

資料 1 - 1

要　請　資　料

酢酸 α -トコフェロール (*d* 体及び *dl* 体に限る。)

C

C

DSM ニュートリション ジャパン株式会社
(平成 16 年 1 月 1 日より新社名)
(旧 ロシュ・ビタミン・ジャパン株式会社)

頁

1. 本要請の目的及び理由	1
2. 資料概要	3~43
3. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料	
(1) 起源又は発見の経緯	4
(2) 外国における許可状況	
(3) 外国における使用状況や医薬品等としての使用実績	
4. 物理化学的性質及び成分規格に関する資料	
(1) 名称	7
(2) 構造式又は示性式	
(3) 分子式及び分子量	
(4) 含量規格	
(5) 製造方法	8
(6) 性状	10
(7) 確認試験	
(8) 示性値	
(9) 純度試験	11
(10) 乾燥減量、強熱減量又は水分	
(11) 強熱残留物（強熱残分）	
(12) 定量法	
(13) 食品添加物の安定性	13
(14) 食品中の食品添加物の分析法	14
(15) 成分規格案の設定根拠	16
5. 有効性に関する資料	
(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	23
(2) 食品中での安定性	26
(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響	
6. 安全性に関する資料	27
(1) 毒性に関する資料	
① 単回投与毒性試験	
② 28 日反復投与毒性試験	
③ 90 日反復投与毒性試験	
④ 1 年間反復投与毒性試験	
⑤ 繁殖試験	
⑥ 催奇形性試験	
⑦、⑧ 2 年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験	

⑨ 抗原性試験	
⑩ 変異原性試験	
⑪ 一般薬理試験	
(2) 体内動態に関する資料	35
(3) ヒトにおける安全性に関する資料	
(4) 1日摂取量に関する資料	40
7. 使用基準案に関する資料	44
参考資料一覧	45

1. 本要請の目的及び理由^{1), 2)}

わが国において、*d*- α -トコフェロールは既存添加物であり、一般に酸化防止あるいは栄養強化の目的で食品に利用されている。一方、*dl*- α -トコフェロールは食品添加物として指定されているが、酸化防止の目的以外には使用してはならないという使用基準があり、栄養強化目的で使用することはできない。また、*d*- α -トコフェロールおよび*dl*- α -トコフェロールの6位の水酸基がそれぞれアセチル化されている酢酸*d*- α -トコフェロールおよび酢酸*dl*- α -トコフェロールは、いずれも食品添加物として指定されていないため、食品添加物として使用することができない。

国際的には、酢酸 α -トコフェロール(*d*体及び*dl*体)は、EU諸国や米国をはじめ世界の多くの国々で、食品成分や強化剤として広く使用されている。

今回指定を要請する酢酸 α -トコフェロール(*d*体及び*dl*体に限る。)は、 α -トコフェロールの6位の水酸基がアセチル化されており、酸化からトコフェロールが保護されているので、食品中で α -トコフェロールのような抗酸化作用は発揮しない。

一方、その化学構造により酢酸 α -トコフェロールは α -トコフェロールに比べ安定であり、体内で代謝により α -トコフェロールとなり抗酸化作用を示し、過酸化脂質の生成を抑制するなどの利点を有する。これらの理由から、酢酸 α -トコフェロール(*d*体及び*dl*体に限る。)食品中で安定なビタミンE強化剤としての利用が期待される。

酢酸 α -トコフェロールの*d*体及び*dl*体を比較すると、1mg当たりの生物活性は、酢酸*d*- α -トコフェロール(*d*体)は0.91 α -トコフェロール当量であり、酢酸*dl*- α -トコフェロール(*dl*体)は0.67 α -トコフェロール当量で、*d*体の活性は*dl*体のそれの約1.4倍である。一方、*dl*体の製造コストは*d*体のコストに比較してかなり安価であるため、活性当たりの価格において、*dl*体は利点がある。また、同量のトコフェロール当量を得ようとする場合、*d*体を使用すると*dl*体より低用量ですむため、ソフトカプセルを製造する際にはカプセルを小さくできる利点がある。

また、一般用医薬品のビタミンE製剤の成分表示で、酢酸*d*- α -トコフェロールは、合成の酢酸*dl*- α -トコフェロールと区別するため「酢酸*d*- α -トコフェロール(天然型ビタミンE)」と表示されているため、広く消費者に天然型として認知されているという利点もある。

以上、酢酸*d*- α -トコフェロール、酢酸*dl*- α -トコフェロールにはそれぞれ特徴、利点がある。

有用性：食品分野への利用

●酢酸 α -トコフェロールは、工業的に生産され、均質な純品として安定な供給が可能であり、食品工業界で有用性の高いビタミンE源として、栄養強化を目的とし食品中の幅広い利用が期待される。

●国際的に広く利用されており、米国やEU諸国においては、食品成分としての扱いを受けており、ビタミンE源として利用されている。

●第六次改定「日本人の栄養所要量 食事摂取基準」¹⁾(1999年)によれば、不飽和脂肪酸及び血中濃度に関する最近の科学的根拠により、日本人のビタミンE所要量は引き上げるべきとされた。

ビタミンEは、広く生体膜脂質に存在し、リポタンパク質によって各組織に運搬され、その抗酸化作用により主として不飽和脂肪酸の過酸化を抑制している。よって、ビタミンEの栄養状態は、不飽和脂肪酸の摂取量と密接な関係がある。不飽和脂肪酸の酸化は、二重結合に挟まれた水素結合部位で起こるため、不飽和度を増すと、その被酸化度は増加する。

したがって、不飽和脂肪酸との関係においては、不飽和脂肪酸に酸化指数を乗じたものを用いて、不飽和脂肪酸の易酸化性を考慮したリノール酸換算値を用いて日本人のビタミンE必要量が設定される事になった。米国での不飽和脂肪酸の摂取量は15g/日、ヨーロッパでは14g/日とされ、日本と大差ないが、米国及びヨーロッパのビタミンEの栄養所要量は、それぞれ男性10mg、12mgとしている。

日本人のビタミンEの栄養所要量は、成人において男性10mg α -トコフェロール当量 (α -TE)、女性8mg α -トコフェロール当量 (α -TE) が妥当とされ、数値上はほぼ充足されているが、平均栄養所要量に対する個々の充足率分布調査結果から見ると不足状態のヒトも少なくないといわれている。特に、近年高齢者のビタミンE摂取量は、食事摂取量の低下に伴い、血中、血球中、頬粘膜細胞中のビタミンE量も低下していることが指摘されている。

また、血中濃度との関係においては、 $30 \mu\text{mol/L}$ 以上の α -トコフェロール (α -TE) 血中濃度があれば、虚血性心疾患による死亡を減少させるとされている。この血中濃度を得るには一日当たり約27~33mg α -TE以上の摂取が必要とされている。

●CODEX Alimentarius Volume 4、1994 の “Advisory List of Vitamin Compounds for use in Foods for Infant and Children”²⁾ にも、d, dIの区別なく酢酸トコフェロールがリストアップされているように、一般的にd体、dI体の区別なく酢酸トコフェロールとして一括して扱われている。

以上の理由と、諸外国の例から見て、酢酸 α -トコフェロール (d体及びdI体に限る。) は安定なビタミンE源として栄養強化の目的で、カプセル、錠剤のみならず、飲料、菓子、ヨーグルト等の食品での使用が期待される。このように、食品添加物として用いられることで国民の健康の増進において有益であると考えられること、及び、医薬品としての使用経験があることも含め、食品添加物としての安全性上も問題がないと考えられることから、食品添加物としての指定を要請するものである。

2. 資 料 概 要

3. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

(1) 起源又は発見の経緯³⁾

日本ビタミン学会編の「ビタミンの事典」によれば、ビタミンEの発見は、1820年にH. A. Mattillらがラットを脱脂粉乳で飼育すると、繁殖できなくなるという現象を見出したことによる。1922～1923年にH. M. EvansとK. S. Bishopが既知のビタミンを含む飼料でラットを飼育すると不妊症になるが、これにレタスを与えると回復することを見出し、このレタス中の未知物質は“X”と命名された。この物質は脂溶性の化合物であり、Sureが1924年にビタミンEと名付け、トコフェロールと命名した。1938年には、スイスのF. Hoffmann La-Roche社が、ビタミンEの合成に成功した。

酢酸 α -トコフェロールは、 α -トコフェロールのクロマン環のフェノール基が酢酸でアセチル化されたもので、フェノール基がビタミンEの抗酸化活性の活性部位であることから、この部位をアセチル化することにより酸化からトコフェロールを保護している。従って、その化学構造により α -トコフェロールより安定であることは良く知られている。生体内で加水分解されて α -トコフェロールとなり、ビタミンEとしての生物活性を示す。

なお、代謝により生成する酢酸については、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)の第17回会議(1973年)において、酢酸並びにそのカリウム及びナトリウム塩としてGroup ADIを「制限しない」と評価されている。³⁻¹⁾

また、酸化防止の目的で使用される食品添加物である α -トコフェロールについては、第30回JECFA(1986年)においてdl体及びd体のGroup ADIとして、0.15～2mg/kg bw/日と設定されている。³⁻²⁾

ビタミンEの生物活性は、古くは国際単位(IU)、また、新しくは α -トコフェロール当量(α -TE)で示されている。

国際単位については、酢酸dl- α -トコフェロール1mgの示す活性を1.00IUとして計算の基準とされており、1国際単位(IU)=0.74mg 酢酸d- α -トコフェロールである。1IUは、0.67 α -TEである。

(2) 外国における許可状況^{4), 5)}

米国においては、1994年に発効した「栄養補助食品健康教育法」に基づいて、1996年6月3日付けの米国官報によりビタミン、ミネラル、ハーブ等は、食品成分として取り扱われており、酢酸 α -トコフェロールは、食品成分のひとつとして栄養強化の目的で使用され広く流通している。

その他、EU諸国においても、米国と同様に食品成分扱いとされて使用が許可されており、アジア諸国及びオーストラリア、ニュージーランドなどでも使用が許可され世界的に広く流通している。

尚、前述のとおり、酢酸 α -トコフェロールは食品成分として取り扱われているため、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)による評価は、なされていない。

以下に世界各国の許可状況についてまとめた。

◎：許可 ●：未許可

国名	許可状況		国名	許可状況		国名	許可状況	
	dL体	d体		dL体	d体		dL体	d体
米国	◎	◎	スイス	◎	◎	アイルランド	◎	◎
韓国	◎	●	ポーランド	◎	◎	イタリア	◎	◎
中国	◎	◎	ハンガリー	◎	◎	ルクセンブルク	◎	◎
台湾	◎	◎	オーストリア	◎	◎	オランダ	◎	◎
タイ	◎	◎	ベルギー	◎	◎	ポルトガル	◎	◎
マレーシア	◎	◎	デンマーク	◎	◎	スペイン	◎	◎
シンガポール	◎	◎	フィンランド	◎	◎	スウェーデン	◎	◎
フィリピン	◎	◎	フランス	◎	◎	イギリス	◎	◎
インドネシア	◎	◎	ドイツ	◎	◎	オーストラリア	◎	◎
日本	●	●	ギリシャ	◎	◎	ニュージーランド	◎	◎

●：韓国における未許可とは、食品添加物としての申請がなされていないことを意味する。

“CODEX Alimentarius Volume 4, 1994” の “Advisory List of Vitamin Compounds for use in Foods for Infant and Children”²⁾ にも、d体、dL体の区別なく酢酸トコフェロールとして一括してリストアップされている。

(3) 外国における使用状況や医薬品等としての使用実績

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

酢酸 α -トコフェロールは、EP (European Pharmacopoeia: 欧州薬局方) 及び USP (US Pharmacopeia: 米国薬局方) に収載されており、医薬品としても使用されている。

また、我が国では、dL体は日本薬局方に、d体は日本薬局方外医薬品規格に収載されており、一般薬及び医療薬に使用されている。一般薬では、主にビタミンE主薬製剤及びビタミンEC主薬製剤に配合されている⁶⁾。この一般薬については、ビタミン主薬製剤製造(輸入)基準が昭和63年2月1日薬発第90号薬務局長通知により、各都道府県知事宛に通知された⁷⁾。

医療薬においても、酢酸 α -トコフェロールは錠剤、顆粒剤、カプセル剤及び注射薬に、また、他のビタミンとの配合剤に使用されており、また、たん白アミノ酸製剤(経腸成分栄養剤)、総合ビタミン剤(高カロリー輸液用)にも配合されている⁸⁾。

医療用の内服薬及び注射薬等の用法は、以下のとおりである。

* 酢酸 α -トコフェロールの用法

内服用：1日2~3回、1回に50~100mg

注射用：1日1回又は隔日、1回に100mgを筋肉内注射

輸液用：1バイアル又は1シリソジバイアル(5ml)中に5~10mg含有

1日1回、5mlを500ml以上の輸液と混ぜて点滴静注

また、参考までに酢酸 α -トコフェロールの日本での一般薬(OTC)における配合規則及び1日最大分量及び1日最小分量は以下のとおりである。

* 酢酸 α -トコフェロールの配合できるビタミン主薬製剤⁹⁾

1. ビタミンA主薬製剤
2. ビタミンD主薬製剤
3. ビタミンE主薬製剤
4. ビタミンB₁主薬製剤
5. ビタミンB₆主薬製剤
6. ビタミンC主薬製剤
7. ビタミンAD主薬製剤
8. ビタミンEC主薬製剤
9. ビタミンB₁B₆B₁₂主薬製剤

* 酢酸 α -トコフェロールを有効成分の主体として配合する場合の1日最大分量: 300mg

* 酢酸 α -トコフェロールを有効成分の主体として配合する場合の1日最小分量: 100mg

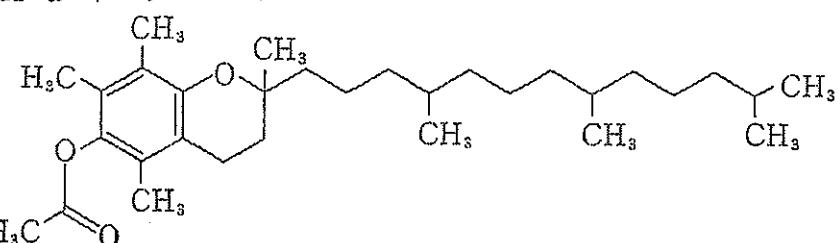
4. 物理化学的性質及び成分規格に関する資料¹⁰⁾

(1) 名称 酢酸 α -トコフェロール

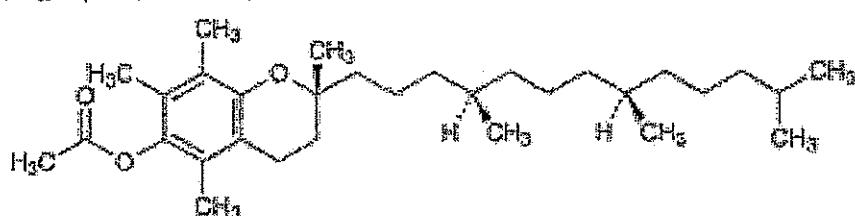
(酢酸 dL - α -トコフェロール、酢酸 d - α -トコフェロール)

(2) 構造式又は示性式

酢酸 dL - α -トコフェロール



酢酸 d - α -トコフェロール



(3) 分子式及び分子量

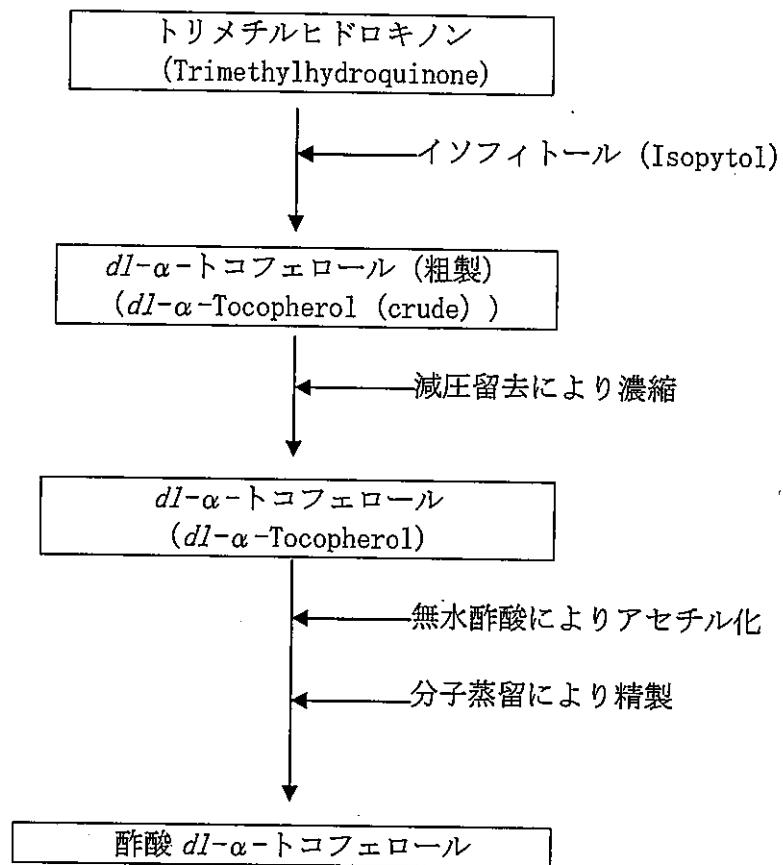
C₃₁H₅₂O₃ 472.74

(4) 含量規格 96.0%~102.0%

(5) 製造方法¹¹⁾

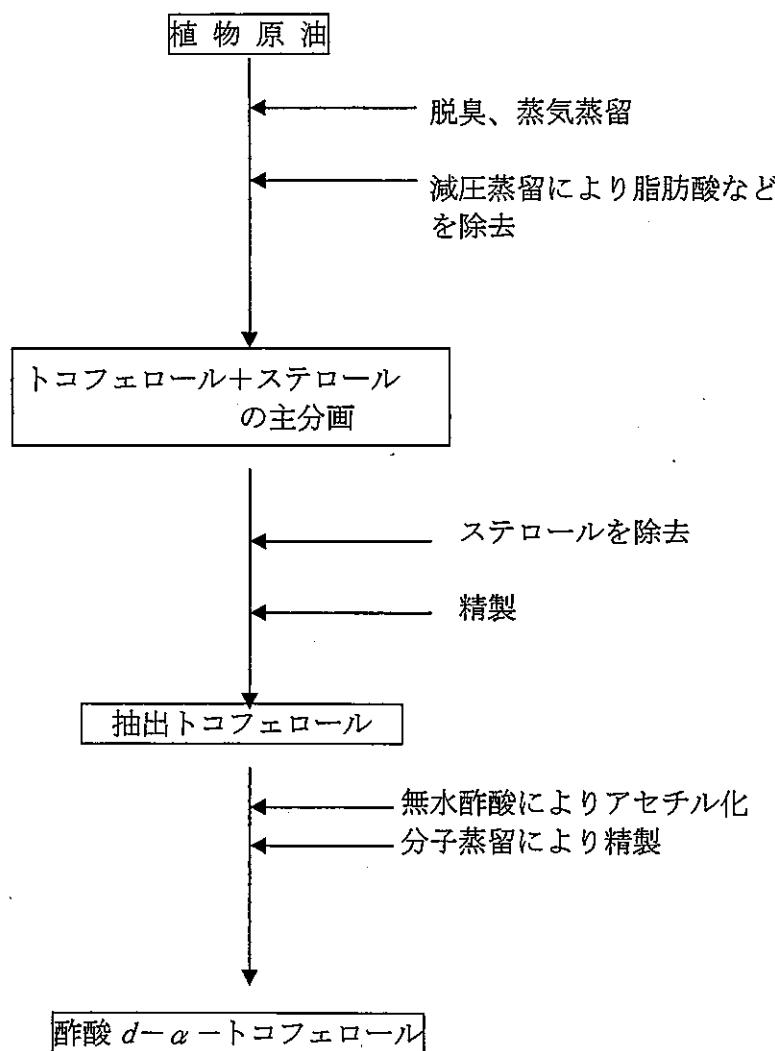
*酢酸 *dl*- α -トコフェロール

酢酸 *dl*- α -トコフェロールは、トリメチルヒドロキノンとイソフィトールの縮合反応により、化学的に合成して *dl*- α -トコフェロールを得る。次いで、無水酢酸によりアセチル化して酢酸 *dl*- α -トコフェロールを得る。



*酢酸 $d-\alpha$ -トコフェロール

酢酸 $d-\alpha$ -トコフェロールは、植物原油（粗製大豆油）から脱臭し、減圧蒸留により脂肪酸などを除去し、トコフェロールとステロールの主分画を得る。ステロールを除去後精製し、抽出トコフェロールを得る。次いで、無水酢酸によりアセチル化し、分子蒸留により精製して酢酸 $d-\alpha$ -トコフェロールを得る。



(6) 性状

本品は、無色～黄色透明の粘性の液体で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

(7) 確認試験

1. 本品 0.05 g をエタノール(99.5) 10 mL に加えて溶かし、硝酸 2 mL を加え、75°C で 15 分間加熱するとき、液は赤色～だいだい色を呈する。
2. 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により試験を行い、本品のスペクトルと酢酸トコフェロール標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。¹²⁾

(8) 示性値

1. 比吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (284 nm) : 41.0～45.0

本品約 0.01 g を精密に量り、エタノール(99.5) を加えて溶かし、正確に 100 mL とし、吸光度を測定する。

2. 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ (d - α -トコフェロール換算値) :
酢酸 d - α -トコフェロール : + 24° 以上

(酢酸 d - α -トコフェロールのみ)

本品約 0.22 g をナスフラスコに精密に量り、硫酸のエタノール(99.5) 溶液 (3 → 50) 50 mL を加えて溶かし、還流冷却器を付けて 3 時間還流する。冷後、水 100 mL を加え、ジエチルエーテル 50 mL ずつで 3 回抽出する。ジエチルエーテル層を分液漏斗に合わせ、水 50 mL を加え、静かに 2～3 回倒立した後、静置し、分離した水層を除く。更に水 50 mL ずつで、回の進むにつれて次第に強く振り、3 回洗う。水層を除き、ヘキサシアノ鉄(III) 酸カリウムを 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム試液に溶かした液 (1→10) 40 mL を加え、3 分間激しく振り混ぜた後、水層を除く。ジエチルエーテル層を水 50 mL ずつで 4 回洗った後、三角フラスコに移す。分液漏斗はジエチルエーテル 10 mL ずつで 2 回洗い、三角フラスコに合わせる。ジエチルエーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、傾斜してジエチルエーテル抽出液をナスフラスコに移す。残った硫酸ナトリウムはジエチルエーテル 10 mL ずつで 2 回洗い、洗液をナスフラスコに合わせ、約 40 °C の水浴中でロータリーエバポレータを用いて、減圧下、液量が 7～8 mL になるまで濃縮する。その後、熱を加えずに減圧下、溶媒を留去し、残留物に直ちにイソオクタン 10 mL を正確に加えて溶かす。この液につき、旋光度測定法により試験を行ない、層長 100mm で測定する。

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000 \times \alpha}{W \times P \times 0.911}$$

α : 偏向面を回転した角度 (°)

W : 試料の採取量 (g)

P : 試料中の酢酸 d - α -トコフェロールの含量 (%)

0.911 : d - α -トコフェロール換算の係数

(9) 純度試験

1. 溶状 本品 0.10 g をエタノール (99.5) 10 mL に溶かすとき、液は澄明で、液の色は次の比較液より濃くない。
比較液：塩化第二鉄比較標準原液 0.5 mL に 0.5 mol/L 塩酸試液を加えて 100 mL とする。
2. 重金属 本品 1.0 g をとり、弱く加熱して炭化する。冷後、硝酸マグネシウム六水和物のエタノール(95)溶液 (1→10) 10 mL を加え、エタノールに点火して燃焼させる。冷後、硫酸 1 mL を加え、以下第4法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準溶液 2.0 mL を加える (20 μg/g 以下)。
3. α-トコフェロール 本品 0.10 g をとり、ヘキサン 10 mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。別にトコフェロール標準品 0.050 g をとり、ヘキサンに溶かし、正確に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μL ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にトルエン/酢酸 (100) 混液 (19 : 1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに塩化鉄 (III) 六水和物のエタノール (99.5) 溶液 (1 → 500) を均等に噴霧した後、更に 2,2'-ビピリジルのエタノール (99.5) 溶液 (1 → 200) を均等に噴霧して 2 ~ 3 分間放置するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液のスポットより大きくなく、かつ濃くない。

(10) 乾燥減量、強熱減量、水分：なし

(11) 強熱残分（強熱残留物）又は灰分：0.1%以下

(12) 定量法

本品及び酢酸トコフェロール標準品約 0.05 g ずつを精密に量り、それぞれをエタノール (99.5) に溶かし、正確に 50 mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液の酢酸トコフェロールのピーク高さ H_T 及び H_S を測定する。

酢酸トコフェロール ($C_{31}H_{52}O_3$) の量 (mg)

$$= \text{酢酸トコフェロール標準品の量 (mg)} \times \frac{H_T}{H_S}$$

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長: 284 nm)

カラム：内径約 4 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：35°C付近の一定温度

移動相：メタノール/水混液 (49 : 1)

流量：酢酸トコフェロールの保持時間が約 12 分になるように調整する。

カラムの選定：本品及びトコフェロール 0.05 g ずつをエタノール (99.5) 50 mL に溶かす。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、トコフェロール、酢酸トコフェロールの順に溶出し、その分離度が 2.6 以上のものを用いる。

試験の再現性：上記の条件で、標準溶液につき、試験を 5 回繰り返すとき、酢酸トコフェロールのピーク高さの相対標準偏差は 0.8 % 以下である。

(13) 食品添加物の安定性¹³⁾

酢酸 α -トコフェロールは、 α -トコフェロールの6位の水酸基がアセチル化され保護されているため安定したビタミンであり、空気、酸化剤、紫外線の影響を受けないと島薗、勝井らのビタミンEの専門書に記載されている。

以下に酢酸 dL - α -トコフェロール及び酢酸 d - α -トコフェロールの安定性に関するデータを示す。3年間の安定性試験において、本品の安定性は極めて良いことが確認された。

酢酸 dL - α -トコフェロール

保管容器：アルミニウムボトル

条件	保存期間/月	残存率 (%)			
		UT00050039*	UT00050042*	UT00050044*	UT99120180*
25°C ± 2°C 湿度 60±5%	3	100.4	100.6	101.1	99.8
	6	99.2	99.7	100.0	100.1
	9	—	99.9	—	—
	12	99.8	100.0	100.2	99.5
	24	99.2	99.9	99.9	99.9
	36	99.2	100.1	100.5	99.3

* : ロット番号

酢酸 d - α -トコフェロール

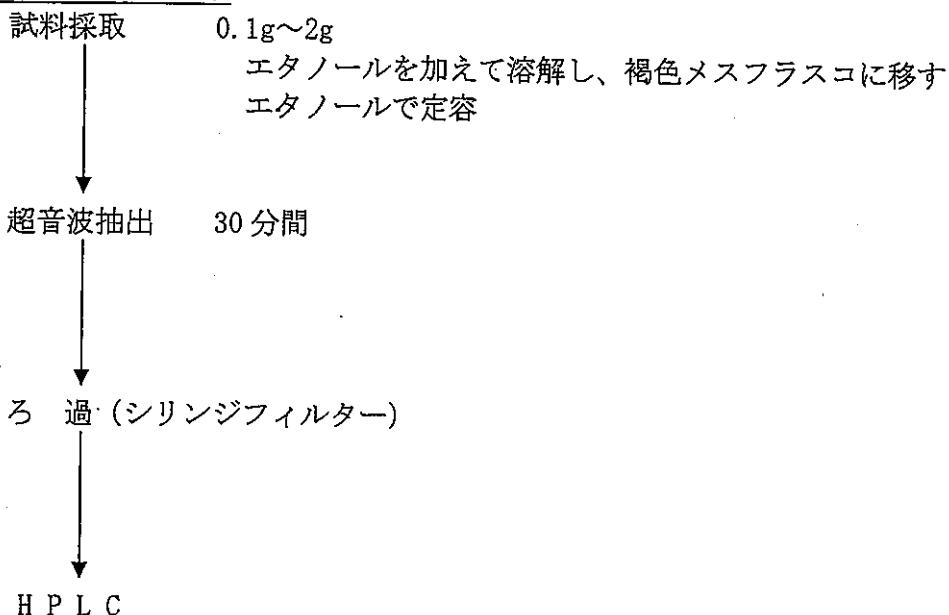
保管容器：アルミニウムボトル

条件	保存期間/月	残存率 (%)			
		XH00902013*	XH00905029*	XH00906035*	XH00908044*
25°C ± 2°C	3	103.7	97.8	96.7	98.2
	6	102.6	98.7	98.3	98.0
	9	101.0	98.8	97.8	—
	12	100.9	—	—	98.2
	18	100.8	98.5	98.2	97.8
	24	100.4	98.4	98.2	98.7
	36	100.7	98.5	97.4	—

* : ロット番号

(14) 食品中の食品添加物の分析法¹⁴⁾

分析法フローシート



操作

1. 試験溶液の調製

試料の形状や性質により採取法や抽出方法が異なるので以下の要領で調製し、試験溶液中の酢酸 *dl*-α-トコフェロール濃度が 1~100 μg/mL となるように希釈する。

- 1) エタノールに可溶または抽出可能な試料は褐色メスフラスコに採取し、エタノールを加えて溶解し定容する。
粉末状のものは薬包紙に採取してから褐色メスフラスコに移し、エタノールで定容した後 30 分間超音波抽出する。
エタノールに馴染みにくいものはビーカーに採取し、エタノールを加えてガラス棒で固まりを潰し、超音波発生器を用いて分散させ、褐色メスフラスコにエタノールで移し定容後 30 分間超音波抽出する。
(超音波抽出が困難な場合は、30 分間振とうして抽出する。)
- 2) エタノールにけん濁しにくく、水にけん濁しやすい試料
 - 1) の抽出方法の中でエタノールを加える前に定容量の約 10% の水を加え超音波発生器を用いて溶解あるいはけん濁させた後、エタノールを加え 1) と同様の操作を行なう。
- 3) エタノールにけん濁しにくく、ヘキサンにけん濁しやすい試料
 - 1) の抽出方法の中でエタノールを加える前に定容量の約 10% のヘキサンを加え超音波発生器を用いて溶解あるいはけん濁させた後、エタノールを加え 1) と同様の操作を行なう。

4) 1) ~3) で抽出が困難な試料

2) 又は 3) の場合にエタノールを加えた時に不溶物の固まりができるようであれば水、又はヘキサンの割合を増やしてみる。また、この試料溶液を高速液体クロマトグラフで測定した時、リテンションタイムが標準溶液のリテンションタイムとずれてい る場合は、標準溶液に試料溶液と同じ割合で水、n-ヘキサンを加え、リテンションタイムの確認を行う。

5) 粉末試料

薬包紙に採取してから褐色メスフラスコに移し、メスフラスコ定容量の 20%量のジメチルスルホキシドを加え 30 分間超音波抽出する。

2. 測定

シリングフィルターでろ過した試料溶液を高速液体クロマトグラフに注入する。

高速液体クロマトグラフ操作条件

例1) カラム : TSKgel Super-ODS, 4.6mm×50mm 東ソー (株)

移動相 : メタノール及び水の混液 (92:8 V/V)

流速 : 1.0mL/分、測定波長 : 284nm、温度 : 40°C

注入量 : 20 μL

例2) カラム : Mighysil RP-18GP, 4.6mm×250mm 関東化学 (株)

移動相 : メタノール

流速 : 1.0mL/分、測定波長 : 284nm、温度 : 40°C

注入量 : 20 μL

3. 計算

標準溶液の濃度と酢酸α-トコフェロールのピーク面積又は高さから絶対検量線法により、試料中の酢酸α-トコフェロール含量を算出する。

酢酸α-トコフェロール含量 (mg/100g)

$$= C \times N \times V / 1000 \times 100 / W$$

C : 検量線から求めた試験溶液中の酢酸α-トコフェロール濃度 (μg/mL)

N : 希釈率

V : 定容量 (mL)

W : 試料採取量 (g)

4. 検出限界

試験溶液の酢酸α-トコフェロール含量の測定下限濃度を標準溶液の 0.5 μg/mL とし、3 の式より検出限界は以下のように設定する。

$$0.5 \times 1 \times 20 / 1000 \times 100 / 0.5 = 2 \text{ mg/100g}$$

(試料 0.5g、定容量 20mL)

検出限界 : 2.0mg/100g

以上、(財) 日本食品分析センターの分析法による。

(15) 成分規格案の設定根拠

成分規格(案)は、弊社製造元及び日本薬局方¹⁵⁾、日本薬局方外医薬品規格¹⁵⁻¹⁾、EP¹⁶⁾、USP¹⁷⁾、FCC¹⁷⁻¹⁾の規格を参考に設定した。

尚、成分規格(案)及び日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、EP、USP、FCCと対比した表は頁19、20に示した。

酢酸 α -トコフェロール

dL- α -Tocopherol Acetate

トコフェロール酢酸エステル ビタミンE酢酸エステル

分子式 : C₃₁H₅₂O₃

分子量 : 472.74

化学名 : 2, 5, 7, 8-Tetramethyl-2-(4, 8, 12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl acetate (日本薬局方)

3, 4-Dihydro-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2-(4, 8, 12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-ol acetate (製造元の命名した Chemical name)

2, 5, 7, 8-Tetramethyl-2-(4, 8, 12-trimethyltridecyl)-6-chromanol acetate
(製造元の命名した Synonym name)

CAS : 7695-91-2

d- α -Tocopherol Acetate

トコフェロール酢酸エステル ビタミンE酢酸エステル

分子式 : C₃₁H₅₂O₃

分子量 : 472.74

化学名 : [2R-[2R*(4R*, 8R*)]]-3, 4-Dihydro-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2-(4, 8, 12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-ol acetate (製造元の命名した Chemical name)

(R, R, R)- α -Tocopheryl acetate (Synonym name)

(2R, 4' R, 8' R)- α -Tocopheryl acetate (Synonym name)

CAS : 58-95-7

成 分 規 格 (案)

含量：本品は、酢酸 α -トコフェロール ($C_{31}H_{52}O_3$) 96.0~102.0%を含む。

性状 本品は、無色～黄色透明の粘性の液で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

確認試験

(1) 本品 0.05 g をエタノール (99.5) 10 mL に溶かし、硝酸 2 mL を加え、75 °C で 15 分間加熱するとき、液は赤色～だいだい色を呈する。

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の液膜法により試験を行い、本品のスペクトルと酢酸トコフェロール標準品^{注1)}のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験

(1) 重金属 Pb として $20 \mu\text{g/g}$ 以下 (1.0 g、第4法、比較液 鉛標準溶液 2.0 mL)

(2) α -トコフェロール 本品 0.10 g をとり、ヘキサン 10 mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。別にトコフェロール標準品 0.050 g をとり、ヘキサンに溶かし、正確に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μL ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にトルエン/酢酸 (100) 混液 (19:1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに塩化鉄 (III) 六水和物のエタノール (99.5) 溶液 (1 → 500) を均等に噴霧した後、更に 2,2'-ビピリジルのエタノール (99.5) 溶液 (1 → 200) を均等に噴霧して 2 ~ 3 分間放置するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液のスポットより大きくなく、かつ濃くない。

(3) 比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (284 nm) : 41.0 ~ 45.0

本品約 0.01 g を精密に量り、エタノール (99.5) を加えて溶かし、正確に 100 mL とし、吸光度を測定する。

(4) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ (d - α -トコフェロール換算値) : + 24 ° 以上

(酢酸 d - α -トコフェロールのみ)

本品約 0.22 g をナスフラスコに精密に量り、硫酸のエタノール (99.5) 溶液 (3 → 50) 50 mL を加えて溶かし、還流冷却器を付けて 3 時間還流する。冷後、水 100 mL を加え、ジエチルエーテル 50 mL ずつで 3 回抽出する。ジエチルエーテル層を分液漏斗に合わせ、水 50 mL を加え、静かに 2~3 回倒立した後、静置し、分離した水層を除く。更に水 50 mL ずつで、回の進むにつれて次第に強く振り、3 回洗う。水層を除き、ヘ

キサシアノ鉄(III)酸カリウムを0.2 mol/L水酸化ナトリウム試液に溶かした液(1→10)40mLを加え、3分間激しく振り混ぜた後、水層を除く。ジエチルエーテル層を水50mLずつで4回洗った後、三角フラスコに移す。分液漏斗はジエチルエーテル10mLずつで2回洗い、三角フラスコに合わせる。ジエチルエーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、傾斜してジエチルエーテル抽出液をナスフラスコに移す。残った硫酸ナトリウムはジエチルエーテル10mLずつで2回洗い、洗液をナスフラスコに合わせ、約40℃の水浴中でロータリーエバポレーターを用いて、減圧下、液量が7~8mLになるまで濃縮する。その後、熱を加えずに減圧下、溶媒を留去し、残留物に直ちにイソオクタン10mLを正確に加えて溶かす。この液につき、旋光度測定法により試験を行ない、層長100mmで測定する。

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000 \times \alpha}{W \times P \times 0.911}$$

α : 偏向面を回転した角度(°)

W: 試料の採取量(g)

P: 試料中の酢酸d- α -トコフェロールの含量(%)

0.911: d- α -トコフェロール換算の係数

定量法

本品及び酢酸トコフェロール標準品^{注1)}約0.05gずつを精密に量り、それぞれをエタノール(99.5)に溶かし、正確に50mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液の酢酸トコフェロールのピーク高さH_T及びH_Sを測定する。

酢酸 α -トコフェロール(C₃₁H₅₂O₃)の量(mg)

$$= \text{酢酸トコフェロール標準品の量(mg)} \times \frac{H_T}{H_S}$$

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 284 nm)

カラム: 内径約4mm、長さ15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 35°付近の一定温度

移動相: メタノール/水混液(49:1)

流量: 酢酸 α -トコフェロールの保持時間が約12分になるように調整する。

カラムの選定: 本品及びトコフェロール0.05gずつをエタノール(99.5)50mLに溶かす。この液20μLにつき、上記の条件で操作するとき、トコフェロール、酢酸トコフェロールの順に溶出し、その分離度が2.6以上のものを用いる。

試験の再現性: 上記の条件で標準溶液につき、試験を5回繰り返すとき、酢酸トコフェロールのピーク高さの相対標準偏差は0.8%以下である。

注1) 酢酸トコフェロール標準品: 日本薬局方標準品を用いる。

酢酸α-トコフェロール

成分規格（案）、JP、JPC、EP、USP 及び FCC 規格の対比

試験項目	成分規格（案）		JP (局方第十四改正、追補)	JPC(局外規2002)	EP (欧洲薬局方) (3rd Edition)	USP (米国薬局方) 24	FCC (米国食品規格) (5th Edition)
	規格	規格					
性状	酢酸α-トコフェロールは、無色～黄色透明の粘性の液で、においはない。わずかに特異なにおいがある。	酢酸 $dI-\alpha$ -トコフェロールは、無色～黄色透明の粘性の液で、においはない。	酢酸 $dI-\alpha$ -トコフェロールは、無色～黄色透明の粘性の液で、冷却すると固化することがあり、においがないか、又はわずかに異なるにおいがある。	酢酸 $dI-\alpha$ -トコフェロールは、無色～黄色透明の粘性の液である。	α -トコフェロール (酢酸 $dI-\alpha$ -トコフェロールを含む。)	酢酸 $dI-\alpha$ -トコフェロールは、無色～黄色の澄明、粘ちよな油性の液である。	酢酸 $dI-\alpha$ -トコフェロールは、無色～黄色の澄明、粘ちよな油性の液である。
確認試験							

旋光度	—	—	$[\alpha]_D^{20}$ ($d-\alpha$ -トコフェロール換算値) + 24° 以上	$[\alpha]_D^{20}$ (-0.01° ~ +0.01° 上 (d-体))	$[\alpha]_D^{20}$: + 24° 以 上
比吸光度 (吸光度)	$E_{1cm}^{1\%}$ (284nm) : 41.0 ~ 45.0	$E_{1cm}^{1\%}$ (284 nm) : 41.0 ~ 45.0	$E_{1cm}^{1\%}$ (284nm) : 41.0 ~ 45.0	$E_{1cm}^{1\%}$ (max. 284 nm) : 42.0 ~ 45.0	—
屈折率	—	n_D^{20} : 1.494 ~ 1.499	n_D^{20} : 1.494 ~ 1.499	—	—
比重	—	d_{20}^{20} : 0.952 ~ 0.966	—	—	—
溶状	—	比較液より濃くな い。	—	—	—
重金属	Pb として $20 \mu g/g$ 以下	Pb として $20 \mu g/g$ 以下	Pb として $20 \mu g/g$ 以下	20 ppm 以下	Pb として $2 mg/kg$ 以下
α -トコフェロール	標準液のスポット より大きくなく、か つ濃くない。 (0.5% 以下に相当).	標準液のスポット より大きくななく、か つ濃くない。 (0.5% 以下に相当).	標準液のスポット より大きくななく、か つ濃くない。 (0.5% 以下に相当).	1.0%以下	1.0%以下
酸価	—	—	—	2.0 以下	—
酸	—	—	—	—	—
残留溶媒	—	—	—	Meets USP requirements	—
強烈残分	—	—	0.1%以下	0.1N 水酸化ナトリウム溶液で滴定： 1.0ml 以下	0.1N 水酸化ナトリウム溶液で滴定： 1.0ml 以下
含量	96.0 ~ 102.0 %	96.0 ~ 102.0 %	96.0 ~ 102.0 %	96.0 ~ 102.0 %	96.0 ~ 102.0 %
定量法	液体クロマトグラ フィー	液体クロマトグラ フィー	ガスクロマトグラ フィー	ガスクロマトグラ フィー	ガスクロマトグラ フィー

酢酸α-トコフェロール規格設定の根拠

含量

日本薬局方（第十四改正）、日本薬局方外医薬品規格（2002年）、EP（3rd Edition）、USP 24 及び FCC（5th Edition）の規格値は、いずれも 96.0～102.0% としている。そこで、本規格案は「酢酸α-トコフェロール含量 96.0～102.0%」とした。

性状

日本薬局方（第十四改正）での規格値は、「無色～黄色澄明の粘性の液で、においはない。」を規格とし、日本薬局方外医薬品規格での規格値は、「無色～黄色澄明の液で、冷却するとき固化することがあり、においがないか、又はわずかに特異なにおいがある。」を規格とし、EP（3rd Edition）では、「帶微綠黄色澄明の粘ちような油性の液」を規格とし、FCC（5th Edition）では「無色～黄色又は綠黄色の澄明、粘ちような油性の液」としている。よって、本規格案は、「無色～黄色澄明の粘性の液で、においはないか、又は特異なにおいがある。」とした。

確認試験

日本薬局方（第十四改正）、日本薬局方外医薬品規格（2002年）、EP（3rd Edition）及び USP 24 いずれも確認試験を呈色反応及び IR（USP、FCC は GC）としていることから、本規格案は、呈色反応及び IR による確認法とした。

純度試験

(1) 溶状 規格項目「溶状」は設定しない。

d1 体については日本薬局方（第十四改正）において設定されているが、EP（3rd Edition）、USP 24 及び FCC（5th Edition）では規格を定めていない。また、d2 体についても日本薬局方外医薬品規格（2002年）では規格を定めていない。

(2) 重金属 日本薬局方（第十四改正）、日本薬局方外医薬品規格（2002年）、EP（3rd Edition）及び FCC（5th Edition）は、20 μg/g 以下であり、USP 24 では規格を定めていない。そこで、本規格案は「20 μg/g 以下」とした。

(3) α-トコフェロール 日本薬局方（第十四改正）及び日本薬局方外医薬品規格（2002年）では、「標準溶液のスポットより大きくなく、かつ濃くない」を規格としている。これは、0.5%以下に相当する。また、EP（3rd Edition）及び USP 24 ではいずれも規格値を 1.0%以下としている。そこで、本規格案は日本薬局方（第十四改正）及び日本薬局方外医薬品規格（2002年）とおなじ「標準溶液のスポットより大きくなく、かつ濃くない」を規格とした。

(4) 比吸光度 日本薬局方（第十四改正）及び日本薬局方外医薬品規格（2002年）では、41.0～45.0 であり、EP（3rd Edition）の規格値は 42.0～45.0 であるが、USP 24 では規格を定めていない。そこで、本規格案は日本薬局方（第十四改正）と同じ「41.0～45.0」とした。

(5) 比旋光度 日本薬局方外医薬品規格（2002年）、EP（3rd Edition）及び USP 24 規格 いずれも規格値を +24° 以上（d-α-トコフェロール換算値）としている。そこで、本規格案は「+24° 以上（d-α-トコフェロール換算値）」とした。

定量法

日本薬局方（第十四改正）及び日本薬局方外医薬品規格（2002年）では、液体クロマトグラフ法により定量しており、EP(3rd Edition)、USP 24 及びFCC(5th Edition)では、ガスクロマトグラフ法により定量している。そこで、本規格案は、日本薬局方（第十四改正）及び日本薬局方外医薬品規格（2002年）と同じ液体クロマトグラフ法による定量法とした。また、日本薬局方の酢酸 *dL*- α -トコフェロールの液体クロマトグラフ法による定量法と日本薬局方外医薬品規格（2002年）の酢酸 *d*- α -トコフェロールの定量法で移動相の組成（調製方法）が若干異なるので、日本薬局方の記載に準じた。

屈折率

規格項目「屈折率」は設定しない。

日本薬局方（第十四改正）及び日本薬局方外医薬品規格（2002年）の規格値は1.494～1.499であるが、EP(3rd Edition)及びUSP 24では規格を定めていない。屈折率は、示性値であるが、示性値としては、すでに比吸光度を設定している。よって、EP(3rd Edition)及びUSP 24に準じ、規格には「屈折率」は設定しない。

酸価

規格項目「酸価」は設定しない。

EP(3rd Edition)の規格値は2.0以下であるが、日本薬局方（第十四改正）、日本薬局方外医薬品規格（2002年）、USP 24 及びFCC(5th Edition)では規格を定めていない。酢酸トコフェロールは、製造の最終段階で分子蒸留により精製しており、安定性も高い為、酢酸トコフェロール自体の品質の良否を判定する管理項目としては重要でない。よって、規格には「酸価」を設定しない。

酸

規格項目「酸」は設定しない。

USP 24 及びFCC(5th Edition)の規格は滴定法であるが、日本薬局方（第十四改正）、日本薬局方外医薬品規格（2002年）及びEP(3rd Edition)では規格を定めていない。酸は酸価とほぼ同様の試験法であり、油類の品質の程度を示すものである。よって、酸価と同様、酢酸トコフェロール自体の品質の良否を判定する管理項目としては重要でないことがから、規格には「酸」を設定しない。

残留溶媒

規格項目「残留溶媒」は設定しない。

USP 24の規格はUSPに適合することとなっているが、日本薬局方（第十四改正）、日本薬局方外医薬品規格（2002年）、EP(3rd Edition)及びFCC(5th Edition)では規格を定めていない。製造工程の最終段階で分子蒸留により精製しているため、有機溶媒は除去される。よって、規格には「残留溶媒」を設定しない。

強熱残分

規格項目「強熱残分」は設定しない。

EP(3rd Edition)の規格値は0.1%以下であるが、日本薬局方（第十四改正）、日本薬局方外医薬品規格（2002年）、SP 24 及びFCC(5th Edition)では規格を定めていない。また、重金属を規格に設定しており、重要性は低いと考えられる。よって、規格には「強熱残分」を設定しない。

5. 有効性に関する資料

(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

食品添加物としての有効性

酢酸 α -トコフェロールは、6位の水酸基がアセチル化されており、空气中では酸化を受けず、食品中で遊離トコフェロールのような抗酸化作用を有しないため、食品への酸化防止剤としての使用はなく、一般に、栄養強化（ビタミンE源）の目的で使用される。

摂取された酢酸 α -トコフェロールは、体内で加水分解され、 α -トコフェロールとなり、小腸から吸収される。吸収された α -トコフェロールは、体内で抗酸化作用を示し、過酸化脂質の生成を抑制して物質の代謝に重要な役割を果たしている。

ビタミンEは、栄養機能食品の表示に関する基準が定められた栄養成分で、「ビタミンEは、抗酸化作用により、体内的脂質を酸化から守り、細胞の健康維持を助ける栄養素です。」と機能表示することが許されている。¹⁸⁾

第六次改定「日本人の栄養所要量 食事摂取基準」（1999年）によれば、ビタミンEの一日目標摂取量は、成人において男性10mg α -TE、女性8mg α -TEとされており、数値上は充足されているが、平均栄養所要量に対する個々の充足率分布調査結果から見ると不足状態のヒトも少なくないといわれている。特に、近年高齢者のビタミンE摂取量は、食事摂取量の低下に伴い、血中、血球中、頬粘膜細胞中のビタミンE量も低下していることが指摘されている。

* 食品分野への利用

酢酸 α -トコフェロールは、均質な純品として安定供給が可能であり、食品工業界で有用性の高いビタミンE源として国際的に流通が認められ、広く使用されており、食品中の幅広い利用が期待されている。

* 医薬品分野への利用^{6), 8)}

酢酸 dL - α -トコフェロールは、現在日本薬局方に、酢酸 d - α -トコフェロールは、日本薬局方外医薬品規格にそれぞれ収載されており、ビタミンE欠乏症の予防及び治療、また、末梢循環障害及び過酸化脂質の増加防止等に用いられている。

現在、酢酸トコフェロールを主剤としたビタミンE主薬製剤は、医療薬及び一般薬（OTC）として市販されており、さらに、ビタミンEC主薬製剤、ビタミン含有保健薬も含め、多くの数の製品が販売されている。

他の同種の添加物との効果の比較

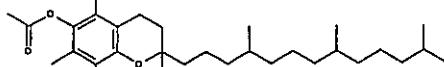
酢酸 α -トコフェロールには、酢酸 dl - α -トコフェロールと酢酸 d - α -トコフェロールがあり、同様な効果をもつ安定なビタミンE源として利用されている。

酢酸 d - α -トコフェロールは右旋性 (d 体) だが、酢酸 dl - α -トコフェロールはラセミ体 (右旋性の d 体と、光学異性体である左旋性の l 体の等量混合物) で旋光性を示さない。紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーにおいては、 d 体と dl 体の間に差は認められず、物理化学的に一致する。性状面においての比較データは、ほぼ同一である。¹⁹⁾

いざれも生体内で加水分解されて d - α -トコフェロールあるいは dl - α -トコフェロールとなり、ビタミンEとしての生物活性を示す。ビタミンEの生物活性は、古くは国際単位(IU)、新しくは α -トコフェロール当量 (α -TE) で示されている。

物 質 名	生 物 活 性: α -TE/mg (1mg 当たりの d - α -トコフェロールの活性を、1 α -TE 活性とする)
d - α -トコフェロール	1.00
酢酸 d - α -トコフェロール	0.91
dl - α -トコフェロール	0.74
酢酸 dl - α -トコフェロール	0.67

酢酸 *dl*- α -トコフェロール及び酢酸 *d*- α -トコフェロールの対比表
《物理化学的データの比較》

項目	酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール
分子式	C ₃₁ H ₅₂ O ₃	C ₃₁ H ₅₂ O ₃
分子量	472.74	472.74
化 学 名	2, 5, 7, 8-Tetramethyl-2-(4, 8, 12-trimethyl-tridecyl)chroman-6-yl acetate (日本薬局方) 3, 4-Dihydro-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2-(4, 8, 12-trimethyl-tridecyl)-2H-1-benzopyran-6-ol acetate (製造元の命名したChemical name)	[2R-[2R*(4R*, 8R*)]]-3, 4-Dihydro-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2-(4, 8, 12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-ol acetate (製造元の命名したChemical name)
構 造 式	 (日本薬局方より抜粋) 旋光性を示さない/ラセミ型	 (日本薬局方外医薬品規格より抜粋) 旋光性を示す/右旋性
CAS Number	7695-91-2	58-95-7
EINECS Number	231 710 0	200 405 4
性 状	無色～黄色の透明な粘性のある液体、においはない	無色～黄色の透明な粘性のある液体、においはないか又はわずかに特異なにおいがある
密 度 (Density)	0.96 g/cm ³	0.95 g/cm ³
粘 度 (Viscosity)	6589 cP (20°C)	6589 cP (20°C)
溶 解 性 (Solubility)	水(20°C) : < 0.8 mg/l 植物油、エタノール、アセトン クロロホルム、ジエチルエーテルに 良く溶解する	水(20°C) : < 0.8 mg/l 植物油、エタノール、アセトン クロロホルム、ジエチルエーテルに 良く溶解する
発火点	320°C	320°C
比 吸 光 度	E _{1cm} ^{1%} (284 nm) : 41.0 ~ 45.0	E _{1cm} ^{1%} (284 nm) : 41.0 ~ 45.0
比 旋 光 度	[α] _D ²⁰ (α-酢酸トコフェロール換算値) = -0.01° ~ +0.01°	[α] _D ²⁰ (d- α -トコフェロール換算値) = + 24° 以上
屈 折 率	n _D ²⁰ : 1.494 ~ 1.499	n _D ²⁰ : 1.494 ~ 1.499
比 重	d ₂₀ ²⁰ : 0.952 ~ 0.966	d ₂₀ ²⁰ : 0.952 ~ 0.966
λ _{max}	286	286

(2) 食品中での安定性

酢酸 α -トコフェロールは、添付のビタミン学会編の資料のとおり、エステル体は空気に対し安定であるので、わが国では、医薬品や栄養剤はエステル体で利用されている。²⁰⁾

また、海外においても酢酸エステル体は、安定な成分としてカプセル、錠剤に広く使用されている。尚、海外では、カプセル、錠剤以外の飲料、菓子、ヨーグルト等の一般食品にも安定な強化剤として広く使用されている。島薗、勝井らの「ビタミンE」によれば、古くから粗植物油から α -トコフェロールを抽出後、分子蒸留(150°C付近)により精製が行われていると報告されている。前述の製造方法の項にも記載のとおり、酢酸 α -トコフェロールも分子蒸留を経て精製されている。¹⁹⁾このことからもわかるように、食品を製造する際、加熱加工されても安定である。

以下に、参考までにdl体における海外で市販されている食品中の安定性の資料を示した(社内資料による)。

製 品	配合量	残存率	保存期間
マルチビタミンキヤンディー	16.0mg/100g	98.0%	18ヶ月
ヨーグルト	6.0mg/150g	100.0%	6週間
ベビーフード	72IU/kg	90.0%	6ヶ月
フルーツジュース	—	100.0%	12ヶ月

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

食品中の他の成分との相互作用についての具体的な報告はなく、他の栄養成分に及ぼす影響は知られていない。

6. 安全性に関する資料

ヒトに摂取された酢酸 $dL-\alpha$ -トコフェロールは、臍エステラーゼや小腸エステラーゼによって加水分解され、 α -トコフェロールとなり吸収されることから、酢酸 $dL-\alpha$ -トコフェロールの知見のみならず、 α -トコフェロールの安全性に関する資料も含め、安全性に関する資料概要を組み立てた。

酢酸 $dL-\alpha$ -トコフェロールは、化学合成により製造される。合成した場合、 d 体及びその光学異性体である L 体の等量混合物となり、 dL 体と呼ばれる。光学異性体とは鏡像異性体ともいわれ、互いに鏡像をなす立体化学構造を有するものである。

酢酸 $d-\alpha$ -トコフェロールは、その名称が示すように d 体のみで構成されている。自然界に存在するビタミン E は d 体であり、天然型 α -トコフェロールとも呼ばれている。

ヒトは、食事の中でビタミン E を摂取しているが、ビタミン E を最も多く含んでいるのは植物油（大豆油、コーン油、綿実油とサフラワー油など）とこれらの油から作られる製品（マーガリン、ショートニングやマヨネーズ）、小麦胚芽、ナッツ類などである。よって、 $d-\alpha$ -トコフェロールは、ヒトでの長期の充分な食経験があるといえる。

紫外線吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーにおいては、酢酸 $dL-\alpha$ -トコフェロールと酢酸 $d-\alpha$ -トコフェロールとの間に差は認められず、物理化学的な差は認められていない。

酢酸 α -トコフェロールに関する安全性試験は、ほとんど dL 体（化学的合成品）で実施されている。酢酸 $dL-\alpha$ -トコフェロール及び酢酸 $d-\alpha$ -トコフェロールにおける安全性試験データの有無

	試験項目	dL 体	d 体
①	単回投与毒性試験	○	—
②	28 日反復投与毒性試験	—	—
③	90 日反復投与毒性試験	○	○
④	1 年間反復投与毒性試験	—	—
⑤	繁殖試験	○	—
⑥	催奇形性試験	○	—
⑦、⑧	2 年間反復投与毒性試験・発がん性試験併合試験	○	—
⑨	抗原性試験	—	—
⑩	変異原性試験	○	—
⑪	一般薬理試験	○	—

を以下の表に示した。

なお、JECFA における α -トコフェロールの安全性評価においては、 d 体及び dL 体のデータを一括して α -トコフェロールとして評価の対象とし Group ADI を設定していることから、 d 体と dL 体の毒性に相違はないものと考えられる。

また、②の 28 日反復投与毒性試験に関しては、第 30 回 JECFA 報告書中の、20%エタノール水を摂取させたラットに酢酸 α -トコフェロールを 35 あるいは 39 日間投与し、肝臓中のトリグリセリドへの影響を検討した結果を参考として引用した。

⑨の抗原性に関しては、第 30 回 JECFA 報告書の α -トコフェロールによる、ヒトでのアレルギー発症の可能性に関する見解を参考として引用した。

(1) 毒性に関する資料

① 単回投与毒性試験 (LD_{50} , mg/kg)²¹⁾

酢酸 $dL-\alpha$ -トコフェロールをマウス及びラットに経口投与した場合の LD_{50} は、4000 mg/kg 以上であった。また、ウサギでは、2,000 mg/kg 以上であった。

動物種	LD_{50} (mg/kg) 経口投与
マウス	>4,000
ラット (新生児)	>4,000
ラット	>4,000
ウサギ	>2,000

② 28日反復投与試験：酢酸 $dL-\alpha$ -トコフェロール 500mg/kg 飼料を、離乳ラットに 35 日あるいは 39 日間に渡って投与した。ビタミン E 単独では肝臓中の中性脂肪 (トリグリセリド) への影響は認められなかつたが、20%エタノール水摂取群のラットにおいては、増加が認められた。³⁻²⁾
³⁹⁾

③ 90日反復投与毒性試験

ア. 酢酸 $dL-\alpha$ -トコフェロール及び酢酸 $d-\alpha$ -トコフェロール 2,000 mg/kg を雌雄ラットに混餌にて 13 週間連続投与した。その結果、雌雄共に試験期間中死亡例は認められなかつた。血液生化学的検査においては、各投与群の雌雄に血清 GPT 活性の上昇傾向が認められ、同じく各投与群において肝臓に対照群よりは顕著であるが弱い脂肪浸潤が認められたこと以外、トコフェロールへの不耐性を示す知見は得られなかつた。

その他の試験項目においては、対照群との間に差は認められなかつた。

90日反復投与毒性試験²²⁾

試験の種類	反復投与毒性試験	
報告者	Steiger, A. et al.	
動物種・例数	ラット 雌雄各 15 匹／群	
試験方法	投与経路 投与量 投与期間	混餌投与 (酢酸 $dL-\alpha$ -トコフェロール及び酢酸 $d-\alpha$ -トコフェロール) 0, 2,000 mg/kg 13 週間
観察項目	一般症状、死亡率、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査	
試験成績	一般症状 死亡率 体重 摂餌量 血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査 剖検 臓器重量 病理組織学的検査	対照群と各投与群の間に差は認められなかつた。 試験期間中、死亡例は認められなかつた。 対照群と各投与群の間に差は認められなかつた。 対照群と各投与群の間に差は認められなかつた。 対照群と各投与群の間に差は認められなかつた。 各投与群の雌雄に、対照群に比べわずかに GPT 活性の上昇傾向が認められた。 対照群と各投与群の間に差は認められなかつた。 異常は認められなかつた。 対照群と各投与群の間に差は認められなかつた。 対照群を含む全群の肝臓に弱い脂肪浸潤が認められたが、投与群でやや顕著であった。

イ. 酢酸 *dl*- α -トコフェロールを 35、875、1,750、3,500 及び 35,000 mg/kg 飼料、ラットに混餌にて 13 週間連続投与した。

その結果、死亡例は認められず、血液生化学的検査において 35,000 mg/kg 飼料投与群で血清 GPT 活性の上昇が認められ、また、用量相関的にビタミン E の血中及び肝臓中の濃度が上昇した以外、異常は認められなかった。

90 日反復投与毒性試験²¹⁾

試験の種類	反復投与毒性試験	
報告者	Dymsza, H. A. et al.	
動物種	ラット (SD 系)	
試験方法	投与経路 投与量 投与期間	混餌投与 (酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール) 35(対照群)、875、1,750、3,500、35,000 mg/kg 飼料 13 週間
観察項目	観察項目	一般症状、死亡率、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量、肝臓中 α -トコフェロール濃度、病理組織学的検査
試験成績	一般症状 死亡率 体重 摂餌量 血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査 剖検 臓器重量 肝臓中 α -トコフェロール濃度 病理組織学的検査	対照群と各投与群の間に差は認められなかった。 試験期間中、死亡例は認められなかった。 対照群と各投与群の間に差は認められなかった。 対照群と各投与群の間に差は認められなかった。 対照群と各投与群の間に差は認められなかった。 35,000 mg/kg 飼料投与群で血清 GPT 活性の上昇が認められた。用量相関的にビタミン E の血中濃度が上昇した。 対照群と各投与群の間に差は認められなかった。 異常は認められなかった。 対照群と各投与群の間に差は認められなかった。 用量相関的に肝臓中のビタミン E 濃度が上昇した。 異常は認められなかった。

ウ. 酢酸 *d*- α -トコフェロールを 0、180、600 及び 2,000 mg/kg 及び対照物質として酢酸 *d*- α -トコフェロール (他社品) 180 及び 2,000 mg/kg を Wistar 系雌雄ラットに経口投与にて 13 週間連続投与した。

その結果、雌雄共に試験期間中死亡例は認められなかった。また、一般症状、摂餌量及び体重変化においても対照群と各投与群間に差は認められなかった。

血液学的検査においては、雄の両 2,000 mg/kg 群にプロトロンビン時間の延長及び全投与群でトロンボプラスチン時間の延長が認められた。雌の両 2,000 mg/kg 群および雌の対照物質 180 mg/kg 群では、プロトロンビン時間の短縮が認められた。

これらの変化は、いずれも毒性によるものではなく試験条件によるものであると結論した。すなわち、ビタミン E である被験物質又は対照物質とビタミン K₁の吸収とが競合することにより、ビタミン K₁ (10mg/kg 飼料) の欠乏を防ぐためビタミン K₁を補充したことによる凝固因子としての影響である。

その他、眼検査においても毒性作用は認められず、尿検査、剖検、病理組織学的検査でも異常は認められなかった。

90日反復投与毒性試験²³⁾

試験の種類	反復投与毒性試験	
報告者	Wolz, E. et al.	
動物種・例数	ラット (Wistar系)、雌雄各10匹/群	
試験方法	投与経路 投与量 投与期間	経口投与 (酢酸d- α -トコフェロール) 被験物質: 0 (溶媒、大豆油)、180、600、2,000 mg/kg 対照物質 (酢酸d- α -トコフェロール、他社品) : 180、2,000 mg/kg 13週間
観察項目		死亡率、一般症状、摂餌量、体重、眼検査、血液学検査、血液生化学的検査、尿検査、血漿中、肝臓中 α -トコフェロール濃度、臓器重量、剖検、病理組織学的検査
試験成績	死亡率 一般症状 摂餌量 体重 眼検査 血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査 血漿中 α -トコフェロール濃度 肝臓中 α -トコフェロール濃度 臓器重量 剖検 病理組織学的検査	試験期間中、死亡例は認められなかった。 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 両2,000 mg/kg群/雄: プロトロンビン時間の延長 全投与群/雄: トロンボプラスチン時間の延長 両2,000 mg/kg投与群および180 mg/kg投与群(対照物質)/雌: プロトロンビン時間の短縮 全投与群: A/G比の低下 2,000 mg/kg投与群(対照物質)/雌: 脂質の低下 2,000 mg/kg投与群(対照物質)/雄: G-GTのわずかな上昇 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 血漿中 α -トコフェロール濃度は、幾分対照物質が高かったが、回復試験後、対照群との間に差は認められなかった。 被験物質と対照物質に差は認められなかった。 2,000 mg/kg群(対照物質)/雄: 肝臓重量の増加が認められたが、病理組織学的検査で異常は認められず、回復試験では異常は認められなかった。 異常は認められなかった。 異常は認められなかった。

④ 1年間反復投与毒性試験

2年間反復投与毒性試験/発がん性試験の結果をもって代えた。

⑤ 繁殖試験²¹⁾

酢酸 *dl*-α-トコフェロールを 35mg (対照群)、875mg、1,750mg、3,500mg、35,000mg/kg 飼料、混餌にて雌雄ラットに交配前 8 週間投与した。

その結果、最高用量 35,000 mg/kg 飼料を摂取させた群では、生存新生児数の減少が認められたが、交配率及び生存率に差は認められなかった。

試験の種類		繁殖試験
報告者		Dymsza, H. A. et al
動物種		ラット (SD 系)、雌雄
試験方法	投与経路 投与量 投与期間	混餌投与 (酢酸 <i>dl</i> -α-トコフェロール) 35mg (対照群)、875mg、1,750mg、3,500mg、35,000mg/kg 飼料 雌雄共に、交配前 8 週間
試験成績	観察項目 交配率 生存率	交配率、離乳までの生存率 異常は認められなかった。 35,000mg/kg 飼料群で生存新生児数の減少が見られた。 離乳までの生存率に対照群との間に差は認められなかった。

⑥ 催奇形性試験²⁴⁾

酢酸 *dl*-α-トコフェロール、22.5 から 2,252 mg/kg を混餌にて、妊娠期間中及び妊娠期間中から授乳期間中に摂取させた。

その結果、酢酸 *dl*-α-トコフェロールに催奇形性は認められなかった。また、母動物の血漿中及び肝臓中のビタミン E の増加は一時的なもので、ビタミン E の大量投与によるものである。

試験の種類		催奇形性試験
報告者		Martin, M. et al.
動物種・例数		ラット (SD 系)、雌 8~12 匹/群
試験方法	投与経路 投与量 投与期間	混餌投与 (酢酸 <i>dl</i> -α-トコフェロール) 0、22.5、45、90、450、900、2,252mg/kg 妊娠期間中あるいは、妊娠期間及び授乳期間中
観察項目	観察項目 (母動物及び児)	催奇形性、生存率、体重変化、肝臓及び血漿中のビタミン E 含量、肝臓及び血漿中の中性脂肪
試験成績	催奇形性 生存率 体重変化 ビタミン E 含量： 中性脂肪	胎児に異常は認められなかった。 投与に起因する異常は認められなかった。 投与に起因する異常は認められなかった。 2,252mg/kg 投与群：母動物の血漿中及び肝臓中で対照群に比べ有意に増加。 投与に起因する異常は認められなかった。

⑦、⑧ 2年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験²⁵⁾

酢酸 *dL*- α -トコフェロールを 500、1,000 及び 2,000 mg/kg、混餌にて 104 週間にわたり摂取させた。

血清中の肝酵素活性の上昇と泡沫マクロファージの出現は、ビタミン E の過剰投与に対する肝の反応と推測される。発がん性に対照群と各投与群間に差は認められなかった。

試験の種類		発がん性試験
報告者		Wheldon, G. H., Bhatt, A. et al.
動物種・例数		ラット (Charles River CD)、雌雄各 60 匹／群
試験方法	投与経路 投与量 投与期間	混餌投与 (酢酸 <i>dL</i> - α -トコフェロール) 0、500、1,000、2,000 mg/kg 104 週間
観察項目	観察項目	一般症状、死亡率、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、眼検査、尿検査、臓器重量、病理組織学的検査
試験成績	一般症状 死亡率 体重 摂餌量 血液学的検査 血液生化学的検査 眼検査 尿検査 臓器重量 病理組織学的検査	2,000 mg/kg 群の雄で 15 週目に、1,000 mg/kg 群の雄で 16 週目に、そして、500 mg/kg 群の雄で 18 週目で出血が見られたが、ビタミン K ₁ を与えることにより出血が抑えられた。 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 2,000 mg/kg 群において、対照群に比べアルカリフィオスファターゼ活性の上昇が散見されたが、他の投与群において上昇は認めなかった。雄で用量相関性のある ALT (=GPT) の上昇が 4 週目から 26 週目まで認められたが、それ以降は用量相関性は認められなかった。その他、AST (=GOT)、ビリルビンなどに影響は見られなかった。 検眼鏡検査を行い、異常は認められなかった。 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 対照群と各投与群間に差は認められなかった。 対照群を除いた全投与群において、肝小葉の中心に泡沫マクロファージの凝集が見られた(雄の 17%、雌の 77%)が、用量相関性は認められなかった。

⑨ 抗原性試験

酢酸 α -トコフェロールは、我が国では医薬品原料として、諸外国では医薬品原料及び食品成分として、広くヒトでの経口での使用経験があるが、アレルギーに関する報告は見当たらぬ。なお、第 30 回 JECFA の α -トコフェロールに関する報告によれば、 α -トコフェロールによるアレルギーの発症は、極めてまれであろうと考察されている。³⁻²⁾

⑩ 変異原性試験

1. Ames 試験²⁶⁾

Salmonella typhimurium (ネズミチフス菌) を用いて Ames 試験を行った結果、変異原性は認められなかった。

試験の種類	復帰変異原性試験 (Ames Test)
報告者	Chételat, A.
被験物質	酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール
菌株	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100)
濃度	5, 11.5, 50, 115 μ g/プレート
試験方法	Ames test
試験成績	ラットの肝臓ホモジネート画分による代謝活性化の有無に関わらず、突然変異を誘発しなかった。

2. ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験²⁷⁾

被験物質 Ro 01-4213/000 (酢酸 *dl*- α -トコフェロール) を 75 から 1,800 μ g/mL の濃度で、*in vitro* 試験を行った。代謝活性化非存在下で、24 時間処理、3 時間処理 (回復時間 21 時間) をおこない、フェノバルビタール投与したラット肝臓から調製した S9 - Mix 存在下では、3 時間処理 (回復時間 21 時間)、 β -ナフトフラボン投与したラット肝臓から調製した S9 - Mix 存在下では、5 時間処理 (回復時間 19 時間) を行った。投与開始後 48 時時間の 2 回目の細胞数測定も、一つの試験系には含めた。被験物質の溶解性により処理濃度の上限を設定した。

試験系の感受性及び S9 - Mix 活性は、ブレオマイシン、シクロホスファミドを陽性対照物質として確認した。両陽性対照物質ともに有意な染色体異常を誘発した。

被験物質処理後、染色体の構造異常あるいは数的異常の出現頻度に、有意な増加は認められなかった。

よって、本試験条件下で、被験物質 Ro 01-4213/000 (酢酸 *dl*- α -トコフェロール) の染色体異常誘発性は認められなかった。

試験の種類	染色体異常試験
報告者	Chételat, A.
被験物質	酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール
濃度	75~1,800 μ g/mL
陽性対照	ブレオマイシン、シクロホスファミド
試験方法	代謝活性化非存在下 : 24 時間処理、3 時間処理 (回復時間 21 時間) S9-Mix 存在下 (フェノバルビタール投与のラット肝臓より調製) : 3 時間処理 (回復時間 21 時間) S9-Mix 存在下 (β -ナフトフラボン投与のラット肝臓より調製) : 5 時間処理 (回復時間 19 時間)
試験成績	染色体異常誘発性は認められなかった。

⑪ 一般薬理試験^{1)、28)}

酢酸 α -トコフェロールは、生体内でビタミンE源として利用される。

ビタミンEは、広く生体膜脂質に存在し、リポタンパク質によって各組織に運搬され、その抗酸化能により主として不飽和脂肪酸の過酸化を抑制している。糖尿病、虚血性心疾患、動脈硬化、白内障、アルツハイマー病などの生活習慣病や老化と関連する疾患に脂質過酸化が密接に関連していることが明らかになってきている。

日本薬局方解説書（第十四改正）によれば、その薬理作用は以下のとおりである。

「ビタミンEは、抗酸化作用を持つビタミンとして位置付けられており、不飽和脂肪酸からの過酸化脂質の生成を抑制する。」

(2) 体内動態に関する資料^{29), 31)}

ヒトに摂取された酢酸 α -トコフェロールは、臍エステラーゼや小腸粘膜エステラーゼによって加水分解され、 α -トコフェロールとなる。胆汁酸によりミセル化された後、腸管からリンパ管を経由して吸収される。吸収された α -トコフェロールは、小腸細胞の内側でカイロミクロロンに組み込まれ、リポプロテインリパーゼによりカイロミクロロンレムナントに変換された後、肝臓に取り込まれる。肝臓では α -トコフェロール輸送タンパク質(α -TPP)に結合し、リポタンパク質とともに再び血流中へ移行し、各組織に分布される。トコフェロールには、 α -、 β -、 γ -および δ -体の同族体が知られているが、血液および組織中に存在するトコフェロール同族体の大部分は α -トコフェロールである。肝臓は、ビタミンEの貯蔵源として機能しているが、大量には貯蔵しない。脂肪組織が長期における貯蔵場所である。 α -トコフェロールの最終代謝産物は、2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-(2'-カルボキシエチル)-6-ヒドロキシクロマン(α -CEHC)で、これはクロマン環の水酸基を残したまま、フィチル側鎖が開裂、短縮した構造を有している。過剰に摂取された場合は、速やかにCEHCにまで代謝され、胆汁中もしくは尿中に排泄される。

(3) ヒトにおける安全性に関する資料^{1), 37)}

ビタミンEは、経口摂取したとき比較的毒性が低いと言われている。栄養所要量の第六次改定によれば、「慢性のワーファリン(経口抗凝固剤)服薬患者に800mg/日のビタミンEを投与した場合に、出血時間の延長を認めたとする報告もあるが、追試験をしてみても血小板凝集能や粘着能には影響はみられなかった。また、健康成人に600mg α -TEのビタミンE投与では凝固能に影響がみられず、また、800mgでは血小板凝集能や粘着能には影響はみられなかった。したがって、NOAELは800mg α -TEと考えられる。肝臓中に存在するビタミンE結合たんぱく質により α -トコフェロールは選択的に吸収されるが、大量に摂取しても血中濃度は3倍程度までしか上昇しない。これらのことから、脂溶性ビタミンでありながら副作用はみられていない。」とある。

最近公表された日本人の食事摂取基準(2005年版、厚生労働省策定)によれば、健康成人の α -トコフェロールの無毒性量(NOAEL)は、現在のところ800mg/日と考えられ、ビタミンEに対するLOAELは、現在のところ存在しないことから、不確定因子(UF)を1として、800mg/日と体重比を用いて、性、年齢階級別に上限量が算出されている。乳児については、これまでに上限量に関するデータがほとんどないことや、実際上、母乳や離乳食では過剰摂取が生じないことから、上限量は設定しないこととしたと報告されている。

また、ヒトにおける安全性に関する資料については、2002年の11月に米国のCRN(Council for Responsible Nutrition)から発表されたビタミンEとCの安全性に関する資料中にまとめられている。³⁰⁾

このうち、ビタミンEについては、「ビタミンE摂取研究における安全性データ」としてまとめられており、その内容を以下の表中にまとめ示した。

ビタミンE摂取による安全性データ

発表年/発表者	対象	ビタミンE投与量	期間	安全性
1974/Anderson	冠動脈硬化症の症状のあるもの 36名	3,200 IU/日	9週間	副作用報告なし
1975/Farrell	健常者 28名	100~800 mg/日	平均 2.9 年間	安全性に問題なし
1977/Gilligan *1)	冠状動脈性疾患 48名	1,600 IU/日 (<i>d</i> - α -コハク酸トコフェロール)二重盲検	6ヶ月間プラス 6ヶ月	副作用の自覚症状なし
1978/Inagaki	心疾患患者 75名	200 mg/日	4~6週間	副作用報告なし
1983/Stampfer	健常者 30名	800 IU/日	16週間	副作用報告なし
1985/Bierenbaum	糖尿病患者 25名	2,000 IU/日	6週間	副作用報告なし
1994/ATBC Cancer Prevention Study Group	男性喫煙者 (50~69歳) 29,133名	50 mg/日	5~8年間	出血性卒中の発症増加と虚血性卒中の発症低下(統計的有意差の報告なし)
1996/Stephens CHAOS trial *2)	冠状動脈硬化症の症状があるヒト 2,002名	400 又は 800 IU/日 (α -トコフェロール) <i>d</i> / <i>l</i> - α - <i>d</i> - <i>l</i> の記載なし	平均 510 日間	悪影響が観察された0.53%のヒトが中断したが、摂取群と対照群に差はないし、その他、副作用報告なし
1997/Sano	中等度のアルツハイマー患者 341名	2,000 IU/日	2年間	各グループ間に統計的有意差なし
1998/Meydani *3)	健常者 88名	60~800 IU/日 (<i>dl</i> - α -トコフェロール)	4ヶ月	副作用報告なし
1998/Parkinson Study Group	パーキンソン病患者 800名	2,000 IU/日	8.2年間	副作用報告なし
1999/GISSI Investigators	心臓発作発症患者 11,324名	300 mg/日	平均 3.5 年間	副作用報告なし
2000/HOPE Study Investigators	心血管系患者リスク保持者 9,541名	400 IU/日	平均 4.5 年間	副作用報告なし
2000/Boaz SPACE trial	血液透析をしている心血管系疾患患者 196名	800 mg/日	平均 519 日間	副作用報告なし
2000/Salonen ASAP study	喫煙者・非喫煙者・男性・閉経後女性 520名	91 mg/日	3年間	副作用報告なし
2001/AREDS Research Group	AMD 患者・失明者 3,640名	400 IU/日	平均 6.3 年間	抗酸化ビタミン類による肌の褐色化が増加

2001/Brown	臨床心血管系疾患、HDL が低く、LDL が普通、160名	800 IU/日	3年間	抗酸化ビタミンによる副作用報告なし
2001/Lonn EM SECURE trial	血管系疾患又は糖尿病患者 732名	400 IU/日	平均 4.5 年間	副作用報告なし
2001/ De Gaetano PPP study	心血管系疾患発症リスク保持者 4,495名	300 mg/日	平均 3.6 年間	副作用報告なし
2002/Chylack REACT study	白内障外来患者 297名	600 mg/日	2~4 年間	安全性に問題なし
2002/Hodis VEAPS study	過コレステリン血症であるが、心血管系疾患ではない 332名	400 IU/日	平均 3 年間	副作用報告なし
2002/Taylor VECAT study	健康な高齢者 1,193名	500 IU/日	4 年間	副作用報告なし
2002/HPS Collaborative Group	血管系疾患、糖尿病患者 20,536名	600 mg/日	5 年間	安全性に問題なし

*1) : CRN が UL の根拠として採用している文献

なお、1600IU は、1,072mg α-トコフェロール当量に相当する。

*2) : EVM が UL の根拠として採用している文献

なお、400IU は、268mg 、800IU は、536mg α-トコフェロール当量に相当する。

*3) : EVM および SCF が UL の根拠として採用している文献

なお、60~800IU は、40.2~536mg α-トコフェロール当量に相当する。

ヒト（成人）においては、日本人の栄養所要量—食事摂取基準（2005 年版）の策定検討会によれば、無毒性量（NOAEL）は 800mg とされ、不確実係数を 1 とし、許容上限摂取量（UL）は、800mg とされている。³⁷⁾

なお、上記の米国の CRN の「ビタミン E 摂取研究における安全性データ」に基づくと、3200 IU でも副作用報告はない（Anderson 1974）。しかしながら、米国の CRN は 1600 IU のデータを根拠として採用し（Gillilan 1977）、不確実係数を 1 として UL を 1000mg（1600IU）としている。³⁰⁾

また、米国の IOM (Institute of Medicine) は、ラットの 104 週間の発がん性試験（Wheldon ら 1986）の結果から、LOAEL（最低毒性量）を 500mg/kg/日とし、不確実係数を 36 とし、14mg/kg/日を得て、これに米国の平均体重 68.5kg をかけて、UL を 1000mg としている。³¹⁾

イギリスの EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals) は、1600IU でなく 800IU(540mg) のデータを根拠として採用し（Meydani 1998, Stephens 1996）、不確実係数を 1 とし UL を 540mg としている。³²⁾ EU の SCF (Scientific Committee on Food) は、同様に 800IU(540mg) を根拠としているが（Meydani 1998）、不確実係数を 2 とし UL を 300mg(270mg を丸めて) としている。³³⁾

本要請に際しては、日本の厚生労働省策定の数字を基に 800mg を安全性の上限と考える。

ビタミンE許容上限摂取量 (mg α-トコフェロール当量)

	USA			EU		日本	JECFA
	EPA or FDA	IOM	CRN	SCF	UK EVM	MHLW	
UL 乳幼児	-	-	-	-	-	200 mg (0-12 mths)	-
UL 小児	-	200 mg ^a (1-3 yrs)	-	100 mg ^b (1-3 yrs)	-	300 mg (1-2 yrs)	-
	-	300 mg ^a (4-8 yrs)	-	120 mg ^b (4-6 yrs)	-	400 mg (3-8 yrs)	-
	-	600 mg ^a (9-13 yrs)	-	160 mg ^b (7-10 yrs)	-	500 mg (9-11 yrs)	-
UL 青少年	-	800 mg ^a (14-18 yrs)	-	260 mg ^b (15-17 yrs)	-	600 mg (12-17 yrs)	-
UL 妊婦	-	800 mg ^a (14-18 yrs)	-	260 mg ^b (15-17 yrs)	-	600 mg	-
	-	1000 mg ^a (>19 yrs)	-	300 mg ^b (>17 yrs)	-		-
UL 授乳婦	-	800 mg ^a (14-18 yrs)	-	260 mg ^b (15-17 yrs)	-	600 mg	-
	-	1000 mg ^a (>19 yrs)	-	300 mg ^b (>17 yrs)	-		-
UL 成人	-	1000 mg ^a (>19 yrs)	1000 mg ^b	300 mg ^b (>17 yrs)	540 mg ^a	600 mg (>17 yrs)	-

^a UL of Vitamin E established by US IOM & UK EVM applies to any form of Vitamin E obtained from supplements, fortified foods, or a combination of the two

^b UL of Vitamin E established by EU SCF & USA CRN applies to any form of Vitamin E obtained from diet and supplements.

CRN : Council for Responsible Nutrition, 2002

IOM : Institute of Medicine, 2000

SCF : Scientific Committee on Food, 2003

UK EVM: UK Expert Group on Vitamins and Minerals, 2003

MHLW : 厚生労働省 第六次改定「日本人の栄養所要量 - 食事摂取基準」, 1999

- : UL not established

参考

平成 16 年 10 月 25 日「日本人栄養所要量－食事摂取基準－策定検討会」においてとりまとめられた、平成 17 年度から平成 21 年度の 5 年間使用する「日本人の食事摂取基準」(2005 年版)が、平成 16 年 11 月 22 日付で、厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室より公表されているが、ビタミン E の食事摂取基準 (mg/日) は、下記のとおりである。

日本人の食事摂取基準 (2005 年版)³⁷⁾

ビタミン E の食事摂取基準 (mg/日)¹⁾

性 別 年 齢	男 性				女 性			
	推定平 均必 要 量	推奨量	目安量	上限量	推定平 均必 要 量	推奨量	目安量	上限量
0~5 (月)	-	-	3	-	-	-	3	-
6~11 (月)	-	-	3	-	-	-	3	-
1~2 (歳)	-	-	5	150	-	-	4	150
3~5 (歳)	-	-	6	200	-	-	6	200
6~7 (歳)	-	-	7	300	-	-	6	300
8~9 (歳)	-	-	8	400	-	-	7	300
10~11 (歳)	-	-	10	500	-	-	7	500
12~14 (歳)	-	-	10	600	-	-	8	600
15~17 (歳)	-	-	10	700	-	-	9	600
18~29 (歳)	-	-	9	800	-	-	8	600
30~49 (歳)	-	-	8	800 ²⁾	-	-	8	700
50~69 (歳)	-	-	9	800	-	-	8	700
70 以上 (歳)	-	-	7	700	-	-	7	600
妊娠 (付加量)					-	-	+0	-
授乳婦 (付加量)					-	-	+3	-

¹⁾ α -トコフェロールについて算定した。 α -トコフェロール以外のビタミン E は含んでいない。

²⁾ 前後の年齢階級の値を考慮して、値の平滑化を行った。

平成 16 年 10 月 「日本人の栄養所要量－食事摂取基準－策定検討会」
(座長：田中平三 独立行政法人国立健康・栄養研究所理事長)

(4) 1日摂取量に関する資料^{34)、35)、36)、37)}

我が国の栄養成分等の摂取量については、毎年国民栄養調査が実施され、国民の健康増進、栄養改善対策の諸施策を推進する上で重要な基本資料となっている。

ビタミンEに関する一日摂取量については、国民栄養調査の対象にはなっていないが、1998年の日本ビタミン学会誌ビタミンに掲載された平原による「ビタミンE栄養と生活習慣病との関連に関する研究」において、日本人のビタミンE摂取量の年次推移は、次のとおりであるとされている。

《国民栄養調査成績から見た日本人のビタミンE摂取量の年次推移》³⁴⁾

年	E(mg/人/日)	年	E(mg/人/日)
1968	9.0	1978	9.8
1969	9.1	1979	9.3
1970	9.4	1980	9.1
1971	9.8	1981	9.4
1972	9.4	1982	9.5
1973	9.3	1983	9.6
1974	9.6	1984	9.6
1975	9.3	1985	9.4
1976	9.4	1986	9.2
1977	9.6	1987	9.4

以上は、国民栄養調査成績から見た日本人のビタミンE摂取量の年次推移である。

第六次改定「日本人の栄養所要量 食事摂取基準」によれば、ビタミンEの栄養所要量は、成人において男性 10mg α-トコフェロール当量(α-TE)、女性 8mg α-トコフェロール当量(α-TE)とされており、その数値から見るとほぼ充足されていることがわかる。しかし、その他種々の栄養素の摂取においても平均値で見るとほぼ充足しているが、平均栄養所要量に対する個々の充足率分布調査結果から見ると不足状態のヒトも少なくないことが指摘されている。ビタミンEの場合も同様の問題が推測され、食生活の改善や栄養指導の必要性も重要な課題として検討すべき問題である。³⁵⁾

また、「日本人の食事摂取基準（2005 年版）」によれば、ビタミン E の目安量 (AI:adequate intake) は、成人において男性 7~9 mg α-トコフェロール当量 (α-TE)、女性 7~8 mg α-トコフェロール当量 (α-TE) とされている。³⁷⁾

日本人のビタミンE摂取量については、ビタミンE所要量算出の一環として、食品類別ビタミンE荷重平均成分表が作成され、1991年に発表されている。

《食品類別ビタミンE荷重平均成分表》³⁶⁾

番号	食品類	α -TE (mg/100g)	番号	食品類	α -TE (mg/100g)	番号	食品類	α -TE (mg/100g)
1	穀類	0.40	8	果実類	0.32	15	肉類	0.31
2	種実類	3.58	9	緑黄色野菜類	1.76	16	卵類	1.10
3	いも類	0.49	10	その他の野菜	0.14	17	乳類	0.12
4	砂糖類	0.00	11	きのこ類	0.00	18	加工食品	0.34
5	菓子類	2.53	12	海草類	1.47	19	その他の食品	0.00
6	油脂類	13.00	13	調味嗜好飲料	0.09	—	—	—
7	豆類	0.66	14	魚介類	1.63	—	—	—

また、平成 13 年及び 14 年の国民栄養の現状（厚生労働省国民栄養調査結果）によるビタミン E の摂取量の分布は次表に示すとおりとなっており、10 数年前の平均値に比べると幾分減少傾向にある。

最近のビタミン E 摂取量³⁸⁾

性別	年齢	食事摂取基準 (mg α-TE)		平成 13 年		平成 14 年	
		RDA	UL	調査人 数	平均値±標準 偏差 (mg α-TE)	調査人 数	平均値±標準 偏差 (mg α-TE)
男	1~2	5	300	122	5.1±2.7	96	4.7±2.8
	3~5	6	400	197	6.1±2.7	189	6.2±2.5
	6~8	6	400	226	7.0±2.6	188	6.9±2.7
	9~11	8	500	212	8.4±3.0	161	8.3±2.8
	12~14	10	600	230	10.1±4.2	164	9.9±4.1
	15~17	10	600	231	10.3±4.9	181	9.8±4.1
	18~29	10	600	714	9.1±4.3	660	9.0±4.0
	30~49	10	600	1,500	9.1±4.3	1,334	8.7±4.1
	50~69	10	600	1,734	9.6±4.6	1,692	9.1±4.5
	70 以上	10	600	686	7.9±4.0	712	8.1±4.0
	総数	—	—	5,852	8.9±4.3	5,377	8.6±4.2
	1~2	5	300	138	4.5±2.2	110	4.8±2.4
	3~5	6	400	199	5.9±2.5	170	5.5±2.2
女	6~8	6	400	215	7.0±2.8	165	6.6±2.5
	9~11	8	500	199	8.0±2.9	169	7.6±3.1
	12~14	8	600	230	8.6±3.6	191	8.9±3.0
	15~17	8	600	209	8.9±3.6	211	8.2±3.3
	18~29	8	600	764	8.2±4.0	673	7.7±3.5
	30~49	8	600	1,635	8.2±3.7	1,406	8.1±3.6
	50~69	8	600	1,945	8.9±4.2	1,881	8.4±3.8
	70 以上	8	600	967	7.6±4.1	1,040	7.6±3.8
	総数	—	—	6,501	8.2±4.0	6,016	7.9±2.6
	妊婦	+2	600	48	8.9±4.1	43	8.1±3.0
	授乳婦	+3	600	80	8.4±3.4	55	8.5±3.6
	小計	—	—	128	8.6±3.7	98	8.3±3.3
	総数+ 小計	—	—	6,629	8.2±3.9	6,114	7.9±3.6
全国		—	—	12,481	8.5±4.2	11,491	8.2±3.9

以上より、食事から摂取されるビタミン E の一日摂取量は、約 9~8 mg トコフェロール (α-TE)、また、栄養機能食品からの摂取量は、食品衛生法施行規則第 5 条第 1 項第 1 号シの規定に基づく栄養機能食品表示基準及び栄養表示基準に示された「一日あたりの摂取目安量に含まれる栄養成分の上・下限値」の規格基準であるビタミン E 150mg (上限値) を基に、150mg トコフェロールと推定される。

これらを合算し概算すると、一日当たりのビタミン E の摂取量は、最大約 160mg と推定される。

なお、平成15年度の栄養素等摂取量に関する報告は、まだ出版されていないが、厚生労働省のホームページには、ビタミンE摂取量は、男性10.0mg、女性10.8mg トコフェロール当量と、平成17年4月21日付で公開されている。

7. 使用基準（案）に関する資料

使 用 基 準	酢酸 α -トコフェロールは、保健機能食品以外の食品に使用してはならない。酢酸 α -トコフェロールは、保健機能食品に使用するとき、当該食品の1日当たりの摂取目安量に含まれる α -トコフェロールの量が150mgを超えないようにしなければならない。
---------	---

使用基準案の設定根拠：

本品は、

- ・ その物理的性質から、一般に、ビタミンEの摂取を目的とした強化剤として使用されること、
- ・ 本品を含む食品は使用目的を踏まえ、ビタミンEの摂取に関する安全性と有効性の知見に基づき、適切な量を含むのが望ましいこと、
- ・ 本品を使用した食品は、ビタミンEの強化を行った旨、適切に表示が行われるのが望ましいこと

以上を踏まえ、本品の使用は、保健機能食品に限るとともに、その1日あたりの摂取目安量に含まれる上限量は、栄養表示基準中のビタミンEに関する上限量とするべきと考える。現行の上限量は150mgであることから、本案ではこれを引用する。⁴⁰⁾

参考資料一覧 《酢酸 α -トコフェロール》
灰色網掛けしたものは、非公開にてお取り扱いをお願いします。

資料番号	題名	出典	年号
1	ビタミンE	第六次改定 日本人の栄養所要量 食事摂取基準 p. 88-91, 117-119, 191-192	1999
2	ADVISORY LIST OF VITAMIN COMPOUNDS FOR USE IN FOODS FOR INFANTS AND CHILDREN COMMISSION DIRECTIVE of 14 May 1991 on infant formulae and follow-on formulae	Codex Alimentarius Volume 4 p. 73-74 Official Journal of the European Communities p. No L 175/35-49	1994 1991
3	ビタミンE	ビタミンの事典 日本ビタミン学会編集 p. 91-92	1996
3-1	第17回 JECFA 報告 /酢酸並びにカリウム及びナトリウム塩	WHO Food Additive Series 5	1973
3-2	第30回 JECFA 報告 / α -トコフェロール	WHO Food Additive Series 21	1986
4	EU 及び米国の食品添加物	食品添加物マニュアル 日本食品添加物協会発行 p. 414-415, 440-443	2003
5	COMMISSION DIRECTIVE 2001/15/EC on substances that may be added for specific nutritional purposes in foods for particular nutritional uses	Official Journal of the European Communities 22. Feb. p. L 52/19-25	2001
6	ビタミンE主葉製剤	一般薬 日本医薬品集 (財) 日本医薬情報センター 編 p. 380-390, 410-415	2001
7	薬発第90号 ビタミン主葉製剤製造(輸入)承認基準について	厚生省薬務局長通知 製薬関係通知集 1997年版 p. 838-848	1988
8	医療用 トコフェロール	医療薬 日本医薬品集 (財) 日本医薬情報センター 編 p. 1297, 730-732, 1548-1549 保険薬事典 編集 薬業研究会 p. 396, 398-399	2001 1996
9	ビタミン主葉製剤配合ルール表	医薬品製造指針 日本公定書協会編 p. 369, 366-368	1992
10	試験成績書 (JF-体:日本薬局方)	ロシュ・ビタミン・ジャパン(株)	2003
11	製造方法フローシート	DSM Nutritional Products LTD. (社内資料)	2004
12	確認試験 IRスペクトルチャート	ロシュ・ビタミン・ジャパン(株)	2003

		(社内資料)	
13	STABILITY DATA	Roche Vitamins LTD. (社内資料)	2003
14	酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール及び 酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール分析法	(財) 日本食品分析センター (社内資料)	1999
15	酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	第十四改正 日本薬局方解説書 p. C-1345-1348 第十四改正 日本薬局方第一追補解説 書 p. C-209-210	2001 2003
15-1	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	日本薬局方外医薬品規格 p. 303-304	2002
16	α -TOCOPHEROL ACETATE	European Pharmacopoeia (EP) p. 1654-1657	1997
17	Vitamin E	US Pharmacopeia 24 (USP) p. 1747-1749	2000
17-1	Vitamin E	Food Chemicals Codex (FCC), USA p. 482-483	2004
18	保健機能食品制度の創設に伴う取扱い及び改正等について	食新発第17号 平成13年3月27日 p. 351-358	2001
19	Eの化学構造と性状	ビタミンE 島菌、勝井 編集 p. 15-19, 55-58	1973
20	ビタミンEの安定性	ビタミン学実験講座 日本ビタミン学会編 p. 202-203	1983
21	Toxicity in Laboratory Animals and Tolerance in Human beings	F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料)	1989
22	13-week Comparative Oral Tolerability Test of Ro I-4213(tocopherol) in Rats	F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料)	1976
23	13-week Oral Toxicity (Gavage) Study in the Rat	F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料)	2000
24	Effect of Large Amounts of Vitamin E during Pregnancy and Lactation	M. Martin et al. AJCN (30), 1629-1637	1977
25	A Long Term Toxicity and Carcinogenicity Study in Rats	F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料)	1982
26	Mutagenicity Evaluation of <i>dl</i> - α -Tocopherol Acetate in <i>Salmonella typhimurium</i>	F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料)	1982
27	Chromosome Aberration Test with Human Peripheral Blood Lymphocytes	F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料)	1999
28	<i>dl</i> - α -トコフェロール、薬効薬理	第十四改正 日本薬局方解説書 p. C-1348, C-2022	2001
29	ビタミンE 吸収、輸送、蓄積と代謝回転	最新栄養学〔第7版〕 p. 127-128, p. 131-132	1997
30	The Established Safety of Supplements of Vitamins E and C : The Scientific Evidence	Council for Responsible Nutrition (CRN), USA, p. 1-14	2002

31	Dietary Reference Intakes / Vitamin E	Institute of Medicine (IOM), USA, p. 186-283	2000
32	Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals	Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK, p. 145-153	2003
33	Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin E	Scientific Committee on Food (SCF), EC, p. 3-18	2003
34	ビタミンE栄養と生活習慣病との関連に関する研究	平原文子 ビタミン Vol. 72(10), 551-555	1998
35	国民栄養調査成績から見たビタミンE摂取量ならびにそれに及ぼす生活環境要因とその年次推移	平原文子、富岡和久、大谷八峯、石井謙二 ビタミン Vol. 65(7), 315-321	1991
36	食品類別・食品群別ビタミンE加重平均成分表の試作	平原文子、富岡和久、大谷八峯、石井謙二 ビタミン Vol. 65 (7), 301-307	1991
37	日本人の食事摂取基準	厚生労働省策定 p. 115-118	2005
38	国民栄養の現状	平成13年、14年厚生労働省国民栄養調査結果 いずれも p. 166	2001 2002
39	Nutritional Interrelationships among Vitamin E, Selenium, Anti-oxidants and Ethyl Alcohol in the Rat	O. A. LEVANDER, V. C. MORRIS, D. J. HIGGS and R. N. VARMA J. Nutr. 103, 536-542	1973
40	栄養機能食品の表示に関する基準	厚生労働省告示第九十七号	2001. 3.27