

平成 18 年 10 月 24 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 長尾 美奈子

食品添加物の指定に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 18 年 9 月 12 日厚生労働省発食安第 0912001 号をもって厚生労働大臣から諮問された  $d-\alpha$ -トコフェロール酢酸エステルおよびトコフェロール酢酸エステルの食品添加物としての指定の可否について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

なお、添加物の名称については、酢酸  $d-\alpha$ -トコフェロールを  $d-\alpha$ -トコフェロール酢酸エステルとし、酢酸  $d1-\alpha$ -トコフェロールをトコフェロール酢酸エステルとすることが適当である。



## *d*- $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル及びトコフェロール酢酸エステルの食品添加物の指定に関する添加物部会報告書

### 1. 品目名

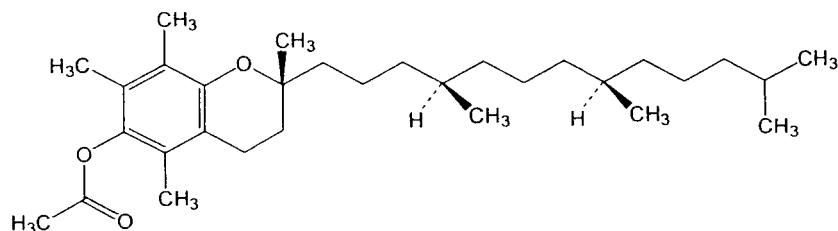
*d*- $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル (酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール)

*d*- $\alpha$ -Tocopheryl Acetate

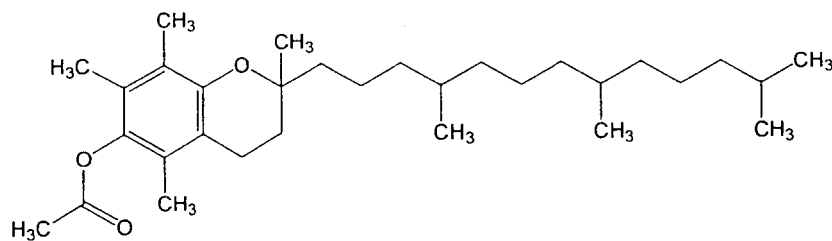
トコフェロール酢酸エステル (酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロール)

*all-rac*- $\alpha$ -Tocopheryl Acetate

### 2. 構造式、分子式及び分子量



*d*- $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル



トコフェロール酢酸エステル

(注) 本報告書における「トコフェロール酢酸エステル」とは、化学合成により製造される種々の立体異性体の混合物 (*all-racemic*- $\alpha$ -トコフェロールの酢酸エステル) をいう。

分子式 :  $C_{31}H_{52}O_3$

分子量 : 472.74

### 3. 用途

栄養強化剤

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

添加物としての名称については、日本薬局方との整合化を図り、*d-α*-トコフェロール酢酸エステル及びトコフェロール酢酸エステルとすることが適当である。

*d-α*-トコフェロール酢酸エステル及びトコフェロール酢酸エステルは、ビタミンE（トコフェロール）の誘導体である。*d-α*-トコフェロール酢酸エステルは天然由来の $\alpha$ -トコフェロールと酢酸のエステルであり、トコフェロール酢酸エステルは化学合成法による $\alpha$ -トコフェロールと酢酸のエステルである。トコフェロール類としては、厚生労働大臣の指定する添加物として、*d-α*-トコフェロール、既存添加物（天然添加物）として、*d-α*-トコフェロール、*d-γ*-トコフェロール、*d-δ*-トコフェロール、ミックストコフェロール、トコトリエノールがある。

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

また、医療分野においては、EP（European Pharmacopoeia：欧州薬局方）及びUSP（US Pharmacopoeia：米国薬局方）に収載されており、医薬品として使用されている。我が国では、トコフェロール酢酸エステルは日本薬局方に、*d-α*-トコフェロール酢酸エステルは日本薬局方外医薬品規格に収載されており、一般用医薬品及び医療用医薬品として使用されている。

### 5. 食品添加物としての有効性

*d-α*-トコフェロール酢酸エステル及びトコフェロール酢酸エステルは、 $\alpha$ -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、空気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。そのため、食品への酸化防止剤としての使用はなく、栄養強化（ビタミンE源）の目的で使用される。

摂取された*d-α*-トコフェロール酢酸エステル及びトコフェロール酢酸エステルは、消化管内で加水分解され、 $\alpha$ -トコフェロールとなり小腸から吸収される。吸収された $\alpha$ -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す。

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、体内の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。

## 6. 食品安全委員会における評価結果について

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年12月19日厚生労働省発食安第1219013号により食品安全委員会あて意見を求めた酢酸 $\alpha$ -トコフェロール(*d*体及び*dl*体に限る。)に係る食品健康影響評価については、平成18年2月8日、4月13日及び6月28日に開催された添加物専門調査会において議論され、「酢酸 $\alpha$ -トコフェロール」について以下の評価結果が9月21日付け府食第745号により通知されたところである。

酢酸 $\alpha$ -トコフェロール(*d*体及び*dl*体に限る。)が保健機能食品に限って使用され、かつ、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる $\alpha$ -トコフェロールの量が150mgを超えない場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はない。

なお、その詳細は以下の通りである。

酢酸 $\alpha$ -トコフェロールについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、酢酸 $\alpha$ -トコフェロールは、ヒトに経口投与した場合、消化酵素によって酢酸と $\alpha$ -トコフェロールに加水分解された後、体内に吸収されるため、 $\alpha$ -トコフェロールの試験成績を用いて評価することは可能であると判断した。なお、酢酸は生体成分であり、代謝によって二酸化炭素と水となり、尿中及び呼気中に速やかに排泄される。

体内動態に関する試験結果から、体内に吸収された $\alpha$ -トコフェロールは肝臓や脂肪組織に蓄積・貯蔵されるとともに、一部は代謝を経て尿や糞中に排泄される。過剰に摂取された場合でも速やかに最終代謝産物( $\alpha$ -CEHC)にまで代謝され、排泄される。また、毒性試験の結果からは、生殖発生毒性、発がん性及び遺伝毒性については陰性である。

ヒトを対象とした試験においては、今回申請された使用の範囲内において推定されるビタミンEの一日当たりの最大摂取量(約160mg $\alpha$ -TE)程度では、特段の副作用は報告されていない。さらに、本物質は我が国において医薬品分野で使用経験があり、類似物質の $\alpha$ -トコフェロールや*dl*- $\alpha$ -トコフェロールは食品添加物として使用されているが、これまでにこれらの安全性に関して特段問題となる報告はない。

以上から、酢酸 $\alpha$ -トコフェロール (*d* 体及び *dl* 体に限る。) が保健機能食品に限って使用され、かつ、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる $\alpha$ -トコフェロールの量が 150 mg を超えない場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はない。

## 7. 摂取量の推計

### (1) ビタミンEの許容上限摂取量 (UL)

上記の食品安全委員会の評価結果によると以下の通りである。

各機関では、ビタミンE ( $\alpha$ -トコフェロール) について以下のとおり評価がなされ、UL が設定されている。

我が国では、「日本人の食事摂取基準」(2005)によると、Morinobu らの報告に基づき *d*- $\alpha$ -トコフェロールの NOAEL を 800 mg/日、不確実係数 (UF) を 1 とし、UL を 800 mg/日としている。この値を基に、1 歳以上のヒトに性・年齢階級別に UL が設定されている。

米国の Council for Responsible Nutrition (CRN) は、2002 年に、Gillilan らの報告に基づきコハク酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールの NOAEL を 1,600 IU/日とし、UF を 1 とし、UL を 1,000 mg/日 (1,600 IU/日) としている。

米国の Institute of Medicine (IOM) は、2000 年に、Wheldon らのラット 104 週間の発がん性試験の結果から、酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールの最小毒性量 (LOAEL) を 500 mg/kg 体重/日、UF を 36 とし、14 mg/kg 体重/日を得て、これに米国の平均体重 (68.5 kg) を乗じて、UL を 1,000 mg/日としている。この値を基に、1 歳以上のヒトに年齢階級別に UL が設定されている。

EU の Scientific Committee on Food (SCF) では、2003 年に、Meydani らの報告に基づき *dl*- $\alpha$ -トコフェロールの NOAEL を 800 IU/日 (540 mg/日)、UF を 2 とし、UL を 300 mg/日 (270 mg を丸めて) としている。この値を基に、1 歳以上のヒトに年齢階級別に UL が設定されている。

英国の Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) は、2003 年に、Meydani ら及び Stephens らの報告に基づき *dl*- $\alpha$ -トコフェロールの NOAEL を 800 IU/日 (540 mg/日)、UF を 1 とし、UL を 540 mg/日としている。

### (2) わが国における摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると以下の通りである。

「平成 15 年国民健康・栄養調査結果の概要」によると、「通常の食品」の他に、ビタミン・ミネラルが加えられた「強化食品」と顆粒、錠剤、カプセル、

ドリンク状をした「補助食品」を含む全ての食品から摂取されるビタミン E の一日摂取量は、10.4 mg  $\alpha$ -TE（男性 10.0 mg  $\alpha$ -TE、女性 10.8 mg  $\alpha$ -TE）である。そのうち、通常の商品からの摂取が 8.2 mg  $\alpha$ -TE（男性 8.6 mg  $\alpha$ -TE、女性 7.9 mg  $\alpha$ -TE）、強化食品及び補助食品（以下「補助食品等」という。）からの摂取が 2.2 mg  $\alpha$ -TE（男性 1.4 mg  $\alpha$ -TE、女性 2.9 mg  $\alpha$ -TE）となっている。

また、補助食品等を「摂取している者（252 名；総数の 2.8%）」と「摂取していない者（8,712 名）」別にみると、ビタミン E 摂取量はそれぞれ 105.1 mg  $\alpha$ -TE、8.3 mg  $\alpha$ -TE であるが、両者の通常の商品からの摂取量はほぼ同量（9.6 mg  $\alpha$ -TE、8.3 mg  $\alpha$ -TE）である。なお、補助食品等を摂取している者のビタミン E 摂取は、補助食品からの摂取が大部分を占めている（95.1 mg  $\alpha$ -TE、総摂取量の約 90%）。

したがって、酢酸  $\alpha$ -トコフェロールの使用が認められ、今回の使用基準案である保健機能食品への最大添加量が 150 mg  $\alpha$ -TE と設定されると仮定した場合、これに通常の商品からの摂取量を加え推定されるビタミン E の摂取量は、一日当たり最大約 160 mg  $\alpha$ -TE となる。

## 8. 新規指定の可否、使用基準（案）及び成分規格（案）について

### （1）新規指定の可否

*d-α*-トコフェロール酢酸エステル及びトコフェロール酢酸エステルを食品衛生法第10条に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、次の通り規格基準を定めることが適当である。

### （2）使用基準（案）

食品安全委員会による評価結果を踏まえ、以下のように設定することが適当である。

#### ① *d-α*-トコフェロール酢酸エステル

*d-α*-トコフェロール酢酸エステルは、保健機能食品以外の食品に使用してはならない。

*d-α*-トコフェロール酢酸エステルは、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる $\alpha$ -トコフェロールの量が150mgを超える量を含有しないようにしなければならない。

#### ② トコフェロール酢酸エステル

トコフェロール酢酸エステルは、保健機能食品以外の食品に使用してはならない。

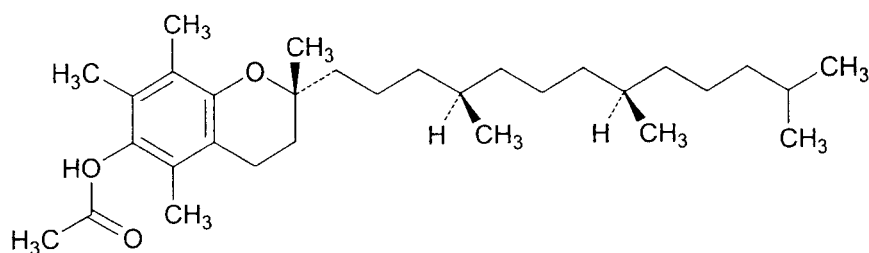
トコフェロール酢酸エステルは、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる $\alpha$ -トコフェロールの量が150mgを超える量を含有しないようにしなければならない。

### （3）成分規格（案）

成分規格については、別紙の通り設定することが適当である。



## 成分規格 (案)

*d*α-トコフェロール酢酸エステル*R, R, R*-α-Tocopheryl Acetate酢酸 *d*α-トコフェロール*d*α-ビタミン E 酢酸エステル $C_{31}H_{52}O_3$ 

分子量 472.74

(2*R*)-2,5,7,8-Tetramethyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-trimethyltridecyl]chroman-6-yl acetate

含 量 本品は、*d*α-トコフェロール酢酸エステル ( $C_{31}H_{52}O_3$ ) 96.0~102.0%を含む。

性 状 本品は、無~黄色の澄明な粘性のある液体で、においがなく又はわずかに特異なにおいがある。

確認試験 (1) 本品 0.05g を無水エタノール 10 ml に溶かし、硝酸 2 ml を加え、約 75°C で 15 分間加熱するとき、液はだいたい~赤色を呈する。

(2) 本品を、赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルをトコフェロール酢酸エステルの参照スペクトルと比較するとき、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) 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、無水エタノールを加えて溶かし、正確に 100 ml とし、吸光度を測定する。

(2) 屈折率  $n_D^{20}$  = 1.494~1.499

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

本品約 0.22g をナス型フラスコに精密に量り、硫酸の無水エタノール溶液(3→50)50ml 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 50ml 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 50ml 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 50ml 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 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型フラスコに移す。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、洗液をナス型フラスコに合わせ、約 40°C の水浴中で減圧下、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 2, 2, 4-トリメチルペンタン 10ml を正確に加えて溶かす。この液につき、比旋光度測定法により測定する。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{1,000 \times \alpha}{W \times P \times 0.911}$$

ただし、 $\alpha$  : 偏向面を回転した角度 (°)

W : 試料の採取量 (g)

P : 試料中の *d*- $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル含量 (%)

0.911 : *d*- $\alpha$ -トコフェロール換算の係数

- (4) 比重 0.952~0.966
- (5) 重金属 Pb として 20  $\mu$ g/g 以下(1.0g, 第4法, 比較液 鉛標準液 2.0ml)
- (6) ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 2.0  $\mu$ g/g 以下(1.0g, 第3法, 装置B)
- (7)  $\alpha$ -トコフェロール 本品 0.10g を正確に量り、ヘキサン 10ml を正確に加えて溶かし、検液とする。別に *d*l- $\alpha$ -トコフェロール標準品 0.05 g を正確に量り、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、対照液とする。検液及び対照液をそれぞれ 10  $\mu$ l ずつ量り、トルエン/酢酸混液 (19:1) を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーを行い、展開溶媒の先端が原線より約 10 cm の高さに上昇したとき展開をやめ、風乾する。これに塩化鉄(Ⅲ)の無水エタノール溶液 (1→500) を均等に噴霧した後、更に  $\alpha, \alpha'$ -ジピリジルの無水エタノール溶液 (1→200) を均等に噴霧して 2~3分間放置するとき、対照液から得たスポットに対応する検液のスポットは、対照液のスポットより大きくなく、かつ濃くない。ただし、薄層板には担体として薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを 110°C で1時間乾燥したものを使用する。

定量法 本品及びトコフェロール酢酸エステル標準品約 0.05g ずつを精密に量り、そ

れぞれを無水エタノールに溶かし、正確に 50ml とし、検液及び標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ 20  $\mu$ l ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液の *d* $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル及び標準液のトコフェロール酢酸エステルのピーク高さ  $H_T$  及び  $H_S$  を測定し、次式により含量を求める。

*d* $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル ( $C_{31}H_{52}O_3$ ) の含量

$$= \frac{\text{トコフェロール酢酸エステル標準品の採取量 (g)}}{\text{試料の採取量 (g)}} \times \frac{H_T}{H_S} \times 100 (\%)$$

#### 操作条件

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 284 nm)

カラム充てん剤 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

カラム管 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管

カラム温度 35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 メタノール/水混液 (49:1)

流量 トコフェロール酢酸エステルの保持時間が約 12 分になるように調整する。

カラムの選定 本品及び *d* $\alpha$ -トコフェロール標準品 0.05g ずつを無水エタノール 50ml に溶かす。この液 20  $\mu$ l につき、上記の条件で操作するとき、*d* $l$ - $\alpha$ -トコフェロール、*d* $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステルの順に溶出し、その分離度が 2.6 以上のものを用いる。なお、上記の条件で標準液につき、試験を 5 回繰り返すとき、トコフェロール酢酸エステルのピーク高さの相対標準偏差は 0.8% 以下である。

#### 試薬・試液等

トコフェロール酢酸エステル標準品：日本薬局方トコフェロール酢酸エステル標準品を用いる。

水酸化ナトリウム試液, 0.2mol/L：水酸化ナトリウム 8.0g に新たに煮沸して冷却した水を加えて溶かし, 1,000ml とする。用時調製する。

*d* $l$ - $\alpha$ -トコフェロール標準品：トコフェロール日本薬局方標準品を用いる。

成分規格案の設定根拠 (*d*- $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル)

成分規格(案)は、日本薬局方外医薬品規格、EP、USP 及び FCC の規格を参考に設定した。

## 品目名

*rac* 体であるトコフェロール酢酸エステルについては、日本薬局方(十五改正、以下 JP 15)では、「酢酸トコフェロール」から「トコフェロール酢酸エステル」に変更された。これを考慮し、本規格案では、「*d*- $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル」とした。

## 含量

日本薬局方外医薬品規格(2002年、以下 JPC 2002)、USP29 及び FCC 5<sup>th</sup> Edition (以下 FCC V) の規格値は 96.0~102.0%としている。EP 5<sup>th</sup> Edition supplement 4(以下、EP(5.4))では 95.0~101.0%としているが、EP(5<sup>th</sup> Edition)までは、96.0~102.0%としていた。そこで、本規格案は「*d*- $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル 96.0~102.0%」とした。

## 性状

JPC 2002 では、「無色~黄色澄明の粘性の液で、冷却するとき固化することがあり、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある」とし、EP(5.4)では、「帯微緑黄色澄明の粘稠な油性の液」、FCC V では、「無色~黄色の澄明、粘稠な油性の液」としている。また、JPC 2002、EP(5.4)及び FCC V では、溶解性について記載されているが、食品添加物規格では、性状に溶解性は規定しない。よって、本規格案は「無~黄色の澄明な粘性のある液体で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある」とした。

## 確認試験

JPC 2002 においては呈色反応及び IR を規定している。EP(5.4)においては、旋光性(旋光度)、IR 及び薄層クロマトグラフィーを規定している。USP29 では、呈色反応、旋光性(比旋光度)及びガスクロマトグラフィーを規定している。FCC V においては呈色反応及びガスクロマトグラフィーを規定している。本規格案では、純度試験に比旋光度を規定し、定量法に液体クロマトグラフィーを採用している。そのため、確認試験では、呈色反応及び IR を規定した。

## 純度試験

## (1) 比吸光度

JPC 2002 では、41.0~45.0(284nm)としている。EP(5<sup>th</sup> Edition)では、(41.0~45.0(284nm))が採用されていたが、EP(5.4)で削除された。また、USP29 及び FCC V では規格を定めていない。しかし、比吸光度は、一定の品質を確保するための適否の判定基

準となるため、本規格案は JPC 2002 に準じ「41.0～45.0(284nm)」とした。

(2) 屈折率

JPC 2002 の規格値は 1.494～1.499 であるが、EP(5.4)、USP29 及び FCC V では規格を定めていない。本規格案は JPC 2002 に準じ 1.494～1.499 とした。

(3) 比旋光度

JPC 2002 及び FCC V は規格値を +24° 以上( $d$ - $\alpha$ -トコフェロール換算値)としている。USP29 は確認試験に旋光性(比旋光度)を規定している。EP(5<sup>th</sup> Edition)では、確認試験として、旋光性(比旋光度)が設定されていたが、EP(5.4)で、旋光性(旋光度)に変更された。そこで、本規格案は「+24° 以上( $d$ - $\alpha$ -トコフェロール換算値)」とした。

(4) 比重

JPC 2002 の規格値は 0.952～0.966 であるが、EP(5.4)、USP29 及び FCC V では規格を定めていない。本規格案は JPC 2002 に準じ 0.952～0.966 とした。

(5) 重金属

JPC 2002 では Pb として 20ppm 以下としている。FCC V では、鉛限度値(2mg/kg)が設定されている。EP(5.4)、USP29 では規格を定めていない。本規格案では、JPC 2002 に準じ、Pb として 20  $\mu$ g/g 以下とした。

(6) ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 2.0  $\mu$ g/g 以下

JPC 2002 では規格を 2 ppm 以下と定めているが、EP(5.4)、USP29 及び FCC V では規格を定めていない。 $d$ 体は原料を天然物としている為、本規格案は JPC 2002 に準じて「2.0  $\mu$ g/g 以下」とした。

(7)  $\alpha$ -トコフェロールあるいは関連物質

JPC 2002 では、「 $\alpha$ -トコフェロール」を採用している。薄層クロマトグラフィーを用い、「標準溶液のスポットより大きくなり、かつ濃くない。」としており、これは  $\alpha$ -トコフェロール 0.5%以下に相当する。一方、EP(5.4)では、「関連物質」を採用している。ガスクロマトグラフィーを用い、不純物として *RRR*- $\alpha$ -tocopherol を含む 4 種類の化合物を挙げ、その合計を 4.0%以下としている。USP29 及び FCC V では、規格を定めていない。そこで、本規格案は JPC 2002 に準じ、薄層クロマトグラフィーを用い、「対照液のスポットより大きくなり、かつ濃くない。」と設定した。

定量法

JPC 2002 では、液体クロマトグラフィーにより定量しており、EP(5.4)、USP29 及び FCC V では、ガスクロマトグラフィーにより定量している。そこで、本規格案は、JPC 2002 と同じ液体クロマトグラフィーによる定量法とした。