誘発性の血小板での P-セレクトリン出現を抑制した。また、PMA100nmol/L またはトロンビン刺激による血小板-単核細胞の相互作用、血小板凝集、血小板プロテインキナーゼ C 活性を抑制した。

α -トコフェロールによるヒト血小板における P-セレクトリン出現が認められたが、この作用機構はおそらく、血小板プロテインキナーゼ C 活性の抑制に関連していると考察される。本結果は、 α -トコフェロール摂取が血栓形成やアテローム発生を抑制する作用機構や最終的には冠動脈疾患のリスク低減の解明に寄与するであろう。