

平成30年3月20日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 今井 俊夫

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（対象外物質）に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第57号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたトコフェロールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

対象外物質※ 評価書

トコフェロール

2018年3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
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	5
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況	7
II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 吸収・分布・代謝・排泄	9
(1) 体内動態試験（ラット）	10
(2) 体内動態試験（ウサギ）	10
(3) 体内動態試験（牛）	10
(4) 体内動態試験（豚）	12
(5) 体内動態試験（ヒト）	18
2. 残留試験	22
(1) 残留試験（乳汁）	22
(2) 残留試験（豚）	23
(3) 残留試験（鶏及び鶏卵）	24
(4) 残留試験（魚）	26
3. 遺伝毒性試験	26
4. 急性毒性試験	27
5. 亜急性毒性試験	28
(1) 1週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	28
(2) 28日間亜急性毒性試験（ラット）①	28
(3) 28日間亜急性毒性試験（ラット）②	29
(4) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	29
(5) 13週間亜急性毒性試験（ラット）①	30
(6) 13週間亜急性毒性試験（ラット）②	30
(7) 13週間亜急性毒性試験（ラット）③ ＜参考資料＞	31
(8) 13週間亜急性毒性試験（ラット）④ ＜参考資料＞	32
(9) 28日間亜急性毒性試験（ハムスター）＜参考資料＞	33

(10) 13週間亜急性毒性試験（ハムスター）〈参考資料〉	34
6. 慢性毒性及び発がん性試験	35
(1) 16か月間慢性毒性試験（ラット）〈参考資料〉	35
(2) 104週間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）	35
7. 生殖発生毒性試験	36
(1) 生殖毒性試験（ラット）	36
(2) 生殖毒性試験（ラット）〈参考資料〉	36
(3) 生殖毒性試験（ラット）〈参考資料〉	37
(4) 発生毒性試験（マウス）〈参考資料〉	38
(5) 発生毒性試験（ラット）	38
8. トコフェロールの血液凝固に関する試験	39
9. ヒトにおける知見	39
(1) ビタミンEの欠乏症と過剰症	39
(2) その他の知見	39
III. 国際機関等の評価	42
1. JECFAにおける評価	42
2. EUにおける評価	42
3. 米国における評価	43
4. その他の機関における評価	43
5. 日本における評価	43
IV. 食品健康影響評価	48
・ 別紙1：代謝物略称	49
・ 別紙2：検査値等略称	50
・ 参照	51

<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
2018年 2月 13日 第684回食品安全委員会（報告）
2018年 2月 14日から3月15日まで 国民からの意見・情報の募集
2018年 3月 20日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 淑子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝
堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

＜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9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)
山中 典子 (座長代理)
荒川 宜親 菅井 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
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

(2017年9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)
山中 典子 (座長代理)
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 戸塚 恭一
川本 恵子 中山 裕之
桑形 麻樹子 宮島 敦子
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

(2017年10月1日から)

今井 俊夫 (座長*)
山中 典子 (座長代理*)
新井 鐘蔵 下位 香代子
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 中山 裕之
川本 恵子 宮島 敦子
桑形 麻樹子 山田 雅巳
小林 健一 吉田 敏則
佐々木 一昭

* : 2017年10月25日から

＜第113回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿＞

唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

要 約

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（対象外物質）とされているトコフェロールについて、JECFA 又は EFSA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ヒトを対象とした経口投与の試験ではトコフェロールの吸収率は約 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。分布及び残留試験の結果から、吸収されたトコフェロールは、主に肝臓や脂肪組織に分布又は蓄積されると考えられた。主な排泄経路は、胆汁を介した糞便への排泄と考えられた。

トコフェロールに遺伝毒性はないと考えた。

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。

生殖発生毒性試験では催奇形性はみられなかった。

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、畜水産物からの日本人のトコフェロール最大摂取量を推定したところ、2.9～9.2 mg/人/日であった。

この推定最大摂取量は、「日本人の食事摂取基準（2015 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%、耐容上限摂取量（UL）に対して 0.74～2.3%であったことから、畜水産物以外の食品からのトコフェロール摂取量を加味したとしても、UL を超えることはないと考えた。

また、上述の推定最大摂取量から考えても、通常の商品からの摂取において過剰症を来すことはないと考えた。

したがって、トコフェロールについては、一日摂取許容量（ADI）を特定する必要はないと判断した。

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らかであると考えた。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（ビタミン剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 有効成分の一般名

和名：トコフェロール

英名：Tocopherol

3. 化学名

α -トコフェロール (α -Tocopherol)

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

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

β -トコフェロール (β -Tocopherol)

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

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

γ -トコフェロール (γ -Tocopherol)

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

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

δ -トコフェロール (δ -Tocopherol)

CAS (No. 119-13-1)

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

(参照 1)

4. 分子式

α -トコフェロール：C₂₉H₅₀O₂

β -トコフェロール：C₂₈H₄₈O₂

γ -トコフェロール：C₂₈H₄₈O₂

δ -トコフェロール：C₂₇H₄₆O₂

(参照 1)

5. 分子量

α -トコフェロール：430.72

β -トコフェロール：416.69

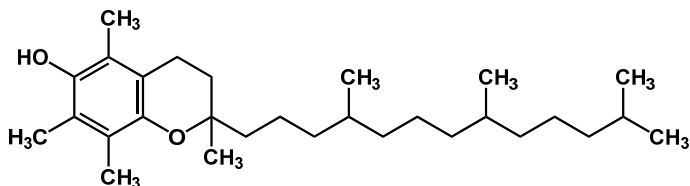
γ -トコフェロール：416.69

δ -トコフェロール：402.66

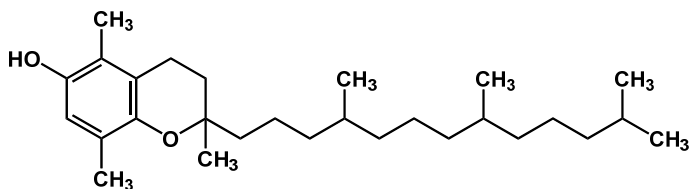
(参照 1)

6. 構造式

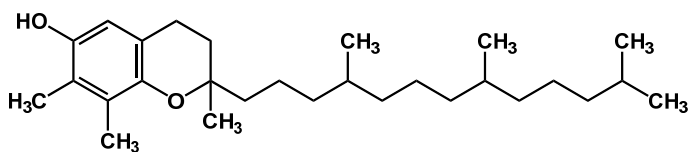
α -トコフェロール



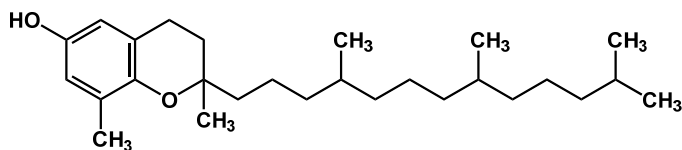
β -トコフェロール



γ -トコフェロール



δ -トコフェロール



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

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、1922 年にラット¹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

¹ 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品及び飼料添加物の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

抑制する。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）中に多く存在する。（参照 2～5）

ビタミン E には 4 種のトコフェロール及び 4 種のトコトリエノールの同族体が知られており、クロマン環のメチル基の数及び位置により、 α 、 β 、 γ 及び δ 体に区別されている（参照 2、4）。トコフェロールの生物活性は、 α 体を 100 とした場合、 β 体は 10～50、 γ 体は 10、 δ 体は 1 とされている（参照 3、6）。 α -トコフェロールは、ビタミン E 同族体のうち、最も生物活性（抗不妊作用、 α -トコフェロール輸送タンパク質(α -TTP)に対する親和性)や抗酸化活性が強く（参照 2）、また、血液及び組織中に存在するビタミン E 同族体の大部分を占めている。（参照 7）

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、欠乏による疾病の予防及び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び注射剤が使用されている（参照 8）。ヒト用医薬品としては、ビタミン 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、血栓性静脈炎、糖尿病性網膜症、凍瘡及び四肢冷感症）の防止等を目的として、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、9）。また、飼料添加物としても、飼料中の栄養成分その他の有効成分の補給を目的として使用されている（参照 10）。さらに、食品添加物として、既存添加物リストに収載、又は指定添加物として指定されて使用されている。（参照 11、12）

海外においても、動物用医薬品、ヒト用医薬品、飼料添加物又は食品添加物として使用されている。（参照 13～15）

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「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている（参照 16）。今回、対象外物質トコフェロールについて、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

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な知見を整理した。

検査値等略称を別紙 2 に示した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

ヒトが食事から摂取するビタミン E の大部分は α -トコフェロール及び γ -トコフェロールである。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ルを形成する。酢酸エステル等のエステル型ビタミン E は、膵液や小腸粘膜エステラ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、これは同族体間の違いや、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の違いによるものであり、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、同時に摂取する脂質量等の摂取条件により、ビタミン E の吸収率は大きく影響を受ける。

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。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キロミクロンレムナントとなり、肝臓に取り込まれる。

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

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 α -トコフェロールが各組織へ供給され、生体内に α -トコフェロールが選択的に蓄積されていく。

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、主に肝臓で行われる。

肝臓で生成した CEHC の一部は、グルクロン酸抱合を受けて極性を増し、血液を介して尿中に排泄される。なお、 α -トコフェロールよりも γ -トコフェロールの方が代謝されやすい。

また、ビタミン E は腸肝循環されると考えられている。ラットの胆汁には CEHC も検出されることから、過剰のビタミン E は肝臓からビタミン E として、又は胆汁に代謝物として排泄されると考えられる。

経口投与後の糞便中のビタミン E には、未吸収のもの及び体内に吸収された後に胆汁

を介して排泄されたものが含まれる。(参照 2、4、5、17)

(1) 体内動態試験 (ラット)

① 吸収

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) の十二指腸にビタミン E を一定速度で注入 (トコフェロールとして約 100 mg/kg 体重/日、生理食塩水及び大豆油に混合。) し、体内動態試験が実施された。その結果、 α -トコ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 の大量経口投与で α -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、 γ -トコフェロールの吸収率は約 51%であり、 γ 体の 50 倍以上の高用量の α -トコフェロールを同時投与しても、 γ 体の吸収率は変化しなかった。これらのことから、 α 体及び γ 体の消化管吸収は互いに影響を受けないと考えられた。(参照 4、18)

② 排泄

ラット (系統、性別及び匹数不明) に α -トコフェロールを 1 か月間経口投与 (3.5 mg/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%まで排泄された。尿中排泄はみられなかったが、標識 α -トコフェロールを用いた試験では、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 19)

(2) 体内動態試験 (ウサギ)

ウサギ (品種、性別及び匹数不明、体重 1~2 kg) に¹⁴C 標識コハク酸 d - α -トコフェロール²を様々な経路 (経口、皮下又は静脈内) で投与 (10~15mg/匹) し、体内動態試験が実施された。

経口投与では、投与後 3 日間で投与量の 74%が糞中に排泄された。尿中への排泄は極めて僅かであった。

皮下投与では、投与後 11 日間で投与量の 10%が糞中に、投与量の 4%が尿中に排泄された。

静脈内投与では、投与後 20 日間で投与量の 70~75%が排泄され、そのうち 70~80%が糞中に、20~30%が尿中に排泄された。(参照 3、6、20)

(3) 体内動態試験 (牛)

① 吸収

子牛 (ホルスタイン種、去勢雄 4 頭/群) に d - α -トコフェロール (1,342 mg/頭) 又は d - α -トコフェロールと酢酸レチニル (それぞれ 1,342 mg/頭、442 mg/頭) を混餌投与し、経時的に血漿中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。対照群も設定した。

血漿中 α -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。

血漿中 α -トコフェロール濃度は、 d - α -トコフェロール投与群では投与 14 時間後に最

² 5 位のメチル基を標識したもの

高値を示したが、酢酸レチニルを同時投与した場合は、 α -トコフェロール濃度上昇は抑制された。(参照 21)

表 1 子牛における d - α -トコフェロール、又は d - α -トコフェロール及び酢酸レチニル投与前後の血漿中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

投与群	投与後時間 (h)									
	-0.5	1	2	4	6	8	10	12	14	20
d - α -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
d - α -トコフェロール及び酢酸レチニル	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

n=4

投与群	投与後時間 (h)					
	22	24	26	28	32	36
d - α -トコフェロール	5.31	5.71	4.93	5.50	6.13	5.91
d - α -トコフェロール及び酢酸レチニル	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

表 2 子牛における d - α -トコフェロール、又は d - α -トコフェロール及び酢酸レチニル投与後の血漿中 α -トコフェロールの動態パラメーター

投与群	T_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
d - α -トコフェロール	14	6.59 ^a	177.1 ^a
d - α -トコフェロール及び酢酸レチニル	32	5.43 ^b	130.4 ^b
対照	28	5.18 ^b	123.0 ^b

n=4

a、b: C_{\max} 又は AUC それぞれのカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり ($p < 0.05$)。

② 分布

牛 (品種及び性別不明、5 頭) に酢酸 dl - α -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 - α -トコフェロールは 84.4%であった。(参照 13)

子牛 (品種、性別及び頭数不明) に酢酸 dl - α -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 - α -トコフェロールが最も多く、34.1%であった。(参照 13、22)

子牛 (ホルスタイン種、去勢雄 5 頭/群) に酢酸 d - α -トコフェロール (50 IU³/kg 体

³ 国際単位。1 IU は、酢酸 dl - α -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 - α -トコフェロール 1 mg、酢酸 d - α -トコフェロール 0.74 mg 又は d - α -トコフェロール 0.67 mg に相当する。(参照 13、23)

重、液剤)又は酢酸 *d*- α -トコフェロール (50 IU/kg 体重、粉末) を単回強制経口投与し、投与 24 時間後の血漿及び組織中 α -トコフェロールを HPLC で測定した。

結果を表 3 に示した。

血漿、肝臓及び腎臓中 α -トコフェロール濃度は、酢酸 *d*- α -トコフェロール投与群の方が酢酸 *dl*- α -トコフェロール投与群より高かった。(参照 13、21)

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

血漿又は組織	頭数	投与物質	α -トコフェロール濃度
血漿	5	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	6.08
		酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	4.38
肝臓	4	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	30.8
		酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	24.0
腎臓	3	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	24.0
		酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	12.3
筋肉	3	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	7.4
		酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	7.5
脂肪	4	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	2.5
		酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	2.0
脾臓	4	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	17.5
		酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	27.0
心臓	3	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	14.0
		酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	13.2
腸管	3	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	6.7
		酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	4.6

(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*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -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*- α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

血清及び組織中 *d*- α -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 α -トコフェロール濃度は、酢酸 *d*- α -トコフェロール投与群が酢酸 *dl*- α -トコフェロール投与群より高かった。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、24)

表4 子豚における *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール 35 日間混餌投与中の血清中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

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> - α -トコフェロール	16	0.696	0.698	0.592	0.594	0.636
	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> - α -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 子豚における *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール 35 日間混餌投与後の血清及び組織中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g/mL}$ 又は $\mu\text{g/g}$)

血清又は組織	投与量 (IU/kg 飼料)					
	<i>d</i> - α -トコフェロール			酢酸 <i>dl</i> - α -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

n=5

子豚 (品種不明、 18 ± 1 日齢、20 頭/群) に酢酸 *d*- α -トコフェロールを 21 日間混餌投与 (0、50 又は 300 IU/kg 飼料) する群及び混餌投与と同時に飲水投与 (0 又は 100 IU/L) する群を設け、経時的に血漿中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。また、最終投与後に、各群 4 頭から肝臓、心臓、肺及び腰部筋肉中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

結果を表 6 及び 7 に示した。

混餌投与の 300 IU/kg 飼料投与群と各飲水投与群では、血漿中 α -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、投与開始 10 日後まで減少した。

組織中濃度は、混餌投与の 300 IU/kg 飼料投与群と各飲水投与群では、肝臓中濃度が最も高かった。(参照 25)

表6 子豚における酢酸 *d*- α -トコフェロール 21 日間混餌投与又は飲水投与中の血漿中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

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

n=20

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

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

n=4

子豚（品種不明、 18 ± 1 日齢、16 頭/群）に酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロールを 21 日間飲水投与（それぞれ 50、100 又は 150 IU/L）し、経時的に血漿中 α -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 頭の肝臓、心臓、肺及び腰部筋肉中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

結果を表 8 及び 9 に示した。

血漿中 α -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が、その後減少した。

両被験物質投与群の組織中濃度は、酢酸 *d*- α -トコフェロールの 50 IU/L 投与群を除いて肝臓で最も高かった。また、酢酸 *d*- α -トコフェロール投与群の肝臓、腰部筋肉及び心臓中濃度は、酢酸 *dl*- α -トコフェロール投与群と比較して、有意に高かった。（参照 25）

表 8 子豚における酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール 21 日間飲水投与時の血漿中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

投与物質	添加濃度 (IU/L)	投与開始後時間 (日)				
		0	3	7	14	21
酢酸 <i>d</i> - α -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 <i>dl</i> - α -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

n=16

表 9 子豚における酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール 21 日間飲水投与後の組織中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g/g}$)

組織	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール (IU/L)			酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール (IU/L)		
	50	100	150	50	100	150
肝臓 ^a	4.25	12.46	16.21	5.80	11.72	10.79
腰部筋肉 ^a	2.03	2.35	2.51	1.61	1.99	2.16
心臓 ^a	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

n=8

a : 酢酸 *d*- α -トコフェロール投与群と酢酸 *dl*- α -トコフェロール投与群間で有意差あり (P<0.01)。

子豚 (品種不明、18 \pm 1 日齢、10 頭/群) に酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロールを 21 日間飲水投与 (それぞれ 50、100 又は 150 IU/L) した際の投与開始 24 時間後までの血漿中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。投与前 7 日間は、ビタミン E を添加していない飼料又は水を給与した。

結果を表 10 に示した。

血漿中 α -トコフェロール濃度は投与 6~10 時間後に大きく増加した。(参照 25)

表 10 子豚における酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール飲水投与後の血漿中 α -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> - α -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> - α -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

n=10

肥育豚 (品種不明、平均体重 80 kg、去勢雄 20 頭、雌 20 頭) に *d*- α -トコフェロール、酢酸 *d*- α -トコフェロール、*dl*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロールを 28 日間混餌投与 (投与群 62 IU/kg 飼料、対照群 0 IU/kg 飼料) し、血清中 α -トコフェロ

ール濃度を 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（菱形筋及び半膜様筋）、背部脂肪及び腎臓周囲脂肪中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

結果を表 11 又は 12 に示した。

組織中 α -トコフェロール濃度は、腎臓周囲脂肪を除いて、酢酸 d - α -トコフェロール投与群が最も高かった。(参照 26)

表 11 肥育豚における d - α -トコフェロール、酢酸 d - α -トコフェロール、 dl - α -トコフェロール又は酢酸 dl - α -トコフェロール 28 日間混餌投与時の血清中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g/mL}$)^a

投与群	投与開始後時間 (日)						
	0	1	2	7	14	21	28
d - α -トコフェロール	0.8	2.3 ^b	2.7 ^{b, c}	2.6 ^b	2.3 ^b	1.1 ^b	1.0 ^b
酢酸 d - α -トコフェロール	0.8	2.1 ^{b, c}	3.1 ^c	3.9 ^c	3.2 ^c	3.1 ^c	3.0 ^c
dl - α -トコフェロール	0.8	2.0 ^{b, c}	2.4 ^b	2.5 ^b	1.9 ^b	1.6 ^b	1.0 ^b
酢酸 dl - α -トコフェロール	0.8	1.5 ^c	2.3 ^b	2.6 ^b	2.6 ^c	2.4 ^d	2.5 ^d
対照	0.9	0.7 ^d	0.7 ^d	0.4 ^d	0.2 ^d	0.3 ^e	0.3 ^e

n=8

a : 飼料中 α -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 日の数値は補正していない。

b、c、d、e : 各投与開始後時間のカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり(p<0.01)。

表 12 肥育豚における d - α -トコフェロール、酢酸 d - α -トコフェロール、 dl - α -トコフェロール又は酢酸 dl - α -トコフェロール 28 日間混餌投与後の組織中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g/g}$)^a

組織	投与群				対照
	d - α -トコフェロール	酢酸 d - α -トコフェロール	dl - α -トコフェロール	酢酸 dl - α -トコフェロール	
肝臓	2.7 ^b	4.9 ^c	2.6 ^b	4.2 ^c	1.3 ^d
菱形筋	3.4 ^b	4.9 ^c	2.9 ^b	4.6 ^c	1.4 ^d
半膜様筋	2.5 ^b	4.3 ^c	2.1 ^{b, d}	3.7 ^c	1.4 ^d
背部脂肪	1.6 ^b	4.8 ^c	3.2 ^d	4.3 ^c	1.4 ^b
腎臓周囲脂肪	2.8 ^{b, c}	4.2 ^{b, d}	3.9 ^{b, d}	4.6 ^d	1.5 ^c

n=4

a : 飼料中 α -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、対照群の数値は補正していない。

b、c、d、e : 各組織のカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり(p<0.01)。

② 乳汁中濃度及び児動物における分布

豚（交雑種(LW)、体重 40 kg、雌 10～12 頭/群）に酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- 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 60 IU/kg 飼料）した。

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 日後並びに分娩 21 日後（離乳時）の血清中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。分娩後 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汁中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。また、第 5 回目の分娩後に、各群 3 又は 4 頭から肝臓、心臓、腰部筋肉、肺及び最後肋骨辺りの皮下脂肪を採取し、組織中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

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 α -ト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 頭について子豚 3 頭/腹を選択し、血清中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。また、第 5 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 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

母豚の血清、乳汁又は組織中 α -トコフェロール濃度を表 13～15 に示した。

子豚の血清又は肝臓中 α -トコフェロール濃度を表 16 に示した。

これらの結果から、酢酸 *dl*- α -トコフェロールより、酢酸 *d*- α -トコフェロールの投与が、また、30 IU/kg 飼料投与より 60 IU/kg 飼料投与が、血清、乳汁及び組織中 α -トコフェロール濃度が高くなることが示唆された。（参照 27）

表 13 母豚における酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール混餌投与時の血清中 α -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	
酢酸 <i>d</i> - α - 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
酢酸 <i>dl</i> - α - 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

表 14 母豚における酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール混餌投与時の乳汁中 α -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>d</i> - α -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
酢酸 <i>dl</i> - α -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

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

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

n=4 (酢酸 *d*- α -トコフェロールの 60 IU/kg 飼料投与群のみ n=2)

表 16 母豚に酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール混餌投与後の子豚における血清又は肝臓中 α -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>d</i> - α -トコフェロール (IU/kg 飼料)		酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール (IU/kg 飼料)	
		30	60	30	60
初乳摂取前	肝臓	0.460 (11) ^a	0.506 (12) ^a	0.338 (13) ^a	0.417 (16) ^a
生後 21 日 (離乳 時)	血清	4.16 (24) ^a	5.12 (22) ^a	3.68 (23) ^a	4.53 (23) ^a
	肝臓	6.15 (5) ^a	6.54 (7) ^a	3.85 (6) ^a	4.74 (6) ^a

a : 括弧内の数値は n 数。

(5) 体内動態試験 (ヒト)

① 吸収

健常なヒト (8 名、年齢及び性別不明) に ²H 標識酢酸 *d*- α -トコフェロールを 4 種類の食事 (バタートースト、シリアルと高脂肪ミルク、シリアルと低脂肪ミルク及び水) とともに経口投与 (150 mg/人) した。投与後 9 時間までの標識 α -トコフェ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) が最も高かった。シリアルと高脂肪ミルク食 (脂肪分 17.5 g) は、シリアルと低脂肪ミルク食 (脂肪分 2.7 g) より吸収率が高かった。水摂取 (脂肪分 0 g) 及びシリアルと低脂肪ミルク食 (脂肪分 2.7 g) の吸収率は、同程度に低かった。これらの結果は、食品中の含有脂肪量が α -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)

健常なヒト（成人、性別及び人数不明）に³H 標識 *dl*- α -トコフェロールを経口投与（0.2 mg/人、油性溶液で投与）し、投与後、血液、尿及び糞便を 14 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 75%（61～90%）であった。（参照 5）

健常なヒト（成人、性別及び人数不明）に³H 標識 *dl*- α -トコフェロールを経口投与（0.3～0.6%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 日間及び糞便を 6 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%）であった。（参照 5）

健常なヒト（成人、12 名）に¹⁴C 標識 *d*- α -トコフェロールを朝食（脂肪分 8 g 含有）前に経口投与（0.78 μ g/人、脂肪分 2%の牛乳に混じて投与）し、投与後、血液を 70 日間、並びに尿及び糞便を 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 80.8 \pm 5.98%であった。（参照 5）

α -トコフェロールの吸収性については、放射標識 α -トコフェロールを用いた様々な方法により広範囲の用量（0.78 μ g～22 mg）で検討されている。

吸収率は、食品中の含有脂肪量の違いにより約 10～80%と報告されている。効率良く α -トコフェロールを吸収するには、脂質が必要であるが、その最適な質及び量は知られていない。通常の食事において、 α -トコフェロールは脂肪の摂取に付随し、その吸収機序は脂質と同じであるため、2 つの試験結果（平均値 75%及び 69%）と多コンパートメントモデルを用いた体内動態試験の結果（平均値 81%）から、通常の食事では、 α -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）

ヒトに *dl*- α -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）

健常なヒトにおける *dl*- α -トコフェロールの経口投与による吸収率は 51～86%であり、 T_{max} は投与後 5～9 時間、 $T_{1/2}$ は 53 時間であった。（参照 3）

ヒトに酢酸 *dl*- α -トコフェロールを経口投与（200 mg/人）した結果、 T_{max} は投与後 8～10 時間であった。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）

健常なヒト（成人男性、人数不明）にニコチン酸 *dl*- α -トコフェロールを食後単回経口投与（600 mg/人）した結果、血漿中ニコチン酸 *dl*- α -トコフェロール濃度は投与 6 時間後に C_{max} （0.615 μ g/mL）に達し、 $T_{1/2}$ は 4.3 時間であった。血漿中トコフェロール濃度は投与 10 時間後に C_{max} （1.62 μ g/mL）に達し、 $T_{1/2}$ は 38.5 時間であった。（参照 3）

② 分布及び代謝

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) に *d*- α -トコフェロールを 3 か月間食事とともに 1 日 3 回投与 (600 mg/人/日(900 IU/人/日)、単盲検試験) し、高用量の *d*- α -トコフェロール投与時のバイオアベイラ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おらず、含有物の測定等も実施されなかった。投与開始日、並びに最終投与 1、2 及び 3 か月後の同時刻 (午前 8 時、一晚絶食後) に採血した。また、投与開始 3、7 及び 28 日後の投与終了後にも採血した。血漿、赤血球、血小板、白血球及び口腔粘膜細胞中濃度について調べた。

血漿、赤血球及び白血球中 α -トコフェロール濃度は、投与開始約 4 週後に投与前濃度の 2.5~3 倍に上昇し、平衡状態に達した。血小板及び口腔粘膜細胞中 α -トコフェロール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 α -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、口腔粘膜細胞中濃度は最終投与 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 γ -トコフェロール濃度を測定した結果、 α -トコフェロール濃度の上昇に伴い γ -トコフェロール濃度が低下していることが判明した。(参照 4)

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

酢酸 α -トコフェロールの投与により、血漿中 α -トコフェロール濃度は上昇し、 γ -トコフェロール濃度は低下した。尿中 α -CEHC 及び α -QL 濃度は用量依存的に有意に上昇した (15 mg/人/日投与群のみ $p < 0.05$ 、他の投与群は $p < 0.0001$) が、 γ -CEHC 濃度は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、試験報告者は、高用量の α -トコフェロールを経口摂取すると α -トコフェロールが γ -トコフェロールと入れ替わると結論付けた。また、 γ -トコフェロール濃度が低下しても γ -CEHC の尿中排泄が増加しないことから、 γ -トコフェロールの代謝及び排泄は経路が異なると考えられた。一方で、血漿中 α -トコフェロール濃度及び尿中 α -CEHC 濃度には関連性がみられた。試験報告者らは、生体で必要とする量以上に α -トコフェロールが体内に存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)

健常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*- γ -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*- α -、*d*- β -、*d*- γ -及び *d*- δ -トコ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 *d*- α -トコフェロールを投与 (5 mg/人/日) した。各被験者から試験 0 (投与前)、14、28、35、42 及び 56 日に、一晚絶食後に採血した。採血日には 24 時間にわたり尿も採取した。食事の情報も得られた。

d- γ -トコフェロール投与群では、投与期間中に血漿中 γ -トコフェロール濃度が有意に上昇した ($p<0.01$) が、血漿中 α -トコフェロール濃度は有意に低下した ($p<0.01$)。 α -CEHC 及び γ -CEHC の血漿中濃度は、それぞれ α -及び γ -トコフェロールと同様の変化パターンを示した。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*- γ -トコフェロール投与群では、尿中 α -CEHC 及び γ -CEHC 濃度が上昇した。試験報告者らは、過剰な γ -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 α -TTP と結合したと考えられた。(参照 4)

体内の α -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、体内には *d*- α -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れるとの報告もある。(参照 5)

③ 排泄

(a) 糞便及び尿

非喫煙のヒト (成人、10 名) に酢酸 D_3 -*d*- α -トコフェロール又は酢酸 D_6 -*dl*- α -トコフェロール (75 mg/日) を 6 日間経口投与し、血液及び尿を 17 日間にわたり採取した。その結果、 α -トコフェロールの組織からの流出率は、0.191 pools/d であった。

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 α -トコフェロール濃度並びに被験者の血漿容積を考慮して、体内からの α -トコフェロールの排泄量は 5.1 ± 0.9 mg/人/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料中の標識及び総 *d*- α -トコフェロール濃度結果に基づき、尿及び糞便中の排泄量は、非吸収分の 0.8 mg を含めて 4 mg/人/日と推定された。(参照 5、28、29)

健常なヒト (成人、12 名) に ^{14}C 標識 *d*- α -トコフェロールを朝食前に経口投与 (0.78 μ g/人、脂肪分 2%の牛乳に混じて投与) し、投与後、血液を 460 日間並びに尿及び糞便を 21 日間にわたり採取した。

その結果、食品摂取頻度調査 (FFQ (food frequency questionnaire)) の評価による食事からの α -トコフェロールの摂取量は 7.6 ± 2.8 mg/人/日であった。 α -トコフェロール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 $23.2 \pm 5.8\%$ 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た動態解析並びに糞便又は尿中の標識及び総 *d*- α -トコフェロール濃度に基づき、平均排泄量は、それぞれ 3.15 mg/人/日及び 0.85 mg/人/日と推定された。(参照 5)

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、これらの試験結果から、 α -トコフェロールの主な排泄経路は糞便であり、非授乳期の健常なヒトにおける α -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)

英国のビタミン・ミネラル専門家委員会 (EVM : Expert Group on Vitamins and

Minerals) の報告では、通常の摂取レベルにおいて、ビタミン E の糞便への排泄（未吸収のまま、又は吸収後胆汁を介した）は 30～70%、尿への排泄は 1%未満とされている。（参照 4、30）

健常なヒト（36 歳、男性、1 名）に $[5-^{14}\text{CH}_3]$ 標識酢酸 $d\text{-}\alpha$ 又は $[5-^{14}\text{CH}_3]$ 酢酸 $dl\text{-}\alpha$ トコフェロールを単回経口投与するクロスオーバー試験が実施された。被験者に $[5-^{14}\text{CH}_3]$ 標識酢酸 $d\text{-}\alpha$ トコフェロールを投与（0.09 mg/人：0.001821 μmol ）し、投与後、血液を 63 日間、糞便を 6 日間及び尿を 8 日間にわたり採取した。3 か月後、同一被験者に $[5-^{14}\text{CH}_3]$ 標識酢酸 $dl\text{-}\alpha$ トコフェロールを単回経口投与（0.001667 μmol ）し、同様に試料を採取した。

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、吸収された量の約 90%が尿中に $\alpha\text{-CEHC}$ として排泄された。また、 $dl\text{-}\alpha$ トコフェロールは優先的に代謝され、尿中に排泄された。（参照 4）

EFSA の評価書では、代謝物である CEHC の尿への排泄は α -トコフェロールのマイナーな排泄経路であり、ヒトにおいて広く研究されているが、まだ不明な点が多いとされている。（参照 4）

(b) 乳

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 α -トコフェロール濃度を測定した結果、母乳中 α -トコフェロール濃度は、約 3～25 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ていない試験も含まれている。これらの 5 試験のうち、ビタミン E 摂取量の報告がある試験は 2 試験（合計 79 名）であり、平均ビタミン E 摂取量は 6～11 mg/人/日であった。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 試験（合計 85 名）における母乳中 α -トコフェロール濃度は、3.5～5.7 mg/L（平均 4.6 mg/L）であった。（参照 5）

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 か月間の母乳への α -トコフェロールの分泌は約 4 mg/日と判断した。（参照 5）

2. 残留試験

(1) 残留試験（乳汁）

牛（ホルスタイン種、経産及び未経産の雌各 18 頭）に酢酸 $d\text{-}\alpha$ トコフェロール又は酢酸 $dl\text{-}\alpha$ トコフェロールを分娩予定 14 日前から分娩 14 日後まで混餌投与（0 又は 2,500 IU/頭/日）し、残留試験が実施された。

酢酸 $d\text{-}\alpha$ トコフェロール又は酢酸 $dl\text{-}\alpha$ トコフェロール投与群の初乳、移行乳及び成乳中 α -トコフェロールの濃度を表 17 に示した。

酢酸 *d*- α -トコフェロール投与群の初乳（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 α -トコフェロール濃度は、酢酸 *dl*- α -トコフェロール投与群よりも高く、移行乳及び成乳中 α -トコフェロール濃度は、*dl* 体投与群のそれぞれ 1.24 及び 1.43 倍であった。（参照 13、31）

表 17 牛における酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール混餌投与後の乳汁中 α -トコフェロール濃度（mg/L）

試料	対照	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール
初乳	6.79 ^a	13.91 ^b	10.45 ^c
移行乳	2.19 ^a	4.21 ^b	3.39 ^b
成乳	0.41 ^a	1.29 ^b	0.90 ^c

n 数不明

a、b、c：各試料のカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり（ $p < 0.05$ ）。

（2）残留試験（豚）

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

血清中 α -トコフェロール濃度を表 18 に、各組織中 α -トコフェロール濃度を表 19 に示した。（参照 13、32）

表 18 豚における酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール 32 日間混餌投与中の血清中 α -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)	投与開始後時間（日）	
		15	32
酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	6.71	1.23	1.30
	8.33	1.35 ^a	1.46 ^a
	11.00	1.64 ^a	1.68 ^a
	16.18	2.08 ^a	2.12 ^a
酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	22	1.03	1.17

n=5（酢酸 *d*- α -トコフェロールの 16.18mg/kg 飼料投与群のみ n=4）

a：各投与後開始時間のカラム内において、酢酸 *dl*- α -トコフェロール群と比較して有意差あり（ $p < 0.05$ ）。

表 19 豚における酢酸 *d*- α -トコフェロール又は酢酸 *dl*- α -トコフェロール 32 日間混餌投与後の組織中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g/g}$)

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

n=5

a: 各組織のカラム内において、酢酸 *dl*- α -トコフェロール群と比較して有意差あり ($p<0.05$)。

(3) 残留試験 (鶏及び鶏卵)

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

結果を表 20 に示した。

すべての用量において、組織中 α -トコフェロール濃度は、肝臓、筋肉、脂肪の順に高かった。(参照 33)

表 20 鶏における酢酸 α -トコフェロール 30 日間混餌投与後の組織中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g/g}$)

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

n=5

a、b、c、d、e: 各組織のカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり ($p<0.05$)。

鶏 (卵用種) に酢酸 α -トコフェロール (0、100、1,000、10,000 又は 20,000 mg/kg 飼料) を混餌投与し、卵中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。投与期間及び採卵時期は、表 21 のとおりであった。

結果を表 22 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 飼料まで増加しても、卵黄及び全卵中 α -トコフェロール濃度はプラトーに達しなかった。(参照 33)

表 21 混餌投与期間及び採卵時期

試験	羽数/群	投与期間	分析用の採卵時期
1	9	70	投与開始 10、30、50 及び 70 日後に投与群毎に 10 個
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

表 22 鶏における酢酸 α -トコフェロール混餌投与時の卵黄及び全卵中 α -トコフェロール濃度^a

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 ^c	251 ^d	1,396 ^e	2,502 ^f	3,133 ^g
	2	70.5 ^c	256 ^d	1,443 ^e	3,241 ^f	3,549 ^g
	3	104 ^c	343 ^d	1,316 ^e	2,506 ^f	2,369 ^f
全卵 (mg/卵) ^b	1	1.12 ^c	3.71 ^d	19.8 ^e	35.3 ^f	42.4 ^g
	2	1.05 ^c	3.79 ^d	21.9 ^e	46.6 ^f	51.0 ^g
	3	1.56 ^c	5.02 ^d	20.3 ^e	39.8 ^f	36.0 ^f

a : 表に示した濃度がいつの時点かは不明。

b : 全卵の重量は 60 g として全卵中濃度を算出している。

c、d、e、f、g : 各組織の各試験のカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり ($p < 0.05$)。

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

投与後の血漿、組織及び卵黄⁴中ビタミン E 濃度を表 23 に示した。(参照 13、34)

表 23 鶏における酢酸 dl - α -トコフェロール 10 週間混餌投与後の血漿、組織及び卵黄中ビタミン E 濃度 ($\mu\text{g/mL}$ 又は $\mu\text{g/g}$)

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

n=9 (卵黄のみ n=6) 平均値 \pm 標準偏差

a、b、c、d、e : 各試料のカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり ($p < 0.05$)。

⁴ 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。

(4) 残留試験 (魚)

魚類 (いしびらめ(*Scophthalmus maximus*)、大西洋おひょう (*Hippoglossus hippoglossus*)及びヨーロッパヘダイ(*Sparus aurata*)の幼魚各 3 尾/群) に酢酸 *dl*- α -トコフェロールを 750 度日混餌投与 (0、0.01 又は 0.11 g/kg 飼料) し、組織中 α -トコフェロール濃度を HPLC で測定した。

結果を表 24 に示した。(参照 13、35)

表 24 魚類における酢酸 *dl*- α -トコフェロール 750 度日混餌投与後の組織中 α -トコフェロール濃度 ($\mu\text{g/g}$)

魚種	試料	添加濃度 (g/kg 飼料)		
		0	0.01	0.11
いしびらめ	肝臓	160 \pm 15 ^a	706 \pm 766 ^a	6,205 \pm 3,423 ^b
	魚体	62 \pm 6 ^a	135 \pm 69 ^a	256 \pm 98 ^b
大西洋おひょう	肝臓	71 \pm 45 ^a	25 \pm 22 ^a	1,484 \pm 794 ^b
	魚体	2 \pm 1	7 \pm 6	56 \pm 97
ヨーロッパヘダイ	肝臓	54 \pm 4 ^a	495 \pm 20 ^b	6,661 \pm 631 ^c
	魚体	—	—	—

n=3 平均値 \pm 標準偏差 — : 分析せず

a、b、c : 各魚種の各試料のカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり(p<0.05)。

3. 遺伝毒性試験

dl- α -トコフェロール、酢酸 *d*-及び酢酸 *dl*- α -トコフェロール、ビタミン E 並びに酢酸ビタミン E の *in vitro* 及び *in vivo* における遺伝毒性試験結果を表 25 に示した。

表 25 *dl-α*-トコフェロール、酢酸 *d*-及び酢酸 *dl-α*-トコフェロール、ビタミン E 並びに酢酸ビタミン E の遺伝毒性試験結果

	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
		<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
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	酢酸ビタミン E ^a 20~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	4
	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
		ヒト末梢血リンパ球	ビタミン E ^a 21.5、43.1、215 µg/mL (±S9)	陰性	36
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (ICR 系・雄) 末梢血	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
	姉妹染色分体交換試験	マウス (ICR 系・雄) 骨髓細胞	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

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

参考情報として、*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、染色体異常試験及び小核試験に関して陰性の報告⁵がある。(参照 6)

以上から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は 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が、 α -トコフェロールの *in vitro* 及び *in vivo* で実施された全ての試験における陰性の結果並びに上述の *d-γ*-トコフェロール及び *d-δ*-トコフェロールの遺伝毒性試験に関する参考情報から、トコフェロールに生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

4. 急性毒性試験

dl-α-トコフェロールの LD₅₀ を表 26 に示した。

⁵ 試験の詳細が不明であることから、参考とした。

表 26 *dl-α*-トコフェロールの LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	系統	性別	投与経路	LD ₅₀	参照
マウス	不明	雌雄	経口	>20,000	6
			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
	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	6
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
			皮下	>5,000	
			静脈内	>1,000	

5. 亜急性毒性試験

(1) 1 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁶>

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) し、亜急性毒性試験が実施された。

その結果、肝臓の脂肪化がみられた。さらに、大動脈内膜の硬化がみられ、大動脈弁の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 19)

(2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

ラット (SD 系、雌雄各 20 匹/群) に酢酸 *dl-α*-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。

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)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、2,400 mg/kg 体重/日投与群で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪化がみられたが、関連する試験項目において毒性学的な徴候がみられなかったことから、本試験における NOAEL は 2,400 mg/kg 体重/日と判断した。

⁶ 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。

(3) 28日間亜急性毒性試験（ラット）②

ラット（Wistar系、雌雄各10匹/群）に酢酸 $d\text{-}\alpha$ -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、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）

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

(4) 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 $d\text{-}\alpha$ -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として0、0.5、50又は500 mg/kg 体重/日⁷））し、亜急性毒性試験が実施された。体重及び摂餌量は、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織学的検査を実施した。

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。

EFSAのANSパネルは、本試験におけるNOAELは500 mg/kg 体重/日を超えると判断した。（参照4、19、37）

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 体重/日と判断した。

⁷ 試験報告者の算出による数値

(5) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) に酢酸 *d*- α -トコフェロールを 13 週間混餌投与 (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。

毒性所見を表 28 に示した。

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、眼科学的検査及び機能観察総合評価 (FOB : functional observational battery) に悪影響はみられなかった。

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。

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。

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、生理的な適応性変化と考えられた。

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 mg/kg 体重/日と考えた、

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 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 4)

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、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 NOAEL は 1,200 mg/kg 体重/日投与群と判断した。

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

(6) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②

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 体重/日) 又は酢酸 *d*- α -トコフェロール (180 又は 2,000 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与 (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。溶媒対照群にはダイズ油のみを投与した。最終投与後に両被験物質の低用量及び高用量投与群各 5 匹に 4 週間の回復期間を設定した。

毒性所見を表 29 に示した。

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みられなかった。

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た。

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はみられなかった。

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。

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 NOAEL は 2,000 mg/kg 体重/日と考えた。

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めに、雌における総脂質、T.Chol 並びに TG 及びリン脂質の低下並びに雄におけるプロトロンビ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。(参照 4)

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*- α -トコフェロールの各投与群の雄で、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 NOAEL は設定できないと判断した。

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) 総脂質、T.Chol 並びに TG 及びリン脂質の低下
	180 以上	・(雄) 活性化トロンボプラスチン時間の有意な延長
酢酸 <i>d</i> - α -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及び γ -GT の有意な上昇
	180 以上	・(雄) 活性化トロンボプラスチン時間の有意な延長 ・(性別不明) 肝臓の絶対及び相対重量の増加

(7) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ③ <参考資料⁸>

離乳ラット (Fischer 344、雌雄各 10 匹/群) に酢酸 *d*- α -トコフェロールを 13 週間強制経口投与 (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及び無投与群の 2 群が設定された。血液は、各群 10 匹から投与開始 5、45 及び 90 日 (最終投与) 後に採取した。

2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 7 例が死亡又は瀕死状態となった。また、2,000

⁸ 無投与群の雌 10 例中 2 例に肺の慢性間質性炎症がみられたことから、参考とした。

mg/kg 体重/日投与群の雄では、一般状態では、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。体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。

血液学的検査においては、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、投与開始 90 日後には、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 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。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。

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 γ -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。全投与群の雌雄で、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。

病理学的検査においては、出血性徴候 (haemorrhagic diathesis、鼻、食道、唾液腺、気管、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/日投与群の雄の 10 例中 4 例でみられた。肺の腺腫様過形成及び慢性間質性炎症が全投与群でみられ、その発生率及び重篤度は用量依存的であった。また、無投与群の雌 10 例中 2 例に肺の慢性間質性炎症がみられた。

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 NOEL は不明であると考えた。

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、38、39)

(8) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ④ <参考資料⁹>

参考として、*dl*- γ -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。

ラット (Wistar 系、雌雄各 6 匹/群) に酢酸 *d*- α -トコフェロール (800 mg/kg 体重/日) 又は *dl*- γ -トコフェロール (800 又は 1,600 mg/kg 体重/日¹⁰) をダイズ油に溶解して 13 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。

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群と同様であった。

⁹ 酢酸 *d*- α -トコフェロールは一用量で実施していること、及び *dl*- γ -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。

¹⁰ 1,600 mg/kg 体重/日投与群では雌のみに投与。

酢酸 *d*- α -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）が、雄 2 例及び雌 3 例でみられた。雌 1 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中等度の洞組織球症もみられた。

dl- γ -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。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、*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）がみられた。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中等度の洞組織球症もみられた。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。

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）

（9）28 日間亜急性毒性試験（ハムスター）＜参考資料¹¹＞

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及び無投与群の 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、臨床的な毒性徴候並びに摂餌量及び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より有意に低値であった。また、雌雄で T.Bil が、雄のみで Cre が有意に高値であった。さらに、投与群の雌で、ALT、LDH、ALP 及び γ -GT が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で、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。

¹¹ 一用量の試験であることから、参考とした。

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

(10) 13 週間亜急性毒性試験 (ハムスター) <参考資料¹²>

ハムスター (シリアン種、雌 10 匹/群) に $dl\text{-}\gamma$ -トコフェロールを 13 週間強制経口投与 (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。対照群として、溶媒のみを投与する群及び無投与群の 2 群が設定された。

その結果、死亡例、臨床的な毒性徴候並びに摂餌量及び体重への投与の影響はみられなかった。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 ($p<0.01$) がみられた。Bil、ALP 及び γ -GT の有意な高値がみられた。臓器重量に投与の影響はみられなかった。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。

EFSA の ANS パネルは、血液凝固に関するパラメーター並びに Bil、ALP 及び γ -GT に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。(参照 4)

(11) 13 週間亜急性毒性試験 (ミニブタ)

ミニブタ (ゲッチンゲン種、雌雄各 2 頭/群) に純度の異なる 2 種類の酢酸 $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール (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 : 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 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。

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/日投与群の 1 例が死亡又は状態悪化となった。

生残した動物において、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たが、回復期間後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によると考えられた。

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/日と結論付けた。

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、本試験の NOAEL は 600 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 4)

¹² 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。

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 NOAEL は 600 mg/kg 体重/日と判断した。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 16 か月間慢性毒性試験（ラット）＜参考資料¹³＞

離乳ラット（Wistar 系、雌、試験開始時の匹数不明）に酢酸 *dl*- α -トコフェロールを 8 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、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 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続した。

10,000 IU/kg 飼料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、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、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。

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、19）

(2) 104 週間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 60 匹/群）に酢酸 *dl*- α -トコフェロールを 104 週間混餌投与（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た。

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、眼窩及び髄膜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。このほか、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。

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 の有意な減少がみられた。

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。投与群の雄において ALT の用量依存的な上昇が投与 4～26 週にみられたが、それ以降には用量依存性や有意な上昇はみられなかった。

尿検査において、投与による影響はみられなかった。

¹³ 動物が雌のみであることから、参考とした。

剖検では、投与の影響はみられなかった。

被験物質の全投与群において、肝の小葉中心性に脂質含有マクロファージの集簇がみられた（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なかった。

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 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、19、40）

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 は設定できないと判断した。発がん性はみられなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験（ラット）

[5. (4)]の 90 日間亜急性毒性試験で用いたラットの半数（SD 系、雌雄各 15 匹/群）を用いて生殖毒性試験が実施された。ラットに最長 38 週間 TPGS を混餌投与（0、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 16 及び 25 週後に交配させ、それぞれの児動物を F_{1a} 及び F_{1b} とした。

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（出生 21 日後）、離乳 1 及び 2 週後並びに剖検時の同腹児動物の体重を、交配率、受胎率、出産率、生存率及び哺育率とともに記録した。

親動物は、投与開始 38 週日後に剖検し、病理組織学的検査を実施した。また、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を実施した。

その結果、生殖指標（妊娠期間、同腹児数、性比、並びに児動物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ラメーターにも投与の影響はみられなかった。

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 体重/日以上と結論した。（参照 4、19、37）

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 NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と判断した。

(2) 生殖毒性試験（ラット）〈参考資料¹⁴〉

ラット（SD 系、雌 8～12 匹/群）の妊娠期間並びに妊娠及び授乳期間中に、酢酸 *dl*- α -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

¹⁴ 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。

を摂餌した。試験は、表 30 に示したグループごとに実施された。また、グループ①又は③の児動物については、成熟後に交配させ、F₂ 世代についても検査した。

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)
22	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

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で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、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。

グループ①の 90 及び 900 mg/kg 体重/日投与群の母動物で、肝臓の絶対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臓で、絶対及び相対重量の減少がみられた。

グループ①の 90mg/kg 体重/日投与群の F₁ 児動物及び 900 mg/kg 体重/日投与群の F₂ 児動物で、生存率の低下がみられた。

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で、血漿及び肝臓中トコフェロール濃度の上昇がみられた。

グループ②及び④の 2,252 mg/kg 体重/日投与群の母動物で、血漿中総脂質濃度の上昇がみられた。

グループ④の 21 日齢の児動物で、血漿及び肝臓中トコフェロール濃度の上昇がみられた。

グループ①の 900 mg/kg 体重/日投与群の母動物 3 例の F₁ 児動物で、後肢小指欠損がみられた。また、グループ①の F₂ 児動物の 8 例が、感染により閉眼状態又はドライアイにより半眼状態であった。

また、グループ④の 2,252 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 児動物 3 例は感染による閉眼状態であり、本投与群の母動物 1 例の全 F₁ 児動物はドライアイによる半眼状態であった。グループ③の 2,252 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 動物 3 例における F₂ 児動物に、授乳 14 日後に眼瞼開裂が完成していなかったが、離乳時には完成していた。

全投与群の児動物に、生後 1 週又は毛生確認時期まで鱗屑がみられたが、程度及び頻度の用量依存性は認められなかった。(参照 41)

(3) 生殖毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁵⁾>

ラット (SD 系、雌 10 匹/群) に *d*- α -トコフェロールを交配前 2 週間から妊娠、出産及び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。

¹⁵⁾ 一用量の試験であることから、参考資料とした。

児動物の生存率、体重及び同腹児数に差はみられず、外表奇形並びに開眼時期及び被毛の発達といった初期発達に対する影響はみられなかった。生後 0 及び 21 日後の投与群の児動物における海馬中 α -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。

投与群の児動物では、ニューロンの成熟、シナプス形成、投射先に影響はなかったが、海馬における長期間のシナプス可塑性が顕著に低下していた。この欠陥は成熟期になるまで持続し、海馬依存性の長期持続空間記憶も欠落するとしている。(参照 4)

(4) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料¹⁶>

マウス (ICR 系、雌 7 匹/投与群) に d - α -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 - α -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、眼開存及び小顎) が発生したが、他の投与群の児動物は正常であった。(参照 19)

(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、妊娠ラット 75 匹を用いて発生毒性試験が実施された。

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。母動物の体重及び摂餌量を測定し、妊娠 20 日に帝王切開し、着床数、生存胎児及び死亡・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。

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。

0.002%投与群の胎児 1 例に大血管転位がみられた。0.2%投与群の胎児に前肢の指 2 本の欠損及び精巢の欠損が各 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、巻尾、小顎症、水腫及び網膜ひだがみられた。

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、TPGS の投与による影響とは考えられなかった。

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、37)

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。

¹⁶ 一用量の試験であることから、参考資料とした。

8. 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 $d\alpha$ -、 $d\beta$ -、 $d\gamma$ -及び $d\delta$ -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 ($d\alpha$ -、 $d\gamma$ -及び $d\delta$ -トコフェロールを投与する試験並びに $d\alpha$ -及び $d\beta$ -トコフェロールを投与する試験) 実施した。

結果を表 31 に示した。出血を惹起する作用は、 α -、 β -、 γ -、 δ -トコフェロールの順に強かった。(参照 14、42)

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(%) ^a	活性化部分トロンボプラスチン時間指標 (%) ^a
$d\alpha$ -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

n=6

a : 対照群を 100%としたときの数値

9. ヒトにおける知見

(1) ビタミン E の欠乏症と過剰症

食事から摂取するビタミン E の大部分は、 α -トコフェロール及び γ -トコフェロールである。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、油脂類、魚介類の順に多い。よって、通常の食品からの摂取によって欠乏症や過剰症を来すことはなく、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れる。(参考 2、7)

(2) その他の知見

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 IU/人/日(800 mg/人/日)) した。また、対照群 (男性、平均 27.0 歳、8 名) も設定した。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、血漿及び血小板中 α -又は γ -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。

$d\alpha$ -トコフェロール投与群の血漿中 α -トコフェロール濃度は、投与期間中、対照群と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。

一方、 $d\alpha$ -トコフェロール投与群の血漿中 γ -トコフェロール濃度は、投与期間中、対照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。

血小板中 α -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 γ -ト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。

そのほか、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

凝固パラメーターに影響はみられなかった。(参照 7、43)

ヒト (65 歳以上、88 名) に *dl*- α -トコフェロールを 4 か月間投与 (0、60、200 又は 800 IU/人/日 (0、55、182 又は 727 mg/人/日)) した結果、健康状態、クレアチニン濃度、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 44)

安定狭心症患者 (48 名) にコハク酸 *d*- α -トコフェロールを 6 か月間投与 (1,600 IU/人/日) した結果、運動能力の増大及び左室機能の改善はみられず、胸痛頻度の減少もみられなかった。投与による副作用は認められなかった。(参照 45)

冠動脈硬化症患者 (2,002 名) に α -トコフェロール (0、400 又は 800 IU/人/日) を 510 日間 (中央値) 投与した。0、400 又は 800 IU/人/日投与群はそれぞれ 967、489 又は 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みられなかった。(参照 46)

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)) を対象に 1992~2004 年に α -トコフェロールを約 10 年間¹⁷ 日おきに摂取 (0 又は 600 IU/人) させ、循環器系疾患、がんの罹患率等を調べた試験では、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みられなかったが、鼻出血の頻度がわずかに上昇した。(参照 47)

健常なヒト (成人男性、2 名) に α -トコフェロールを投与 (720 mg/人/日) したところ、脱力感及び疲労感の発現がみられた。また、二重盲検で実施した試験においてもこ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の上昇及び投与 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 19)

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 2 か月間服用 (~1200 IU/人/日) した結果、斑状出血及びプロトロンビン時間の延長がみられたが、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。

さらに、服用している治療薬のジゴキシシン (0.25 mg/人/日)、ワルファリンナトリウム塩 (5 mg/人/日と 2.5 mg/人/日を交互に投与)、クロフィブレート (500 mg/人/回、4 回/日) 及びプロカインアミド (500 mg/人/回、4 回/日) に併用して、ビタミン E (90% α -トコフェロール) を 7 週間投与 (800 IU/人/日) した。その結果、投与 4 週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 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、多発性の斑状出血及び小血腫がみられたため、ビタミン E の投与を中止した。投与中止 7

¹⁷ 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。

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、出血の臨床症状も消失した。(参照 19)

晩発性皮膚ポルフィリン症の患者(年齢、人数不明)に α -トコフェロールを3か月間投与(1,000 mg/人/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コラノロン及びデヒドロエピアンドロステロンの上昇並びにプレグナンジオールの低下が認められた。(参照 19)

多くの臨床試験の論文をまとめた総説では、1,600 IU/人/日以下のビタミン E (*RRR*- α -トコフェロールとして 1,073 mg/人/日又はエステルとして同モル数) の摂取は安全であると結論している。(参照 48)

Ⅲ. 国際機関等の評価

1. JECFA における評価

JECFA は、第 6 回会合（1961 年）及び第 17 回会合（1973 年）で、 α -トコフェロール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 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 年）において、新しい試験成績を含めて再度評価を行った。

α -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した。しかし、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、ヒトにおいて、 α -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/人/日を超える用量の臨床試験で衰弱、疲労感、クレアチニン尿症及びステロイドホルモンの代謝に対する影響がみられたが、約 720 mg/人/日未満の用量では、血清中コレステロールの上昇がみられた高齢者の 1 試験を除けば、概して悪影響はみられていないことに言及した。

α -トコフェロールは必須な栄養素であり、米国学術研究会議（National Research Council）は栄養所要量として 0.15 mg/kg 体重/日を推奨していることを踏まえて、第 30 回会合では *dl*- α -トコフェロール及び *d*- α -トコフェロールのグループ ADI として 0.15~2 mg/kg 体重/日が設定された。（参照 19）

2. EU における評価

SCF は、2003 年にビタミン E の耐容上限摂取量（UL: tolerable upper intake level）を α -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 を適用し、UL は 300 mg/日¹⁸と設定された。（参照 39）

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（FEEDAP パネル）は、2010 年、全ての動物種に対するビタミン E の飼料添加物としての評価を行った。

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。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、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とが示唆された。

ヒトにおけるビタミン E の保守的なばく露評価によって、背景的にヒトの摂取量が多い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、ヒトの摂取量は UL（300 mg/人/日）を超えることはないことが示唆された。

したがって、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

¹⁸ NOAEL 540 mg/人/日を不確実性係数 2 で除して 270 mg/人/日が得られることから 300 mg/人/日としている。

のビタミン 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)

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、 α -トコフェロール、 γ -トコフェロール及び δ -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。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、遺伝毒性及び発がん性を示唆する報告がないこと、並びにヒトのいずれの世代においても α -トコ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 3~9 歳児のデータを除く。）から、 α -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、ヒトへの安全性に懸念はないと結論した。また、 γ -トコフェロール及び δ -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ることができなかったが、これらのトコフェロールの食品中の濃度は、 α -トコフェロールより非常に低く、その使用も少ないと報告されている。以上のことから、ANS パネルは、これらのトコフェロールを豊富に含む抽出物、 α -トコフェロール、 γ -トコフェロール及び δ -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、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 週齢未満の幼児には適用しないとした。(参照 4)

3. 米国における評価

米国栄養評議会（Council for Responsible Nutrition）では、2002 年に、Gillilan らの報告（参照 45）において、ヒトにコハク酸 d - α -トコフェロール（1,600 IU/日）を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 α -トコフェロールの重量に換算して、ビタミン E の UL として 1,000 mg/日（1,600 IU/日）を推奨している。（参照 49）

米国医学研究所（Institute of Medicine）では、2000 年に、動物試験の結果から得られた LOAEL 500 mg/kg 体重/日に UF 36 及び米国の平均体重（68.5 kg）を適用し、得られた UL 1,000 mg/日を、トコフェロールの種類にかかわらず、ビタミン E の UL としている。（参照 49）

4. その他の機関における評価

EVM は、2003 年に、Gillilan ら（参照 45）、Meydani ら（参照 44）及び Stephens ら（参照 46）の報告から得られた NOAEL 800~1,600 IU/日（ d - α -トコフェロールとして 540~970 mg/日）に UF 1 を適用して、安全上限摂取量（safe upper level）を 800 IU/日（ d - α -トコフェロールとして 540 mg/日）とした。（参照 30）

5. 日本における評価

「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ン E 同族体の大部分が α -トコフェロールであることから、 α -トコフェロールのみを指標にビタミン E の食事摂取基準（目安量及び UL）が策定されている。

目安量¹⁹については、日本人を対象として摂取量及び血中 α -トコフェロール濃度を測定した報告において、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 $\mu\text{mol/L}$ 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）

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過剰症を来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適当と考えられている。UL²⁰については、健常な成人男性（平均体重 62.2 kg）において、800 mg/日の 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認められなかったという報告から、成人男性における α -トコフェロールの NOAEL を 800 mg/人/日、UF を 1 として、参照体重を用いて性別・年齢階級別に UL が表 32 のとおり設定されている。（参照 7）

表 32 各年齢におけるビタミン E の目安量及び耐容上限摂取量 (UL) (mg/人/日) ^a

年齢 (歳)	目安量		UL	
	男性	女性	男性	女性
0~5 (月)	3.0	3.0	— ^b	—
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。

また、食品安全委員会は、2006 年に食品添加物としての酢酸 α -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 α -トコフェロールの量が 150 mg を超えない場合、安全

¹⁹ 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。

²⁰ 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。

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 50)

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量(最大)を推定した。

推定に当たって、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 51)に示されている牛肉²¹、豚肉¹⁷、鶏肉²²、市販牛乳、鶏卵及び魚類²³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 52)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、推定最大摂取量は、2.9~9.2 mg/人/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、鶏卵及び魚類中のビタミンE最高含有量(mg/100g 可食部) a

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

a: α -、 β -、 γ -及び δ -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」の最高含有量

c: 鶏肉のうち「皮付き、生」の最高含有量

d: 全卵(生)における含有量

e: β -及び δ -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

²¹ 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。

²² 鶏肉のうち「皮つき、生」と記載されている肉を対象とした。

²³ 平成27年漁業・養殖業生産統計(参照 53)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。

表 34 日本人における食品群別の平均摂取量 (g/人/日)

年齢 (歳)	肉類		乳類		卵類		魚類 ^a	
	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

a: 参照 52 の「魚介類」の平均摂取量を用いた。

表 35 牛肉、豚肉、鶏肉、市販牛乳、鶏卵及び魚類による日本人のトコフェロール推定最大摂取量 (mg/人/日)^a

年齢 (歳)	肉類 ^b		乳類		卵類 ^c		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	3.5	2.9
7~14	1.4	1.1	0.29	0.28	0.53	0.51	3.5	3.6	5.7	5.5
15~19	1.7	1.1	0.15	0.12	0.89	0.71	4.1	3.8	6.8	5.8
20~29	1.5	1.1	0.11	0.095	0.62	0.59	4.3	4.0	6.5	5.8
30~39	1.4	0.98	0.071	0.094	0.60	0.47	4.7	3.7	6.8	5.2
40~49	1.4	0.97	0.068	0.094	0.61	0.52	4.6	3.6	6.7	5.2
50~59	1.3	0.91	0.079	0.10	0.67	0.56	6.6	4.8	8.6	6.4
60~69	1.0	0.72	0.10	0.12	0.65	0.52	7.4	6.0	9.2	7.3
70 以上	0.72	0.58	0.12	0.12	0.54	0.49	7.4	5.7	8.8	6.9

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/人/日)。

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) を用いた。

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。

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 の食事摂取基準（目安量及び UL）に占める割合（%）^a

年齢（歳）	目安量		UL	
	男性	女性	男性	女性
0～5（月）	— ^b	—	—	—
6～11（月）	—	—	—	—
1～2	100	83	2.3	1.9
3～5	78	64	1.8	1.5
6～7	70 ^c 又は114 ^d	58 ^c 又は110 ^d	1.2 ^c 又は1.9 ^d	0.97 ^c 又は1.8 ^d
8～9	104	100	1.6	1.6
10～11	104	100	1.3	1.2
12～14	76	92	0.88	0.92
15～17	91	97	0.91	0.89
18～29	105 ^e 又は100 ^f	97 ^{e,f}	0.85 ^e 又は0.81 ^f	0.89 ^{e,f}
30～49	104 ^g 又は103 ^h	87 ^{g,h}	0.76 ^g 又は0.74 ^h	0.74 ^{g,h}
50～69	132 ⁱ 又は142 ^j	107 ⁱ 又は122 ^j	1.0 ⁱ 又は1.1 ^j	0.91 ⁱ 又は1.0 ^j
70以上	135	115	1.2	1.1

a：割合（%）＝推定最大摂取量÷目安量、又は推定最大摂取量÷UL

b：1歳未満については、推定暴露量が得られなかった。

c：1～6歳の推定暴露量を用いて算出

d：7～14歳の推定暴露量を用いて算出

e：15～19歳の推定暴露量を用いて算出

f：20～29歳の推定暴露量を用いて算出

g：30～39歳の推定暴露量を用いて算出

h：40～49歳の推定暴露量を用いて算出

i：50～59歳の推定暴露量を用いて算出

j：60～69歳の推定暴露量を用いて算出

また、参考であるが、平成 26 年国民健康・栄養調査において、日本人のビタミン E 摂取量は、表 37 のとおり、4.0～7.4 mg/人/日と報告されている。（参照 52）

表 37 日本人におけるビタミン E 摂取量（mg/人/日）^a

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

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

IV. 食品健康影響評価

今回の評価に用いた資料は α -トコフェロールに関するものがほとんどであるが、生体内及び食品に含まれるトコフェロールについては、 α -トコフェロールがほとんどであること、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きなかったことから、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断した。

体内動態に関して、今回示したヒトを対象とした経口投与の試験ではトコフェロールの吸収率は約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。分布及び残留試験の結果から、吸収されたトコフェロールは、主に肝臓や脂肪組織に分布又は蓄積されると考えられた。主な排泄経路は、胆汁を介した糞便への排泄と考えられた。

遺伝毒性について、 α -トコフェロールの *in vitro* 及び *in vivo* の全ての試験において陰性の結果が得られていること並びに *d*- γ -トコフェロール及び *d*- δ -トコフェロールの遺伝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た。

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。

生殖発生毒性試験では催奇形性はみられなかった。

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最大摂取量を推定したところ、2.9～9.2 mg/人/日であった。

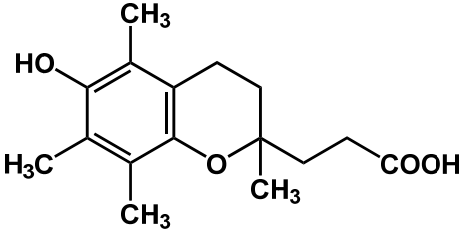
この推定最大摂取量は、保守的に算出したものであり、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」において設定されているビタミンEの目安量に対して58～142%、ULに対して0.74～2.3%であったことから、畜水産物以外の食品(野菜等)からのトコフェロール摂取量を加味したとしても、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」において設定されているビタミンEのULを超えることはないと考えた。

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考えた。

したがって、トコフェロールについて、ADIを特定する必要はないと判断した。

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らかであると考えた。

<別紙1：代謝物略称>

略称	名称
CEHC	<p data-bbox="459 293 979 327">カルボキシエチルヒドロキシクロマン</p> <p data-bbox="541 383 1082 416">(α-CEHC : α-トコフェロールの代謝物)</p>  <p>The chemical structure of α-CEHC (α-carboxyethyl hydroxychroman) is shown. It consists of a chromane ring system. The benzene ring of the chromane is substituted with a hydroxyl group (HO) at the 6-position and three methyl groups (CH₃) at the 7, 8, and 9-positions. The tetrahydropyran ring of the chromane has a methyl group (CH₃) at the 2-position and a propionic acid side chain (-CH₂-CH₂-COOH) at the 4-position.</p>

<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
Cmax	血（漿）中最高濃度
Cre	クレアチニン
CRN	米国栄養評議会（Council for Responsible Nutrition）
EFSA	欧州食品安全機関
FFQ	食品摂取頻度調査（food frequency questionnaire）
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
EVM	英国ビタミン・ミネラル専門家委員会（Expert Group on Vitamins and Minerals）
FOB	機能観察総合評価（functional observational battery）
γ -GT	γ -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 ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LOAEL	最小毒性量
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
TPGS	コハク酸 <i>d</i> - α -トコフェロールポリエチレングリコール 1000
α -TTP	α -トコフェロール輸送タンパク質
UL	耐容上限摂取量（Tolerable Upper Intake Level）
VLDL	超低密度リポタンパク質（Very Low-Density Lipoprotein）
WBC	白血球数

<参照>

1. The Merck Index. 15th Edition, 2013 年
2. 日本ビタミン学会：ビタミン総合事典. 朝倉書店
3. 第 16 改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011
4. EFSA panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Scientific Opinion on the re-evaluation of tocopherol-rich extract (E306), α -tocopherol (E307), γ -tocopherol (E308) and δ -tocopherol (E309) as food additives. EFSA Journal 2015; 13(9): 4247 (1-118)
5. EFSA panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as α -tocopherol. EFSA Journal 2015; 13(7): 4149 (1-72)
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
7. 厚生労働省：「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書
8. 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
9. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：<http://www.pmda.go.jp/>
10. 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）
11. 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スト：
<http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/a11c0985ea3cb14b492567ec002041df/c3f4c591005986d949256fa900252700?OpenDocument>
12. 食品衛生法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 23 号）
13. EFSA panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP); Scientific Opinion on the safety and efficacy of vitamin E as a feed additive for all animal species. EFSA Journal 2010; 8(6): 1635 (1-28)
14. EFSA panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food: Opinion on mixed tocopherols, tocotrienols tocopherol and tocotrienols as sources for vitamin E added as a nutritional substance in food supplements. EFSA Journal 2008; 640: 1-34
15. FDA ホームページ：<http://www.fda.gov/>
16. 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 年厚生労働省告示第 498 号）
17. 河野望、新井洋由：ビタミン E 特異的輸送タンパク質 α -TTP による体内ビタミン E レベルの制御. 生化学 2014; 86(2): 232-241
18. Traber MG, Kayden HJ, Green JB and Green MH: Absorption of water-miscible forms of vitamin E in a patient with cholestasis and in thoracic duct-cannulated rats. Am J Clin Nutr 1986; 44: 914-923
19. JECFA: alpha-Tocopherol, WHO Food Additives Series 21, 1987
20. Simon EJ, Gross CS and Milhorat AT: The metabolism of vitamin E. I. The absorption and excretion of *d*- α -tocopheryl-5-methyl- C^{14} -succinate. J Biol Chem

- 1956; 221(2): 797-805
21. Eicher SD, Morrill JL, Velazco J: Bioavailability of α -tocopherol fed with retinol and relative bioavailability of D- α -tocopherol or DL- α -tocopherol acetate. *J Dairy Sci* 1997; 80: 393-399
 22. Jensen SK and Lauridsen C: α -Tocopherol stereoisomers. *Vitam Horm* 2007; 76: 281-308
 23. 吐山豊秋 : 家畜薬理学 改訂版 株式会社養賢堂 1994 年
 24. Chung YK, Mahan DC and Lepine AJ: Efficacy of dietary D- α -tocopherol and DL- α -tocopheryl acetate for weanling pigs. *J Anim Sci* 1992; 70: 2485-2492
 25. Wilburn EE, Mahan DC, Hill DA, Shipp TE, Yang H: An evaluation of natural (*RRR*- α -tocopheryl acetate) and synthetic (all-*rac*- α -tocopheryl acetate) vitamin E fortification in the diet or drinking water of weanling pigs. *J Anim Sci* 2008; 86: 584-591
 26. Anderson LE, Myer RO, Brendemuhl JH and McDowell LR: Bioavailability of various vitamin E compounds for finishing swine. *J Anim Sci* 1995; 73: 490-495
 27. Mahan DC, Kim YY and Stuart RL: Effect of vitamin E sources (*RRR*- or all-*rac*- α -tocopheryl acetate) and levels on sow reproductive performance, serum, tissue, and milk α -tocopherol contents over a five-parity period, and the effects on the progeny. *J Anim Sci* 2000; 78: 110-119
 28. Bruono RS, Ramakrishnan R, Montine TJ, Bray TM and Traber MG: α -Tocopherol disappearance is faster in cigarette smokers and is inversely related to their ascorbic acid status. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 95-103
 29. Bruno RS, Leonard SW, Park S, Zhao Y and Traber MG: Human vitamin E requirements assessed with the use of apples fortified with deuterium-labeled α -tocopheryl acetate. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 299-304
 30. Expert Group on Vitamins and Minerals (UK): Vitamin E, Fat Soluble Vitamins, Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. 2003; 145-153
 31. Weiss WP, Hogan JS and Wyatt DJ: Relative bioavailability of *all-rac* and *RRR* vitamin E based on neutrophil function and total α -tocopherol and isomer concentrations in periparturient dairy cows and their calves. *J Dairy Sci* 2009; 92(2): 720-731
 32. Yang H, Mahan DC, Hill DA, Shipp TE, Radke TR and Cecava MJ: Effect of Vitamin E source, natural versus synthetic, and quantity on serum and tissue α -tocopherol concentrations in finishing swine. *J Anim Sci* 2009; 87(12): 4057-4063
 33. Flachowsky G, Engelman D, Sunder A, Halle I and Sallmann HP: Eggs and poultry meat as tocopherol sources in dependence on tocopherol supplementation of poultry diets. *Food Res Int* 2002; 35p: 239-243
 34. Sunder A and Flachowsky G: Influence of high vitamin E dosages on retinol and carotenoid concentration in body tissues and eggs of laying hens. *Arch Anim Nutr* 2001; 55: 43-52

35. Tocher DR, Mourente G, Van der Eecken A, Evjemo JO, Diaz E, Bell JG et al.,: Effects of dietary vitamin E on antioxidant defence mechanisms of juvenile turbot (*Scophthalmus maximus* L.), halibut (*Hippoglossus hippoglossus* L.) and sea bream (*Sparus aurata* L.). *Aquac Nutr* 2002; 8: 195-207
36. Gebhart E, Wagner H, Grziwok K and Behnsen H: The action of anticlastogens in human lymphocyte cultures and their modification by rat-liver S9 mix. *Mutat Res* 1985; 149: 83-94
37. Krasavagae WJ and Terhaar CJ: *d*- α -Tocopheryl polyethylene glycol) 1000 succinate. Acute toxicity, subchronic feeding, reproduction, and teratologic studies in the rat. *J Agric Food Chem* 1977; 25: 273-278
38. Abdo KM, Rao G and Montgomery AC: Thirteen-week toxicity study of *d*- α -tocopheryl acetate (vitamin E) in fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol* 1986; 24(10/11): 1043-1050
39. European Commission, Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin E. SCF/CS/NUT/UPPLEV/31 Final 2003
40. Wheldon GH, Bhatt A, Keller P and Hummler H: *d,l*- α -Tocopheryl acetate(vitamin E): A long term toxicity and carcinogenicity study in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 1983; 53: 287-296
41. Martin MM and Hurley LS: Effect of large amounts of vitamin E during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1629-1637
42. Takahashi O: Haemorrhagic toxicity of a large dose of α -, β -, γ - and δ -tocopherols, ubiquinone, beta-carotene, retinol acetate and L-ascorbic acid in the rat. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 121-128
43. Morinobu T, Ban R, Yoshikawa S, Murata T and Tamai H: The safety of high-dose vitamin E supplementation in healthy Japanese male adults. *J Nutr Sci Vitaminol* 2002; 48: 6-9
44. Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Pedrosa M, Diamond R et al.,: Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am J clin Nutr* (1998) 68: 311-318
45. Gillilan RE, Mondell B and Warbasse JR: Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris. *Am Heart J* (1977) 93: 444-449
46. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K and Mitchinson MJ: Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* (1996) 347: 781-786
47. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al.,: 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
48. Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B et al.,: Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr* (2005) 81: 736-745

49. Council for Responsible Nutrition: Vitamin E. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition (2013).
50. 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。)」
2006年9月
51. 文部科学省：日本食品標準成分表 2015年版（七訂）：
http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365295.htm
52. 厚生労働省：平成 26 年国民健康・栄養調査報告
53. 農林水産省：平成 27 年漁業・養殖業生産統計

トコフェロールに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成30年2月14日～平成30年3月15日
2. 提出方法 郵送、インターネット、ファックス
3. 提出状況 トコフェロールに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。