

（案）

動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質※  
評価書

トコフェロール

2016年5月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、  
人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が  
定める物質

目 次

	頁
1	
2	
3	○ 審議の経緯 .....3
4	○ 食品安全委員会委員名簿 .....3
5	○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....3
6	○ 要 約 .....5
7	
8	I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 .....6
9	1. 用途 .....6
10	2. 有効成分の一般名 .....6
11	3. 化学名 .....6
12	4. 分子式 .....6
13	5. 分子量 .....6
14	6. 構造式 .....7
15	7. 使用目的及び使用状況 .....7
16	
17	II. 安全性に係る知見の概要 .....9
18	1. 吸収・分布・代謝・排泄 .....9
19	(1) 体内動態試験（ラット） .....9
20	(2) 体内動態試験（ウサギ） .....10
21	(3) 体内動態試験（牛） .....10
22	(4) 体内動態試験（豚） .....13
23	(5) 体内動態試験（ヒト） .....18
24	2. 残留試験 .....23
25	(1) 残留試験（乳汁） .....23
26	(2) 残留試験（豚） .....24
27	(3) 残留試験（鶏及び鶏卵） .....25
28	(4) 残留試験（魚） .....26
29	3. 毒性に関する知見 .....27
30	(1) 遺伝毒性試験 .....27
31	(2) 急性毒性試験 .....29
32	(3) 亜急性毒性試験 .....29
33	(4) 慢性毒性及び発がん性試験 .....36
34	(5) 生殖発生毒性試験 .....38
35	(6) トコフェロールの血液凝固に関する試験 .....41
36	(7) ヒトにおける知見 .....42
37	
38	III. 国際機関等における評価について .....45
39	(1) JECFA における評価 .....45
40	(2) EU における評価 .....45

1	(3) その他の機関	46
2	(4) 日本における評価	46
3		
4	IV. 食品健康影響評価	52
5		
6	▪ 別紙 1：代謝物略称	54
7	▪ 別紙 2：検査値等略称	55
8	▪ 参照	56
9		
10		

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 対象外物質告示（参照 1）

2010 年 2 月 15 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について  
要請（厚生労働省発食安 0215 第 57 号）、関係資料の接受

2010 年 2 月 18 日 第 320 回食品安全委員会（要請事項説明）

2016 年 5 月 27 日 第 113 回肥料・飼料等専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2011 年 1 月 6 日まで)

小泉 直子（委員長）

見上 彪（委員長代理\*）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

\* : 2009 年 7 月 9 日から

(2012 年 6 月 30 日まで)

小泉 直子（委員長）

熊谷 進（委員長代理\*）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

\* : 2011 年 1 月 13 日から

(2015 年 6 月 30 日まで)

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森 国敏（委員長代理）

石井 克枝

上安平 淑子

村田 容常

5

(2015 年 7 月 1 日から)

佐藤 洋（委員長）

山添 康（委員長代理）

熊谷 進

吉田 緑

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

6

7

8 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2016 年 4 月 1 日から)

今井 俊夫（座長）

山中 典子（座長代理）

荒川 宜親 管井 基行

石原 加奈子 高橋 和彦

今田 千秋 戸塚 恭一

植田 富貴子 中山 裕之

桑形 麻樹子 宮島 敦子

第 113 回肥料・飼料等専門調査会（公開）資料

小林 健一 宮本 亨  
佐々木 一昭 山田 雅巳  
下位 香代子 吉田 敏則

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

〈第 113 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

ビタミンである「トコフェロール」について、日本薬局方解説書、食品添加物公定書解説書、EFSA 評価書、JECFA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、体内動態・代謝（~~ラット、ウサギ~~、牛、豚、鶏、~~ウサギ~~、ヒト）、残留（牛、豚、鶏、魚）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット及びウサギ）、亜急性毒性（ラット）、慢性毒性・発がん性（ラット）、生殖発生毒性（マウス及びラット）、その他の試験等の試験成績である。

[以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

2 1. 用途

3 動物用医薬品（ビタミン剤）

4 飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

5

6 2. 有効成分の一般名

7 和名：トコフェロール

8 英名：Tocopherol

9

10 3. 化学名

11  $\alpha$ -トコフェロール ( $\alpha$ -Tocopherol)

12 CAS (*d* 体 : No. 59-02-9、*dl* 体 : No. 10191-41-0)

13 英名 (*d* 体) : (2*R*)-3,4-Dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-  
14 trimethyltridecyl]-2*H*1-benzopyran-6-ol

15

16  $\beta$ -トコフェロール ( $\beta$ -Tocopherol)

17 CAS (*d* 体 : No. 16698-35-4、*dl* 体 : No. 148-03-8)

18 英名 (*d* 体) : (2*R*)-3,4-Dihydro-2,5,8-trimethyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-  
19 trimethyltridecyl]-2*H*1-benzopyran-6-ol

20

21  $\gamma$ -トコフェロール ( $\gamma$ -Tocopherol)

22 CAS (*d* 体 : No. 54-28-4、*dl* 体 : No. 7616-22-0)

23 英名 (*d* 体) : (2*R*)-3,4-Dihydro-2,7,8-trimethyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-  
24 trimethyltridecyl]-2*H*1-benzopyran-6-ol

25

26  $\delta$ -トコフェロール ( $\delta$ -Tocopherol)

27 CAS (No. 119-13-1)

28 英名 : (2*R*)-3,4-Dihydro-2,8-dimethyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-trimethyltridecyl]-  
29 2*H*1-benzopyran-6-ol

30

(参照 1) [Merck Index]

31

32 4. 分子式

33  $\alpha$ -トコフェロール :  $C_{29}H_{50}O_2$

34  $\beta$ -トコフェロール :  $C_{28}H_{48}O_2$

35  $\gamma$ -トコフェロール :  $C_{28}H_{48}O_2$

36  $\delta$ -トコフェロール :  $C_{27}H_{46}O_2$

(参照 1) [Merck Index]

37

38 5. 分子量

39  $\alpha$ -トコフェロール : 430.72

40  $\beta$ -トコフェロール : 416.69

1  $\gamma$ -トコフェロール：416.69

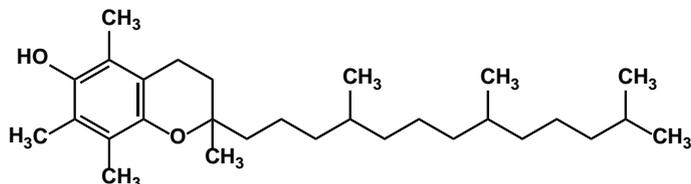
2  $\delta$ -トコフェロール：402.66

(参照 1) [Merck Index]

3

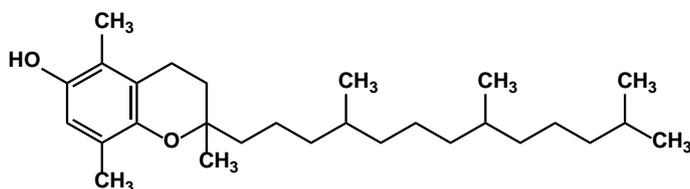
## 4 6. 構造式

5  $\alpha$ -トコフェロール



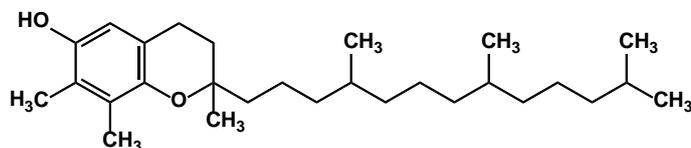
6

7  $\beta$ -トコフェロール



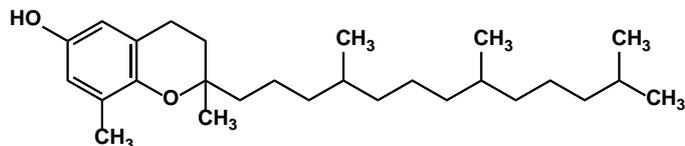
8

9  $\gamma$ -トコフェロール



10

11  $\delta$ -トコフェロール



12

(参照 2) [ビタミン総合事典]

13

## 14 7. 使用目的及び使用状況

15 トコフェロールは、脂溶性ビタミンであるビタミン E の一種である。ビタミン E は、  
16 1922 年にラットの不妊症を改善する因子として発見され、1924 年にビタミン E と名付  
17 けられた。ビタミン E は抗酸化作用を有し、不飽和脂肪酸からの過酸化脂質の生成を抑  
18 制する。ビタミン E は、植物由来の食品である果物及び野菜（特に植物油）中に多く存  
19 在する。(参照 2、3、4、5) [ビタミン総合事典 p106] [局方解説書 p.C-3027] [EFSA 2015-ANS]

1 p3] [EFSA 2015-NDA p2]

2 ビタミン E には 4 種のトコフェロールと 4 種のトコトリエノールの同族体が知られ  
3 ており、クロマン環のメチル基の数と位置により、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -及び $\delta$ -体に区別されている。

4 (参照 2、4) [ビタミン総合事典 p83] [EFSA 2015-ANS p11] トコフェロールの生物活性は、  
5  $\alpha$ 体を 100 とした場合、 $\beta$ 体は 10~50、 $\gamma$ 体は 10、 $\delta$ 体は 1 とされている。(参照 3、6)  
6 [局方解説書 p.C-3025] [添加物解説書 p.D1191]。  $\alpha$ -トコフェロールは、ビタミン E 同族体のう  
7 ち、最も生物活性（抗不妊作用、 $\alpha$ -トコフェロール輸送タンパク質( $\alpha$ -TTP)に対する親和  
8 性) や抗酸化活性が強く (参照 2) [ビタミン総合事典 p84]、また、血液及び組織中に存在  
9 するビタミン E 同族体の大部分を占めている。(参照 7) [食事摂取基準 p176]

10 日本では、動物用医薬品として、牛、豚、鶏、魚類等を対象に ビタミン E の補給、欠  
11 乏による疾病の予防と治療等を目的として、飼料添加又は飲水添加による経口投与剤及  
12 び注射剤が使用されている。(参照 11) [動薬検データベース] ヒト用医薬品としては、ビタ  
13 ミン E 欠乏症の予防及び治療、末梢循環障害 (間歇性跛行症、動脈硬化症、静脈血栓症、  
14 血栓性静脈炎、糖尿病性網膜症、凍瘡、四肢冷感症) の防止又は痘瘡等を目的として、  
15 経口投与剤、注射剤及び外用薬として使用されている。(参照 3、10) [局方解説書 p.C-3027]  
16 [PMDA] また、飼料添加物としても、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的とし  
17 て使用されている。(参照 12) [飼料添加物省令] さらに、食品添加物として、既存添加物リ  
18 ストに収載、又は、指定添加物として指定されて使用されている。(参照 8、9) [既存添加  
19 物名簿] [食品衛生法施行規則] 荒川・宮本専門委員修文

20 海外においても、ヒト用医薬品、動物用医薬品、飼料添加物又は食品添加物として使  
21 用されている。(参照 13、14、49) [EFSA 2010 p.7] [EFSA 2008 p14] [FDA]

22 トコフェロールは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴  
23 い、食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を  
24 損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質 (以下「対  
25 象外物質」という。) として、暫定的に定められている。(参照 15) 今回、トコフェロー  
26 ルを対象外物質として定めることについて、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康  
27 影響評価が要請された。

28

**【荒川専門委員コメント】**

文中で d や dl、 $\alpha$ などのフォントが不揃いの部分が多いです。

**【事務局より】**

フォントを見直し、統一しました。

29

30

## 1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書は、JECFA 又は EFSA 評価書等を基に、トコフェロールの毒性に関する主  
3 な知見を整理した。

4 検査値等略称を別紙に示した。

5

### 6 1. 吸収・分布・代謝・排泄

7 ヒトが食事から摂取するビタミン E の大部分は $\alpha$ -トコフェロール及び $\gamma$ -トコフェロー  
8 ルである。ビタミン E は脂溶性であるため、小腸で他の食事性脂質とともに胆汁酸ミセ  
9 ルを形成する。酢酸エステルなどのエステル型ビタミン E は、腠液や小腸粘膜エステラ  
10 ーゼによって加水分解されて遊離型となり、吸収されると考えられる。ビタミン E の小  
11 腸からの吸収率は 20~70%程度と、報告によって大きく異なるが、同族体間の違いや、  
12 酢酸エステルやリン酸エステル等のエステル型トコフェロールと遊離型トコフェロール  
13 の違いで吸収率に大差はないとされている。一方で、ビタミン E 摂取量や同時に摂取す  
14 る脂質量などの摂取条件により、吸収率は大きく影響を受ける。

15 ビタミン E は小腸で受動拡散により取り込まれ、その大部分は他の脂質とともにキロ  
16 ミクロンに取り込まれてリンパに放出され、血液循環に入る。

17 血液中のキロミクロンは、血液循環の間に末梢組織のリポタンパク質リパーゼにより  
18 キロミクロンレムナントとなり、肝臓に取り込まれる。

19 肝臓中のビタミン E は、 $\alpha$ -TTP により超低密度リポタンパク質 (VLDL) に受け渡さ  
20 れ、肝臓から血液中に放出され、再度血液循環に入る。 $\alpha$ -TTP は、ビタミン E のうち、  
21  $\alpha$ -トコフェロールと選択的に結合するため、 $\alpha$ -トコフェロールが優先的に肝外組織に運  
22 ばれる。また、 $\alpha$ -TTP は、 $\alpha$ -トコフェロールの 8 種類の立体異性体 (*RRR*-, *RRS*-, *RSR*-,  
23 *RSS*-とそのエナンチオマーである *SSS*-, *SSR*-, *SRS*-, *SRR*-) のうち、天然型である *d*-  
24  $\alpha$ -トコフェロール (*RRR*- $\alpha$ -トコフェロール) に対して最も結合親和性が高い。一方で、  
25 *2S*体 (*SSS*-, *SSR*-, *SRS*-, *SRR*-) は $\alpha$ -TTP との親和性が低いとため、肝臓から速やかに  
26 代謝される。

27 肝臓から分泌された VLDL は、血液中を循環しながら低密度リポタンパク質や高密度  
28 リポタンパク質となり、これらのリポタンパク質を介して $\alpha$ -トコフェロールが各組織へ  
29 供給され、生体内に $\alpha$ -トコフェロールが選択的に蓄積されていく。また、過剰のビタミ  
30 ン E は肝臓から胆汁を介して小腸に排泄され、その一部は再び吸収されて腸肝循環され  
31 ると考えられている。

32 ビタミン E の主要な代謝経路は、クロマン環を保持したまま側鎖が酸化されて短くな  
33 ったカルボキシエチルヒドロキシクロマン (CEHC) への代謝であり、主に肝臓で行わ  
34 れる。肝臓で生成した CEHC は、さらに一部がグルクロン酸抱合を受けて極性を増し、  
35 血液を介して尿中に排泄される。なお、 $\alpha$ -トコフェロールよりも $\gamma$ -トコフェロールの方  
36 が代謝されやすい。(参照 2、5、16) [ビタミン総合事典 p89~90] [EFSA2015-NDAp2] [生  
37 学 p233~234]

38

#### 39 (1) 体内動態試験 (ラット)

##### 40 ① 吸収

1 胸部リンパ管及び十二指腸にカニューレを装着したラット（系統及び性別不明、7 匹）  
 2 にビタミン E を十二指腸に一定速度で注入（トコフェロールとして約 100 mg/kg 体重/  
 3 日、生理食塩水及び大豆油に混合）し、薬物動態試験が実施された。その結果、 $\alpha$ -トコ  
 4 フェロールの吸収率は約 64%であった。また、本試験では、ビタミン E の大量経口投与  
 5 で $\alpha$ -トコフェロールの吸収率が低下することが判明した。一方で、 $\gamma$ -トコフェロールの  
 6 吸収率は約 51%であり、 $\gamma$ 体の 50 倍以上の高用量の $\alpha$ -トコフェロールを同時投与して  
 7 も、 $\gamma$ 体の吸収率は変化しなかった。これらのことから、 $\alpha$ 体と $\gamma$ 体の消化管吸収は互いに  
 8 影響を受けないと考えられた。（参照 4、17） [EFSA 2015-ANS p40] [Am J Clin Nutr 1986]

## 10 ② 排泄

11 ラット（系統、性別及び匹数不明）に $\alpha$ -トコフェロールを 1 か月間経口投与（3.5 mg/  
 12 匹/日）したところ、糞に 3~15%が排泄された。より高用量の投与では、糞に 25%まで  
 13 排泄された。尿中排泄はみられなかったが、標識 $\alpha$ -トコフェロールを用いた試験では、  
 14 1 種類以上のトコフェロール代謝物が尿中に排泄された。（参照 18） [FAS21 p1]

## 16 (2) 体内動態試験（ウサギ）

17 ウサギ（品種、性別及び匹数不明、体重 1~2 kg）に  $^{14}\text{C}$  標識コハク酸  $d$ - $\alpha$ -トコフェ  
 18 ロール<sup>1</sup>を様々な経路（経口、皮下又は静脈内）で投与（10~15mg/匹）し、薬物動態試  
 19 験が実施された。

20 経口投与では、投与後 3 日間で投与量の 74%が糞に排泄された。尿中への排泄は極めて  
 21 僅か痕跡程度であった。[宮島専門委員修文]

22 皮下投与では、投与後 11 日間で糞中に投与量の 10%、尿中には投与量の 4%が排泄さ  
 23 れた。

24 静脈内投与では、投与後 20 日間で投与量の 75%が排泄され、そのうち 70~80%が糞  
 25 中に、20~30%が尿中に排泄された。（参照 3、6、19） [局方解説書 p. C-3031] [添加物解説  
 26 書 p D1193] [J Biol Chem 1956]

## 28 (3) 体内動態試験（牛）

### 29 ① 吸収

30 子牛（ホルスタイン種、去勢雄 16 頭）に  $d$ - $\alpha$ -トコフェロール（1,342 mg/頭）~~←酢酸~~  
 31 ~~チニル（442 mg/頭）~~又は  $d$ - $\alpha$ -トコフェロールと酢酸レチニル（それぞれ 1,342 mg/頭、  
 32 442 mg/頭）を混餌投与し、経時的に血漿中の $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定し  
 33 た。対照群も設定した。[石原・宮本専門委員修文]

34 血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度及びその動態パラメーターを表 1 及び 2 に示した。（参  
 35 照 20） [J Dairy Sci 1997]

<sup>1</sup> 5 位のメチル基を標識したもの

1 表 1 子牛 宮島専門委員修文 に  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール、~~酢酸レチニル~~ 又は  $d\text{-}\alpha$ -トコフ  
 2 エロールと酢酸レチニルを投与前後の血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )  
 3 石原・宮本専門委員修文

投与群	投与後時間 (h)									
	-0.5	1	2	4	6	8	10	12	14	20
$d\text{-}\alpha$ -トコフェロール	4.20	2.84	2.72	2.36	2.14	4.53	3.07	5.73	6.59	5.34
<del>酢酸レチニル</del>	<del>3.50</del>	<del>3.06</del>	<del>2.47</del>	<del>2.24</del>	<del>1.83</del>	<del>2.24</del>	<del>2.20</del>	<del>1.87</del>	<del>4.97</del>	<del>4.80</del>
$d\text{-}\alpha$ -トコフェロールと酢酸レチニル	7.40	3.43	2.23	2.33	2.47	3.21	3.08	2.79	3.33	4.83
対照	1.65	2.62	2.52	2.42	2.20	1.80	2.30	2.34	2.14	3.99

4

投与群	投与後時間 (h)					
	22	24	26	28	32	36
$d\text{-}\alpha$ -トコフェロール	5.31	5.71	4.93	5.50	6.13	5.91
<del>酢酸レチニル</del>	<del>5.55</del>	<del>6.33</del>	<del>2.36</del>	<del>4.20</del>	<del>3.51</del>	<del>4.07</del>
$d\text{-}\alpha$ -トコフェロールと酢酸レチニル	4.90	3.84	3.40	2.52	5.43	5.20
対照	4.01	4.11	3.94	5.18	4.90	5.15

5

6 表 2 子牛 宮島専門委員修文 に  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール、~~酢酸レチニル~~ 又は  $d\text{-}\alpha$ -  
 7 トコフェロールと酢酸レチニルを投与後の血漿中 $\alpha$ -トコフェロール  
 8 の動態パラメーター 石原・宮本専門委員修文

投与群	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )
$d\text{-}\alpha$ -トコフェロール	14	6.59	177.1
<del>酢酸レチニル</del>	<del>24</del>	<del>6.32</del>	<del>130.8</del>
$d\text{-}\alpha$ -トコフェロールと酢酸レチニル	32	5.43	130.4
対照	28	5.18	123.0

9

**【石原専門委員コメント】**

酢酸レチニルの投与群のデータは本評価に必要でしょうか？

**【宮本専門委員コメント】**

引用した論文[J Dairy Sci 1997]は、血中ビタミン A (酢酸レチニル) とビタミン E 濃度に対する、それぞれのビタミンの投与 (単独及び同時) の影響について検討したものであり、この評価書では、酢酸レチニル投与による影響に関する部分は削除してもよいのではないのでしょうか。もし、そのまま残すとすれば、結果に関する記述、例えば、「血漿  $\alpha$ -トコフェロール濃度は、投与後 14 時間でもっと高値を示したが、酢酸レチニルを同時投与した場合は、 $\alpha$ -トコフェロール濃度上昇は抑制された。」を加えた方がよ

いと思われます。

【事務局より】

酢酸レチニル投与群について、記載を削除しました。

② 分布

牛（品種及び性別不明、5頭）に酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを 16 日間混餌投与（3,000 mg/頭/日）した結果、血漿中の全異性体のうち *d*- $\alpha$ -トコフェロールは 84.4%であった。（参照 13）[EFSA 2010-p.20~21]

子牛（品種、性別及び頭数不明）に酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール（250 mg/kg 体重/日）を代用乳に混じて経口投与した結果、血漿中の全異性体のうち *d*- $\alpha$ -トコフェロールが最も多く、34.1%であった。（参照 13、21）[EFSA 2010 p21] [Vitam Horm p302]

子牛（ホルスタイン種、去勢雄 5 頭/群）に酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール（50 IU<sup>2</sup>/kg 体重、粉末）又は酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール（50 IU/kg 体重、液剤）を単回強制経口投与し、投与 24 時間後の血漿及び組織中の $\alpha$ -トコフェロールを HPLC ~~で~~によって測定した。

結果を表 3 に示した。血漿、肝臓及び腎臓中の $\alpha$ -トコフェロール濃度は、酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール投与群の方が酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール投与群より高かった。（参照 13、20）[EFSA2010 p21] [J Dairy Sci 1997]

表 3 子牛に酢酸 *dl*- $\alpha$ 又は酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール強制経口投与後の血漿又は組織中 $\alpha$ -トコフェロール濃度（ $\mu$ g/mL 又は  $\mu$ g/g）

血漿又は組織	頭数	投与物質	$\alpha$ -トコフェロール濃度
血漿	5	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	4.38
		酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	6.08
肝臓	4	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	24.0
		酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	30.8
腎臓	3	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	12.3
		酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	24.0
筋肉	3	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	7.5
		酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	7.4
脂肪	4	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	2.0
		酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	2.5
脾臓	4	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	27.0
		酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	17.5

<sup>2</sup> 国際単位。1 IU は酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール 1 mg が有する生物活性である。1 IU は、酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール 1 mg、酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール 0.74 mg 又は *d*- $\alpha$ -トコフェロール 0.67 mg に相当する。（参照 13、23）[EFSA 2010 p1] [家畜薬理学]

心臓	3	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	13.2
		酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	14.0
腸管	3	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	4.6
		酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	6.7

(4) 体内動態試験 (豚)

① 分布

子豚 (交雑種(LYD)、23 日齢、雌雄、計 180 頭) に *d*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを離乳後 35 日間混餌投与 (それぞれ 16、48、又は 96 IU/kg 飼料) し、血清及び組織中 *d*- $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

血清及び組織中 *d*- $\alpha$ -トコフェロール濃度を表 4 及び 5 に示した。

96 IU/kg 飼料の投与群を比較すると、血清及び組織中の $\alpha$ -トコフェロール濃度は、酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール投与群の方が酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール投与群より酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール投与群と比較して *d*- $\alpha$ -トコフェロール投与群の方が高かった。また、両投与物質のいずれの投与量においても最高組織中濃度は、心臓でみられた。(参照 13、22)

[EFSA2010 p21] [J Anim Sci 1992] 宮島専門委員修文

表 4 子豚に *d*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを混餌投与後の血清中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) 宮島専門委員修文

投与群	投与量 (IU/kg 飼料)	投与開始後時間 (日)				
		7	14	21	28	35
<i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	16	0.696	0.698	0.592	0.594	0.63 <del>68</del>
	48	0.958	1.074	1.052	1.444	1.488
	96	1.244	1.596	1.458	1.914	1.914
酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	16	0.560	0.622	0.544	0.622	0.560
	48	0.728	1.144	0.854	1.018	1.088
	96	0.788	1.594	1.110	1.402	1.550

n=25

表 5 子豚に *d*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを混餌投与後の血清及び組織中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g/mL}$  又は  $\mu\text{g/g}$ )

	投与量 (IU/kg 飼料)					
	<i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール			酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール		
	16	48	96	16	48	96
血清	0.85	2.09	2.85	0.88	1.63	2.09
肝臓	1.90	4.08	6.34	1.90	3.62	4.80
肺	1.66	4.50	6.52	1.86	4.04	4.78
心臓	2.30	4.90	6.62	2.52	4.08	4.94
最長筋	0.52	1.31	2.02	0.45	0.96	1.59

1 n=5

2

3 子豚（品種不明、18±1 日齢、20 頭/群）に酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを 21 日間混餌投  
 4 与（0、50 又は 300 IU/kg 飼料）し、さらに飲水投与（0 又は 100 IU/L）し、経時的に  
 5 血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。また、投与開始 21 日後に、各群 4  
 6 頭から肝臓、心臓、肺及び腰部筋肉中の $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

7 結果を~~は~~表 6 及び 7 に示した。飲水添加による各投与群及び飼料添加による 300 IU/kg  
 8 飼料投与群では、血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は投与開始 3 日後に増加がみられた後、  
 9 投与開始 10 日後まで減少した。宮島専門委員修文

10 組織中濃度は、飲水添加による各投与群及び飼料添加による 300 IU/kg 飼料投与群で  
 11 は、肝臓中濃度が最も高かった。（参照 24） [J Anim Sci 2008]

12

13 表 6 子豚に酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを 21 日間混餌投与又は飲水投与時の血漿中 $\alpha$ -トコ  
 14 フェロール濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

飼料中濃 度 (IU/kg 飼料)	飲水中濃 度 (IU/L)	投与開始後時間 (日)					
		0	3	7	10	14	21
0	0	4.09	2.88	1.14	0.76	0.57	0.47
	100	3.87	6.10	2.26	1.80	2.36	2.43
50	0	4.20	3.34	1.48	1.16	1.33	1.84
	100	4.13	5.17	1.99	2.07	2.46	3.08
300	0	3.95	4.87	2.27	1.96	2.40	3.08
	100	4.27	6.18	2.58	2.70	2.92	3.64

15 n=20

16

17 表 7 子豚に酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを 21 日間混餌投与又は飲水投与後の組織中 $\alpha$ -トコ  
 18 フェロール濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

組織	飼料中濃度 (IU/kg 飼料)					
	0		50		300	
	飲水中濃度 (IU/L)					
	0	100	0	100	0	100
肝臓	0.61	8.73	3.85	10.74	8.53	24.38
心臓	1.37	6.98	4.37	6.71	6.48	9.21
肺	1.10	7.63	4.03	7.53	6.44	9.51
腰部筋肉	0.74	2.77	2.65	2.73	2.57	2.75

19 n=4

20

21 子豚（品種不明、18±1 日齢、16 頭/群）に酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *dl*- $\alpha$ -ト  
 22 コフェロールを 21 日間飲水投与（それぞれ 50、100 又は 150 IU/L）し、経時的に血漿

1 中 $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。また、投与開始 21 日後に、各群 8 頭か  
2 ら肝臓、心臓、肺及び腰部筋肉中の $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

3 結果を~~は~~表 8 及び 9 に示した。血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は投与開始 3 日後に増加  
4 がみられたが、その後減少した。[宮島専門委員修文]

5 組織中濃度については、酢酸  $d$ - $\alpha$ -トコフェロールの 50 IU/L 投与群以外の投与群では、  
6 肝臓が最も濃度が高かった。また、酢酸  $d$ - $\alpha$ -トコフェロール投与群の肝臓、心臓及び腰  
7 部筋肉中濃度は、酢酸  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロール投与群と比較して、有意に高かった。（参照  
8 24） [J Anim Sci 2008]

10 表 8 子豚に酢酸  $d$ - $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールを 21 日間飲水投与  
11 時の血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

投与物質	添加濃度 (IU/L)	投与開始後時間 (日)				
		0	3	7	14	21
酢酸 $d$ - $\alpha$ -トコフェロール	50	3.45	3.89	1.61	1.47	1.81
	100	3.18	5.06	1.98	2.64	2.49
	150	3.67	6.06	2.55	2.49	2.76
酢酸 $dl$ - $\alpha$ -トコフェロール	50	3.50	3.84	1.47	1.35	1.64
	100	3.58	4.91	1.98	1.77	2.63
	150	3.58	4.87	1.98	2.26	2.25

12 n=16

14 表 9 子豚に酢酸  $d$ - $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールを 21 日間飲水投与  
15 後の組織中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

組織	酢酸 $d$ - $\alpha$ -トコフェロール (IU/L)			酢酸 $dl$ - $\alpha$ -トコフェロール (IU/L)		
	50	100	150	50	100	150
肝臓	4.25	12.46	16.21	5.80	11.72	10.79
心臓	5.40	6.18	6.36	4.50	5.34	5.82
肺	4.01	4.90	5.94	3.61	4.54	4.82
腰部筋肉	2.03	2.35	2.51	1.61	1.99	2.16

16 n=8

17  
18 子豚（品種不明、 $18 \pm 1$  日齢、10 頭/群）に酢酸  $d$ - $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸  $dl$ - $\alpha$ -ト  
19 コフェロールを飲水投与（それぞれ 50、100 又は 150 IU/L）し、その後の血漿中 $\alpha$ -トコ  
20 フェロール濃度を HPLC で測定した。投与前 7 日間は、ビタミン E を添加していない  
21 飼料又は水を給与した。

22 結果を~~は~~表 10 に示した。血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は投与 6~10 時間後に大きく  
23 増加した。（参照 24） [J Anim Sci 2008]

1 表 10 子豚に酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを飲水投与後の血  
 2 漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

投与物質	添加濃度 (IU/L)	投与後時間 (h)						
		0	2	4	6	8	10	24
酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	50	0.70	0.81	0.82	0.96	1.30	1.50	1.69
	100	0.64	0.73	0.84	1.04	1.47	1.41	1.70
	150	0.77	0.89	1.01	1.10	1.37	1.42	2.16
酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	50	0.65	0.71	0.80	0.82	1.05	1.08	1.49
	100	0.70	0.71	0.73	0.89	1.19	1.64	1.61
	150	0.63	0.72	0.77	0.95	1.18	1.44	1.72

3 n=10

4  
 5 肥育豚（品種不明、平均体重 80 kg、去勢雄 20 頭、雌 20 頭）に *dl*- $\alpha$ -トコフェロール、  
 6 酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール、*d*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを 28 日間  
 7 混餌投与（投与群 62 IU/kg 飼料、対照群 0 IU/kg 飼料）し、血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃  
 8 度を HPLC で測定した。また、投与開始 29 日後に、去勢雄から肝臓、筋肉（菱形筋及  
 9 び半膜様筋）、背部脂肪及び腎臓周囲の脂肪中の $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定  
 10 した。

11 結果を表 11 又は 12 に示した。血清又は組織中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は、酢酸 *d*- $\alpha$ -ト  
 12 コフェロール投与群で最も高かった。（参照 25）[\[J Anim Sci 1995\]](#)

13  
 14 表 11 肥育豚に *dl*- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール、*d*- $\alpha$ -トコフェロール又  
 15 は酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを 28 日間混餌投与時の血清中 $\alpha$ -トコフェロール濃度  
 16 ( $\mu\text{g/mL}$ )<sup>a</sup>

投与群	投与開始後時間（日）						
	0	1	2	7	14	21	28
<i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	0.8	2.0	2.4	2.5	1.9	1.6	1.0
酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	0.8	1.5	2.3	2.6	2.6	2.4	2.5
<i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	0.8	2.3	2.7	2.6	2.3	1.1	1.0
酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	0.8	2.1	3.1	3.9	3.2	3.1	3.0
対照	0.9	0.7	0.7	0.4	0.2	0.3	0.3

17 n=8

18 a：飼料中 $\alpha$ -トコフェロール濃度と飼料摂取量に基づき、補正した血清中濃度。ただし、0 日の数値は  
 19 補正していない。

20  
 21  
 22

1 表 12 肥育豚に *dl-α*-トコフェロール、酢酸 *dl-α*-トコフェロール、*d-α*-トコフェロール又  
 2 は酢酸 *d-α*-トコフェロールを 28 日間混餌投与後の組織中 $\alpha$ -トコフェロール濃度  
 3 ( $\mu\text{g/g}$ ) a 宮島専門委員修文

組織	投与群				対照
	<i>dl-α</i> -トコフェロール	酢酸 <i>dl-α</i> -トコフェロール	<i>d-α</i> -トコフェロール	酢酸 <i>d-α</i> -トコフェロール	
肝臓	2.6	4.2	2.7	4.9	<del>1.30.55</del>
菱形筋	2.9	4.6	3.4	4.9	<del>1.40.17</del>
半膜様筋	2.1	3.7	2.5	4.3	<del>1.40.29</del>
背部脂肪	3.2	4.3	1.6	4.8	<del>1.40.32</del>
腎臓周囲脂肪	3.9	4.6	2.8	4.2	<del>1.50.58</del>

4 n=4

5 a : 飼料中 $\alpha$ -トコフェロール濃度と飼料摂取量に基づき、補正した組織中濃度。ただし、対照群の数値  
 6 は補正していない。

7

8 ② 乳汁中濃度及び児動物における分布

9 豚（交雑種(LW)、体重 40 kg、雌 10~12 頭/群）に酢酸 *dl-α*-トコフェロール又は酢酸  
 10 *d-α*-トコフェロールを体重 40kg 時から 5 回分娩するまで混餌投与（それぞれ 30 又は  
 11 60 IU/kg 飼料）した。

12 母豚については、第 1 回目の交尾前、各分娩における妊娠 35、70 及び 110 日後並び  
 13 に分娩 21 日後（離乳時）の血清中 $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。分娩後  
 14 24 時間以内にオキシトシンを耳静脈に投与し、経時的に離乳時までの乳中の $\alpha$ -トコフェ  
 15 ロール濃度を HPLC で測定した。また、第 5 回目の分娩後に、各群 3 又は 4 頭から肝  
 16 臓、心臓、腰部筋肉、肺、最後肋骨辺りの皮下脂肪を採取し、組織中 $\alpha$ -トコフェロール  
 17 濃度を HPLC で測定した。

18 各分娩後の子豚については、初乳摂取前の新生児 2 又は 3 頭について、肝臓中の $\alpha$ -ト  
 19 コフェロール濃度を HPLC で測定した。21 日齢時に、各投与群の母豚 3~5 頭について  
 20 子豚 3 頭/腹を選択し、血清中 $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。また、第 5  
 21 回目の分娩後の子豚については、各投与群 6 頭（最低 2 頭/腹）の肝臓中の $\alpha$ -トコフェ  
 22 ロール濃度を HPLC で測定した。母豚の血漿、乳又は組織中 $\alpha$ -トコフェロール濃度を表 13  
 23 ~15 に示した。子豚の血清又は肝臓中 $\alpha$ -トコフェロール濃度を表 16 に示した。（参照  
 24 26) [[J Anim Sci 2000](#)]

25

26 表 13 母豚における酢酸 *dl-α*-トコフェロール又は酢酸 *d-α*-トコフェロールを混餌投与時  
 27 の血清中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

投与物質	添加濃度 (IU/kg 飼料)	頭数	第 1 回目の 妊娠におけ る交配前	妊娠時の日数			分娩 21 日 後（離乳 時）
				35	70	110	
<i>酢酸 dl-α</i> - トコフェ ロール	30	12	1.97	1.74	1.63	1.37	1.69
	60	10	2.75	2.33	2.08	2.04	2.28

酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	30	11	2.52	2.24	2.11	1.84	1.91
	60	10	3.14	2.46	2.37	1.99	2.50

1  
2 表 14 母豚における酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを混餌  
3 投与時の乳中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

投与物質	添加濃度 (IU/kg 飼料)	頭数	分娩後日数 (日)			
			0	7	14	21
酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール	30	12	18.40	3.48	3.01	2.48
	60	10	24.66	5.10	4.45	3.74
酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	30	11	20.94	3.80	3.49	2.85
	60	10	29.10	6.00	5.06	4.39

4  
5 表 15 母豚における酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール  
6 を混餌投与後の組織中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

組織	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール (IU/kg 飼料)		酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール (IU/kg 飼料)	
	30 (4) <sup>a</sup>	60 (4)	30 (4)	60 (2)
肝臓	4.26	6.30	4.92	9.69
心臓	4.54	8.96	5.57	8.30
腰部筋肉	2.38	2.68	2.08	2.65
肺	2.30	4.39	3.80	5.24
脂肪	9.72	14.97	9.99	16.25

7 a : 括弧内の数値は n 数

8  
9 表 16 母豚に酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを混餌投与後の  
10 子豚における血清又は肝臓中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g/mL}$  又は  $\mu\text{g/g}$ )

試料採取の時期	肝臓又は 血清	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール (IU/kg 飼料)		酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール (IU/kg 飼料)	
		30	60	30	60
初乳摂取前	肝臓	0.338 (13) <sup>a</sup>	0.417 (16)	0.460 (11)	0.506 (12)
生後 21 日 (離乳 時)	血清	3.68 (23)	4.53 (23)	4.16 (24)	5.12 (22)
	肝臓	3.85 (6)	4.74 (6)	6.15 (5)	6.54 (7)

11 a : 括弧内の数値は n 数。ただし、生後 21 日の血清については、採血した子豚が生まれた母豚数

12  
13 (5) 体内動態試験 (ヒト)

14 ① 吸収

15 健全なヒト (8 名、年齢及び性別不明) に <sup>2</sup>H 標識酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを 4 種類  
16 の食**事**品 (バタートースト、シリアルと高脂肪ミルク、及びシリアルと低脂肪ミルク

1 及び水）とともに経口投与（150 mg/ヒト）した。投与後 9 時間までの標識 $\alpha$ -トコフェ  
 2 ロールのキロミクロン及び血漿中への取り込みは、バタートースト（脂肪分 17.5 g）が  
 3 最も高かった。シリアルと高脂肪ミルク食（脂肪分 17.5 g）で入りのシリアル食は、シ  
 4 リアルと低脂肪ミルク食（脂肪分 2.7 g）入りのシリアル食より吸収率がは高かった。←、  
 5 水摂取（脂肪分 0 g）又は及びシリアルと低脂肪ミルク食（脂肪分 2.7 g）入りシリアル  
 6 の吸収率は、それぞれ同等程度の低かい結果であった。これらの結果は、食品中の含有  
 7 脂肪量が $\alpha$ -トコフェロールの吸収に影響を与えることを示している。（参照 5）[EFSA 2015  
 8 p.11] 宮島専門委員修文

9  
 10 健全なヒト（成人、性別及び人数不明）に  $^3\text{H}$  標識  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールを経口投与（0.2  
 11 mg/ヒト、油性溶液で投与）し、投与後、血液、尿及び糞便試料を 14 日間にわたり採取  
 12 した。採取試料を検討した結果、平均吸収率は 75%（61～90%）であった。（参照 5）  
 13 [EFSA 2015 p.11]

14  
 15 健全なヒト（成人、性別及び人数不明）に  $^3\text{H}$  標識  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールを経口投与（0.3  
 16 ～0.6%の濃度で牛乳に混じて投与）し、投与後、血液を 5 日間、尿を 3 日間、糞便を 6  
 17 日間にわたり採取した。採取試料を検討した結果、平均吸収率は、69%（55～79%）で  
 18 あった。（参照 5） [EFSA 2015 p.11]

19  
 20 健全なヒト（成人、12 名）に  $^{14}\text{C}$  標識  $d$ - $\alpha$ -トコフェロールを朝食（脂肪分 8 g 含有）  
 21 前に経口投与（0.78  $\mu\text{g}$ /ヒト、脂肪分 2%の牛乳に混じて投与）し、投与後、血液を 70 日  
 22 間、尿及び糞便を 21 日間にわたり採取した。採取試料を検討した結果、平均吸収率は、  
 23 80.8  $\pm$ 5.98%であった。（参照 5） [EFSA 2015 p.11]

24  
 25  $\alpha$ -トコフェロールの吸収性については、放射標識 $\alpha$ -トコフェロールを用いて様々な方  
 26 法で広範囲の用量（0.78  $\mu\text{g}$ ～22 mg）で検討されている。

27 吸収率は、食品中の含有脂肪量の違いにより約 10%から 80%と報告されている。効率  
 28 良く  $\alpha$ -トコフェロールを吸収するには、脂質が必要であるが、その最適な質と量は知ら  
 29 れていない。通常の食事において、 $\alpha$ -トコフェロールは脂肪の摂取に付随し、その吸収  
 30 機序は脂質と同じであるため、~~上記の~~2 つの試験結果（平均値 75%と 69%）と多コンパ  
 31 ートメントモデルを用いた薬物動態試験の結果（平均値 81%）から、通常の食事では、  
 32  $\alpha$ -トコフェロールの吸収率は約 75%であると考えられた。（参照 5）[EFSA 2015 p.11] 宮

33 島専門委員修文

34  
 35 ヒトに  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールを経口投与すると、約 10 mg まではほぼ完全に吸収され  
 36 るが、投与量の増加とともに吸収率が低下することが知られている。（参照 6）[添加物解  
 37 説書 p.D1193]

38  
 39 健全なヒトにおける  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールの経口投与による吸収率は 51～86%であり、  
 40  $T_{\max}$  は投与後 5～9 時間後、 $T_{1/2}$  は 53 時間であった。（参照 3）[局方解説書 p. C-3026] 宮

1 島専門委員修文

2  
3 ヒトに酢酸  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールを経口投与（200 mg/ヒト）した結果、 $T_{\max}$  は、~~一~~投与  
4 後 8～10 時間~~後~~であった。1 回の投与量が増加するに伴い、吸収率が低下し、連続投与  
5 試験でも、投与量に比例した血中濃度の増加を示さない。（参照 3）[3：局方解説書 p. C-  
6 3035] 宮島専門委員修文

7  
8 健常なヒト（成人男性、人数不明）にニコチン酸  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールを食後単回経口  
9 投与（600 mg/ヒト）した結果、投与 6 時間後に血漿中  $C_{\max}$ （0.615  $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、  
10  $T_{1/2}$  は 4.3 時間であった。加水分解により生成したトコフェロールは、投与 10 時間後に  
11 血漿中  $C_{\max}$ （1.62  $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、 $T_{1/2}$  は 38.5 時間であった。（参照 3）[局方解説書 p. C-  
12 3039]

## 13 14 ② 分布及び代謝

15 健常なヒトボランティア（24 又は 25 歳、男性 14 名/投与群、5 名/プラセボ対照群）  
16 に  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールを 3 か月間食事とともに投与（600 mg/ヒト/日；900 IU/ヒト/日、  
17 1 日 3 回単盲試験法で投与）し、高用量の  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール投与時のバイオアベイラ  
18 ビリティについて検討した。被験者が摂取する食事については、コントロールはされて  
19 おらず、含有物の測定等も実施されなかった。夜間は絶食して同時刻（午前 8 時）に投  
20 与開始日、並びに最終投与 1、2 及び 3 か月後に採血した。また、投与開始 3、7、及び  
21 28 日後の投与終了後にも採血した。血漿、赤血球、血小板、白血球及び口の粘膜中濃度  
22 について調べた。

23 血漿、赤血球及び白血球中の  $\alpha$ -トコフェロール濃度は、投与開始約 4 週後に投与前濃  
24 度の 2.5～3 倍に上昇し、平衡状態に達した。血小板及び粘膜細胞中の  $\alpha$ -トコフェロール  
25 濃度も投与前濃度の約 3 倍に上昇したが、この上昇には 12 週間を要した。赤血球中の  
26  $\alpha$ -トコフェロール濃度は、最終投与 7 日後までに投与前濃度に戻ったが、粘膜細胞中濃  
27 度は最終投与 1 か月後でも上昇していた。試験報告者は、これらの違いは、血球細胞内  
28 と比較して組織細胞内での代謝が遅いことを示していると推察した。血漿及び赤血球中  
29 の  $\gamma$ -トコフェロール濃度を測定した結果、 $\alpha$ -トコフェロール濃度の上昇に伴い  $\gamma$ -トコフェ  
30 ロール濃度が低下していることが判明した。（参照 4）[EFSA 2015-ANS p41]

31  
32 ヒト（性別及び年齢不明、38 名）に酢酸  $\alpha$ -トコフェロールを 21 日間経口投与（15、  
33 100、200 又は 400 mg/ヒト/日）し、体内動態試験が実施された。投与期間及び最終投  
34 与後 3 週間は毎週試料を採取し、血液及び尿中の  $\alpha$ -及び  $\gamma$ -トコフェロール濃度を測定し  
35 た。尿中の  $\alpha$ -及び  $\gamma$ -CEHC 並びに  $\alpha$ -キノンラクトン（QL）濃度も測定した。

36 酢酸  $\alpha$ -トコフェロールの投与により、血漿中  $\alpha$ -トコフェロール濃度は上昇し、 $\gamma$ -トコ  
37 フェロール濃度は低下した。尿中  $\alpha$ -CEHC 及び  $\alpha$ -QL 濃度は用量依存的に有意に上昇  
38 した（15 mg/ヒト/日投与群のみ  $p < 0.05$ 、他の投与群は  $p < 0.0001$ ）が、 $\gamma$ -CEHC 濃度は  
39 いずれの用量においても変化はみられなかった。最終投与後 1 週以内に血漿及び尿中の  
40 トコフェロール及びその代謝物の全濃度は投与前濃度に戻った。これらのことから、試

1 験報告者は、高用量の $\alpha$ -トコフェロールを経口摂取すると $\alpha$ -トコフェロールが $\gamma$ -トコフ  
 2 エロールと入れ替わると結論付けた。また、 $\gamma$ -トコフェロール濃度が低下しても $\gamma$ -CEHC  
 3 の尿中排泄が増加しないことから、 $\gamma$ -トコフェロールの代謝及び排泄は経路が異なると  
 4 考えられた。一方で、血漿中の $\alpha$ -トコフェロール濃度と尿中の $\alpha$ -CEHC 濃度には関連性  
 5 がみられた。試験報告者らは、生体で必要とする量以上に $\alpha$ -トコフェロールが体内に存  
 6 在することを反映しているかもしれないと結論付けた。(参照 4) [EFSA 2015-ANS p41~42]

7  
 8 健全なヒトボランティア（約 28 歳、男性、7 名/投与群、6 名/対照群）の投与群に  $d$ -  
 9  $\gamma$ -トコフェロールが主成分のトコフェロールサプリメント ( $d$ - $\alpha$ -、 $d$ - $\beta$ -、 $d$ - $\gamma$ -及び  $d$ - $\delta$ -トコ  
 10 フェロールをそれぞれ 2.5、1.4、93.2 及び 2.3 mg 含有) を 28 日間投与し、対照群には  
 11  $d$ - $\alpha$ -トコフェロールを投与 (5 mg/ヒト/日) した。各被験者から試験 0 (投与前)、14、  
 12 28、35、42 及び 56 日に、一晚絶食後に採血した。採血日には 24 時間尿試料も採取し  
 13 た。食事の情報も得られた。

14  $d$ - $\gamma$ -トコフェロール投与群では、投与期間中に血漿中の $\gamma$ -トコフェロール濃度が有意に  
 15 上昇した ( $p < 0.01$ ) が、血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は有意に低下した ( $p < 0.01$ )。  $\alpha$ -  
 16 CEHC 及び $\gamma$ -CEHC の血漿中濃度はそれぞれ $\alpha$ -及び $\gamma$ -トコフェロールと同様の変化パタ  
 17 ーンを示した。これらの濃度変化は、最終投与後 1 週間以内に投与前濃度に戻った。 $d$ -  
 18  $\gamma$ -トコフェロール投与群では、尿中の $\alpha$ -CEHC 及び $\gamma$ -CEHC 濃度が上昇した。試験報告  
 19 者らは、過剰な $\gamma$ -トコフェロールは肝臓に取り込まれ、その結果、通常以上に $\alpha$ -TTP と  
 20 結合したと考えられた。(参照 4) [EFSA 2015-ANS p43]

21  
 22 体内の $\alpha$ -トコフェロールの 90%が脂肪組織に存在するとの報告がある。また、体内に  
 23 は  $d$ - $\alpha$ -トコフェロールが約 11 g (約 26 mmol) 貯蔵されており、そのうち 99%が代謝  
 24 回転の遅いコンパートメントに存在し、そのコンパートメントは主に脂肪組織と考えら  
 25 れるとの報告もある。(参照 5) [EFSA 2015-NDA p13]

### 26 ③ 排泄

#### 27 (a) 糞及び尿

28 非喫煙のヒト (成人、10 名) に酢酸  $D_3$ - $d$ - $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸  $D_6$ - $dl$ - $\alpha$ -トコフ  
 29 エロール (75 mg/日) を 6 日間経口投与し、血中及び尿中排泄物を 17 日間採取した。  
 30 その結果、 $\alpha$ -トコフェロールの組織からの流出率<sup>佐々木専門委員修文</sup>は、0.191 pool/s/d  
 31 <sup>宮島専門委員修文</sup>であった。

32  
 33 試験報告者は、この流出速度及び別の試験における投与前の血漿中 $\alpha$ -トコフェロール  
 34 濃度及び被験者の血漿容積を考慮して、体内からの $\alpha$ -トコフェロールの排泄量は 5.1  $\pm$   
 35 0.9 mg/ヒト/日と推定した。さらに、コンパートメントモデルによる動態解析並びに試  
 36 料中の標識及び総  $d$ - $\alpha$ -トコフェロール濃度結果に基づき、尿中及び糞便中の排泄量は、  
 37 非吸収分の 0.8 mg を含めて 4 mg/ヒト/日~~ヒト~~と推定された。(参照 5、52、53) [EFSA  
 38 2015-NDA p14] [Am J Clin Nutr 2005] [Am J Clin Nutr 2006]

【事務局より】

参照 5 では、 $\alpha$ -トコフェロールの組織からの流出について、「pool/日」という単位を用いていますが、どのように訳せばよいかご検討お願いいたします。

【佐々木専門委員コメント】

明確な翻訳例は存じません。脂溶性ビタミンで血液、肝臓、他の組織にある一定量がプールされていて、摂取および排泄を含め、体内を移動しているということでしょうか。見たことはありませんが、pool/日で意味は理解できるのではないのでしょうか。ただ、「組織からの流出」は「組織からの流出率」の方がいいと思います。

ただ、参考に行っている論文（参照 52 及び 53）からすると、そもそもこの数値は、重水素ラベルトコフェロールの血中推移から算出した、fractional disappearance rate (FDR) というもので、一日の血漿中 $\alpha$ -トコフェロールの流出は、 $FDR \times \text{血漿量} \times \text{血漿中 } d\text{-}\alpha\text{-トコフェロール濃度}$ 、だそうなので（Bruno2006、参照 53）「率」の方が適切かなと思います。

【宮島専門委員コメント】

もとの論文（参照 52）を確認したところ、Fig4 で plasma fractional disappearance rates の単位として示されていました。参照にこの論文も追加して、そのまま pools/d で記載してはいかがでしょうか。

1  
2 健常なヒト（成人、12名）に<sup>14</sup>C 標識  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールを朝食前に経口投与（0.78  
3  $\mu\text{g}$ /ヒト、脂肪分 2%の牛乳に混じて投与）し、投与後、血液を 460 日間、尿及び糞便を  
4 21 日間にわたり採取した。

5 その結果、食品摂取頻度調査（FFQ (food frequency questionnaire)）の評価による  
6 食事からの $\alpha$ -トコフェロールの摂取量は  $7.6 \pm 2.8 \text{ mg}$ /ヒト/日であった。 $\alpha$ -トコフェロール  
7 の代謝速度は比較的遅く、血漿中の  $T_{1/2}$  は平均 44 日、赤血球中では平均 96 日であっ  
8 したが、個体差が大きかった。糞便及び尿中への排泄率は、それぞれ投与量の  $23.2 \pm 5.8\%$   
9 及び  $4.26 \pm 1.38\%$  であった。さらに、本試験について、コンパートメントモデルを用い  
10 た動態解析並びに糞又は尿中の標識及び総  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール濃度に基づき、平均排泄  
11 量は、それぞれ  $3.15 \text{ mg}$ /ヒト/日及び  $0.85 \text{ mg}$ /ヒト/日と推定された。（参照 5）[EFSA 2015  
12 p.12、14、15]

13  
14 EFSA の栄養製品、栄養及びアレルギーに関する科学パネル（NDA パネル）は、これ  
15 らの試験結果から、 $\alpha$ -トコフェロールの主な排泄経路は糞便であり、非授乳期の健常な  
16 ヒトにおける $\alpha$ -トコフェロールの消失量は約 4~5 mg/日と判断した。（参照 5）[EFSA  
17 2015-NDA p16]

18  
19 健常なヒト（36 歳、男性、1 名）に $[5\text{-}^{14}\text{CH}_3]$ 標識酢酸 $\alpha$ -トコフェロールを単回経口投  
20 与するクロスオーバー試験が実施された。被験者に $[5\text{-}^{14}\text{CH}_3]$ 標識酢酸  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール  
21 を投与（ $0.09 \text{ mg}$ /ヒト： $0.001821 \mu\text{mol}$ ）し、投与後、血液を 63 日間、便を 6 日間、  
22 尿を 8 日間にわたり採取した。3 か月後、同一被験者に $[5\text{-}^{14}\text{CH}_3]$ 標識酢酸  $dl\text{-}\alpha$ -トコフェ

1 ローを単回経口投与（0.001667  $\mu\text{mol}$ ）し、同様に試料を採取した。

2 採取試料を検討した結果、両試験のトコフェロールの吸収率は同様（約 78%）であり、  
3 吸収された量の約 90%が尿中に $\alpha$ -CEHC として排泄された。また、*dl*- $\alpha$ -トコフェロール  
4 は優先的に代謝され、尿中に排泄された。（参照 4） [EFSA 2015-ANS p43~44]

5  
6 EVM の報告では、ビタミン E の 30~70%は胆汁を介して糞便に排出され、尿からの  
7 排出は 1%未満とされている。（参照 4、27） [EFSA 2015-ANS p43~44] [EVM p147]。

8  
9 (b) 乳

10 欧州において、正常分娩した女性（人数不明）を対象とした 5 試験における母乳中  
11  $\alpha$ -トコフェロール濃度を測定した結果、母乳中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は、約 3~25  
12 mg/L であり、最高濃度（25 mg/L）は分娩 3 日後の初乳でみられた。これらの 5 試験に  
13 は、食事以外のビタミン E をサプリメント等で摂取した可能性のある試験も全く摂取し  
14 ていない試験も含まれている。これらの 5 試験うち、ビタミン E 摂取量の報告がある試  
15 験は 2 試験（合計 79 名）であり、平均ビタミン E 摂取量は 6~11 mg/ヒト/日であった。  
16 また、食事以外にビタミン E をサプリメント等で摂取していないことが明らかである 2  
17 試験（合計 85 名）における母乳中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は、3.5~5.7 mg/L（平均 4.6  
18 mg/L）であった。（参照 5） [EFSA 2015-NDA p15]

19  
20 EFSA の NDA パネルは、上述の母乳中濃度（4.6 mg/L）及び授乳期の初めの 6 か月  
21 間の乳分泌が 0.8L/日であることを考慮して、授乳期の初めの 6 か月間の乳への $\alpha$ -トコ  
22 フェロールの分泌は約 4 mg/日と判断した。（参照 5） [EFSA 2015-NDA p15~16]

23  
24 2. 残留試験

25 (1) 残留試験（乳汁）

26 牛（品種及び頭数不明、雌）に酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール  
27 を分娩予定 14 日前から分娩 14 日後まで混餌投与（2,500 IU/頭/日）し、残留試験が実  
28 施された。*d* 体投与群の初乳（分娩後最初に搾乳した乳汁）、移行乳（分娩後第 2~6 回  
29 搾乳時の乳汁の混合乳）及び成乳（分娩 14 日後の午前及び午後の乳汁の混合乳）中の $\alpha$ -  
30 トコフェロール濃度は、*dl* 体投与群よりも高く、移行乳及び成乳中の $\alpha$ -トコフェロール  
31 濃度は、*dl* 体投与群のそれぞれ 1.24 及び 1.43 倍であった。各投与群の初乳、移行乳及  
32 び成乳中の $\alpha$ -トコフェロールの濃度を表 17 に示した。（参照 13、28） [EFSA2010 p28] [J  
33 Dairy Sci 2009]

34  
35 表 17 牛における酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを混餌投与後  
36 の乳汁中濃度（mg/L）

試料	対照	酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール
初乳	6.79	13.91	10.45
移行乳	2.19	4.21	3.39

成乳	0.41	1.29	0.90
----	------	------	------

1  
2 (2) 残留試験（豚）

3 豚（品種不明、平均体重 70.5 kg、雌 4~5 頭/群）に酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール（22 mg/kg  
4 飼料(22.00 IU/kg 飼料に相当)) 又は酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール（6.71、8.33、11.00 又は  
5 16.18 mg/kg 飼料(それぞれ 9.13、11.33、14.96 又は 22.00 IU/kg 飼料に相当)) を 32 日  
6 間混餌投与し、残留試験が実施された。投与開始 15 又は 32 日後の血清中の $\alpha$ -トコフェ  
7 ロール濃度を、また最終投与後に肝臓、腎臓、腰部筋肉、背部皮下脂肪、心臓、肺、脾  
8 臓及び脳中の $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

9 血清中の $\alpha$ -トコフェロール濃度を表 18 に、各組織中の $\alpha$ -トコフェロール濃度を表 19  
10 に示した。（参照 13、29） [EFSA2010 p27] [J Anim Sci 2009]

11  
12 表 18 豚における酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを  
13 混餌投与時の血清中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

投与物質	添加濃度 (mg/kg 飼料)	頭数	投与開始後時間 (日)	
			15	32
酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェ ール	22	5	1.03	1.17
酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェ ール	6.71	5	1.23	1.30
	8.33	5	1.35	1.46
	11.00	5	1.64	1.68
	16.18	4	2.08	2.12

14  
15 表 19 豚における酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール又は酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを混餌投与後の  
16 組織中 $\alpha$ -トコフェロール濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

組織	酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール 22 mg/kg 飼料 (5) <sup>a</sup>	酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール (mg/kg 飼料)			
		6.71 (5)	8.33 (5)	11.00 (5)	16.18 (5)
肝臓	2.63	2.86	2.75	3.43	4.59
腎臓	1.76	1.72	1.91	2.27	2.68
腰部筋肉	1.12	1.37	1.83	1.56	1.75
背部皮下脂肪	3.59	4.04	5.04	4.64	5.14
心臓	3.42	3.83	3.96	4.53	4.99
肺	2.00	2.37	2.42	2.46	3.53
脾臓	2.61	2.83	3.22	3.71	4.63
脳	4.48	4.34	5.48	5.11	5.44

17 a : n 数

1 (3) 残留試験（鶏及び鶏卵）

2 鶏（肉用種、性別不明、5羽/群）に酢酸 $\alpha$ -トコフェロール（0、100、1,000、10,000  
3 又は 20,000 mg/kg 飼料）を 30 日間混餌投与し、肝臓、筋（胸部及び大腿部）及び脂肪  
4 中の $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

5 結果を表 20 に示した。すべての用量において、組織中濃度は、肝臓、筋肉、脂肪の順  
6 に高かった。（参照 30） [Food Res Int 2002]

7  
8 表 20 鶏に酢酸 $\alpha$ -トコフェロールを 30 日間混餌投与後の組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

組織	添加濃度（mg/kg 飼料）				
	0	100	1,000	10,000	20,000
肝臓	2.8	11.9	41.1	126	448
胸部筋肉	2.6	7.2	34.5	88.7	122
大腿部筋肉	1.0	4.9	31.8	90.5	122
脂肪	0.1	0.2	0.6	1.3	10.0

9 n=5

10  
11 鶏（卵用種）に酢酸 $\alpha$ -トコフェロール（0、100、1,000、10,000 又は 20,000 mg/kg 飼  
12 料）を混餌投与し、卵中 $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。投与期間及び採卵  
13 ~~時期~~については、表 ~~214~~のとおりであった。[宮島専門委員修文]

14 結果を表 ~~221~~に示した。試験 1 及び 2 では、飼料への添加濃度を 20,000 mg/kg 飼料  
15 まで増加しても、卵黄及び全卵中 $\alpha$ -トコフェロール濃度はプラトーに達しなかった。（参  
16 照 30） [Food Res Int 2002] [宮島専門委員修文]

17  
18 表 21 混餌投与期間及び採卵計画の計画

試験	羽数	投与期間	分析用の採卵時期
1	9	70	投与開始 10、30、 <u>50</u> 及び <del>57</del> 70 日後に投与群毎に 10 個 [宮島専門委員修文]
2	16	140	投与開始 35 日後に全数、その後は投与群ごとに毎週プールした試料
3	90	308	投与群ごとに、6 週間毎に 6 個

19 色付けの記載について

【宮本専門委員修文】

表 21 混餌投与期間及び採卵計画 ~~る計画~~

【宮島専門委員修文】

表 21 混餌投与期間及び採卵 ~~時期~~計画 ~~る計画~~

20

21

1 表 22 鶏に酢酸 $\alpha$ -トコフェロールを混餌投与時の卵黄及び全卵中 $\alpha$ -トコフェ  
 2 ール濃度<sup>a</sup>

組織	試験	添加濃度 (mg/kg 飼料)				
		0	100	1,000	10,000	20,000
卵黄 ( $\mu\text{g/g}$ )	1	78.2	251	1,396	2,502	3,133
	2	70.5	256	1,443	3,241	3,549
	3	104	343	1,316	2,506	2,369
全卵 (mg/卵) <sup>b</sup>	1	1.12	3.71	19.8	35.3	42.4
	2	1.05	3.79	21.9	46.6	51.0
	3	1.56	5.02	20.3	39.8	36.0

3 a : 表に示した濃度がいつの時点かは不明  
 4 b : 全卵の重量は 60 g として全卵中濃度を算出している。

5  
 6 鶏（卵用種、20 週齢、9 羽/群）に酢酸  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールを 10 週間混餌投与（0、  
 7 100、1,000、10,000 又は 20,000 mg/kg 飼料を基本飼料に添加）し、残留試験が実施さ  
 8 れた。基本飼料中のビタミン E 含有量は 15 mg/kg 飼料であった。

9 投与後の血漿、組織及び卵黄<sup>3</sup>中の酢酸  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロール濃度を表 23 に示した。  
 10 (参照 13、31) [EFSA2010 p27] [Arch Anim Nutr 2001]

11  
 12 表 23 産卵鶏に酢酸  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールを 10 週間混餌投与後の血漿、組織及び卵黄  
 13 中のビタミン E 濃度 ( $\mu\text{g/mL}$  又は  $\mu\text{g/g}$ ) 宮島専門委員修文

試料	酢酸 $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールの添加濃度 (mg/kg 飼料)				
	0 <sup>a</sup>	100	1,000	10,000	20,000
血漿	14 ± 2	25 ± 2	66 ± 8	139 ± 2	343 ± 13
肝臓	1.8 ± 0.2	17 ± 1	126 ± 5	275 ± 6	862 ± 4
腹部脂肪	7 ± 1	24 ± 1	144 ± 7	311 ± 12	624 ± 68
胸部筋肉	3.3 ± 0.2	8.0 ± 0.3	35 ± 4	65 ± 2	81 ± 6
大腿部筋肉	0.56 ± 0.04	5.0 ± 0.9	51 ± 3	109 ± 10	199 ± 15
心臓	0.30 ± 0.07	0.76 ± 0.03	4.0 ± 0.4	11 ± 1	22 ± 2
肺	0.01 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.92 ± 0.05	2.16 ± 0.10	5.60 ± 0.35
卵黄	78 ± 7	251 ± 7	1,396 ± 35	2,502 ± 128	3,133 ± 214

14 n=9 (卵黄のみ n=6) 宮島専門委員修文

15  
 16 (4) 残留試験（魚）

17 魚類（イシビラメ (*Scophthalmus maximus*)、大西洋オヒョウ (*Hippoglossus*  
 18 *hippoglossus*)、ヨーロッパヘダイ (*Sparus aurata*)、幼魚各 3 尾/群）に酢酸  $dl$ - $\alpha$ -トコフ  
 19 エロールを ~~750 日間~~ (750 度日 degree-day) 混餌投与（0、0.01 又は 0.11 g/kg 飼料）

3 参照 31 に記載されている血漿及び卵黄中濃度がいつの時点かは不明であるが、他の組織とともに濃度が記載されていたことから、投与終了後の濃度と判断した。

- 1 し、組織中の $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。  
 2 結果を表 24 に示した。（参照 13、32） [EFSA2010 p27] [Aquac Nutr 2002]  
 3

**【事務局より】**  
 参照 32 で記載されている「750 degree.day」を、投与期間として「750 日間」と訳しました。この訳でよいかご検討お願いいたします。

**【石原専門委員コメント】**  
 和訳としては「度日」が正しいと思います。積算温度の単位です。

**【宮本専門委員コメント】**  
 おそらく、積算温度だと思います。「750°C・日」のように表記しているものがありました。<http://ci.nii.ac.jp/naid/130004567743>  
 この場合、水温 19°C ですので、投与期間は約 39 日前後だったと思われます。

**【佐々木専門委員コメント】**  
 「750degree.days.」ですが「度日」という訳があるようです。

**【宮島専門委員コメント】**  
 750 度日でお願いいたします。  
 degree.day（積算温度の単位の一。一日の平均気温と、ある標準温度との差を表す。一定期間積算した値が、燃料消費量や植物の生育状況の目安などに用いられる。度日。）

4  
 5 表 24 魚類における酢酸  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールを混餌投与後の組織中 $\alpha$ -トコフェロール  
 6 濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

魚種	試料	添加濃度 (g/kg 飼料)		
		0	0.01	0.11
イシビラメ	肝臓	160 ± 15	706 ± 766	6,205 ± 3,423
	魚体	62 ± 6	135 ± 69	256 ± 98
大西洋オヒョウ	肝臓	71 ± 45	25 ± 22	1,484 ± 794
	魚体	2 ± 1	7 ± 6	56 ± 97
ヨーロッパヘダイ	肝臓	54 ± 4	495 ± 20	6,661 ± 631
	魚体	—	—	—

7 n=3 平均±標準偏差 —：分析せず

8  
 9 **3. 毒性に関する知見**

10 **(1) 遺伝毒性試験**

11  $d$ 及び  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロール、並びに酢酸  $d$ 及び  $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールの *in vitro* 及び

1 *in vivo*における遺伝毒性試験結果を表 25 に示した。

2

3 表 25 *d*及び*dl-α*-トコフェロール並びに酢酸*d*及び*dl-α*-トコフェロールの遺伝毒性試  
 4 験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、 TA102、TA1535	<i>dl-α</i> -トコフェロール 5~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	4 [EFSA 2015- ANS p51, 1 段落目]
		<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、 TA102、TA1535	酢酸 <i>d-α</i> -トコフェロール 5~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	4 [EFSA 2015- ANS p51, 2 段落目]
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	酢酸ビタミン E <sup>a</sup> 20~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	4 [EFSA 2015- ANS p51, 3 段落目]
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	酢酸 <i>dl-α</i> -トコフェロール 75~1,800 µg/mL (±S9)	陰性	4 [EFSA 2015- ANS p51, 4 段落目]
		<u>ヒト末梢血リンパ球</u>	<u>ビタミン E<sup>a</sup></u> <u>21.5、43.1、215 µg/mL</u> <u>(±S9)</u>	陰性	50 [Mutat Res]
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (ICR 系・雄) 末梢血 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">山田専門委員修文</span>	酢酸 <i>dl-α</i> -トコフェロール 0、30、1,000 mg/kg 飼料 50 週間混餌投与	陰性	4 [EFSA 2015- ANS p51, 5 段落目]
	姉妹染色分体交換試験	マウス (ICR 系・雄) 骨髓細胞 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">山田専門委員修文</span>	酢酸 <i>dl-α</i> -トコフェロール 0、30、1,000 mg/kg 飼料 50 週間混餌投与	陰性	4 [EFSA 2015- ANS p51, 5 段落目]

5 a: トコフェロールの種類は不明であることから、用量はα-トコフェロールとして算出

6

7 参考として、*d-γ*-トコフェロール及び*d-δ*-トコフェロールの復帰突然変異試験、染色体  
 8 異常試験及び小核試験に関して陰性の報告<sup>4</sup>がある。(参照 6) [添加物解説書 p-D-1185-1186]

9 以上から、α-トコフェロール以外のトコフェロールの遺伝毒性試験は得られていない  
 10 が、α-トコフェロールの *in vitro* 及び *in vivo* の実施された全ての試験において陰性の  
 11 結果が得られていること及び上述の *d-γ*-トコフェロール及び *d-δ*-トコフェロールの遺伝  
 12 毒性試験に関する参考情報から、トコフェロールに遺伝毒性はないと考えられた。山田  
 13 専門委員修文

<sup>4</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考とした。

1

【山田専門委員コメント】

- ①表のタイトルの化合物名はこれでよろしいのでしょうか？
- ②（まとめの文章について）試験の種類、数が少ないので、「実施された」という制限付きにしておくのが正確だと思います。

【事務局より】

表のタイトルについては、動態や残留試験と同様に、被験物質を明確に記載しました。

2

3 (2) 急性毒性試験

4 *dl*-α-トコフェロールの LD<sub>50</sub> を表 26 に示した。（参照 4、6） [EFSA 2015-ANS p45] [添加  
5 物解説書 D-1193]

6

7

表 26 *dl*-α-トコフェロールの LD<sub>50</sub> (mg/kg 体重)

動物種	系統	性別	投与経路	LD <sub>50</sub> (g/kg 体重)	参照
マウス	不明	雌雄	経口	>20,000	6 [添加物解説書 D-1193]
			皮下	>20,000	
			腹腔内	>20,000	
			静脈内	>2,000	
ラット	SD 系	雌雄	経口	>10,000	4 [EFSA 2015-ANS p45]
	不明	雌雄	経口	>2,000	
	Wistar 系	不明 (新生児)	経口	>4,000	
	不明	雌雄	経口	>10,000	
皮下			>10,000		
腹腔内			>10,000		
静脈内			>1,000		
ウサギ	不明	雌雄	経口	>5,000	6 [添加物解説書 D-1193]
			皮下	>5,000	
			静脈内	>1,000	

8

9 (3) 亜急性毒性試験

10 ① 1 週間亜急性毒性試験（ラット）（参考資料<sup>5</sup>）

11 ラット（系統、性別及び匹数不明）にビタミン E を 1 週間経口投与（約 50 mg/匹）  
12 し、亜急性毒性試験が実施された。

13 その結果、肝臓の脂肪化がみられた。更に、大動脈内膜の硬化がみられ、大動脈弁の  
14 基部及び大動脈壁の中間層にコラーゲン組織過多を伴っていた。（参照 18） [JECFA p3]

15

16

<sup>5</sup> 動物数等が不明であり、一用量の試験であることから、参考とした。

② 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 20 匹/群）に酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを 4 週間混餌投与（300、600、1,200 又は 2,400 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。各群雌雄各 10 匹には、最終投与後 2 週間の回復期間が設定された。

その結果、死亡例及び毒性徴候はみられず、体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。全投与群の雌で可逆性の用量依存的な肝臓の重量増加がみられ、2,400 mg/kg 体重/日投与群では小葉辺縁部の肝細胞の脂肪化を伴っていた。中山専門委員修文

EFSA の食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル（ANS パネル）は、肝臓重量への影響は適応性変化であるとし、本試験における NOAEL は最高用量である 2,400 mg/kg 体重/日を超えると判断した。（参照 4）[EFSA 2015-ANS p46]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、肝臓でみられた変化は適応性の変化と考え、本試験における NOAEL は 2,400 mg/kg 体重/日と判断した。

ラット（Wiatar 系、雌雄各 10 匹/群）に酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを 28 日間強制経口投与（180、600 又は 2,000 mg/kg 体重/日、ダイズ油を溶媒として投与）し、亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 27 に示した。

試験報告者は、2,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた所見は毒性学的な重要性はないと考え、本試験における NOAEL は最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と考えた。

EFSA の ANS パネルは、トコフェロールの試験においては T.Chol 及びリン脂質への影響は一般的に観察される所見であることを考慮し、様々な試験における NOAEL を横断的に比較するために、雌において T.Chol 及びリン脂質の減少がみられたことに基づき、本試験における NOAEL は 600 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 4）[EFSA 2015-ANS p47] 宮本専門委員修文

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で T.Chol 及びリン脂質の減少、雄で脾臓の絶対及び相対重量の減少がみられたことから、本試験における NOAEL は 600 mg/kg 体重/日と判断した。

表 27 ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
2,000	・(雌) T.Chol 及びリン脂質の減少 ・(雄) 脾臓の絶対及び相対重量の減少
600 以下	所見なし

③ 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 30 匹/群）にコハク酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール 1000 (TPGS) を 90 日間混餌投与（0、0.002、0.2 又は 2.0%（ビタミン E とし

1 て 0、0.5、50 又は 500 mg/kg 体重/日<sup>6)</sup> し、亜急性毒性試験が実施された。体重及び  
 2 摂餌量は、投与開始前、投与開始 1 週目に 2 回、その後は毎週測定した。血液学的及び  
 3 血液生化学的検査は、投与開始 42 及び 84 日後に、500 mg/kg 体重/日投与群及び対照  
 4 群の雌雄各 15 匹について実施した。また、これらの動物は、投与終了後に臓器の病理組  
 5 織学的検査を実施した。

6 全投与群において、体重増加量、摂餌量、臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検  
 7 査及び病理組織学的検査に投与の影響は認められなかった。

8 EFSA の ANS パネルは、本試験における NOAEL は 500 mg/kg 体重/日を超えると  
 9 判断した。（参照 4、18、33）[\[EFSA 2015-ANS, p45\]](#) [\[FAS 21, p3\]](#) [\[J Agric Food Chem 1977\]](#)

10 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、500 mg/kg 体重/日投与群において投与に  
 11 よる影響はみられなかったことから、本試験における NOAEL は最高用量の 500 mg/kg  
 12 体重/日と判断した。

#### 13 ④ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

15 離乳ラット（Fischer 344、雌雄各 10 匹/群）に酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを 13 週間強  
 16 制経口投与（0、125、500 又は 2,000 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解して投与）し、亜  
 17 急性毒性試験が実施された。対照群にはコーン油のみを投与した。血液試料は、各群 10  
 18 匹から投与開始 5、45 及び 90 日（最終投与）後に採取した。

19 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の 10 例中 7 例が死亡又は瀕死状態のため安楽死され  
 20 たが、~~内出血が原因であった~~。また、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄では、一般状態  
 21 では、下痢、呼吸促迫、鼻出血、黒色便及び眼周囲の赤色痂皮がみられた。体重及び摂餌  
 22 量に投与の影響はみられなかった。吉田専門委員修文

23 血液学的検査については、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、投与開始 90 日  
 24 後には、トロンボプラスチン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、フィ  
 25 ブリノゲン、網状赤血球、WBC、リンパ球、分葉核好中球数、単球数の有意な増加がみ  
 26 られた。また、Ht、RBC 及び Hb の有意な減少がみられた。投与開始 90 日後の 500  
 27 mg/kg 体重/日投与群の雄では、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみられた。  
 28 単球数以外のこれらの変化は、用量依存性であった。雌では、網状赤血球数の有意な増  
 29 加、RBC 及び Hb の減少が投与開始 5～45 日後に観察されたが、用量依存性はみられ  
 30 なかった。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌では、投与開始 90 日後に活性化部分トロン  
 31 ボプラスチン時間の有意な延長がみられ、用量依存性がみられた。

32 血液生化学的検査においては、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で血清中の Cl 及び $\gamma$ -  
 33 GT が有意に増加したが、その変化に用量依存性はみられなかった。全投与群の雌雄に  
 34 おいて、投与開始 90 日後に甲状腺刺激ホルモンの有意な増加がみられた。

35 病理学的検査では、出血性徴候（haemorrhagic diathesis）、鼻、食道、唾液腺、気管、  
 36 縦隔、精巣上体又は脳の髄膜の出血又は出血性炎症）が 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄  
 37 の 10 例中 7 例、雌の 10 例中 2 例でみられた。脾臓の髄外造血が 2,000 mg/kg 体重/日  
 38 投与群の雄の 10 例中 4 例で観察された。肺の腺腫様過形成及び慢性間質性炎症が全投

<sup>6</sup> 試験報告者の算出による数値

1 与群で観察され、その発生率及び重篤度は用量依存的であった。

2 試験報告者は、肺における病変が全投与群にみられたことから、本試験における  
3 NOEL は不明であると考えた。

4 EU の食品科学委員会（SCF）は、肝毒性を示唆する血液生化学的検査所見及び肝臓  
5 への影響に基づき、本試験の NOAEL は 125 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 4、34）  
6 [EFSA 2015-ANS p45~46] [Food Chem Toxicol 1986]

7 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、全投与群の肺に腺腫様過形成及び慢性間  
8 質性炎症がみられていることから、本試験における NOAEL は設定できないと判断し  
9 た。

10  
11 ラット（Wistar 系、雌雄各 20 匹/群）に酢酸  $d\alpha$ -トコフェロールを 13 週間混餌投与  
12 (360、1,200 又は 4,000 mg/kg 体重/日相当) し、亜急性毒性試験が実施された。

13 毒性所見を表 28 に示した。

14 死亡例はみられず、摂餌量又は体重に投与の影響はみられなかった。また、眼科学的  
15 検査及び機能観察総合評価 (FOB : functional observational battery) バッテリーに悪  
16 影響はみられなかった。[宮本専門委員修文]

17 1,200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において、投与開始 9 週後に活性化部分トロンボ  
18 プラスチン時間の有意な延長がみられたが、投与終了後にはみられなかった。

19 プロトロンビン時間又は活性化部分トロンボプラスチン時間の延長は、ビタミン K の  
20 腸への取り込みをトコフェロールが阻害又は減じる作用によるものであると考えられた。

21 他の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査における所見は僅かかつ一過性であ  
22 り、病理組織学的変化を欠いたことから毒性学的意義はなく、←僅かかつ又は一過性の  
23 変化であるため、又は、生理的な適応性変化と考えられるため、毒性学的意義はないと  
24 考えられた。[中山専門委員修文]

25 試験報告者は、4,000 mg/kg 体重/日投与群の雄でプロトロンビン時間及び活性化部分  
26 トロンボプラスチン時間の延長がみられたことから、本試験における NOAEL は 1,200  
27 mg/kg 体重/日と考えた、

28 EFSA の ANS パネルは、試験報告者の考えに同意し、本試験の NOAEL は 1,200  
29 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 4）[EFSA 2015-ANS p47]

30 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられ  
31 た活性化部分トロンボプラスチン時間の延長は投与開始 9 週後のみにみられた所見であ  
32 り、投与終了後には認められていないことから一時的なものと判断し、投与開始4,000  
33 mg/kg 体重/日投与群の雄でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時  
34 間の有意な延長がみられたことから、本試験における NOAEL は 1,200 mg/kg 体重/日  
35 投与群と判断した。[宮本専門委員修文]

36  
37  
38  
39  
40

1 表 28 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
4,000	・(雄) プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長（投与開始 5、9 及び 14 週後）
1,200 以下	所見なし

2  
3 ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）に酢酸ビタミン E（180、600 又は 2,000 mg/kg  
4 体重/日）又は別の酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール（180 又は 2,000 mg/kg 体重/日）を 13 週間  
5 混餌投与（ダイズ油で溶解して投与）し、亜急性毒性試験が実施された。溶媒対照群に  
6 はダイズ油のみを投与した。最終投与後に低及び高用量投与群各 5 匹に 4 週間の回復期  
7 間を設定した。

8 毒性所見を表 29 に示した。

9 死亡例、臨床的な毒性徴候、並びに体重及び摂餌量に対する投与の影響は認められな  
10 かった。

11 両被験物質の各投与群の雄に、活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみ  
12 られた。

13 投与期間及び回復期間終了時には剖検及び病理組織学的検査に投与に関連する異常  
14 はみられなかった。

15 回復期間後には、毒性所見は対照群と同等なレベルになった。

16 試験報告者は、血液凝固に関するパラメーターに対する影響はビタミン K の補充が十  
17 分でなかったことによるものであり、毒性学的に重要でないと考え、本試験における  
18 NOAEL は 2,000 mg/kg 体重/日と考えた。

19 EFSA の ANS パネルは、血液凝固に対する影響はトコフェロールの試験で一般にみ  
20 られる影響であることを考慮し、様々な試験における NOAEL を横断的に比較するた  
21 めに、雌における総脂質、T.Chol、TG 及びリン脂質の低下及び雄におけるプロトロンビ  
22 ン時間の延長に基づき、本試験における NOAEL は 600 mg/kg 体重/日と判断した。（参  
23 照 4）[EFSA 2015-ANS p48]

24 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、酢酸ビタミン E 及び酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロ  
25 ールの 2,000 mg/kg 体重/日投与群において、プロトロンビン時間の延長及び血液生化学  
26 的変化がみられたことから、本試験における酢酸ビタミン E に対する NOAEL は 600  
27 mg/kg 体重/日、酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールに対する NOAEL は 180 mg/kg 体重/日と判断  
28 した。

29

**【事務局より】**

EFSA の ANS パネルは、両被験物質の各投与群の雄に活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられていますが、毒性所見としていません。本専門調査会の判断も同様に、毒性所見としないことでよいかご検討お願いいたします。

【吉田専門委員コメント】

前後の試験との整合性もあるので、毒性としたほうがよいと思います。

1

【宮本専門委員コメント】

一般に「プロトロンビン時間の短縮」には臨床的意義はないとされています。したがって毒性所見からはずすべきと思います。

2

3

表 29 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

被験物質	投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
酢酸ビタミン E	2,000	・(雄) プロトロンビン時間の有意な延長 ・(雌) <del>プロトロンビン時間の有意な短縮</del> 、総脂質、T.Chol、TG 及びリン脂質の低下
	600 以下	所見なし
酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール	2,000	・(雄) プロトロンビン時間の有意な延長、 $\gamma$ -GT の有意な上昇 ・(性別不明) 肝臓の絶対及び相対重量の増加
	180	・ <del>(雌) プロトロンビン時間の有意な短縮</del> ・(性別不明) 肝臓の絶対及び相対重量の増加

4

5 参考として、*dl*- $\gamma$ -トコフェロールを用いた 13 週間亜急性毒性試験の報告を以下に示した<sup>7</sup>。

6 ラット (Wistar 系、雌雄各 6 匹/群) に酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール (800 mg/kg 体重/日)  
7 又は *dl*- $\gamma$ -トコフェロール (800 又は 1,600 mg/kg 体重/日<sup>8</sup>) をダイズ油に溶解して 13  
8 週間強制経口投与し、亜急性毒性試験が実施された。一つの対照群 (雌雄各 6 匹/群) は  
9 無投与群であり、もう一つの対照群 (雌雄各 6 匹/群) ではダイズ油のみを投与した。

10 その結果、死亡例及び臨床的な毒性徴候はみられず、投与群の体重及び摂餌量は対照  
11 群と同様であった。

12 酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール投与群の雄では、ALP 及び Bil が無投与対照群に比べて有意  
13 に増加した。雌では、総脂質、T.Chol 及びリン脂質が有意に減少し、さらに、肝臓及び  
14 脾臓の絶対及び相対重量が増加した。雄では、臓器重量に変化はみられなかった。腸間  
15 膜リンパ節では、雄 2 例及び雌 3 例でマクロファージの集簇 (早期の肉芽腫と類似) が  
16 みられ、しばしば腸間膜リンパ節に微細な細胞質内空胞を伴っていた。雌 1 例でみられ  
17 た中等度の洞組織球症はこの変化との関連がみられた。 [吉田専門委員修文]

18 *dl*- $\gamma$ -トコフェロールの両投与群の雌で有意な用量依存的な血小板数の減少がみられた。  
19 これらの雌では、総脂質、T.Chol 及びリン脂質が有意に減少し、クレアチンキナーゼ活  
20

<sup>7</sup> 酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールは一用量で実施していること、*dl*- $\gamma$ -トコフェロールの高用量群は雌のみに投与していること及び動物数が少ないことから、参考とした。

<sup>8</sup> 1,600 mg/kg 体重/日投与群では雌のみに投与

性が有意に増加した。1,600 mg/kg 体重/日投与群の雌では、Bil、ALT 並びに肝臓及び脾臓の絶対及び相対重量が有意に増加した。800 mg/kg 体重/日投与群の雄では、クレアチンキナーゼ及び ALT 活性が有意に増加した。腸間膜リンパ節において、しばしば細胞質内微細空胞を伴うマクロファージの集簇（一部は早期の肉芽腫と呼べる病変類似）がしばしば微細な細胞質内空胞を伴い、*dl-γ*-トコフェロール 800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 5 例及び *dl-γ*-トコフェロール 1,600 mg/kg 体重/日投与群の雌でにおいて腸間膜リンパ節で観察された。1,600 mg/kg 体重/日投与群の 2 例では、微細な細胞質内空胞を有するマクロファージから成るが中等度の洞組織球症と関連性をもみられた。このようなリンパ節の所見は、過剰な結合被験物質又はその代謝物を分離又は除去しようとする生理学的反応であり、肝臓重量の変化は適応反応と考えられた。試験報告者は、本試験における NOAEL に言及しなかった。[中山専門委員修文]

EFSA の ANS パネルは、本試験における NOAEL は判断していない。(参照 4) [EFSA 2015-ANS p47~48]

#### ⑤ 28 日間亜急性毒性試験（ハムスター）（参考資料<sup>9</sup>）

ハムスター（シリアン種、雌雄各 10 匹/群）に酢酸 *d-α*-トコフェロール又は *dl-γ*-トコフェロールを少なくとも 28 日間強制経口投与（いずれもトコフェロールとして 2,000 mg/kg 体重/日、ダイズ油に溶解して投与）し、亜急性毒性試験が実施された。対照群として、溶媒のみを投与する群と無投与群の 2 群が設定された。最終投与後に各トコフェロールの血漿及び肝臓中濃度を測定した。

いずれの群においても、投与に関連した死亡、臨床的な毒性徴候、摂餌量又は体重への影響はみられなかった。

両投与群の雌雄では、無投与対照群と比較して、プロトロンビン時間及び活性化トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられた。

酢酸 *d-α*-トコフェロール投与群の雌雄では、血中の総脂質、T.Chol 及びリン脂質が無投与対照群と比較して有意に低値であった。また、雌雄において T.Bil が、雄のみに Cre が有意に高値であった。投与群の雌において、ALT、LDH、ALP 及び  $\gamma$ -GT は無投与対照群の雌より有意に高値であった。

*dl-γ*-トコフェロール投与群の雌において、総脂質、T.Chol、リン脂質が無投与対照群の雌より有意に低値であった。投与群の雄では、無投与対照群の雄より、クレアチニン濃度が有意に高かった。

血漿及び肝臓中の  $\alpha$ -トコフェロール濃度は、対照群と比較して酢酸 *d-α*-トコフェロール投与群では上昇し、*dl-γ*-トコフェロール投与群では低下した。*dl-γ*-トコフェロール投与群では、血漿及び肝臓中の  $\gamma$ -トコフェロール濃度は増加した。

EFSA の ANS パネルは、本試験における NOAEL は判断していない。(参照 4) [EFSA 2015-ANS p49~50]

<sup>9</sup> 一用量の試験であることから、参考とした。

1 ⑥ 13 週間亜急性毒性試験（ハムスター）（参考資料<sup>10</sup>）

2 ハムスター（シリアン種、雌 10 匹/群）に *dl*- $\gamma$ -トコフェロールを 13 週間強制経口投  
3 与（800 mg/kg 体重/日、ダイズ油に溶解して投与）し、亜急性毒性試験が実施された。  
4 対照群として、溶媒のみを投与する群と無投与群の 2 群が設定された。

5 その結果、死亡例、臨床的な毒性徴候、摂餌量又は体重への投与の影響はみられなかつ  
6 った。プロトロンビン時間及び活性化トロンボプラスチン時間の有意な延長（ $p < 0.01$ ）  
7 がみられた。Bil、ALP 及び $\gamma$ -GT の有意な高値がみられた。臓器重量に投与の影響はみ  
8 られなかった。腸間膜リンパ節におけるマクロファージの集簇もみられた。

9 EFSA の ANS パネルは、血液凝固に関するパラメーター及び Bil、ALP 及び $\gamma$ -GT に  
10 対する影響に基づき、本試験における NOAEL は 800 mg/kg 体重/日未満と判断した。

11 （参照 4） [EFSA 2015-ANS p50]

12  
13 ⑦ 13 週間亜急性毒性試験（ミニブタ）

14 ミニブタ（ゲッチング種、雌雄各 2 頭/群）に純度の異なる 2 種類の酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフ  
15 エロール（被験物質：91.4%、参照物質：79.3%）を 13 週間強制経口投与（被験物質：  
16 180、600 又は 2,000 mg/kg 体重/日、参照物質：180 又は 2,000 mg/kg 体重/日、ダイズ  
17 油に溶解して投与）し、亜急性毒性試験が実施された。対照群にはダイズ油を投与（5  
18 mL/kg 体重）した。各 2,000 mg/kg 体重/日投与群には 4 週間の回復期間を設定した。

19 試験期間中に、被験物質投与の各群 1 例及び参照物質投与の 2,000 mg/kg 体重/日投  
20 与群の 1 例が死亡、又は状態悪化のため安楽死された。

21 残った動物において、臨床所見に悪影響はみられず、摂餌量、眼科学的所見及び臓器  
22 重量に投与の影響はみられなかった。投与群で対照群と比較して体重増加抑制がみられ  
23 たが、ダイズ油からのカロリー摂取に起因するものであると考えられた。活性化部分ト  
24 ロンボプラスチン時間の僅かな延長が両投与物質の投与群において用量依存的にみられ  
25 たが、回復期間後~~に~~その影響は明瞭ではなく、ビタミン K の供給が不十分であること  
26 によると考えられた。吉田専門委員修文

27 試験報告者は、本試験における両投与物質の NOEL は 2,000 mg/kg 体重/日と結論付  
28 けた。

29 EFSA の ANS パネルは、活性化部分トロンボプラスチン時間の用量依存的な延長が  
30 がみられたが、2,000 mg/kg 体重/日投与群でのみ有意な延長であったことに基づき、本  
31 試験の NOAEL は 600 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 4） [EFSA 2015-ANS p50]

32 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、両被験物質の 2,000 mg/kg 投与群のみに  
33 活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられたことから、本試験における  
34 NOAEL は 600 mg/kg 体重/日と判断した。

35  
36 (4) 慢性毒性及び発がん性試験

37 ① 16 か月間慢性毒性試験（ラット）（参考資料<sup>11</sup>）

<sup>10</sup> 一用量の試験であること及び動物が雌のみであることから、参考とした。

<sup>11</sup> 動物が雌のみであることから、参考とした。

1 離乳ラット（Wistar 系、雌、試験開始時の匹数不明）に酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを 8  
2 又は 16 か月間混餌投与（0、25、250、2,500、10,000 又は 25,000 IU/kg 飼料(0、1.25、  
3 12.5、125、500 又は 1,250 mg/kg 体重/日に相当) し、慢性毒性試験が実施された。投  
4 与開始 8 か月後に各群 4 匹を中間検査し、残りの動物（25、250、2,500、10,000 及び  
5 25,000 IU 投与群でそれぞれ 4、9、6、7 及び 5 匹）には、試験 16 か月後まで投与を持  
6 続した。

7 10,000 IU 以上投与群で体重の増加抑制がみられ、投与 8 及び 16 か月後に心臓及び  
8 脾臓の相対重量が増加した。また、同投与群では、投与 16 か月後に血漿 ALP が増加し、  
9 骨中灰分量（bone ash content）が減少した。プロトロンビン時間が投与 12 か月後には  
10 短縮したが、投与 9 又は 16 か月後には短縮はみられなかった。クレアチン及びクレア  
11 チニンの尿中排泄は、投与 11 か月後には正常であった。病理組織学的変化はみられず、  
12 2,500 IU 以下の投与群では、投与に起因する悪影響はみられなかった。

13 本試験における NOAEL は、約 125 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4、18）[EFSA  
14 2015-ANS p52] [FAS 21 p4]

## 15 16 ② 104 週間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）

17 ラット（SD 系、雌雄各 60 匹/群）に酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを 104 週間混餌投与  
18 （0、500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日）し、慢性毒性及び発がん性試験が実施され  
19 た。

20 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 15 週に、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投  
21 与 16 週に、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 18 週に、消化管、尿路、眼窩、髄膜  
22 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 の投与により回復した。  
23 この他、死亡率及び一般症状には、投与による影響はみられなかった。

24 血液学的検査において、被験物質の全投与群の雄で投与 4~13 週にプロトロンビン時  
25 間の延長がみられたが、投与 26 週までに回復した（投与 24 週からビタミン K の投与  
26 開始）。投与開始 8 週後に、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、Ht、Hb 及び RBC の  
27 有意な減少がみられた。

28 血液生化学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群（雌雄不明）において、ALP 活性  
29 の上昇が認められたがその変化の継続性も重篤化もみられなかった。投与群の雄におい  
30 て ALT の用量依存的な上昇が投与 4~26 週に認められたが、それ以降には用量依存性  
31 や有意な上昇は認められなかった。

32 尿検査において、投与による影響はみられなかった。

33 剖検では、投与の影響はみられなかった。

34 被験物質の全投与群において、肝小葉の中心に空胞性の脂質染色性マクロファージの  
35 集簇がみられた（雄 17%、雌 77%）。この変化に用量依存性は認められなかったが、対  
36 照群では観察されなかった。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  
37 なかった。

38 EFSA の ANS パネルは、血液凝固及び肝臓組織への影響から、本試験における  
39 NOAEL は設定できないと結論付けた。発がん性はみられなかった。（参照 4、14、18、  
40 35）[EFSA 2015-ANS p52~53] [EFSA2008-p21][FAS 21 p4~5] [Int J Vitam Nutr Res 1983]

1 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、全投与群において、プロトロンビン時間  
2 の延長及び肝臓への影響がみられたことから、本試験における NOAEL は設定できない  
3 と判断した。発がん性はみられなかった。

4 色付け部分について

【中山専門委員修文案】

肝の小葉の中心性に空胞性の脂質含有染色性マクロファージ

【吉田専門委員修文案】

肝小葉の中心部に空胞性の脂肪質染色性陽性のマクロファージ

5  
6 (5) 生殖発生毒性試験

7 ① 生殖毒性試験（ラット）

8 90 日間亜急性毒性試験[2. (3) ③]で用いたラットの半数（SD 系、雌雄各 15 匹/群）を  
9 用いて生殖毒性試験が実施された。ラットに最長 38 週 ~~268 日~~間 TPGS を混餌投与（0、  
10 0.002、0.2 又は 2%（ビタミン E として 0.5、50 又は 500 mg/kg 体重/日）し、投与開始  
11 ~~16112~~及び 25 週 ~~175 日~~後に交配させ、それぞれの児動物を F<sub>1a</sub> 及び F<sub>1b</sub> とした。小林

12 専門委員修文

13 平均妊娠期間、同腹児数、性比、親動物及び児動物の死亡率、出生 4 日後、離乳時（出  
14 生 21 日後）、離乳後 1 及び 2 週後並びに剖検時の同腹児動物の平均体重を交配率、受胎  
15 率、出産率、生存率及び哺育率とともに記録した。桑形専門委員修文

16 親動物は、投与開始 38 週 ~~265～268~~ 日後に剖検し、病理組織学的検査を実施した。ま  
17 た、剖検の 2 週間前に血液学的及び血液生化学的検査を実施した。児動物は、8 週齢時  
18 ~~離乳 5 週後~~に剖検し、一腹当たり 4 匹（雌雄各 2 匹）の組織について病理組織学的検査  
19 を実施した。小林専門委員修文

20 その結果、生殖指標数小林専門委員修文（妊娠期間、同腹児数、性比、並びに児動物  
21 及び親動物の死亡率）並びに児動物の剖検及び病理組織学的所見検査中山専門委員修文  
22 に投与の影響はみられず、親動物の臓器重量、血液学的検査及び血液生化学的検査のパ  
23 ラメーターにも投与の影響はみられなかった。

24 EFSA の ANS パネルは、生殖毒性に対する NOAEL はビタミン E として 500 mg/kg  
25 体重/日以上と結論した。（参照 4、18、33）[EFSA 2015-ANS p55] [JECFA-p2] [J Agric Food  
26 Chem 1977]

27 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、被験物質の全投与群において投与による  
28 影響がみられなかったことから、本試験における母動物、児動物及び生殖能に対する  
29 NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と判断した。

30  
31 ② 生殖毒性試験（ラット）（参考資料<sup>12</sup>）

32 ラット（SD 系、雌 8～12 匹/群）の妊娠期間、又は妊娠及び授乳期間中に、酢酸 dl-α-

<sup>12</sup> 被験物質の投与頻度が 3 回/週であることから、参考資料とした。

1 トコフェロールを 1 週間当たり 3 回の頻度で混餌投与（0、22.5、45、90、450、900 又  
2 は 2,252 mg/kg 体重/日）し、生殖毒性試験が実施された。なお、雄は、通常の飼料を摂  
3 餌した。試験は、表 30 に示したグループ毎に実施された。また、グループ①又は③の児  
4 動物については、成熟後に交配させ、F<sub>2</sub> 世代についても検査した。

5  
6 表 30 ラットを用いた生殖毒性試験における試験計画

グループ	投与期間	投与量(mg/kg 体重/日)
①	妊娠	22.5、45、90、450、900
②		0、2,252
③	妊娠及び授乳	0、450、900
④		0、2,252

7  
8 妊娠期間投与群では、450 及び 900 mg/kg 体重/日投与群の授乳中の母動物において  
9 体重増加が認められた。90 及び 900 mg/kg 体重/日投与群の母動物で肝臓重量の増加が、  
10 45 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝臓の相対重量の増加が認められた。

11 グループ①の 90 及び 900 mg/kg 体重/日投与群の母動物並びににおいて、肝臓の絶対  
12 及び相対重量の増加がみられた。グループ②の 2,252 mg/kg 体重/日投与群の母動物の肝  
13 臓については、絶対及び相対重量の減少がみられた。[桑形専門委員修文]

14 グループ①の 90mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> 児動物及び 900 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>2</sub>  
15 児動物に、生存率の低下が認められた。

16 グループ②の 2,252 mg/kg 体重/日投与群の妊娠末期の母動物において、血漿中及び  
17 肝臓中のトコフェロール濃度の上昇がみられた。

18 グループ②及び④の 2,252 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、血漿中総脂質濃度  
19 の上昇が認められた。[桑形専門委員修文]

20 グループ④の 21 日齢時の児動物において、血漿及び肝臓中のトコフェロール濃度の  
21 上昇がみられた。[桑形専門委員修文]

22 グループ①の 900 mg/kg 体重/日投与群の母動物 3 例の F<sub>1</sub> 児動物で、後肢小指欠損に  
23 小趾欠失がみられた。また、グループ①の F<sub>2</sub> 児動物の 8 例が、感染により閉眼状態  
24 又はドライアイにより半眼状態であつがみられた。[桑形専門委員修文]

25 また、グループ④の 2,252 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> 児動物 3 例は、感染による閉眼  
26 状態でありがみられ、本投与群の母動物 1 例の全 F<sub>1</sub> 児動物では、に半眼による  
27 アイで半眼状態であつがみられた。グループ③の 2,252 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> 動物  
28 3 例における F<sub>2</sub> 児動物に、授乳 14 日後に眼瞼開裂が完成していなかつ開眼がみられた  
29 が、離乳時には完成開眼していた。[桑形専門委員修文]

30 全投与群の児動物において、生後 1 週又は毛生確認時期[桑形専門委員修文]まで鱗屑状  
31 皮膚[中山専門委員修文]がみられたが、程度及び頻度の用量依存性は認められなかった。

32 (参照 36) [Am J Clin Nutr 1977]

③ 発生毒性試験（マウス）（参考資料<sup>13</sup>）

マウス（ICR 系、雌 7 匹/投与群）に  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールを妊娠 7~11 日に強制経口投与（0 又は 591 mg/kg 体重/日、生理食塩水に溶解して投与）し、発生毒性試験が実施された。対照群として、無投与群（13 匹）及び溶媒投与群（8 匹）を設定した。

$d\text{-}\alpha$ -トコフェロール投与群では、出生児 91 例中 1 例に奇形（外脳暈、眼瞼開存裂及び小顎）が発生したが、他の投与群の児動物は正常であった。（参照 18） [JECFA p2] 桑形・小林専門委員修文

④ 生殖発生毒性試験（ラット）（参考資料<sup>14</sup>）

ラット（SD 系、雌 10 匹/群）に  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールを交配前 2 週間から妊娠、出産、授乳期間を通じて混餌投与（0 又は 1,000 mg/kg 体重/日）し、生殖発生毒性試験が実施された。対照群には無添加の飼料が投与された。

児動物の生存率、異体重、同腹児数に差悪影響はみられず、外表明らかな奇形、及び開眼時期や被毛の発達といったような初期成長発達の基準項目の時期に対する影響はみられなかった。出生後 0 及び 21 日後の投与群の児動物における海馬中の  $\alpha$ -トコフェロール濃度は対照群の 2 倍であり、肝臓中濃度は対照群の 8 倍であった。桑形・小林専門委員修文

試験報告者は、ニューロンの成熟、シナプス~~の~~桑形専門委員修文形成及び標的指向性に影響はないと考えられるが、投与群の児動物は幼若期の海馬における長期のシナプス形成性の顕著な低下を呈した。興味深いことに、小林専門委員修文この損傷は成熟期~~獣~~小林専門委員修文になるまで持続し、その時海馬依存性で長期間持続する空間記憶の欠損も呈すると報告している結論した。（参照 4） [EFSA 2015-ANS p53~54] 桑形専門委員修文

**【中山専門委員修文案】**

試験報告者は、投与群の児動物では、ニューロンの成熟過程、シナプスの形成及び標的指向性に異常影響はないと考えられたるが、投与群の児動物は幼若期の海馬における長期間のシナプス可塑性形成性がの顕著に低下していを呈した。興味深いことに、この欠陥損傷は成獣になるまで持続し、その時海馬依存性ので長期間持続する空間記憶もの欠落損も呈するとしている結論した。

**【桑形専門委員修文案】**

神経の成熟、シナプス形成、投射先には影響はなかったが、投与群の幼若期動物の海馬ではシナプス可塑性の顕著な減少がみられた。

興味深いことにこの障害は成熟期まで継続し、海馬障害に起因する空間記憶の欠損がみられた。

25

<sup>13</sup> 一用量の試験であることから、参考資料とした。

<sup>14</sup> 一用量の試験であることから、参考資料とした。

⑤ 発生毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、90～110 日齢、雄 50 匹、雌 100 匹）を交配し、妊娠したラット 75 匹を用いて発生毒性試験が実施された。[桑形専門委員修文]

ラット（15 匹/群）に TPGS を妊娠 6～16 日に混餌投与（0、0.002、0.2 又は 2.0%（ビタミン E として 0.5、50 又は 500 mg/kg 体重/日））した。他に、陽性対照群も設定された。母動物の体重及び摂餌量を測定し、妊娠 20 日に帝王切開子宮を~~検査~~し、着床数、生存胎児、死亡・吸収胚数を検査した。また、胎児については、剖検し、内臓異常及び骨格異常について検査した。[桑形専門委員修文]

TPGS 投与群において、母動物の体重及び摂餌量に投与による影響はみられなかった。[小林専門委員修文]

~~胎児については~~、0.002%投与群の胎児 1 例に、大血管転位がみられた。0.2%投与群の胎児では前肢の指 2 本の欠損及び精巣の欠損が各 1 例ずつみられた。2.0%投与群の胎児 1 例は死亡胎児であったが、~~巻いた~~尾、小顎症、水腫及び網膜ひだがみられた。[桑形専門委員修文]

本試験でみられた胎児の異常は、母動物 1 例の胎児のうち 1 例にみられたものであり、用量相関はみられなかったこと、また最高用量の 2.0%投与群では胎児 138 例中 1 例しか異常はみられず、その胎児は子宮内で死亡していたことから、~~これらの異常は~~ TPGS の投与による影響とは考えられなかった。[小林専門委員修文]

EFSA の ANS パネルは、本試験において 500 mg/kg 体重/日までの TPGS は器官形成に悪影響はないと判断した。（参照 4、33）[EFSA 2015-ANS p55~56] [J Agric Food Chem 1977]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、母動物には投与による影響がみられなかったことから、母動物に対する NOAEL はビタミン E として 500 mg/kg 体重/日と判断した。胎児については、本試験でみられた異常には用量相関性がなかったことから投与による影響ではないと考え、胎児に対する NOAEL はビタミン E として 500 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。

【事務局より】

NOAEL の設定において、参照 ~~3329~~ ではビタミン E としての用量（例えば、0.5 mg/kg of vitamin E）を記載していることから、ビタミン E としての NOAELADI を記載しました。これでよいかご検討お願いいたします。

【荒川専門委員コメント】

良いように思います。

(6) トコフェロールの血液凝固に関する試験

ラット（SD 系、5 週齢、雄 6 匹/群）に *d-α*、*d-β*、*d-γ* 及び *d-δ* トコフェロールを 7 日間混餌投与（5 g/kg 飼料）し、出血を惹起する作用を調べた。試験は 2 試験（*d-α*、*d-γ* 及び *d-δ* トコフェロールを投与する試験並びに *d-α* 及び *d-β* トコフェロールを投与する試験）実施した。

1 結果を表 31 に示した。出血を惹起する作用は、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -トコフェロールの順に  
 2 強かった。（参照 14、37） [EFSA2008 p23] [Food Chem Toxicol 1995]

3  
 4 表 31  $d\alpha$ -、 $d\beta$ -、 $d\gamma$ -及び $d\delta$ -トコフェロール投与群でみられた出血がみられた動物数  
 5 並びにプロトロンビン及び活性化部分トロンボプラスチン時間の指標

被験物質	出血がみられた動物数（例）	プロトロンビン指数(%) <sup>a</sup>	活性化部分トロンボプラスチン時間指標(%) <sup>a</sup>
$d\alpha$ -トコフェロール	5 又は 6	26 又は 28	27 又は 28
$d\beta$ -トコフェロール	6	37	35
$d\gamma$ -トコフェロール	1	59	65
$d\delta$ -トコフェロール	0	67	80

6 n=6

7 a : 対照群を 100%としたときの数値

8  
 9 (7) ヒトにおける知見

10 ① ビタミンE の欠乏症と過剰症

11 食事から摂取するビタミン E の大部分は $\alpha$ -トコフェロールと $\gamma$ -トコフェロールである。  
 12 ビタミン E は通常摂取する食事に豊富に含まれており、その摂取源は、野菜・果実類、  
 13 油脂類、魚介類の順に多い。よって、通常の商品からの摂取において、欠乏症や過剰症  
 14 を来すことはなく、原発性の欠乏症は極度の全身性の栄養障害又は低出生体重児に限ら  
 15 れる。（参考 2、7） [ビタミン総合事典 p89、102、106] [食事摂取基準 p176]

16  
 17 ② その他の知見

18 健常なヒト（男性、平均 29.3 歳、14 名）に  $d\alpha$ -トコフェロールを 28 日間投与（1,200  
 19 IU/ヒト/日(800 mg/ヒト/日)）した。また、対照群（男性、平均 27.0 歳、8 名）も設定し  
 20 た。投与開始前、投与開始 14 及び 28 日後並びに最終投与 28 日後に採血し、血漿及び  
 21 血小板中 $\alpha$ -又は $\gamma$ -トコフェロール濃度、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。

22  $d\alpha$ -トコフェロール投与群の血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は、投与期間中、対照群と  
 23 比較して有意に高かった。最終投与 28 日後には投与前の濃度となった。

24 一方、 $d\alpha$ -トコフェロール投与群の血漿中 $\gamma$ -トコフェロール濃度は、投与期間中、対照  
 25 群と比較して有意に低かったが、投与終了 28 日後には投与前の濃度となった。

26 血小板中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は、血漿中濃度と同様な推移を示した。血小板中 $\gamma$ -ト  
 27 コフェロール濃度は投与開始 28 日後のみ対照群と比較して有意に高かった。

28 その他、トロンボプラスチン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間等の血液凝固  
 29 パラメーターに影響はみられなかった。（参照 7、40） [食事摂取基準] [J Nutr Sci Vitaminol  
 30 2002]

31  
 32 ヒト（65 歳以上、88 名）に  $dl\alpha$ -トコフェロールを 4 か月間投与（0、60、200 又は  
 33 800 IU/ヒト/日(0、55、182 又は 727 mg/ヒト/日)）した結果、健康状態、クレアチニン

1 濃度、出血時間等に投与による影響や副作用はみられなかった。（参照 41）[Am J Clin  
2 Nutr 1998]

3  
4 安定狭心症患者（48 名）にコハク酸  $d\alpha$ -トコフェロールを 6 か月間投与（1,600 IU/  
5 ヒト/日）した結果、運動能力の増大、左室機能の改善はみられず、胸痛頻度の減少もみ  
6 られなかった。投与による副作用は認められなかった。（参照 42）[Am Heart J]

7  
8 冠動脈硬化症患者（2,002 名）に $\alpha$ -トコフェロール（0、400 又は 800 IU/ヒト/日）を  
9 510 日間（中央値）投与した。0、400 又は 800 IU/ヒト/日投与群はそれぞれ 967、489、  
10 536 名であった。心筋梗塞発症のリスクの低下がみられたが、投与による副作用は認め  
11 られなかった。（参照 43）[Lancet]

12  
13 健常なヒト（45 歳以上、女性、39,876 名（投与群 19,937 名、対照群 19,939 名））を  
14 対象に 1992～2004 年に $\alpha$ -トコフェロールを約 10 年間<sup>15</sup> 日おきに摂取（0 又は 600  
15 IU/ヒト）させ、循環器系疾患及び癌の罹患率等を調べた試験では、循環器疾患及び癌の  
16 罹患率並びに総死亡率への影響はみられなかったが、鼻出血の頻度がわずかに上昇した。  
17 （参照 44）[JAMA]

18  
19 健常なヒト（成人男性、2 名）に $\alpha$ -トコフェロールを投与（720 mg/ヒト/日）したとこ  
20 ろ、脱力感と疲労感の発現が認められた。また、二重盲検で実施した試験においてもこ  
21 れらの徴候の発現がみられた。後者の試験においては、血清中クレアチンキナーゼ活性  
22 の上昇と投与 24 時間後の尿中クレアチニンの顕著な増加を伴っていた。（参照 18、~~45、~~  
23 ~~46~~）[JECFA-p6]

24  
25 ワルファリン及びクロフィブレート投薬中の患者（55 歳、1 名）がビタミン E 製剤を  
26 2 か月間服用（～1200 IU/ヒト/日）した結果、斑状出血及びプロトロンビン時間の延長  
27 がみられたが、ビタミン E の服用中止により、プロトロンビン時間は基準値に戻った。

28 さらに、服用している治療薬のジゴキシン（0.25 mg/ヒト/日）、ワルファリンナトリウ  
29 ム塩（5 mg/ヒト/日と 2.5 mg/ヒト/日を交互に投与）、クロフィブレート（500 mg/ヒト/  
30 回、4 回/日）及びプロカインアミド（500 mg/ヒト/回、4 回/日）に併用して、ビタミン  
31 E（90%  $\alpha$ -トコフェロール）を 7 週間投与（800 IU/ヒト/日）した。その結果、投与 4 週  
32 間後までにプロトロンビン時間は延長し、最初の 20.7～24 秒から投与 7 週間後には 29.2  
33 秒まで延長した。血漿中第 II、VIII、IX 及び X 因子活性は低下した。この時点で、多発  
34 性の斑状出血及び小血腫が認められたため、ビタミン E の投与を中止した。投与中止 7  
35 日間以内に、プロトロンビン時間及び血液凝固因子活性は正常になり、出血の臨床症状  
36 も消失した。（参照 18）[JECFA-p6]

37  
38 晩発性皮膚ポルフィリン症の患者（年齢、人数不明）に $\alpha$ -トコフェロールを 3 か月間

<sup>15</sup> 対象者の群分けから試験の終了までの平均が 10.1 年であった。

1 投与（1,000 mg/ヒト/日）した結果、投与後 24 時間の尿中アンドロステロン及びエチオ  
2 コラノロンとデヒドロエピアンドロステロンの上昇とプレグナンジオールの低下が認め  
3 られた。（参照 18） [\[JECFA-p6\]](#)

4

5 多くの臨床試験の論文をまとめた総説では、1,600 IU/ヒト/日以下のビタミン E (*RRR*-  
6  $\alpha$ -トコフェロールとして 1,073 mg/ヒト/日又はエステルとして同モル数) の摂取は安全  
7 であると結論している。（参照 45） [\[Am J Clin Nutr 2005\]](#)

8

9

### 1 Ⅲ. 国際機関等における評価について

#### 2 (1) JECFA における評価

3 JECFA は、第 6 回会合（1961 年）及び第 17 回会合（1973 年）で、 $\alpha$ -トコフェロール  
4 及び混合トコフェロール濃縮物（mixed tocopherol concentrate）について評価し、第  
5 17 回会合において ADI 0~2 mg/kg 体重/日が設定された。その後、第 30 回会合（1986  
6 年）において、新しい試験成績を含めて再度評価を行った。

7  $\alpha$ -トコフェロールは、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性を有しないとされた。しか  
8 し、ラットを用いた長期投与毒性試験において、血液凝固に対する作用及び肝臓におけ  
9 る病理組織学的変化がみられたことから、NOEL を設定できなかった。また、ヒトにお  
10 いて、 $\alpha$ -トコフェロールの過剰な量の摂取により出血を惹起したという報告や、720 mg/  
11 ヒト/日を超える用量の臨床試験では、衰弱、疲労感、クレアチニン尿症がみられ、また  
12 ステロイドホルモンの代謝に影響がみられた。

13  $\alpha$ -トコフェロールは必須な栄養素であり、~~全米科学アカデミー~~米国学術研究会議  
14 (~~The U.S. national Academy of Science~~/National Research Council) は栄養所要量と  
15 して 0.15 mg/kg 体重/日を推奨している ことを踏まえてが、 ~~$\alpha$ -トコフェロールを過剰撰~~  
16 ~~取すると臨床的及び生化学的な悪影響が発現し、大用量のビタミン E による自己治療に~~  
17 ~~は危険性を有する。~~

18 ~~これらのことから~~、第 30 回会合では *dl*- $\alpha$ -トコフェロール及び *d*- $\alpha$ -トコフェロールの  
19 グループ ADI として 0.15~2 mg/kg 体重/日が設定された。（参照 18）[JECFA- p1,7]

#### 21 (2) EU における評価

22 食品科学委員会 (SCF) は、2003 年にビタミン E の耐許容上限摂取量 (UL: tolerable  
23 upper intake level) を  $\alpha$ -トコフェロール量として設定した。ヒト臨床試験における血液  
24 凝固に対する作用に基づいて得られた NOAEL 540 mg/日に不確実性係数 (UF) 2 を適  
25 用し、UL は 300 mg/日<sup>16</sup>と設定された。（参照 46）[SCF]

26  
27 EFSA の動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル  
28 (~~FEEDAP~~パネル) は、2010 年、全ての動物種に対するビタミン E の飼料添加物と  
29 しての評価を行った。

30 ビタミン E は、通常の飼料への使用量であれば、全ての動物種に対して安全である。  
31 動物におけるビタミン E 過剰症の情報は限られており、これらの情報から、対象動物の  
32 安全性に基~~づ~~いて飼料中のビタミン E の最高含有量を設定するには不十分ではあるが、  
33 飼料中のビタミン E 含有量を 200 IU/kg 飼料を超える量にすることは望ましくないこ  
34 とが示唆された。

35 ヒトにおけるビタミン E の保守的な暴露評価によって、背景的にヒトの摂取量が多い  
36 場合及び家畜の飼料に通常より高用量のビタミン E が添加された場合を想定しても、ヒ  
37 トの摂取量は UL (300 mg/ヒト/日) を超えることはないことが示唆された。

<sup>16</sup> NOAEL 540 mg/ヒト/日を不確実性係数 2 で除して 270 mg/ヒト/日が得られるが、数値を丸めて 300 mg/ヒト/日としている。

1 従って、飼料への通常の添加量であれば、消費者の安全性に問題はなく、飼料中のビ  
2 タミン E の最高含有量を設定する必要はないと判断した。(参照 13) [EFSA2010-p13~15]

3 また、ANS パネルが、2015 年にトコフェロールを豊富に含む抽出物、 $\alpha$ -トコフェロ  
4 ール、 $\gamma$ -トコフェロール及び $\delta$ -トコフェロールの食品添加物としての再評価を実施した。  
5 利用可能な毒性データは、これらのトコフェロールの ADI を設定するには不十分であ  
6 ったが、ビタミン E は広く食品として摂取されていること、必須栄養素であること、遺  
7 伝毒性及び発がん性を示唆する報告がないこと、ヒトのいずれの世代においても $\alpha$ -トコ  
8 フェロールの摂取量が UL を超えないと考えられること（ある国の調査における子供だ  
9 けを除く）から、 $\alpha$ -トコフェロールは食品添加物として報告されている使用法及び使用  
10 量であれば、ヒトへの安全性に懸念はないと結論した。また、 $\gamma$ -トコフェロール及び $\delta$ -  
11 トコフェロールのデータが限られていたことから、トコフェロールの安全性の評価に含め  
12 ることができなかったが、これらのトコフェロールは $\alpha$ -トコフェロールより、食品中の  
13 濃度はずっと低く、その使用も少ないと報告されている。以上のことから、ANS パネル  
14 は、これらのトコフェロールを豊富に含む抽出物、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール  
15 及び $\delta$ -トコフェロールは食品添加物として報告されている使用法及び使用量であれば、  
16 ヒトへの安全性に関して懸念はないと結論付けた一方、今回の評価は 12 週齢未満の幼  
17 児には適用しないとした。(参照 4) [EFSA 2015-ANS]

### 18 19 (3) 米国における評価

20 米国の米国栄養評議会（Council for Responsible Nutrition）では、2002 年に、  
21 Gillilan らの報告（参照 4237）において、ヒトにコハク酸  $d$ - $\alpha$ -トコフェロール 1,600  
22 IU/日投与しても有害な影響がみられなかったことから、この用量を $\alpha$ -トコフェロール  
23 の重量に換算して、ビタミン E の UL として 1,000 mg/日（1,600 IU/日）を推奨して  
24 いる。(参照 47) [CRN]

25  
26 米国の米国医学研究所（Institute of Medicine）では、2000 年に、動物試験の結果  
27 から得られた LOAEL 500 mg/kg 体重/日に UF 36 及び米国の平均体重（68.5 kg）を  
28 適用し、得られた UL 1,000 mg/日を、トコフェロールの種類に関わらず、ビタミン E  
29 の UL としている。(参照 47) [CRN]

### 30 31 (4-3) その他の機関における評価

32 英国の英国ビタミン・ミネラル専門家委員会（Expert Group on Vitamins and  
33 Minerals）は、2003 年に、Gillilan ら（参照 4237）、Meydani ら（参照 4138）及び  
34 Stephens ら（参照 4339）の報告から得られた NOAEL 800~1,600 IU/日（ $d$ - $\alpha$ -トコ  
35 フェロールとして 540~970 mg/日）に UF 1 を適用して、安全上限摂取量（safe upper  
36 level）を 800 IU/日（ $d$ - $\alpha$ -トコフェロールとして 540 mg/日）とした。(参照 27) [EVM]

### 37 38 (5-4) 日本における評価

39 「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」において、血液及び組織中に存在するビタミ  
40 ン E 同族体の大部分が $\alpha$ -トコフェロールであることから、 $\alpha$ -トコフェロールのみを指標

1 にビタミン E の食事摂取基準（目安量及び UL）が策定されている。

2 目安量<sup>17</sup>については、日本人を対象として摂取量と血中α-トコフェロール濃度を測定  
 3 した報告において、サンプル数は少ないが、全集団において平均血中濃度が 22 μmol/L  
 4 以上に保たれており、その集団の摂取量の平均値が 5.6～11.1 mg/日であった。この平均  
 5 値は、平成 22 及び 23 年の国民健康・栄養調査における性別及び年齢階級ごとの摂取量  
 6 の中央値（男性 6.2～6.8 mg/日、女性 5.5～6.6 mg/日）に近かったことから、現在の日  
 7 本人の摂取量程度を摂取していれば、ビタミン E の栄養状態に問題はないであろうこと  
 8 を示唆しているとして、平成 22 及び 23 年の国民健康・栄養調査における性別及び年齢  
 9 階級ごとの摂取量の中央値を基に、目安量が設定された。（表 32）

10 一方、ビタミン E は通常の食品からの摂取において欠乏症やを来すことや過剰症を来  
 11 すことはないとされているが、過剰摂取による健康障害は出血作用を指標とすることが  
 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000

表 32 各年齢におけるビタミン E の目安量及び耐容上限量 (UL) (mg/ヒト/日) <sup>a</sup>

年齢 (歳)	目安量		UL	
	男性	女性	男性	女性
0～5 (月)	3.0	3.0	— <sup>b</sup>	—
6～11 (月)	4.0	4.0	—	—
1～2	3.5	3.5	150	150
3～5	4.5	4.5	200	200
6～7	5.0	5.0	300	300
8～9	5.5	5.5	350	350
10～11	5.5	5.5	450	450
12～14	7.5	6.0	650	600
15～17	7.5	6.0	750	650
18～29	6.5	6.0	800	650
30～49	6.5	6.0	900	700
50～69	6.5	6.0	850	700
70 以上	6.5	6.0	750	650

a : α-トコフェロールの量であり、α-トコフェロール以外のビタミン E は含まれていない。

b : 乳児については、UL に関するデータがほとんどないこと、實際上、母乳や離乳食では過剰摂取の問題が生じないことから、設定されていない。

<sup>17</sup> 一定の栄養状態を維持するのに十分な量であり、目安量以上を摂取している場合は不足のリスクはほとんどないとされている。

<sup>18</sup> 過剰摂取による健康障害の回避を目的として設定されているものである。

また、食品安全委員会は、2006年に食品添加物としての酢酸 $\alpha$ -トコフェロール（ $d$ 体及び $dl$ 体に限る。）について、「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。」と評価した。（参照48）【添加物評価書】

トコフェロールは動物用医薬品及び飼料添加物として使用されており、投与された食用動物由来の畜水産物が食品として流通していることから、畜水産物（肉類、乳類、卵類及び魚類）による日本人のトコフェロール摂取暴露量（最大）を推定した。

推定にあたって、食品中のトコフェロール量として日本食品標準成分表（2015年、参照39）に示されている牛肉<sup>19</sup>、豚肉<sup>17</sup>、鶏肉<sup>20</sup>、市販牛乳、鶏卵及び魚類<sup>21</sup>の各ビタミンE最高含有量（表33）を用い、また畜水産物（肉類、乳類、卵類及び魚類）の摂取量として平成26年国民健康・栄養調査結果（参照38）に示されている食品群別の平均摂取量（表34）を用いた。

その結果、推定最大摂取暴露量は、2.91.1～9.22.7 mg/ヒト/日であった。（表35）  
得られた推定最大摂取量は、目安量に対して58～142%の範囲であり、ULに対して0.74～2.3%であった。（表36）

表 33 牛肉、豚肉、鶏肉、市販牛乳、及び鶏卵及び魚類中のビタミンE最高含有量(mg/100g可食部)<sup>a</sup>

食品	最高含有量
牛肉 <sup>b</sup>	1.1
豚肉 <sup>b</sup>	0.6
鶏肉 <sup>c</sup>	0.8
市販牛乳	0.1
鶏卵 <sup>d</sup>	1.6 + Tr <sup>e</sup>
<u>魚類<sup>f</sup></u>	<u>7.5</u>

a:  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -及び $\delta$ -トコフェロールの合計量

b: 牛肉又は豚肉のうち「脂身つき、生」肉のうちの最高含有量

c: 鶏肉のうち「皮付き、生」肉のうちの最高含有量

d: 全卵（生）における含有量

e:  $\beta$ -及び $\delta$ -トコフェロールの含有量が成分表への最小記載量（0.1g）の1/10以上で5/10未満であり、「Tr」と示されている。

f: 海面養殖業及び内水面養殖業で挙げられている魚類のうち最高含有量であるウナギの数値

<sup>19</sup> 牛肉又は豚肉のうち「脂身つき、生」と記載されている肉を対象とした。

<sup>20</sup> 鶏肉のうち「皮つき、生」と記載されている肉を対象とした。

<sup>21</sup> 平成27年漁業・養殖業生産統計（参照51）において、海面養殖業及び内水面養殖業で挙げられている魚類を対象とした。

1 表 34 日本人における食品群別の平均摂取量 (g/ヒト/日)

年齢 (歳)	肉類		乳類		卵類		魚類 <sup>a</sup>	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
1～6	65.5	57.6	194.5	171.3	24.1	20.1	28.9	23.3
7～14	124.2	97.2	290.3	279.3	33.1	31.8	46.0	48.3
15～19	157.4	97.1	153.9	124.4	55.9	44.2	54.3	51.3
20～29	139.4	96.6	106.4	94.5	38.6	36.9	57.3	53.1
30～39	129.6	89.3	71.3	93.7	37.2	29.1	62.8	49.3
40～49	129.4	88.5	68.4	93.9	38.3	32.4	61.0	48.6
50～59	114.9	82.5	78.6	103.6	41.6	34.8	87.9	63.9
60～69	93.2	65.4	104.5	120.3	40.6	32.2	99.2	79.6
70 以上	65.8	52.6	115.0	118.6	33.5	30.7	98.7	76.2

2 a: 参照 38 の「魚介類」の平均摂取量を用いた。

3  
4 表 35 牛肉、豚肉、鶏肉、市販牛乳、及び鶏卵及び魚類による日本人へのトコフ  
5 エロール推定最大摂取暴露量 (mg/ヒト/日) <sup>a</sup>

年齢 (歳)	肉類 <sup>b</sup>		乳類		卵類 <sup>c</sup>		魚類		合計	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
1～6	0.72	0.63	0.19	0.17	0.39	0.32	2.2	1.7	3.51-3	2.91-1
7～14	1.4	1.1	0.29	0.28	0.53	0.51	3.5	3.6	5.72-2	5.51-9
15～19	1.7	1.1	0.15	0.12	0.89	0.71	4.1	3.8	6.82-7	5.81-9
20～29	1.5	1.1	0.11	0.095	0.62	0.59	4.3	4.0	6.52-2	5.81-8
30～39	1.4	0.98	0.071	0.094	0.60	0.47	4.7	3.7	6.82-1	5.21-5
40～49	1.4	0.97	0.068	0.094	0.61	0.52	4.6	3.6	6.72-1	5.21-6
50～59	1.3	0.91	0.079	0.10	0.67	0.56	6.6	4.8	8.62-9	6.41-6
60～69	1.0	0.72	0.10	0.12	0.65	0.52	7.4	6.0	9.21-8	7.31-4
70 以上	0.72	0.58	0.12	0.12	0.54	0.49	7.4	5.7	8.81-4	6.91-2

6 a: 食品中のトコフェロール最高含有量 (mg/100 g 可食部) × 食品群別平均摂取量 (g/ヒト/日)

7 b: 肉類について、牛肉、豚肉及び鶏肉の中で最大含有量である牛肉の数値 (1.1 mg/100 g 可食部)

8 を用いた。

9 c: 卵類について、鶏卵中のトコフェロール含有量を 1.6 mg/100 g 可食部として計算した。

10  
11 表 36 畜水産物による日本人のトコフェロール推定最大摂取量がビタミン E の食事  
12 摂取基準 (目安量及び UL) に占める割合 (%) <sup>a</sup>

年齢 (歳)	目安量		UL	
	男性	女性	男性	女性
0～5 (月)	— <sup>b</sup>	—	—	—
6～11 (月)	—	—	—	—
1～2	100	83	2.3	1.9
3～5	78	64	1.8	1.5

<u>6~7</u>	<u>70<sup>c</sup> 又は 114<sup>d</sup></u>	<u>58<sup>c</sup> 又は 110<sup>d</sup></u>	<u>1.2<sup>c</sup> 又は 1.9<sup>d</sup></u>	<u>0.97<sup>c</sup> 又は 1.8<sup>d</sup></u>
<u>8~9</u>	<u>104</u>	<u>100</u>	<u>1.6</u>	<u>1.6</u>
<u>10~11</u>	<u>104</u>	<u>100</u>	<u>1.3</u>	<u>1.2</u>
<u>12~14</u>	<u>76</u>	<u>92</u>	<u>0.88</u>	<u>0.92</u>
<u>15~17</u>	<u>91</u>	<u>97</u>	<u>0.91</u>	<u>0.89</u>
<u>18~29</u>	<u>105<sup>e</sup> 又は 100<sup>f</sup></u>	<u>97<sup>e,f</sup></u>	<u>0.85<sup>e</sup> 又は 0.81<sup>f</sup></u>	<u>0.89<sup>e,f</sup></u>
<u>30~49</u>	<u>104<sup>g</sup> 又は 103<sup>h</sup></u>	<u>87<sup>g,h</sup></u>	<u>0.76<sup>g</sup> 又は 0.74<sup>h</sup></u>	<u>0.74<sup>g,h</sup></u>
<u>50~69</u>	<u>132<sup>i</sup> 又は 142<sup>j</sup></u>	<u>107<sup>i</sup> 又は 122<sup>j</sup></u>	<u>1.0<sup>i</sup> 又は 1.1<sup>j</sup></u>	<u>0.91<sup>i</sup> 又は 1.0<sup>j</sup></u>
<u>70 以上</u>	<u>135</u>	<u>115</u>	<u>1.2</u>	<u>1.1</u>

- 1 a : 割合 (%) = 推定最大摂取量 ÷ 目安量、又は推定最大摂取量 ÷ UL  
 2 b : 1 歳未満については、推定暴露量が得られなかった。  
 3 c : 1~6 歳の推定暴露量を用いて算出  
 4 d : 7~14 歳の推定暴露量を用いて算出  
 5 e : 15~19 歳の推定暴露量を用いて算出  
 6 f : 20~29 歳の推定暴露量を用いて算出  
 7 g : 30~39 歳の推定暴露量を用いて算出  
 8 h : 40~49 歳の推定暴露量を用いて算出  
 9 i : 50~59 歳の推定暴露量を用いて算出  
 10 j : 60~69 歳の推定暴露量を用いて算出

12 得られた推定暴露量とビタミン E の UL を比較して、推定暴露マージンを算出した。  
 13 結果を表 36 に示した。推定暴露マージンは 115~538 であった。

表 36 トコフェロールの推定暴露マージン

年齢 (歳)	UL (mg/ヒト/日)		推定暴露量 (mg/ヒト/日)		推定暴露マージン <sup>a</sup>	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
<del>0~5 (月)</del>	<del>—<sup>b</sup></del>	<del>—<sup>b</sup></del>	<del>—</del>	<del>—</del>	<del>—</del>	<del>—</del>
<del>6~11 (月)</del>	<del>—<sup>b</sup></del>	<del>—<sup>b</sup></del>	<del>—</del>	<del>—</del>	<del>—</del>	<del>—</del>
<del>1~2</del>	<del>150</del>	<del>150</del>	<del>1.3</del>	<del>1.1</del>	<del>115</del>	<del>136</del>
<del>3~5</del>	<del>200</del>	<del>200</del>	<del>1.3</del>	<del>1.1</del>	<del>154</del>	<del>182</del>
<del>6~7</del>	<del>300</del>	<del>300</del>	<del>1.3 又は 2.2<sup>e</sup></del>	<del>1.1 又は 1.9<sup>e</sup></del>	<del>136</del>	<del>158</del>
<del>8~9</del>	<del>350</del>	<del>350</del>	<del>2.2</del>	<del>1.9</del>	<del>159</del>	<del>184</del>
<del>10~11</del>	<del>450</del>	<del>450</del>	<del>2.2</del>	<del>1.9</del>	<del>205</del>	<del>237</del>
<del>12~14</del>	<del>650</del>	<del>600</del>	<del>2.2</del>	<del>1.9</del>	<del>295</del>	<del>316</del>
<del>15~17</del>	<del>750</del>	<del>650</del>	<del>2.7</del>	<del>1.9</del>	<del>278</del>	<del>342</del>
<del>18~29</del>	<del>800</del>	<del>650</del>	<del>2.7 又は 2.2<sup>d</sup></del>	<del>1.9 又は 1.8<sup>d</sup></del>	<del>296</del>	<del>342</del>
<del>30~49</del>	<del>900</del>	<del>700</del>	<del>2.1</del>	<del>1.5 又は 1.6<sup>e</sup></del>	<del>429</del>	<del>438</del>

50～69	850	700	2.0 又は 1.8 <sup>f</sup>	1.6 又は 1.4 <sup>f</sup>	425	438
70 以上	750	650	1.4	1.2	538	542

1 a: ~~推定暴露マージン=UL (mg/ヒト/日)÷推定暴露量(mg/ヒト/日)~~

2 ~~——推定暴露量が二つ記載されている場合には、大きい数値を用いて算出した。~~

3 b: ~~乳児については、UL が設定されていない。~~

4 e: 6 又は 7 歳における推定暴露量

5 d: 18～19 歳又は 20～29 歳における推定暴露量

6 e: 30～39 歳又は 40～49 歳における推定暴露量

7 f: 50～59 歳又は 60～69 歳における推定暴露量

8  
9 また、参考であるが、厚生労働省の平成 26 年国民健康・栄養調査において、日本人  
10 のビタミン E 摂取量は、表 37 のとおり、4.0~~2~~～7.4~~1~~ mg/ヒト/日と報告されている。（参  
11 照 38） [国民健康・栄養調査]

12  
13 表 37 日本人におけるビタミン E 摂取量 (mg/ヒト/日) <sup>a</sup>

年齢 (歳)	男性	女性
1～6	4.4	4.0
7～14	6.3	5.8
15～19	7.0	6.2
20～29	6.5	6.1
30～39	6.3	5.8
40～49	6.6	5.9
50～59	7.0	6.6
60～69	7.4	6.8
70 以上	6.9	6.2

14 a: α-トコフェロール量であり、α-トコフェロール  
15 以外のビタミン E は含んでいない。また、強化  
16 食品及び補助食品からの摂取については、把握  
17 されなかった。

1 IV. 食品健康影響評価

2 今回の評価に用いた資料は $\alpha$ -トコフェロールに関するものがほとんどであるが、生体  
3 内や食品に含まれるトコフェロールについては、 $\alpha$ -トコフェロールがほとんどであるこ  
4 と、またトコフェロールの同族体間でその薬理作用等が大きく異なる等の報告は確認で  
5 きなかつたことから、今回用いた資料によってトコフェロールの評価を実施できると判  
6 断した。

7 体内動態に関して、今回示したヒトを対象とした試験ではトコフェロールの吸収率は  
8 約 70~80%であったが、一方で、様々な吸収率（10~80%）が報告されている。吸収さ  
9 れたトコフェロールは、分布及び残留試験の結果から、主に肝臓や脂肪組織に分布又は  
10 蓄積されると考えられた。また、その主な排泄経路は糞であった。

11 遺伝毒性について、トコフェロールに遺伝毒性はないと考えられた。

12 慢性毒性及び発がん性試験では発がん性はみられなかった。

13 トコフェロールは動物用医薬品又は飼料添加物として使用されており、投与された食  
14 用動物由来の畜水産物が食品として流通していることから、畜水産物（肉類、乳類、卵  
15 類及び魚類）による日本人のトコフェロール最大摂取暴露量を推定したところ、2.91-1  
16 ~9.22-7 mg/ヒト/日であった。

17 この推定最大摂取量は、保守的に算出したものであり、「日本人の食事摂取基準（2015  
18 年版）」において設定されているビタミン E の目安量に対して 58~142 %、UL に対し  
19 て 0.74~2.3%であったことから、畜水産物以外の食品（野菜等）からのトコフェロール  
20 摂取量を加味したとしても、「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」において設定されて  
21 いるビタミン E の UL を超えることはないと考えられる。

22 また、トコフェロールは必須栄養素であり、上述の推定最大摂取量から考えても、通  
23 常の食品からの摂取において過剰症を来すことはないとされている。

24 得られた推定暴露量と日本人におけるビタミン E の UL（150~900 mg/ヒト/日）を  
25 比較したところ、推定暴露マージンは 115~538 であり、トコフェロールが動物用医薬  
26 品又は飼料添加物として、通常使用される限りにおいて、十分なマージンがあると考え  
27 られた。また、トコフェロールは食品添加物として使用されているが、これまで安全性  
28 に関して特段問題となる報告はない。

29 従って、トコフェロールについては、ADI を特定することは必要ないと判断した。

30 以上のことから、トコフェロールは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用さ  
31 れる限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明  
32 らかであるものと考えられる。

33

【事務局より】

動物を用いた毒性試験において毒性所見がみられ、NOAEL 等が得られています。し  
かし、この動物試験の結果に不確実係数を適用して評価するよりも、トコフェロールは  
必須栄養素であり、またヒトの知見が多くあり、それらの試験では NOAEL が得られて  
いる試験もあることから、ヒトの知見を用いて評価することが適切と考えました。

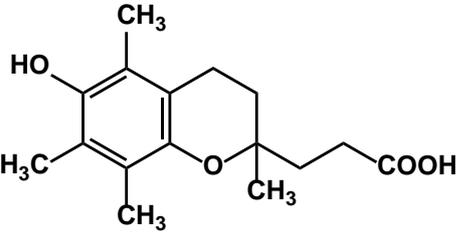
従いまして、食品健康影響評価において、動物試験に関しては特に触れていません。

このような考え方でよろしいでしょうか？

1

2

1 <別紙 1：代謝物略称>

略称	名称
CEHC	<p>カルボキシエチルヒドロキシクロマン</p> <p>(<math>\alpha</math>-CEHC : <math>\alpha</math>-トコフェロールの代謝物)</p> 

2

3

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
ANS パネル	食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
EFSA	欧州食品安全機関
FEEDAP パネル	動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル
$\gamma$ -GT	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LOAEL	最小 <del>少</del> 毒性量 石原専門委員修文
NDA パネル	栄養製品、栄養及びアレルギーに関する科学パネル
NOAEL	最大無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球
SCF	食品科学委員会
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
$\alpha$ -TTP	$\alpha$ -トコフェロール輸送タンパク質
UL	Tolerable Upper Intake Level（耐許容上限摂取量）
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein（超低密度リポタンパク質）
WBC	白血球 <del>数</del> 石原専門委員修文

2

1 <参照>

- 2 1. The Merck Index. 15th Edition, 2013 年 [Merck Index]  
3 2. 日本ビタミン学会：ビタミン総合事典. 朝倉書店 東京[ビタミン総合事典]  
4 3. 第 16 改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011; C-4191-4216 [局方解説書]  
5 4. EFSA panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (ANS);  
6 Scientific Opinion on the re-evaluation of tocopherol-rich extract (E306),  $\alpha$ -  
7 tocopherol (E307),  $\gamma$ -tocopherol (E3087) and  $\delta$ -tocopherol (E309) as food additives.  
8 EFSA Journal 2015; 13(9): 4247 (1-118) [EFSA 2015-ANS]  
9 5. EFSA panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific  
10 Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as  $\alpha$ -tocopherol. EFSA Journal  
11 2015; 13(7): 4149 (1-72) [EFSA 2015-NDA]  
12 6. 第 8 版食品添加物公定書解説書. 谷村顕雄、棚元憲一監修 2007 年 廣川書店 東京  
13 [添加物解説書]  
14 7. 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2015 年版）1-18, 176-179 [食事摂取基準]  
15 8. 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団ホームページ 既存添加物名簿収載品目リ  
16 スト  
17 [http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/a11c0985ea3cb14b492567ec002041df/](http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/a11c0985ea3cb14b492567ec002041df/c3f4c591005986d949256fa900252700?OpenDocument)  
18 [c3f4c591005986d949256fa900252700?OpenDocument](http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/a11c0985ea3cb14b492567ec002041df/c3f4c591005986d949256fa900252700?OpenDocument) [既存添加物名簿]  
19 9. 食品衛生法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 23 号） [食品衛生法施行規則]  
20 10. （独）医薬品医療機器総合機構ホームページ  
21 <http://www.pmda.go.jp/> [PMDA]  
22 11. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ 動物医薬品等データベース[動薬検データベ  
23 ース]  
24 12. 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年農林省令第 35 号） [飼料  
25 添加物省令]  
26 13. EFSA panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed  
27 (FEEDAP); Scientific Opinion on the safety and efficacy of vitamin E as a feed  
28 additive for all animal species. EFSA Journal 2010; 8(6): 1635 (1-28) [EFSA2010]  
29 14. EFSA panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in  
30 Contact with Food: Opinion on mixed tocopherols, tocotrienols tocopherol and  
31 tocotrienols as sources for vitamin E added as a nutritional substance in food  
32 supplements. EFSA Journal 2008; 640: 1-34 [EFSA2008]  
33 15. 食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らか  
34 であるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成 17 年厚生労働省告示  
35 第 498 号）  
36 16. 河野望、新井洋由：ビタミン E 特異的輸送タンパク質 $\alpha$ -TTP による体内ビタミン E レ  
37 ベルの制御. 生化学 2014; 86(2): 232-241 [生化学]  
38 17. Traber MG, Kayden HJ, Green JB and Green MH: Absorption of water-miscible  
39 forms of vitamin E in a patient with cholestasis and in thoracic duct-cannulated  
40 rats. Am J Clin Nutr 1986; 44: 914-23 [Am J Clin Nutr 1986]

- 1 18. JECFA: alpha-Tocopherol, WHO Food Additives Series 21 [JECFA]
- 2 19. Simon EJ, Gross CS and Milhorat AT: The metabolism of vitamin E. I. The  
3 absorption and excretion of *d*-α-tocopheryl-5-methyl-C<sup>14</sup>-succinate. J Biol Chem  
4 1956; 221(2): 797-805 [J Biol Chem 1956]
- 5 20. Eicher SD, Morrill JL, Velazco J: Bioavailability of α-tocopherol fed with retinol  
6 and relative bioavailability of D-α-tocopherol ~~or~~ DL-α-tocopherol acetate. J  
7 Dairy Sci 1997; 80: 393-399 [J Dairy Sci 1997]
- 8 21. Jensen SK and Lauridsen C: ~~α~~ α-tocopherol stereoisomers. In: Vitamin E (Ed. G.  
9 Litwak). Vitam Horm 2007; 76: 281-308 [Vitam Horm]
- 10 22. Chung YK, Mahan DC, ~~and~~ Lepine AJ: Efficacy of dietary D-α-tocopheryl  
11 acetate and DL-α-tocopheryl acetate for weanling pigs. J Anim Sci 1992; 70:  
12 2485-2492 [J Anim Sci 1992]
- 13 23. 吐山豊秋：家畜薬理学 改訂版 株式会社養賢堂 1994年 [家畜薬理学]
- 14 24. Wilburn EE, Mahan DC, Hill DA, Shipp TE, Yang H: An evaluation of natural  
15 (*RRR*-α-tocopheryl acetate) and synthetic (all-*rac*-α-tocopheryl acetate)  
16 vitamin E fortification in the diet or drinking water of weanling pigs. J Anim Sci  
17 2008; 86: 584-591 [J Anim Sci 2008]
- 18 25. Anderson LE, Myer RO, Brendemuhl JH, ~~and~~ McDowell LR: Bioavailability of  
19 various vitamin E compounds for finishing swine. J Anim Sci 1995; 73: 490-495 [J  
20 Anim Sci 1995]
- 21 26. ~~26-~~ Mahan DC, Kim YY, ~~and~~ Stuart RL: Effect of vitamin E sources (*RRR*- or all-  
22 *rac*-α-tocopheryl acetate) and levels on sow reproductive performance, serum,  
23 tissue, and milk α-tocopherol contents over a five-parity period, and the  
24 effects on the progeny. J Anim Sci 2000; 78: 110-119 [J Anim Sci 2000]
- 25 27. Expert Group on Vitamins and Minerals (UK): Vitamin E, Fat Soluble Vitamins,  
26 Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. ~~Expert Group on Vitamins and~~  
27 ~~Minerals~~-2003; 145-153 [EVM]
- 28 28. Weiss WP, Hogan JS, ~~and~~ Wyatt DJ: Relative bioavailability of *all-rac*- and *RRR*  
29 vitamin E based on neutrophil function and ~~the~~ total α-tocopherol and isomer  
30 concentrations in periparturient dairy cows and their calves. J Dairy Sci 2009; 92(2):  
31 720-731 [J Dairy Sci 2009]
- 32 29. Yang H, Mahan DC, Hill DA, Shipp TE, Radke TR ~~and~~ Cecava MJ: Effect of Vitamin  
33 E sources, (natural versus synthetic,) and ~~quantity~~ levels on serum and tissue  
34 α-tocopherol concentrations in finishing swine. J Anim Sci 2009; 87(12): 4057-  
35 63 [J Anim Sci 2009]
- 36 30. Flachowsky G, Engelman D, Sunder A, Halle I, ~~and~~ Sallmann HP: Eggs and poultry  
37 meat as tocopherol sources in dependence on tocopherol supplementation of poultry  
38 diets. Food Res Int 2002; 35p: 239-243 [Food Res Int 2002]
- 39 31. Sunder A and Flachowsky G: Influence of high vitamin E dosages on retinol and  
40 carotenoid concentration in body tissues and eggs of laying hens. Arch Anim Nutr

- 1 2001; 55: 43-52 [Arch Anim Nutr 2001]
- 2 32. Tocher DR, Mourente G, Van der Eecken A, Evjemo JO, Diaz E, Bell JG *et al.*,
- 3 ~~Geurden I, Lavens P, Olsen Y~~: Effects of dietary vitamin E on antioxidant defence
- 4 mechanisms of juvenile turbot (*Scophthalmus maximus* L.), halibut (*Hippoglossus*
- 5 *hippoglossus* L.) and sea bream (*Sparus aurata* L.). Aquac Nutr 2002; 8: 195-207
- 6 [Aquac Nutr 2002]
- 7 33. Kraesavagae WJ and Terhaar CJ: ~~d~~ $\alpha$ -Tocopheryl (poly(ethylene glycol) 1000
- 8 succinate. Acute toxicity, subchronic feeding, reproduction, and teratologic studies
- 9 in the rat. J Agric Food Chem 1977; 25: 273-278 [J Agric Food Chem 1977]
- 10 34. Abdo KM, Rao G and Montgomery AC: Thirtenn-week toxicity study of ~~d~~ $\alpha$ -
- 11 tocopheryl acetate (vitamin E) in fischer 344 rats. Food Chem Toxicol 1986;
- 12 24(10/11): 1043-1050 [Food Chem Toxicol 1986]
- 13 35. Wheldon GH, Bhatt A, Keller P and Hummler H: ~~d~~ $\alpha$ -Tocopheryl acetate(vitamin
- 14 E): A long term toxicity and carcinogenicity study in rats. Int J Vitam Nutr Res
- 15 1983; 53: 287-296 [Int J Vitam Nutr Res 1983]
- 16 36. Martin MM and Hurley LS: Effect of large amounts of vitamin E during pregnancy
- 17 and lactation. Am J Clin Nutr 1977; 30: 1629-1637 [Am J Clin Nutr 1977]
- 18 37. Takahashi O: Haemorrhagic toxicity of a large dose of  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - and
- 19  ~~$\delta$~~ -tocopherols, ubiquinone, beta-carotene, retinol acetate and L-ascorbic acid in
- 20 the rat. Food Chem Toxicol 1995; 33: 121-8 [Food Chem Toxicol 1995]
- 21 38. 厚生労働省：平成 26 年国民健康・栄養調査報告 [国民健康・栄養調査]
- 22 39. 文部科学省：日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）
- 23 [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/syokuhinseibun/1365295.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365295.htm) [食品標準成分表]
- 24 40. Morinobu T, Ban R, Yoshikawa S, Murata T and Tamai H: The safety of high-dose
- 25 vitamin E supplementation in healthy Japanese male adults. J Nutr Sci Vitaminol
- 26 2002; 48: 6-9 [J Nutr Sci Vitaminol 2002]
- 27 41. Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Pedrosa M, Diamond R *et al.*;
- 28 Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E
- 29 in healthy older adults. Am J clin Nutr (1998) 68: 311-318 [Am J Clin Nutr 1998]
- 30 42. Gillilan RE, Mondell B and Warbasse JR: Quantitative evaluation of vitamin E in
- 31 the treatment of angina pectoris. Am Heart J (1977) 93: 444-449 [Am Heart J]
- 32 43. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K and Mitchinson MJ:
- 33 Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease:
- 34 Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet (1996) 347: 781-786
- 35 [Lancet]
- 36 44. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, *et al.*;
- 37 Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's
- 38 Health Study: a randomized controlled trial. JAMA (2005) 294: 56-65 [JAMA]
- 39 45. Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B *et al.*;
- 40 Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. Am J Clin Nutr (2005) 81: 736-745

- 1 [Am J Clin Nutr 2005]
- 2 46. European Commission, Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific  
3 Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin E.  
4 SCF/CS/NUT/UPPLEV/31 Final 2003 [SCF]
- 5 47. Council for Responsible Nutrition: Vitamin E. Vitamin and Mineral Safety 3<sup>rd</sup>  
6 Edition (2013). The Established Safety of Supplements of Vitamins E and C: The  
7 Scientific Evidence. Council for Responsible Nutrition (CRN), USA. (2013)-[CRN]
- 8 48. 食品安全委員会：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。）」  
9 2006 年 9 月 [添加物評価書]
- 10 49. FDA ホームページ <http://www.fda.gov/> [FDA]
- 11 50. Gebhart E, Wagner H, Grziwok K and Behnsen H: The action of anticlastogens in  
12 human lymphocyte cultures and their modification by rat-liver S9 mix. Mutat Res  
13 1985; 149: 83-94 [Mutat Res]
- 14 51. 農林水産省：平成 27 年漁業・養殖業生産統計
- 15 52. Bruono RS, Ramakrishnan R, Montine TJ, Bray TM and Traber MG: α-Tocopherol  
16 disappearance is faster in cigarette smokers and is inversely related to their  
17 ascorbic acid status. Am J Clin Nutr 2005; 81: 95-103 [Am J Clin Nutr 2005]
- 18 53. Bruno RS, Leonard SW, Park S, Zhao Y and Traber MG: Human vitamin E  
19 requirements assessed with the use of apples fortified with deuterium-labeled α-  
20 tocopheryl acetate. Am J Clin Nutr 2006; 83: 299-304 [Am J Clin Nutr 2006]