

## JPC 2002, FCC 等では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

### 酸性度

USP29 及び FCCV では滴定により、*d*- $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル 1.0g に対し、0.10N 水酸化ナトリウム消費量 1.0ml 以下としているが、JPC 2002 及び EP(5.4) では、規格を定めていない。*d*- $\alpha$ -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、酸化からトコフェロールが保護され安定性が高い。よって、「酸性度」は設定しない。

### 有機揮発性不純物及び残留溶媒

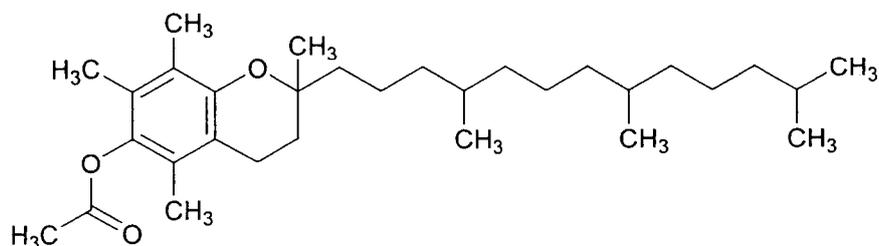
USP29 では、「meets the requirements. (基準を満たす)」と規定されているが、JPC 2002, EP(5.4) 及び FCCV では規格を定めていない。よって、「有機揮発性不純物」及び「残留溶媒」は設定しない。

なお、JP15 では、規格に設定されていなくても「医薬品の残留溶媒ガイドライン：医薬審第 307 号、平成 10 年 3 月 30 日」に従い、各製造者はガイドラインに示されている限度値を超えないよう指導されている。食品添加物も規格に設定されていなくても自社の責任の下、確認することが必要であると考え。

他の規格との対比表

	本規格案	JPC (2002)	EP(5 <sup>th</sup> Edition)	USP29	FCC(5 <sup>th</sup> Edition)
	<i>d</i> -体	<i>d</i> -体	<i>d</i> -体 (EP 5.4)	Vitamin E	<i>d</i> -体
品目名	<i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル	酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール			
英名	<i>RRR</i> - $\alpha$ -Tocopheryl Acetate	<i>d</i> - $\alpha$ -TOCOPHEROL ACETATE	<i>RRR</i> - $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE	<i>d</i> - $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE, <i>dl</i> - $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE	<i>RRR</i> - $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE
性状	無～黄色 澄明な粘性の液で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。	無色～黄色 澄明な粘性の液で、冷却すると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。無水エタノール又はヘキサンと混和する。水にほとんど溶けない。	無色～帯微緑黄色 澄明の粘稠な油性の液である。水にほとんど溶けず、アセトン、無水エタノール、脂肪油に溶けやすい。エタノールにも可溶(96%)	酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール、酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール型も含む	無色～黄色の澄明、粘ちような油性の液である。水に不溶。アルコールによく溶け、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテル及び植物油によく混合する。
含量	96.0～102.0%	96.0～102.0%	95.0～101.0%	96.0～102.0%	96.0～102.0%
確認試験					
硝酸による呈色反応	だいたい～赤色	赤色～だいたい色	—	赤色～だいたい色	赤色～だいたい色
赤外吸収スペクトル	同一波数のところに同様の強度の吸収を認める	同一波数のところに同様の強度の吸収を認める	同一波数のところに同様の強度の吸収を認める	—	—
旋光性(旋光度)	設定せず	—	+0.25° ～+0.35°	<i>d</i> -: +24° 以上、 <i>dl</i> -: 旋光性を示さない。	—
薄層クロマトグラフィー	設定せず	—	試料溶液から得られたスポットのRf値は標準溶液からのスポットのRf値とほとんど等しい。	—	—
ガスクロマトグラフィー	設定せず	—	—	保持時間が標準品に一致	保持時間が標準品に一致
純度試験					
比吸光度	41.0～45.0(284nm)	41.0～45.0(284nm)	—	—	—
比旋光度	+24° 以上	+24° 以上	—	—	+24° 以上
重金属	Pbとして 20 $\mu$ g/g以下	Pbとして 20ppm以下	—	—	—
ヒ素(As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として)	2.0 $\mu$ g/g以下	2ppm以下	—	—	—
$\alpha$ -トコフェロールまたは関連物質	TLC: 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。	TLC: 試料溶液から得られたスポットは標準溶液からのスポットより大きくなく、かつ濃くない。(0.5%以下)	不純物( <i>RRR</i> - $\alpha$ -トコフェロールを含む): 合計4.0%以下	—	—
屈折率	1.494～1.499	1.494～1.499	—	—	—
比重	0.952～0.966	0.952～0.966	—	—	—
溶状	設定せず	—	—	—	—
酸性度	設定せず	—	—	滴定(試料1.0gに対し0.10N NaOH 1.0ml以下)	滴定(試料1.0gに対し0.1N NaOH 1.0ml以下)
鉛	設定せず	—	—	—	2mg/kg以下
有機揮発性不純物	設定せず	—	—	基準を満たす	—
残留溶媒	設定せず	—	—	基準を満たす	—
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

トコフェロール酢酸エステル  
*all-rac-α*-Tocopheryl Acetate  
 酢酸 *dl-α*-トコフェロール  
 ビタミン E 酢酸エステル



$C_{31}H_{52}O_3$

分子量 472.74

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

[7695-91-2]

含 量 本品は、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、においが無い。

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。

(3) 本品のエタノール溶液 (1→10) は、旋光性がない。

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) 比重 0.952~0.966

(4) 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 2.0 ml)

(5)  $\alpha$ -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 *dl-α*-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℃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。

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

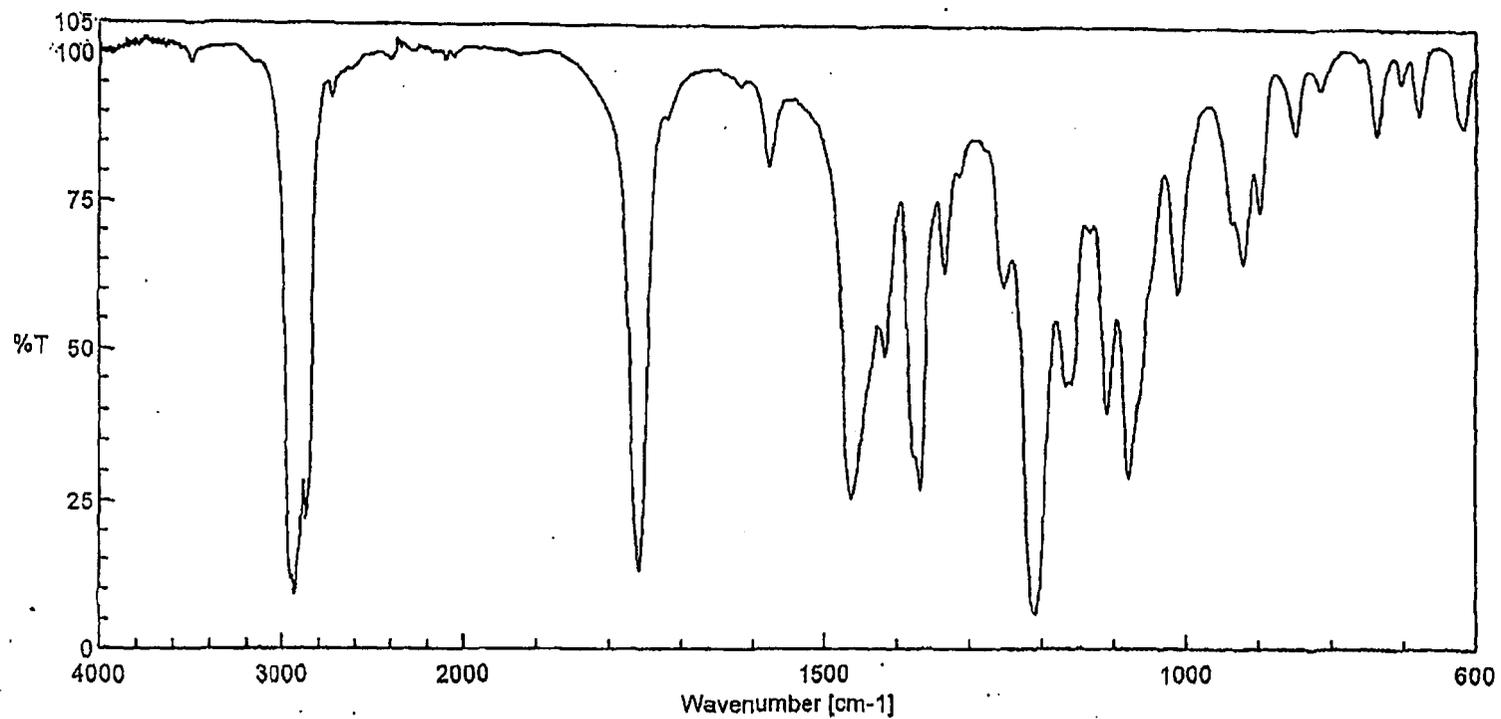
カラム温度 35℃付近の一定温度

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,l*- $\alpha$ -トコフェロール標準品 0.05g 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、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。

トコフェロール酢酸エステル



## 成分規格案の設定根拠（トコフェロール酢酸エステル）

成分規格(案)は、日本薬局方、EP、USP、FCCの規格を参考に設定した。

### 品目名

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、日本薬局方との整合化を図り、「トコフェロール酢酸エステル」とした。

### 含量

JP 15、USP29 及び FCC(5<sup>th</sup> Edition, 以下 FCC V)の規格値は、96.0～102.0%とし、EP(5<sup>th</sup> Edition supplement 5, 以下 EP(5.5))は96.5～102.0%としている。そこで、本規格案は「トコフェロール酢酸エステル96.0～102.0%」とした。

### 性状

JP 15では、「無色～黄色澄明の粘性の液で、においはない」、EP(5.5)では、「帯微緑黄色澄明の粘稠な油性の液」、FCC Vでは、「無色～黄色又は緑黄色の澄明、粘稠な油性の液」としている。また、JP 15、EP(5.5)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」とした。

### 確認試験

JP 15においては呈色反応及び IR を規定している。EP(5.5)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、ガスクロマトグラフィー及び旋光性（比旋光度）を規定している。本規格案では、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、本規格案では呈色反応、IR 及び旋光性を確認試験とした。

### 純度試験

#### (1)比吸光度

JP 15では、41.0～45.0(284nm)としている。EP(5.5)、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 JP 15 に準じ「41.0～45.0(284nm)」とした。

#### (2)屈折率

JP 15 の規格値は 1.494～1.499 であるが、EP(5.5)、USP29 及び FCC V では規格を定め

ていない。本規格案は JP 15 に準じ 1.494~1.499 とした。

### (3) 比重

JP 15 の規格値は 0.952~0.966 であるが、EP(5.5)、USP29 及び FCC V では規格を定めていない。本規格案は JP 15 に準じ 0.952~0.966 とした。

### (4) 重金属

JP 15 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(5.5)、USP29 では規格を定めていない。本規格案では、JP 15 に準じ、Pb として 20  $\mu$ g/g 以下とした。

### (5) $\alpha$ -トコフェロールあるいは関連物質

JP 15 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く、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(5.5)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 all-*rac*- $\alpha$ -トコフェロールを含む 5 種類の化合物を挙げ、それらについて、個別の及び合計の限度値を設定している。USP29 及び FCC V では、規格を設定していない。そこで、本規格案は JP 15 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く、かつ濃くない。」と規格した。

### 定量法

JP 15 では、液体クロマトグラフィーにより定量しており、EP(5.5)、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、JP 15 と同じ、液体クロマトグラフィーによる定量法とした。

## JP 15, FCC 等では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

### 溶状

JP 15 において設定されているが、液の色の比較であり、食品添加物の溶状の規格とは異なる\*。また、EP(5.5)、USP29 及び FCC V では設定されていない。よって、本規格案では、「溶状」は設定しない。

\*食品添加物では、溶状については、「特に純度に関する情報が得られる場合など、必要に応じて設定する。溶状を規定する場合には色ではなく、吸光度の数値比較などで規定することになっている (第 8 版食品添加物公定書原案作成要領より)。

### 酸性度

USP29 及び FCC V では滴定により、トコフェロール酢酸エステル 1.0g に対し、0.10N 水酸化ナトリウム消費量 1.0ml 以下としているが、JP 15 及び EP(5.5)では、規格を定

めていない。酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールは、 $\alpha$ -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、酸化からトコフェロールが保護され安定性が高い。よって、「酸性度」は設定しない。

#### 有機揮発性不純物及び残留溶媒

USP29 では、「meets the requirements. (基準を満たす)」と規定されているが、JP15 では、トコフェロール酢酸エステルについては、各条で規格を定めていない。また、EP(5.5) 及び FCC V では規格を定めていない。よって、「有機揮発性不純物」及び「残留溶媒」は設定しない。

なお、JP15 では「医薬品の残留溶媒ガイドライン：医薬審第307号、平成10年3月30日」に従い、各製造者はガイドラインに示されている限度値を超えないよう指導されている。食品添加物も、規格に設定されていなくても自社の責任の下、確認することが必要であると考える。

他の規格との対比表

	本規格案	JP 15	EP(5 <sup>th</sup> Edition)	USP29	FCC(5 <sup>th</sup> Edition)
	<i>dl</i> -体	<i>dl</i> -体	<i>rac</i> -体 (EP 5.5)	Vitamin E	<i>rac</i> -体
品目名	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			
英名	all- <i>rac</i> - $\alpha$ -Tocopheryl Acetate	TOCOPHEROL ACETATE	all- <i>rac</i> - $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE	<i>d</i> - $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE, <i>dl</i> - $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE	all- <i>rac</i> - $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE
性状	無～黄色 澄明な粘性の液で、においはない	無色～黄色 澄明な粘性の液で、においはない。エタノール、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテル、ヘキサンまたは植物油と混和する。無水エタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。旋光性を示さない。	帯微緑黄色 澄明の粘ちような油性の液である。水にほとんど溶けず、アセトン、無水エタノール、脂肪油に溶けやすい。	酢酸 <i>d</i> - $\alpha$ -トコフェロール、酢酸 <i>dl</i> - $\alpha$ -トコフェロール型も含む	無色～黄色又は緑黄色の澄明、粘ちような油性の液である。水に不溶。アルコールによく溶け、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテル及び植物油によく混合する。
含量	96.0～102.0%	96.0～102.0%	96.5～102.0%	96.0～102.0%	96.0～102.0%
確認試験					
硝酸による呈色反応	だいたい～赤色	赤色～だいたい色	—	赤色～だいたい色	赤色～だいたい色
赤外吸収スペクトル	同一波数のところに同様の強度の吸収を認める	同一波数のところに同様の強度の吸収を認める	同一波数のところに同様の強度の吸収を認める	—	—
旋光性(旋光度)	旋光性がない	—	-0.01° ～+0.01°	<i>d</i> -: +24° 以上、 <i>dl</i> -: 旋光性を示さない。	約±0.05° (旋光度)
薄層クロマトグラフィー	設定せず	—	試料溶液から得られたスポットのRf値は標準溶液からのスポットのRf値とほとんど等しい。	—	—
ガスクロマトグラフィー	設定せず	—	—	保持時間が標準品に一致	保持時間が標準品に一致
純度試験					
比吸光度	41.0～45.0(284nm)	41.0～45.0(284nm)	—	—	—
比旋光度	設定せず	—	—	—	—
重金属	Pbとして 20 $\mu$ g/g以下	Pbとして 20ppm以下	—	—	—
ヒ素 (As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として)	設定せず	—	—	—	—
$\alpha$ -トコフェロールまたは関連物質	TLC: 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。	TLC: 試料溶液から得られたスポットは標準溶液からのスポットより大きくなく、かつ濃くない。(0.5%以下)	all- <i>rac</i> - $\alpha$ -トコフェロール: 0.5%以下、その他の不純物: 合計2.5%以下等	—	—
屈折率	1.494～1.499	1.494～1.499	—	—	—
比重	0.952～0.966	0.952～0.966	—	—	—
溶状	設定せず	比較液より濃くない	—	—	—
酸性度	設定せず	—	—	滴定(試料1.0gに対L0.10N NaOH 1.0ml以下)	滴定(試料1.0gに対L0.10N NaOH 1.0ml以下)
鉛	設定せず	—	—	—	2mg/kg以下
有機揮発性不純物	設定せず	—	—	基準を満たす	—
残留溶媒	設定せず	—	—	基準を満たす	—
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