資料４

酢酸α-トコフェロール（*d*体及び *dl* 体に限る。）及び 2-メチルブタノールの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料

１　酢酸α-トコフェロール（*d*体及び *dl* 体に限る。）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

２　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

…… 2

３　2-メチルブタノ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

…… 23

４　2-メチルブタノール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

…… 24

酢酸α-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	「４ 名称等」の項　存在状態等のうち「*d*体及び光学異性体である *l* 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。 （理由） 一般に「*dl*体」と称される酢酸α-トコフェロール（合成のα-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（*all-rac*）である。 一方、天然に存在するα-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 *d* 体と通称されるが、 *l* 体が他のどの異性体を指すかは定義されていない。	酢酸 *dl*-α-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 *dl*-α-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。 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。 （修正内容） 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 *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) 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。

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。

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（*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	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（*d* 体及び *dl* 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　　真
	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

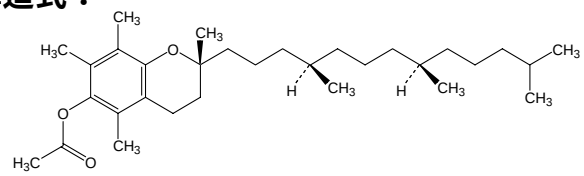
今般、酢酸α-トコフェロール（*d* 体及び *dl* 体に限る。）について、栄養強化を目的として、保健機能食品を対象に、当該食品の 1 日当たりの摂取目安量に含まれるα-トコフェロールの量が 150 mg を超えないとする旨の使用基準等を定めた上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

４　名称等

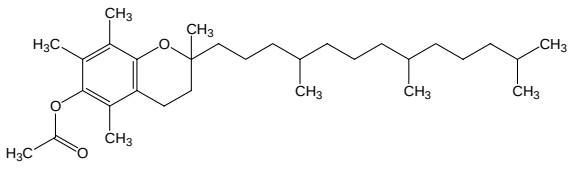
名　称：酢酸α-トコフェロール（*d* 体及び *dl* 体に限る。）

英　名：*d*- and *dl*-alpha-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：$C_{31}H_{52}O_3$
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 Pharmacopeia：**米国薬局方）に収載されており、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収載されており、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-$^{14}C_2$ 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

ェロールのみが、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 LD_{50} 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 K_1 の吸収が競合することにより生じるビタミン K_1 吸収阻害に関連するものと考えられ、ビタミン K_1 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 K_1 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 μg/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 μg/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[※2]）[22)]及びドキソルビ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 mgα-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 mgα-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、400IU/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

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 α-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[33]。

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 α-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[34]、第 49 回会議（1997 年）においても支持されている。また、α-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[24]。

（２）諸外国における評価

米国及び EU 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。酢酸 α-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（α-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[26]に基づき *d*-α-トコフェロールの NOAEL を 800 mg/日、不確実係数（UF）を 1 として、UL を 800 mg/日としている[27]。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[28]に基づきコハク酸 *d*-α-トコフェロールの NOAEL を 1,600 IU/日とし、UF を 1 として、UL を 1,000 mg/日（1,600 IU/日）としている[35]。

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[19]から、酢酸 *dl*-α-トコフェロールの最小毒性量（LOAEL）を 500 mg/kg 体重/日、UF を 36 として、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[5]。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[29]に基づき *dl*-α-トコフェロールの NOAEL を 800 IU/日（540 mg/日）、UF を 2 として、UL を 300 mg/日（270 mg を丸めて）としている[36]。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[29), 30)]に基づき *dl*-α-トコフェロールの NOAEL を 800 IU/日（540 mg/日）、UF を 1 として、UL を 540 mg/日としている[37)]。

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」[38)]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 α-TE（男性 10.0 mg α-TE、女性 10.8 mg α-TE）である。そのうち、通常の食品からの摂取が 8.2 mg α-TE（男性 8.6 mg α-TE、女性 7.9 mg α-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 α-TE（男性 1.4 mg α-TE、女性 2.9 mg α-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 α-TE、8.3 mg α-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 α-TE、8.3 mg α-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 α-TE、総摂取量の約 90%）。

したがって、酢酸 α-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 α-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 α-TE となる。

１１　評価結果

酢酸 α-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 α-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 α-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、α-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 α-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（α-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 α-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α-トコフェロールや *dl*-α-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 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　α-トコフェロールの UL 等設定状況】

	JECFA[24] (1986)	USA		EU		日本
		CRN[35] (2002)	IOM[5] (2000)	SCF[36] (2003)	UK EVM[37] (2003)	MHLW[27] (2005)
投与物質		*d*-コハク酸α-トコフェロール	酢酸*dl*-α-トコフェロール	*dl*-α-トコフェロール	α-トコフェロール	*d*-α-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)[28]	Wheldon et al (1983)[19]	Meydani et al (1998)[29]	Stephens et al. (1996)[30] Meydani et al (1998)[29]	Morinobu et al. (2002)[26]

【表 2　ビタミン E の食事摂取基準[a]（日本人の食事摂取基準 2005 年版[27]）】

（mg/日）

性　別	男　性				女　性			
年　齢	推定平均必要量[c]	推奨量[d]	目安量[e]	上限量[f]	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[b]	-	-	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	-

[a] α-トコフェロールについて算定した。α-トコフェロール以外のビタミン E は含んでいない。

[b] 前後の年齢階級の値を考慮して、値の平滑化を行った。

[c] 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。

[d] 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」。

[e] 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。

[f] 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 α-TE）

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

[a] 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

[b] 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 α-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 α-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 α-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *The American journal of clinical nutrition.* (1998) 67: 669-684.

11) Taraber 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 α-CEHC in human urine: studies using deuterated α-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. *d,l*-α-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*-**α**-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 α-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 *dl*-α-トコフェロール		LD_{50}：4,000 mg/kg 体重/日以上	13
	ラット						LD_{50}：4,000 mg/kg 体重/日以上	
	ウサギ						LD_{50}：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 *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）	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 α-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 *dl*-α-トコフェロール、酢酸 *d*-α-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 *d*-α-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 *dl*-α-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※2）	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*-α-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-α*－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-α*－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*-α-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)	TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538		酢酸 *dl*-α-トコフェロール	5、11.5、50、115 μg/プレート	陰性	20
		染色体異常試験(+/-S9mix)	ヒトリンパ球		酢酸 *dl*-α-トコフェロール	75～1,800 μg/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 α-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	*d*-α-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 *d*-α-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	*all-rac*-α-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	α-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	α-トコフェロール	600 IU（402 mg α-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（≧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 α-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	*in vivo*	コメットアッセイ	混餌	ラット 雄	酢酸 *d*-α-トコフェロール	100 mg/kg 飼料 （5 mg/kg 体重/日※2）	陰性	22
		小核試験	混餌	マウス	*dl*-α-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 ” [14]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

2-メチルブタノ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８月２４日～平成１８年９月２２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．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	評価対象の物質が明確に定義づけられていないので明確にしていただきたい。審議結果の記述からは、評価対象としている物質が合成品のみなのか、天然物由来のものも対象としているのか、不明であるので、表示内容から、対象範囲が明らかになるようにご配慮いただきたい。	「2-メチルブタノール」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。 今回の評価対象物質は、「３．名称」に記載している CAS 番号から明確になっております。また、当該評価において、合成か天然かという区別は最終的な食品健康影響評価に影響しないと考えております。したがって、特段の修正は必要ないと考えます。 なお、食品添加物の成分規格を含めた規格基準の検討及び食品添加物の規制については、リスク管理機関が行うことになっていますので、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。
2	光学異性体の表示に当たっては、従来から食品衛生法施行規則で用いられているDL、*dl*等の表記を用い､(＋/－)等の表記を用いないようにしていただきたい。	上記の回答のとおり、特段の修正は必要ないと考えております。
3	食品健康影響評価に関する審議結果の記述では化学物質が明確に定義づけられていないおそれがあるので、専門家の意見を聞いていただき、英名を再点検していただきたい。すなわち、2-methylbutanolというと、2-methyl-1-butanolの他に2-methyl-2-butanolなども含まれる。	御指摘のとおり、2-methylbutanol では複数のものを示すことから、「３．名称等」の英名の欄に「2-methyl-1-butanol」を追記いたします。

府食第８０８号
平成１８年１０月１２日

厚生労働大臣
　柳澤　伯夫　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１２１９０１１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２－メチルブタノール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

２－メチルブタノールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

府食第８０８号
平成１８年１０月１２日

厚生労働大臣
　柳澤　伯夫　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１２１９０１１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２－メチルブタノール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

２－メチルブタノールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

２－メチルブタノール

２００６年１０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
○ 2-メチルブタノール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．名称等	2
４．安全性	2
(1) 遺伝毒性	2
(2) 反復投与毒性	3
(3) 発がん性	3
(4) その他	3
５．摂取量の推定	3
６．安全マージンの算出	3
７．構造クラスに基づく評価	4
８．JECFA における評価	4
９．「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」に基づく評価	4
１０．評価結果	4
・ 引用文献	4
・ 香料構造クラス分類	6

〈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7月14日	第34回添加物専門調査会
平成18年8月11日	第35回添加物専門調査会
平成18年8月24日	第156回食品安全委員会（報告）
平成18年8月24日から9月22日	国民からの意見聴取
平成18年10月10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10月12日	第163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　　真
	三森　国敏
	吉池　信男

2-メチルブタノール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

2-メチルブタノールはフルーツ様又はワイン様の香気を有し果実等の食品に天然に含まれている成分である[1)]。欧米では焼き菓子、清涼飲料、キャンディー、インスタントコーヒー等、様々な加工食品において香りを再現するために添加されている[2)]。

２．背景等

厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①FAO/WHO 食品添加物合同専門家会議（JECFA）で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び欧州連合（EU）諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般香料の成分として、2-メチルブタノールについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に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）。

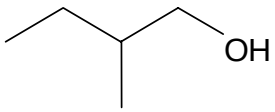
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」[3)]に基づき資料の整理が行われている。

３．名称等

名称：2-メチルブタノール

英名：2-Methylbutanol, 2-Methylbutyl alcohol, 2-Methyl-1-butanol

構造式：



化学式：$C_5H_{12}O$

分子量：88.15

CAS 番号：137-32-6

４．安全性

(1) 遺伝毒性

細菌（*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び大腸菌 WP2 *uvrA*）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5,000 μg/plate）において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった[4)]。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験（最高濃度 0.882 mg/mL、＋/－S9mix の 6 時間及び－S9mix の 24 時間処理）の結果は陰性であった[5)]。

9 週齢 BDF_1 系マウスの雄を用いた *in vivo* 小核試験（最高用量 2,000 mg/kg 体重/日×2、注射用水、強制経口投与）の結果は陰性であった[6)]。

ヒト肺がん上皮細胞（A549 細胞）、チャイニーズ・ハムスター培養細胞（V79 細胞）、及びヒト末梢血細胞を用いた DNA 損傷試験（コメットアッセイ）、また、V79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験及び HPRT 遺伝子突然変異試験において、S9mix の有無にかかわらず陰性であったとの報告がある [7]。

以上より、本物質は生体にとって遺伝毒性はないものと考えられる。

(2) 反復投与毒性

SD ラット（各群雌雄各 10 匹）への強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験（0、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）において、一般状態の変化では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の全例で流涎が投与期間中継続的に認められ、臨床検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄でヘモグロビン量の増加と LDH の低下、300 mg/kg 体重/日投与群以上の雌で AST の上昇が認められたが、ALT を始めとする他の逸脱酵素、病理組織学的に変化はみられなかった。また、眼科学的検査では 300 mg/kg 体重/日投与群の雌に 1 例、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌の 2 例において眼底の光反射亢進、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で心臓の相対重量の増加がそれぞれ認められた [8]。以上から、300 mg/kg 体重/日以上の投与群での眼底の光反射亢進を毒性影響と評価し、本試験における無毒性量（NOAEL）を 100 mg/kg 体重/日とする。

(3) 発がん性

発がん性を示唆するような知見は見当たらず、国際機関（International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)）でも、発がん性の評価はされていない。

(4) その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

５．摂取量の推定

本物質の年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法による 1995 年の使用量調査に基づく欧州における一人一日当りの推定摂取量は 331 μg[9]となる。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がある [10]ことから､我が国での本物質の推定摂取量は、欧州と同程度の 331 μg と想定される。なお本物質はもともと食品中の成分として存在するが、その摂取量についての報告はない。

６．安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の NOAEL 100 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（331 μg/ヒト/日）を日本人平均体重（50 kg）で割ることで算出される体重あたりの推定摂取量（0.00662 mg/kg 体重/日）とを比較し、安全マージン 15,100 が得られる。

７．構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラスⅠに分類される [3]。生体内では、生体成分と同一経路で代謝され、それ

らは主として二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排出される[11]。

８．JECFA **における評価**

JECFA **では、**2003 **年に飽和および不飽和脂肪族非環式分岐鎖状一級アルコール類、アルデヒド類、酸類および関連エステル類のグループとして評価され、同じくクラスⅠに分類されている。推定摂取量（**35 μg/**ヒト/日）は、クラス** I **の摂取許容値（**1,800 μg /**ヒト/日）を下回ることから、香料としての安全性の懸念はないとしている**[11]。

９．「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」[3]**に基づく評価**

本物質は、生体内において遺伝毒性はないと考えられる。また、クラスⅠに分類され、安全マージン（15,100**）は** 90 **日反復投与試験の適切な安全マージンとされる** 1,000 **を大幅に上回り、かつ想定される摂取量（**331 μg/**ヒト/日）はクラスⅠの摂取許容値（**1,800 μg/**ヒト/日）を超えていない。**

１０．評価結果

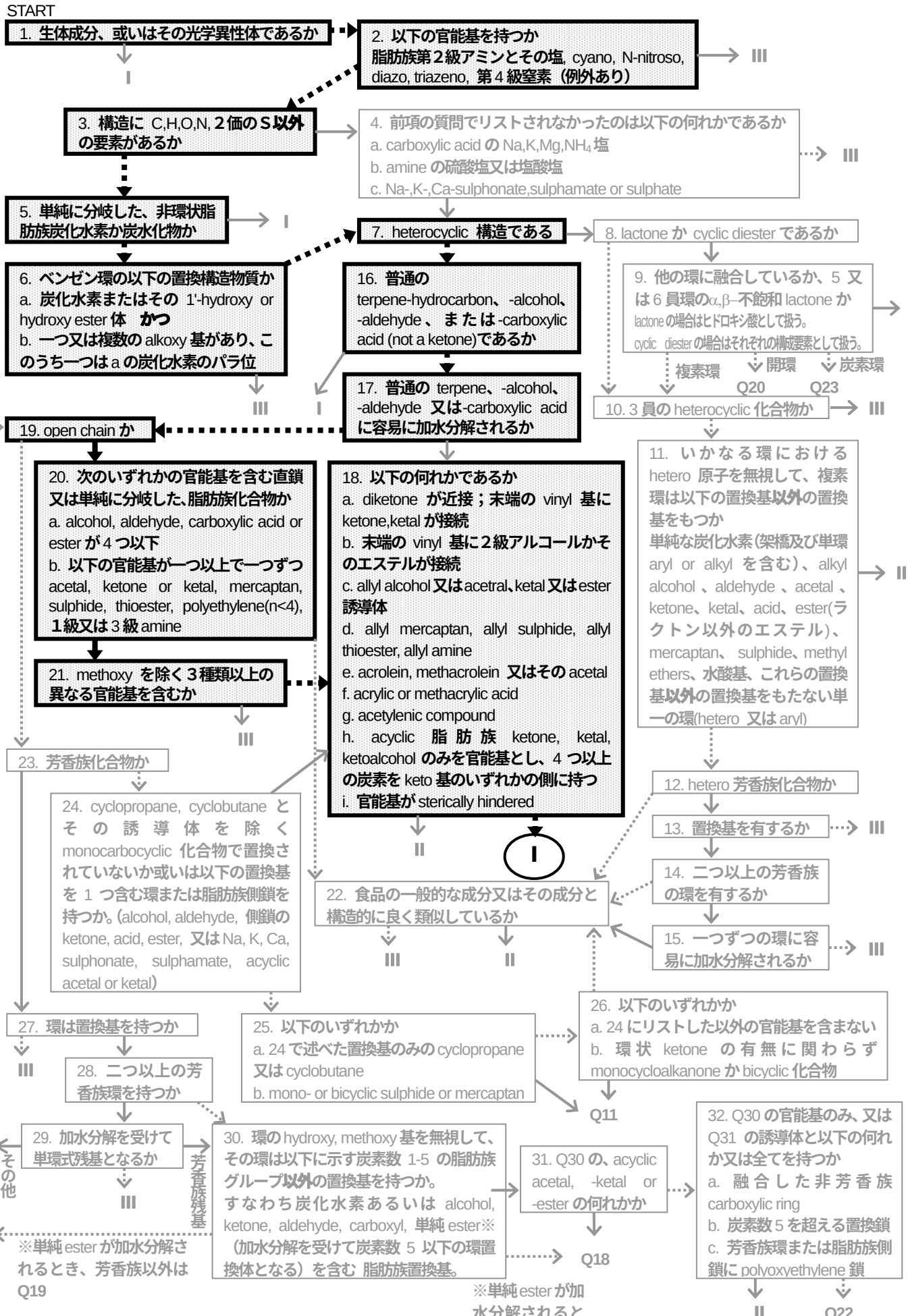
2-**メチルブタノールを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。**

【引用文献】

1) TNO Nutrition and Food Research Institute. Qualitative and quantitative data seventh edition. *Volatile Compounds in Food*. (1996).
2) Smith RL, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Munro IC, Newberne PM, Portoghese PS, Waddell WJ, Wagner BM, Adams TB, McGowen MM. GRAS Flavoring Substances 20. *Food Technology.* (2001) 55 : 1,7,14.
3) **香料安全性評価法検討会**. **国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について（最終報告・再訂正版）**. **平成** 15 **年** 11 **月** 4 **日**
4) **財団法人食品農医薬品安全性評価センター**. 2-**メチルブタノールの細菌を用いる復帰突然変異試験**. **（厚生労働省委託試験）**(2004).
5) **財団法人食品農医薬品安全性評価センター**. 2-**メチルブタノールのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験**. **（厚生労働省委託試験）**(2004).
6) **財団法人食品農医薬品安全性評価センター**. 2-**メチルブタノールのマウスを用いる小核試験**. **（厚生労働省委託試験）**(2004).
7) Kreja L., Seidel H.-J. Evaluation of the genotoxic potential of some microbial volatile organic compounds (MVOC) with the comet assay, the micronucleus assay and the HPRT gene mutation assay. *Mutation Research.* (2002) 513: 143-150.
8) **財団法人食品農医薬品安全性評価センター**. 2-**メチルブタノールのラットにおける** 90 **日間反復経口投与毒性試験**. (2004).
9) RIFM-FEMA Database. Material Information on 2-Methylbutanol.（2005 **年入手）（非公表）**
10) **日本香料工業会**. **食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究（日本にお**

ける食品香料化合物の使用量実態調査）．平成 14 **年度厚生労働科学研究報告書**.

11) Sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additive (JECFA). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Aliphatic branched-chain saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acids, and related esters. WHO Food Additives Series 52. (2004).

香料構造クラス分類（2-メチルブタノール）

YES：⟶ ， NO：⋯⋯→