

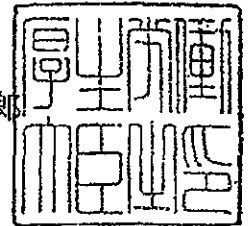
厚生労働省発食安第0912001号

平成 18 年 9 月 12 日

薬事・食品衛生審議会

会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

酢酸 d - α -トコフェロール及び酢酸 dl - α -トコフェロールの
食品添加物としての指定の可否について

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*- α -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*- α -トコフェロールを *d*- α -トコフェロール酢酸エステルとし、酢酸 *d*1- α -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- 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

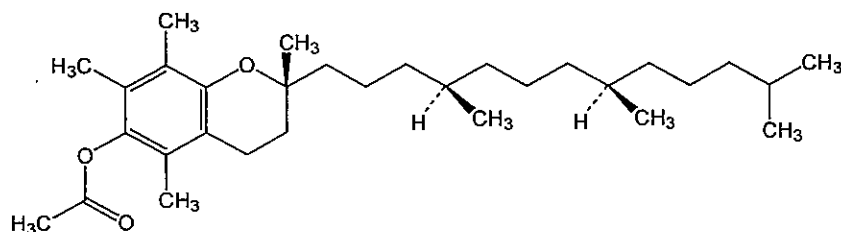
d- α -トコフェロール酢酸エステル (酢酸 *d*- α -トコフェロール)

d- α -Tocopheryl Acetate

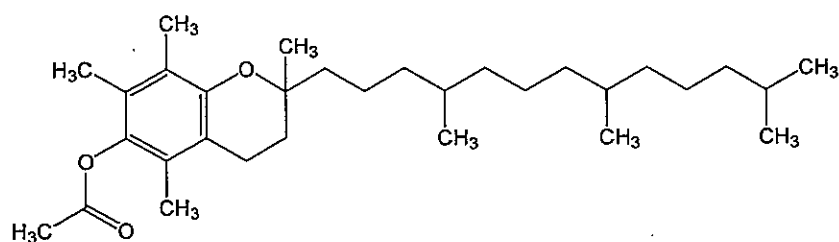
トコフェロール酢酸エステル (酢酸 *dl*- α -トコフェロール)

all-rac- α -Tocopheryl Acetate

2. 構造式、分子式及び分子量



d- α -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*- α -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 α -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 α -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）に記載されており、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記載されており、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、 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、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、 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 α -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 α -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 α -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 α -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 α -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 α -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 α -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、 α -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 α -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(α -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 α -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 α -トコフェロールや*dl*- α -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 α -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 α -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 (α -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*- α -トコフェロールの NOAEL を 800 mg/日、不確実係数 (UF) を 1 として、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*- α -トコフェロールの NOAEL を 1,600 IU/日とし、UF を 1 として、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*- α -トコフェロールの最小毒性量 (LOAEL) を 500 mg/kg 体重/日、UF を 36 として、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*- α -トコフェロールの NOAEL を 800 IU/日 (540 mg/日)、UF を 2 として、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*- α -トコフェロールの NOAEL を 800 IU/日 (540 mg/日)、UF を 1 として、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 α -TE (男性 10.0 mg α -TE、女性 10.8 mg α -TE) である。そのうち、通常の食品からの摂取が 8.2 mg α -TE (男性 8.6 mg α -TE、女性 7.9 mg α -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 α -TE (男性 1.4 mg α -TE、女性 2.9 mg α -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 α -TE、8.3 mg α -TE であるが、両者の通常の食品からの摂取量はほぼ同量 (9.6 mg α -TE、8.3 mg α -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 α -TE、総摂取量の約 90%)。

したがって、酢酸 α -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 α -TE と設定されると仮定した場合、これに通常の食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 α -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 α -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

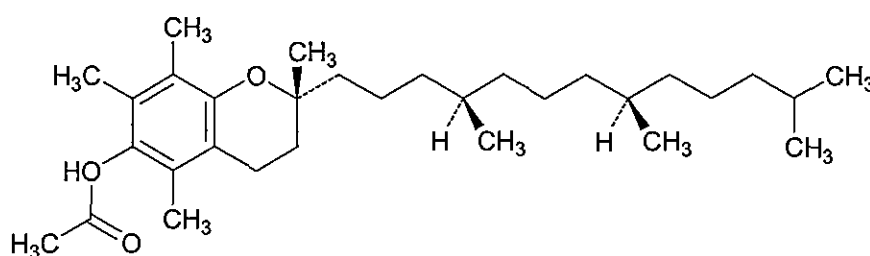
トコフェロール酢酸エステルは、保健機能食品以外の食品に使用してはならない。

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 α -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 2ml 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℃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。

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

ただし、 α : 偏向面を回転した角度 (°)

W : 試料の採取量 (g)

P : 試料中の *d*- α -トコフェロール酢酸エステルの含量 (%)

0.911 : *d*- α -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 μ g/g 以下(1.0g, 第 4 法, 比較液 鉛標準液 2.0ml)
- (6) ヒ素 As₂O₃ として 2.0 μ g/g 以下(1.0g, 第 3 法, 装置 B)
- (7) α -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 μ 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 α, α' -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 μ 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* α -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 α -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 μ 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* α -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 μ l につき、上記の条件で操作するとき、*dl*- α -トコフェロール、*d* α -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。

dl- α -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*- α -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*- α -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 5th Edition (以下 FCC V) の規格値は 96.0~102.0%としている。EP 5th Edition supplement 4(以下、EP(5.4))では 95.0~101.0%としているが、EP(5th Edition)までは、96.0~102.0%としていた。そこで、本規格案は「*d*- α -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(5th 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 - α -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(5th 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 - α -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 μ g/g 以下とした。

(6) ヒ素 As₂O₃ として 2.0 μ 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 μ g/g 以下」とした。

(7) α -トコフェロールあるいは関連物質

JPC 2002 では、「 α -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 α -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*- α -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く、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。

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、 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

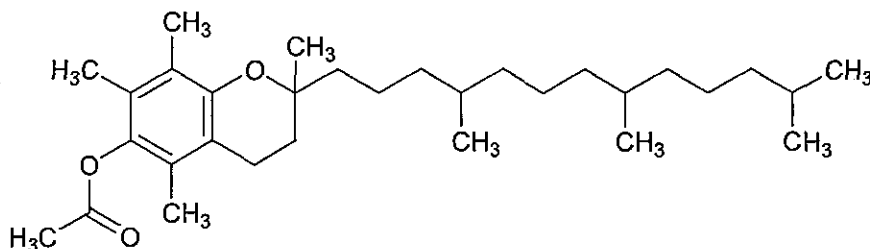
USP29 では、「meets the requirements. (基準を満たす)」と規定されているが、JPC 2002, EP(5.4) 及び FCCV では規格を定めていない。よって、「有機揮発性不純物」及び「残留溶媒」は設定しない。

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する。

他の規格との対比表

	本規格案 <i>d</i> -体	JPC (2002) <i>d</i> -体	EP(5 th Edition) <i>d</i> -体 (EP 5.4)	USP29 Vitamin E	FCC(5 th Edition) <i>d</i> -体
品目名	<i>d</i> - α -トコフェロール酢酸エステル	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール			
英名	<i>RRR</i> - α -Tocopheryl Acetate	<i>d</i> - α -TOCOPHEROL ACETATE	<i>RRR</i> - α -TOCOPHERYL ACETATE	<i>d</i> - α -TOCOPHERYL ACETATE, <i>dl</i> - α -TOCOPHERYL ACETATE	<i>RRR</i> - α -TOCOPHERYL ACETATE
性状	無～黄色 透明な粘性の液で、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 透明な粘性の液で、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 透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> - α -トコフェロール、酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール型も含む	無色～黄色の透明、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	98.0～102.0%	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 μ g/g以下	Pbとして 20ppm以下	—	—	—
ヒ素 (As ₂ O ₃ として)	2.0 μ g/g以下	2ppm以下	—	—	—
α -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> - α -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 μ g/g 以下 (1.0g, 第4法, 比較液 鉛標準液 2.0 ml)

(5) α -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 μ 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 α ,

α' -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り、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 μ 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 μ 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

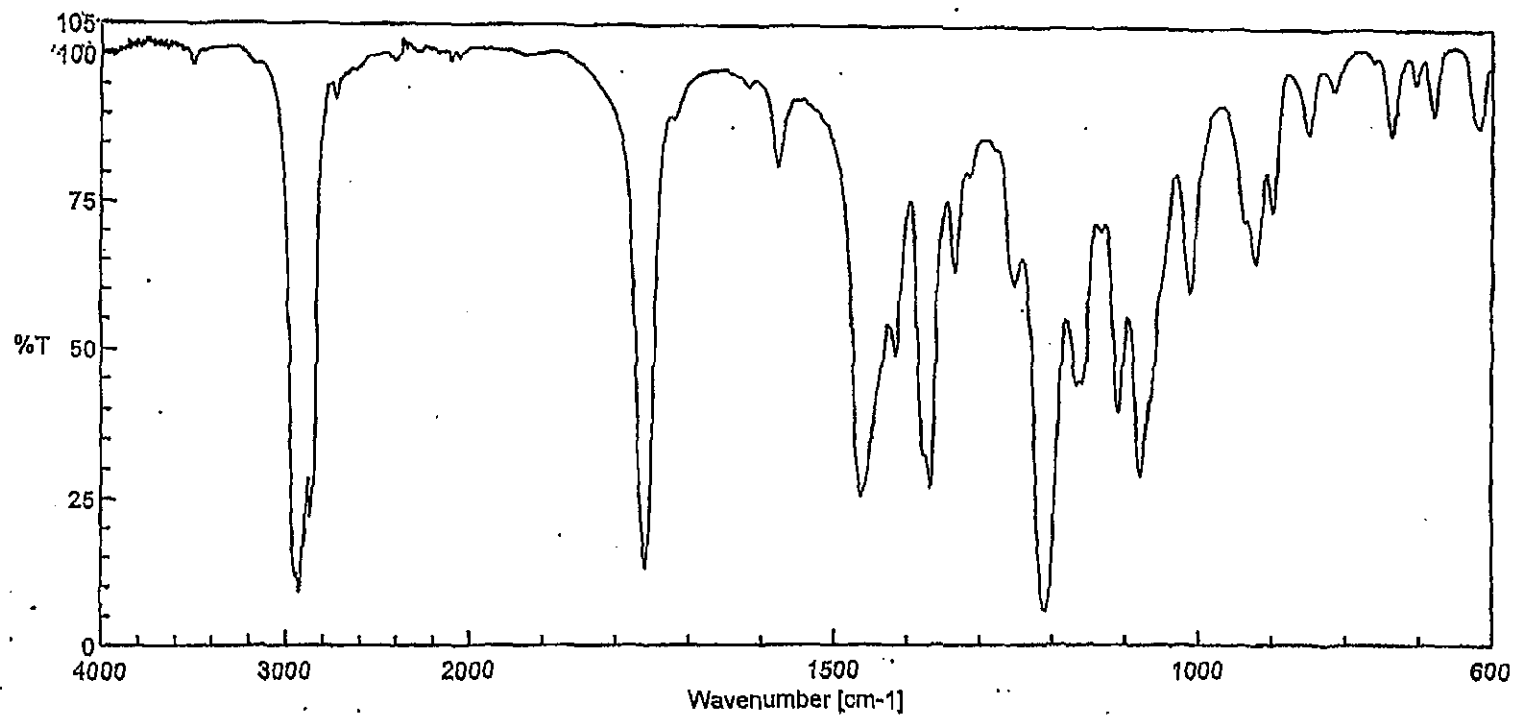
カラム温度 35°C 付近の一定温度

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,l*- α -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 μ l につき、上記の条件で操作するとき、*d,l*- α -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(5th Edition、以下FCC V)の規格値は、96.0～102.0%とし、EP(5th 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 μ g/g 以下とした。

(5) α -トコフェロールあるいは関連物質

JP 15 では、「 α -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 α -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*- α -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*- 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。

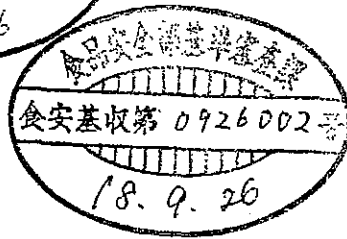
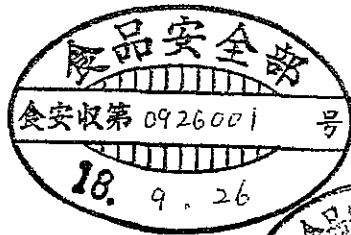
有機揮発性不純物及び残留溶媒

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「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

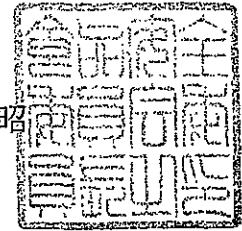
	本規格案	JP 15	EP(5 th Edition)	USP29	FCC(5 th Edition)
	<i>d</i> -体	<i>d</i> -体	<i>rac</i> -体 (EP 5.5)	Vitamin E	<i>rac</i> -体
品目名	トコフェロール酢酸エステル	トコフェロール酢酸エステル			
英名	all- <i>rac</i> - α -Tocopheryl Acetate	TOCOPHEROL ACETATE	all- <i>rac</i> - α -TOCOPHERYL ACETATE	<i>d</i> - α -TOCOPHERYL ACETATE, <i>dl</i> - α -TOCOPHERYL ACETATE	all- <i>rac</i> - α -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 澄明の粘り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> - α -トコフェロール、酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロールも含む	無色～黄色又は緑黄色の澄明、粘り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 μ g/g以下	Pbとして 20ppm以下	—	—	—
ヒ素(As ₂ O ₃ として)	設定せず	—	—	—	—
α -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> - α -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



府食第 745 号
平成 18 年 9 月 21 日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 12 月 19 日付け厚生労働省発食安第 1219013 号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められた酢酸 α -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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

酢酸 α -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 α -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。

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

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	1
○ 食品安全委員会委員名簿	1
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
○ 酢酸 α -トコフェロール (<i>d</i> 体及び <i>dl</i> 体に限る。)を添加物として定める ことに係る食品健康影響評価に関する審議結果	2
1. はじめに	2
2. 背景等	2
3. 添加物指定の概要	2
4. 名称等	2
5. 類似物質の規制について	3
6. 諸外国での使用状況及び医療分野における使用実績	3
7. 安全性に関する検討	3
(1) 体内動態	3
1) 吸収	4
2) 分布	4
3) 代謝、排泄	5
(2) 毒性	5
1) 急性毒性	5
2) 反復投与毒性	5
3) 生殖発生毒性	6
4) 2年間反復投与毒性／発がん性	7
5) 遺伝毒性	7
6) 抗原性	7
7) ヒトにおける知見	8
8. 国際機関等における評価	9
(1) JECFAにおける評価	9
(2) 諸外国における評価	9
9. ビタミンEの許容上限摂取量 (UL) について	9
10. 一日摂取量の推計等	10
11. 評価結果	10
・ 表1 α -トコフェロールのUL等設定状況	11
・ 表2 ビタミンEの食事摂取基準 (日本人の食事摂取基準2005年版)	11
・ 表3 ビタミンE許容上限摂取量	12
・ 引用文献	13
・ 酢酸 α -トコフェロール (<i>d</i> 体及び <i>dl</i> 体)安全性試験結果	16

〈審議の経緯〉

平成17年12月19日	厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年12月22日	第125回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年2月8日	第29回添加物専門調査会
平成18年4月13日	第31回添加物専門調査会
平成18年6月28日	第33回添加物専門調査会
平成18年7月13日	第152回食品安全委員会(報告)
平成18年7月13日から8月11日	国民からの意見聴取
平成18年9月13日	第36回添加物専門調査会
平成18年9月19日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成18年9月21日	第160回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員〉

平成18年6月30日まで

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

平成18年7月1日から

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	見上 彪
	小泉 直子
	長尾 拓
	野村 一正
	畑江 敬子
	本間 清一

〈食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〉

座長	福島 昭治
座長代理	山添 康
	石塚 真由美
	井上 和秀
	今井田 克己
	江馬 眞
	大野 泰雄
	久保田 紀久枝
	中島 恵美
	西川 秋佳
	林 眞
	三森 国敏
	吉池 信男

酢酸 α -トコフェロール (d 体及び dl 体に限る。)を添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果

1 はじめに

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た物質であり、酢酸 dl - α -トコフェロール (dl 体)*と酢酸 d - α -トコフェロール (d 体)がある。安定で抗酸化作用は有しないが、生体内では加水分解により、抗酸化作用を有する α -トコフェロールとなることから、食品中への栄養強化、すなわち安定なビタミンE源としての利用が期待される。

米国においては、酢酸 α -トコフェロールは食品成分として取り扱われており、栄養強化の目的で使用され広く流通している。欧州連合 (EU) においても食品成分扱いとして使用が許可されている。

(※) 本評価書における「酢酸 dl - α -トコフェロール」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*- α -トコフェロールの酢酸エステル)をいう。

2 背景等

酢酸 α -トコフェロール (d 体及び dl 体に限る。)の食品添加物としての指定等について、事業者から厚生労働省に指定要請がなされたことから、厚生労働省が指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対し、酢酸 α -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が依頼されたものである (平成17年12月19日、関係書類を接受)。

3 添加物指定の概要

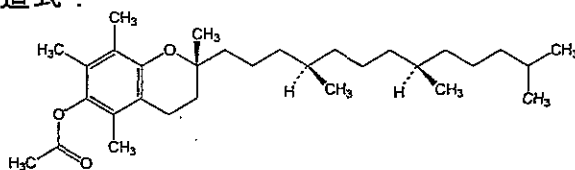
今般、酢酸 α -トコフェロール (d 体及び dl 体に限る。)について、栄養強化を目的として、保健機能食品を対象に、当該食品の1日当たりの摂取目安量に含まれる α -トコフェロールの量が150 mgを超えないとする旨の使用基準等を定めた上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

4 名称等

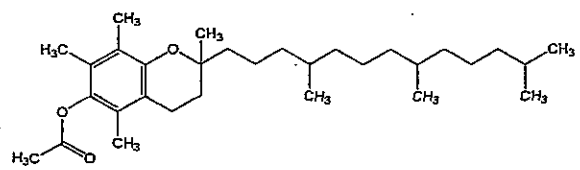
名称：酢酸 α -トコフェロール (d 体及び dl 体に限る。)

英名： d - and dl - α -Tocopherol Acetate

構造式：



酢酸 d - α -トコフェロール



酢酸 dl - α -トコフェロール

化学式：C₃₁H₅₂O₃

分子量：472.74

性状：無色～黄色澄明な粘性のある液で、においはないか、又はわずかに特異的なにおいがある。

溶解性：水（20℃）<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。

生物活性（ α -TE^{*1}/mg）：酢酸 *dl*- α -トコフェロール 0.67

酢酸 *d*- α -トコフェロール 0.91

5 類似物質の規制について

現在、我が国で食品添加物として使用が認められているビタミンEには、既存添加物として *d*- α -トコフェロール、*d*- γ -トコフェロール、*d*- δ -トコフェロール及びトコトリエノールがあり、いずれも使用基準は定められていないが、主に酸化防止あるいは栄養強化の目的で使用されている。また、指定添加物として *dl*- α -トコフェロールが認められており、「酸化防止の目的以外に使用してはならない。ただし、 β -カロテン、ビタミンA、ビタミンA脂肪酸エステルおよび流動パラフィンの製剤中に含まれる場合は、この限りでない。」との使用基準が定められている。

また、栄養機能食品の規格基準として、一日当たりの摂取目安量に含まれるビタミンEの量が、上限値150 mg及び下限値2.4 mgを満たすこととされている¹⁾。

6 諸外国での使用状況及び医療分野における使用実績

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。米国やEU諸国では、酢酸 α -トコフェロールは、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、*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、一般用医薬品及び医療用医薬品として使用されている^{2),3)}。

7 安全性に関する検討

(1) 体内動態

※1 単位について

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）として示される。酢酸 *dl*- α -トコフェロール1 mgの示す活性を1.00 IU、*d*- α -トコフェロール1 mgの示す活性を1 α -TEとしており、1 IU=0.74 mg 酢酸 *d*- α -トコフェロール=0.67 α -TEである。

酢酸 α -トコフェロールは、ヒトに経口投与した場合、膵エステラーゼや小腸粘膜エステラーゼによって酢酸と α -トコフェロールに加水分解された後、吸収される。吸収された α -トコフェロールは、小腸細胞の内側でアポリポタンパク質とともにカイロミクロンに組み込まれる。さらに、肝臓に移行するが大量には蓄積されず、脂肪組織に貯蔵される。肝臓からは、 α -トコフェロール輸送タンパク質(α -TTP)とともに血中に放出される。放射性 α -トコフェロールを用いた実験では、24時間以内に放射能の約1/3が尿中に排泄される。また一部は腸管から糞便と共に排泄される。過剰に摂取された場合には、速やかに最終代謝産物である2,5,7,8-tetramethyl-2-(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman (α -CEHC)にまで代謝され、胆汁、糞便若しくは尿中に排泄される^{4), 5), 6)}。

酢酸 α -トコフェロールの*d*体と*dl*体の違いについて、相対的な生物学的利用性については*d*体の方が高い。さらに、酢酸*d*- α -トコフェロールと*d*- α -トコフェロールとの比較では*d*- α -トコフェロールの方が生物学的利用性が高い⁷⁾。

以下、酢酸 α -トコフェロールを用いて行われた体内動態に関する主な研究論文について記述する。

1) 吸収

胸管カニューレを挿入した患者に放射性物質で標識した酢酸*dl*- α -トコフェロール(*dl*- α -tocopheryl-3,4-¹⁴C₂ acetate)を経口投与したところ、リンパ液中の放射能回収率は投与後6、16時間でそれぞれ投与量の25、28.5%であり、*dl*- α -トコフェロールとして回収された。回収された放射能の77%はカイロミクロンで認められた。これらの結果は、ヒトにおいて、酢酸*dl*- α -トコフェロールは、加水分解された後、*dl*- α -トコフェロールとなって吸収されることを示している⁸⁾。

健康成人女性7名に、28日を1期間として3期間、①*d*- α -トコフェロール100 mg/日、②酢酸*dl*- α -トコフェロール100 mg/日、③酢酸*dl*- α -トコフェロール300 mg/日を反復経口投与した結果、*d*-又は*dl*- α -トコフェロールの血清中濃度から、*d*- α -トコフェロール100 mg/日投与と酢酸*dl*- α -トコフェロール300 mg/日投与による生物学的利用性には差がないことがわかった⁹⁾。

重水素標識した酢酸 α -トコフェロールの混合物(酢酸*d*- α -トコフェロールと酢酸*dl*- α -トコフェロールの等モル量)を用い、ヒトの血漿中における*d*- α -トコフェロールと*dl*- α -トコフェロールの濃度を比較したBurtonらの研究では、天然ビタミンEは合成ビタミンEの約2倍の生物学的利用性を有することが示された¹⁰⁾。

2) 分布

3種類の異なる形態のビタミンE(*d*₆-RRR- α -tocopheryl acetate、*d*₃-SRR- α -tocopheryl acetate、*d*₂-RRR- γ -tocopherol)を用いたTraberらの実験から、吸収及び肝臓のカイロミクロンへの分泌には形態による区別はないが、酢酸*d*- α -トコフ

エロールのみが、選択的に VLDL（超低密度リポタンパク質）に取り込まれることがわかっている¹¹⁾。

3) 代謝、排泄

α -CEHC はフィチル基が切断されたビタミン E の尿中排泄物である。天然ビタミン E と合成ビタミン E とで α -CEHC への代謝に違いがあるかどうかを検証するため、酢酸 *d*- α -トコフェロール及び酢酸 *dl*- α -トコフェロールを用いて実験した結果、血漿中には *d*- α -トコフェロールが、尿中には *dl*- α -トコフェロール由来の α -CEHC が多かったことから、合成ビタミン E は天然ビタミン E に比べ優先的に α -CEHC に代謝され、排泄されることがわかった¹²⁾。

(2) 毒性

1) 急性毒性

マウス、ラット及びウサギに酢酸 *dl*- α -トコフェロールを経口投与した場合の LD₅₀ は、マウス及びラットで 4,000 mg/kg 体重以上、ウサギでは 2,000 mg/kg 体重以上であった¹³⁾。

2) 反復投与毒性

SD ラットに酢酸 *dl*- α -トコフェロール (35 (対照群)、875、1,750、3,500、35,000 mg/kg 飼料/日；1.75 (対照群)、43.75、87.5、175、1,750 mg/kg 体重/日^{*2)}) を 13 週間混餌投与した。その結果、試験期間中死亡例はなく、血液生化学的検査において、1,750 mg/kg 体重/日投与群に血清 ALT 活性の上昇が認められた。また、血中及び肝臓中 α -トコフェロール濃度が用量相関的に上昇したが、その他に投与に起因する異常は認められなかった¹³⁾。

ラット (各群雌雄各 10 匹) に酢酸 *dl*- α -トコフェロール (2,000 mg/kg 体重/日) 及び酢酸 *d*- α -トコフェロール (2,000 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与した。その結果、試験期間中死亡例はなく、血液生化学的検査において、各投与群の雌雄で対照群に比べわずかに血清 ALT 活性の上昇傾向が認められた。また、病理組織学的検査において、対照群を含む全群で肝臓に弱い脂肪変性が認められたが、投与群でやや顕著であった。その他に投与に起因する異常は認められなかった¹⁵⁾。

Wistar ラット (各群雌雄各 10 匹) に酢酸 *d*- α -トコフェロール (被験物質：0、180、600、2,000 mg/kg 体重/日) 又は別の酢酸 *d*- α -トコフェロール (参照物質：180、2,000 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与した。その結果、試験期間中死亡例はなく、血液学的検査において、2,000 mg/kg 体重/日投与群 (被験物質及び参

*2 JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定¹⁴⁾

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット	0.4	20	50

照物質)の雄にプロトロンビン時間の延長、被験物質及び参照物質の全投与群の雄に活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。これらの変化は、ビタミンEとビタミンK₁の吸収が競合することにより生じるビタミンK₁吸収阻害に関連するものと考えられ、ビタミンK₁の補充が雄で十分でなかったことが原因と考えられた。血液生化学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群(被験物質)の雌に脂質の低下、2,000 mg/kg 体重/日投与群(参照物質)の雄にG-GTの上昇、被験物質及び参照物質の全投与群にアルブミン/グロブリン比の低下ないし低下傾向が認められたが、用量相関性は明らかではなかった。血漿中 α -トコフェロール濃度は、幾分参照物質投与群の方が高かったが、回復試験後、対照群との間に差は認められなかった。また、2,000 mg/kg 体重/日投与群(参照物質)の雄に肝臓重量の増加が認められたが、病理組織学的検査及び回復試験で異常は認められなかった。その他に投与に起因する異常は認められなかった¹⁶⁾。

3) 生殖発生毒性

①繁殖試験

雌雄SDラットに酢酸 *dl*- α -トコフェロール(35(対照群)、875、1,750、3,500、35,000 mg/kg 飼料/日; 1.75(対照群)、43.75、87.5、175、1,750 mg/kg 体重/日^{*2)})を交配前8週間混餌投与した結果、1,750 mg/kg 体重/日投与群では、生存産児数の減少が認められた。受胎能及び離乳までの児生存率について対照群との間に差は認められなかった¹³⁾。

②催奇形性試験

SDラット(各群雌8~12匹)の妊娠中、または妊娠及び授乳中に、酢酸 *dl*- α -トコフェロール(0、22.5、45、90、450、900、2,252 mg/kg 体重/日)を3回/週の頻度で経口投与した。妊娠中に与えたところ、450及び900 mg/kg 体重/日投与群で授乳中の母動物の体重増加がみられ、90及び900 mg/kg 体重/日投与群で母動物の肝重量が増加し、45 mg/kg 体重/日投与群以上で母動物の肝比重量が増加した。また、90及び900 mg/kg 体重/日投与群では授乳中の児生存率の低下がみられた。2,252 mg/kg 体重/日投与群の妊娠末期ラットで血漿中及び肝臓中の *dl*- α -トコフェロールの上昇がみられた。900 mg/kg 体重/日投与群の3母体の児に小趾欠失がみられたが、妊娠末期の胎児にこれらの所見はなかった。妊娠及び授乳中を通じて投与したところ、900 mg/kg 体重/日投与群で母動物の肝重量の増加がみられた。妊娠中または妊娠及び授乳中に投与した母動物の血漿中総脂質が2,252 mg/kg 体重/日投与群で上昇した。2,252 mg/kg 体重/日投与群の児動物で血漿中及び肝臓中 *dl*- α -トコフェロールの上昇がみられた。2,252 mg/kg 体重/日投与群の児に感染によると考えられる眼瞼閉鎖等の眼異常がみられた。全ての酢酸 *dl*- α -トコフェロール投与群の児に生後1週または毛生まで鱗状皮膚がみられたが、程度及び頻度の用量依存性は明確ではなかった。催奇形性は認められなかった¹⁷⁾。

4) 2年間反復投与毒性／発がん性

Charles River CD ラット（各群雌雄各 50 匹）に酢酸 *dl*- α -トコフェロール（0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日）を 104 週間混餌投与した。その結果、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で 15 週目に、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で 16 週目に、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で 18 週目に消化管や尿路系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 K₁ を与えることにより抑えられた。2,000 mg/kg 体重/日投与群において、対照群に比べアルカリフォスファターゼ活性の上昇が認められたが、用量相関性はみられなかった。雄において用量相関性のある ALT の上昇が 4 週目～26 週目に認められたが、それ以降は用量相関性は認められなかった。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集簇がみられたが、用量相関性は認められなかった。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^{18), 19)}。以上のことから、酢酸 *dl*- α -トコフェロールには発がん性はないものと考えられる。

5) 遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) を用いた酢酸 *dl*- α -トコフェロール（5、11.5、50、115 μ g/plate）の復帰突然変異試験²⁰⁾及びヒトリンパ球を用いた酢酸 *dl*- α -トコフェロール（75～1,800 μ g/mL）の染色体異常試験²¹⁾が行われ、いずれも S9mix の有無に関わらず陰性であった。

また、酢酸 α -トコフェロールは生体に吸収された後速やかに酢酸と α -トコフェロールに分解される。従って、 α -トコフェロールに範囲を広げて文献検索を行ったが、酢酸 α -トコフェロール又は α -トコフェロールの遺伝毒性に関する調査を主目的とした *in vivo* データは見つからなかった。しかし、酸化ストレスの影響を調べるための雄ラットを用いた 12 週間混餌投与によるコメットアッセイ（酢酸 *d*- α -トコフェロール 100 mg/kg 飼料；酢酸 *d*- α -トコフェロール 5 mg/kg 体重/日²²⁾）及びドキシソルビシンに対する影響をみるためのマウスを用いた 6 週間混餌投与による *in vivo* 小核試験における対照群として *dl*- α -トコフェロール 200 mg/kg 体重/日のみでの投与群が設けられており、それらはいずれも陰性であった²³⁾。これらは、複数用量での試験ではないことから、毒性評価データとしては不十分ではあるが、通常ヒトが摂取する可能性がある量（栄養機能食品の上限量 150 mg/日：3 mg/kg 体重/日）と比べ非常に高い用量で試験されているものを含むことから、参考データとすることができると判断した。

以上のデータを総合的に判断すると、*in vitro* 試験系において遺伝子突然変異および染色体異常誘発性が示されなかったこと、および *in vivo* 試験系においても遺伝毒性を示唆するデータが得られてないことから、酢酸 α -トコフェロールは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

6) 抗原性

酢酸 α -トコフェロールの抗原性に関する試験報告はない。また、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ない。

なお、第30回JECFAの報告によれば、 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²⁴⁾。

7) ヒトにおける知見

慢性のワルファリン（経口抗凝固剤）服薬患者に800 mg/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、追加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600 mg α -TEのビタミンE投与では凝固能に影響がみられず、800 mgでは血小板凝集能や粘着能に影響はみられなかった²⁵⁾。

これまで α -トコフェロールを低出生体重児に補充投与した場合、出血傾向の上昇が一部示されているが、健康な男性（投与群14名、対照群8名）においては1200 IU/日（800 mg/日）の d - 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みられなかったとの報告がある^{26), 27)}。

安定狭心症患者（48名）にコハク酸 d - α -トコフェロール（1,600 IU/日）を6ヶ月間投与した結果、運動能力の増大、左室機能の改善はみられず、胸痛頻度も減少しなかった。一方、ビタミンE治療による副作用は認められなかった²⁸⁾。

65歳以上の老人（88名）に all - rac - α -トコフェロール（0、60、200、800 IU/日；0、55、182、727 mg/日）を4ヶ月間投与し、健康状態、クレアチニン濃度、出血時間等を観察した。その結果、ビタミンE投与による影響や副作用はみられなかった²⁹⁾。

冠動脈硬化症患者（2002名）に α -トコフェロール（0、400、800 IU/日）を510日間（中央値）投与したところ、心筋梗塞発症のリスクの低下が見られたが、ビタミンE摂取による悪影響は報告されていない³⁰⁾。

45歳以上の健康な女性39,876人を対象に1992~2004年にわたって α -トコフェロール（600 IU；402 mg α -TE）を1日おきに摂取させた結果、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無かったが、鼻出血の頻度がわずかに上昇した³¹⁾。

系統的に収集された19件の無作為化比較臨床試験（刊行年1993~2004年、総対象者数135,967人、ビタミンE投与量16.5~2,000 IU（平均400 IU））に関してメタ分析では、高用量（ \geq 400 IU/日）を投与した11件の試験について統合して分析すると、総死亡率がわずかではあるが有意に上昇していたとの報告がある³²⁾。ただし、総死亡率との関連について用量・反応関係を見た場合、400 IU/日を超えると直ちにリスクが有意に上昇するものではない。また、この報告の後に刊行さ

れた総説では、この知見を含む多くの臨床試験について考察されており、1,600 IU/日 (1,073 mg α -TE/日) 以下のビタミンE摂取は安全であると結論している³³⁾。

その他、ビタミンE摂取による複数の安全性データが報告されているが、特段の副作用は報告されていない。

8 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

FAO/WHO 食品添加物合同専門家会議 (JECFA) において、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、本物質の評価は行われていないが、代謝により生成する酢酸については、酢酸並びにそのカリウム及びナトリウム塩として、第17回会議 (1973年) にグループADIを「制限しない (not limited)」と評価され³⁴⁾、第49回会議 (1997年) においても支持されている。また、 α -トコフェロールについては、第30回会合 (1986年) において、*dl*体及び*d*体のグループADIとして、0.15-2 mg/kg 体重/日と設定している²⁴⁾。

(2) 諸外国における評価

米国及びEUにおいては、酢酸 α -トコフェロールは食品成分として取り扱われており、栄養強化の目的で使用され広く流通している。酢酸 α -トコフェロールとしての評価はなされていない。

9 ビタミンEの許容上限摂取量 (UL) について

各機関では、ビタミンE (α -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。(表1、2、3参照)

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²⁶⁾に基づき*d*- α -トコフェロールのNOAELを800 mg/日、不確実係数 (UF) を1として、ULを800 mg/日としている²⁷⁾。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²⁸⁾に基づきコハク酸*d*- α -トコフェロールのNOAELを1,600 IU/日とし、UFを1として、ULを1,000 mg/日 (1,600 IU/日) としている³⁵⁾。

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¹⁹⁾から、酢酸*dl*- α -トコフェロールの最小毒性量 (LOAEL) を500 mg/kg 体重/日、UFを36として、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⁵⁾。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²⁹⁾に基づき*dl*- α -トコフェロールのNOAELを800 IU/日 (540 mg/日)、UFを2として、ULを300 mg/日 (270 mgを丸めて) としている³⁶⁾。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^{29), 30)}に基づき *dl*- α -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³⁷⁾。

10 一日摂取量の推計等

「平成 15 年国民健康・栄養調査結果の概要」³⁸⁾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 α -TE (男性 10.0 mg α -TE、女性 10.8 mg α -TE) である。そのうち、通常の食品からの摂取が 8.2 mg α -TE (男性 8.6 mg α -TE、女性 7.9 mg α -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 α -TE (男性 1.4 mg α -TE、女性 2.9 mg α -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 α -TE、8.3 mg α -TE であるが、両者の通常の食品からの摂取量はほぼ同量 (9.6 mg α -TE、8.3 mg α -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 α -TE、総摂取量の約 90%)。

したがって、酢酸 α -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 α -TE と設定されると仮定した場合、これに通常の食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 α -TE となる。

11 評価結果

酢酸 α -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 α -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 α -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、 α -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 α -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 (α -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 160 mg α -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 α -トコフェロールや *dl*- α -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 α -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 α -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。

【表1 α -トコフェロールのUL等設定状況】

	JECFA ²⁴⁾ (1986)	USA		EU		日本
		CRN ²⁵⁾ (2002)	IOM ²⁾ (2000)	SCF ²⁶⁾ (2003)	UK EVM ²⁷⁾ (2003)	MHLW ²⁷⁾ (2005)
投与物質		<i>d</i> -コハク酸 α -トコフェロール	酢酸 <i>dl</i> - α -トコフェロール	<i>dl</i> - α -トコフェロール	α -トコフェロール	<i>d</i> - α -トコフェロール
LOAEL	—	—	500(mg/kg体重/日)	—	—	—
NOAEL	—	1600(IU/日)	—	800(IU/日)	800 (IU/日)	800(mg/日)
ADI (mg/kg体重/日)	0.15~2.0	—	—	—	—	—
UL (mg/日)	—	1000	1000	300	540	800
UF (不確実係数)		1	36	2	1	1
根拠論文		Gillilan et al. (1977) ²⁸⁾	Wheldon et al (1983) ¹⁹⁾	Meydani et al (1998) ²⁹⁾	Stephens et al. (1996) ³⁰⁾ Meydani et al (1998) ²⁹⁾	Morinobu et al. (2002) ²⁶⁾

【表2 ビタミンEの食事摂取基準^a (日本人の食事摂取基準 2005年版²⁷⁾)】

(mg/日)

性別	男性				女性			
	推定平均 必要量 ^c	推奨量 ^d	目安量 ^e	上限量 ^f	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 ^b	-	-	8	700

50~69 (歳)	-	-	9	800	-	-	8	700
70 以上 (歳)	-	-	7	700	-	-	7	600
妊婦 (付加量)					-	-	+0	-
授乳婦 (付加量)					-	-	+3	-

- ^a 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。
- ^b 前後の年齢階級の値を考慮して、値の平滑化を行った。
- ^c 推定平均必要量：特定の集団を対象として測定された必要量から、性・年齢階級別に日本人の必要量の平均値を推定した。当該性・年齢階級に属する人々の50%が必要量を満たすと推定される1日の摂取量。
- ^d 推奨量：ある性・年齢階級に属する人々のほとんど(97~98%)が1日の必要量を満たすと推定される1日の摂取量である。原則として「推定平均必要量+標準偏差の2倍」。
- ^e 目安量：推定平均必要量・推奨量を算定するのに十分な科学的根拠が得られない場合に、ある性・年齢層に属する人々が、良好な栄養状態を維持するのに十分な量。
- ^f 上限量：ある性・年齢階級に属するほとんどすべての人々が、過剰摂取による健康障害を起こすことのない栄養素摂取量の最大限の量。

【表3 ビタミンE許容上限摂取量】 (mg α -TE)

	USA			EU	
	EPA or FDA	IOM	CRN	SCF	UK EVM
UL 乳幼児	-	-	-	-	-
UL 小児	-	200 mg ^a (1-3 yrs)	-	100 mg ^b (1-3 yrs)	-
	-	300 mg ^a (4-8 yrs)	-	120 mg ^b (4-6 yrs)	-
	-	600 mg ^a (9-13 yrs)	-	160 mg ^b (7-10 yrs)	-
UL 青少年	-	800 mg ^a (14-18 yrs)	-	260 mg ^b (15-17 yrs)	-
UL 妊婦	-	800 mg ^a (14-18 yrs)	-	260 mg ^b (15-17 yrs)	-
	-	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)	-
	-	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

^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 & US CRN applies to any form of Vitamin E obtained from diet and supplements.

CRN : Council for Responsible Nutrition, 2004

IOM : Institute of Medicine, 2000

SCF : Scientific Committee on Food, 2003

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

— : UL not established

【引用文献】

- 1) 「日本人の食餌摂取基準（2005年版）」の策定に伴う「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」等の改正について（平成17年7月1日食安新発第0701002号厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長通知）
- 2) 一般薬 日本医薬品集. (財)日本医薬情報センター編. (2000-01): 380-390, 410-415.
- 3) 医療薬 日本医薬品集（第24版）. (財)日本医薬情報センター編. (2001)
- 4) 最新栄養学〔第7版〕—専門領域の最新情報—. (1997): 127-128, 131-132.
- 5) Dietary Reference Intakes. Institute of Medicine(IOM), USA. (2000): 186-283.
- 6) MacMahon MT, Neale G. The absorption of α -tocopherol in control subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Clinical Science*. (1970) 38: 197-210.
- 7) 美濃 真、北川 真、玉井 浩、三木正之. 三種類のビタミンE製剤のヒトにおけるBioavailabilityの比較. *現代医療* (1988) 20 : 3353 - 3359.
- 8) Blomstrand R, Forsgren L. Labelled tocopherols in man. *Internationale Zeitschrift für Vitaminforschung Beiheft*. (1968) 38: 328-344.
- 9) Kiyose C, Muramatsu R, Kameyama Y, Ueda T, Igarashi O. Biodiscrimination of α -tocopherol stereoisomers in humans after oral administration. *The American journal of clinical nutrition*. (1997) 65: 785-789.
- 10) Burton GW, Traber MG, Acuff RV, Walters DN, Kayden H, Hughes L, Ingold KU. Human plasma and tissue α -tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *The American journal of clinical nutrition*. (1998) 67: 669-684.
- 11) Traber MG, Burton GW, Hughes L, Ingold KU, Hidaka H, Malloy M, Kane J, Hyams J, Kayden HJ. Discrimination between forms of vitamin E by humans with and without genetic abnormalities of lipoprotein metabolism. *Journal of Lipid Reserch*. (1992) 33: 1171-1182.
- 12) Traber MG, Elsner A, Brigelius-Flohe R. Synthetic as compared with natural vitamin E is preferentially excreted as α -CEHC in human urine: studies using deuterated α -tocopheryl acetates. *FEBS letters*. (1998) 437: 145-148.
- 13) Toxicity in Laboratory Animals and Tolerance in Human beings. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (1989) (非公表)
- 14) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food.

- Environmental Health Criteria 70. International Programme on Chemical Safety (IPCS) in cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organization, Geneva. (1987).
- 15) 13-week Comparative Oral Tolerability Test of tocopherol in Rats. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (1976) (非公表)
 - 16) 13-week Oral Toxicity (Gavage) Study in the Rat. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (2000) (非公表)
 - 17) Martin MM, Hurley LS. Effect of large amounts of vitamin E during pregnancy and lactation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. (1977) 30: 1629-1637.
 - 18) A Long Term Toxicity and Carcinogenicity Study in Rats. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (1982) (非公表).
 - 19) Wheldon GH, Bhatt A, Keller P, Hummler H. *d,l*- α -Tocopheryl acetate(vitamin E): A long term toxicity and carcinogenicity study in rats. *International journal for vitamin and nutrition research*. (1983) 53: 287-296.
 - 20) Mutagenicity Evaluation of *d,l*- α -Tocopherol Acetate in Salmonella typhimurium. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (1982) (非公表)
 - 21) Chromosome Aberration Test with Human Peripheral Blood Lymphocytes. F. Hoffmann-La Roche LTD. (社内資料) (1999) (非公表)
 - 22) Duthie SJ, Gardner PT, Morrice PC, Wood SG, Pirie L, Bestwick CC, Milne L, Duthie GG. DNA stability and lipid peroxidation in vitamin E-deficient rats *in vivo* and colon cells *in vitro* : modulation by the dietary anthocyanin, cyanidin-3-glycoside. *European journal of nutrition*. (2005) 44: 195-203.
 - 23) Cameron IL, Munoz J, Barnes CJ, Hardman WE. High dietary level of synthetic vitamin E on lipid peroxidation, membrane fatty acid composition and cytotoxicity in breast cancer xenograft and in mouse host tissue. *Cancer Cell International* (2003) 3.
 - 24) Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *dl*- α -TOCOPHEROL / *d*- α -TOCOPHEROL.
第30回 JECFA 報告. α -TOCOPHEROL. WHO Food Additives Series 21. (1986)
 - 25) 第六次改定 日本人の栄養所要量 食事摂取基準. 健康・栄養情報研究会編集. (1999): 88-91.
 - 26) Morinobu T, Ban R, Yoshikawa S, Murata T, Tamai H. The safety of high-dose vitamin E supplementation in healthy Japanese male adults. *Journal of nutritional science and vitaminology*. (2002) 48: 6-9.
 - 27) 日本人の食事摂取基準. 厚生労働省策定. (2005) 第一出版
 - 28) Gillilan RE, Mondell B, Warbasse JR. Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris. *American Heart Journal*. (1977) 93: 444-449.
 - 29) Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Pedrosa M, Diamond R, Schaefer EJ. Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in

- healthy older adults. *The American journal of clinical nutrition*. (1998) 68: 311-318.
- 30) Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. (1996) 347: 781-786.
- 31) Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. 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.
- 32) Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine*. (2005) 142: 37-46.
- 33) Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, Jialal I, Johnston CS, Kelly FJ, Kraemer K, Packer L, Parthasarathy S, Sies H and Traber MG. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *American Journal of Clinical Nutrition*. (2005) 81: 736-745.
- 34) Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. ACETIC ACID.
第 17 回 JECFA 報告. Acetic acid and its potassium and sodium salts. WHO Food Additives Series 5. (1973)
- 35) The Established Safety of Supplements of Vitamins E and C: The Scientific Evidence. Council for Responsible Nutrition (CRN), USA. (2002)
- 36) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin E. Scientific Committee on Food (SCF), EC. (2003)
- 37) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. (2003): 145-153.
- 38) 平成 15 年国民健康・栄養調査結果の概要について. 厚生労働省 (2005)
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0421-1.html>

酢酸 α-トコフェロール (d 体及び dl 体) 安全性試験結果

毒性	動物種	試験種類	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献 No
急性毒性	マウス	単回	経口		酢酸 dl-α-トコフェロール	/	LD ₅₀ : 4,000 mg/kg 体重/日以上	13
	ラット						LD ₅₀ : 4,000 mg/kg 体重/日以上	
	ウサギ						LD ₅₀ : 2,000 mg/kg 体重/日以上	
反復投与毒性	ラット	13 週間	混餌		酢酸 dl-α-トコフェロール	35 (対照群)、875、1,750、3,500、35,000 mg/kg 飼料/日 (1.75 (対照群)、43.75、87.5、175、1,750 mg/kg 体重/日 ^{*2})	1,750 mg/kg 体重/日投与群 : 血清 ALT 活性の上昇 用量相関的に血中、肝臓中 α-トコフェロール濃度上昇	13
	ラット	13 週間	混餌	雌雄各 10 匹	酢酸 dl-α-トコフェロール、 酢酸 d-α-トコフェロール	各 2,000 mg/kg 体重/日	血清 ALT 活性の上昇 肝臓に弱い脂肪変性	15
	ラット	13 週間	混餌	雌雄各 10 匹	酢酸 d-α-トコフェロール (被験物質及び対照物質)	0、180、600、2,000 mg/kg 体重/日	(被験物質) 雌 2,000 mg/kg 体重/日投与群 : 脂質の低下 雄 2,000 mg/kg 体重/日投与群 : 肝臓重量の増加 (参照物質) 雄 2,000 mg/kg 体重/日投与群 : G-GT の上昇 (全投与群) アルブミン/グロブリン比の低下	16
生殖発生毒性	ラット	繁殖試験 (交配前 8 週間)	混餌	雌雄	酢酸 dl-α-トコフェロール	35、875、1750、3,500、35,000 mg/kg 飼料/日 (1.75 (対照群)、43.75、87.5、175、1,750 mg/kg 体重/日 ^{*2})	1,750 mg/kg 体重/日投与群 : 生存産児数減少 受胎能、離乳までの児生存率は両群に差はなし	13

毒性	動物種	試験種類	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
生殖発生毒性	ラット	催奇形性試験(妊娠中または妊娠及び授乳期間中)	混餌	雌 8 ~ 12 匹	酢酸 dl- α -トコフェロール	3回/週 0、22.5、45、90、450、900、2,252 mg/kg 体重/日	(妊娠中投与) 授乳中の母動物:450及び900 mg/kg 体重/日投与群で体重増加 母動物:90及び900 mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加、45 mg/kg 体重/日投与群以上で肝比重量増加 授乳中の児:90及び900 mg/kg 体重/日投与群で生存率低下 妊娠末期ラット:2,252 mg/kg 体重/日投与群で血漿中及び肝臓中の dl- α -トコフェロール上昇 母胎の児:900 mg/kg 体重/日投与群で3母体の児に小趾欠失 (妊娠及び授乳期間中投与) 母動物:900 mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加 (妊娠中または妊娠及び授乳期間中投与) 母動物:2,252 mg/kg 体重/日投与群で血漿中総脂質上昇 児動物:2,252 mg/kg 体重/日投与群で血漿中及び肝臓中 dl- α -トコフェロール上昇 児動物:2,252 mg/kg 体重/日投与群で感染によると考えられる眼瞼閉鎖等の眼異常 全ての検体投与群の児:鱗状皮膚	17
発がん性	ラット	104週間	混餌	雌雄各50匹	酢酸 dl- α -トコフェロール	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	発がん性は認められない	18 19
遺伝毒性	in vitro	復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA98、TA100、	酢酸 dl- α -トコフェロール	5、11.5、50、115 μ g/プレート	陰性	20	
			TA1535、TA1537、TA1538					
		染色体異常試験 (+/-S9mix)	ヒトリンパ球	酢酸 dl- α -トコフェロール	75~1,800 μ g/mL	陰性	21	
ヒトにおける知見	ヒト				ビタミンE		(総論) 慢性のワルファリン(経口抗凝固剤)服薬患者に800 mg/日を投与した場合に、出血時間の延長を認めたとする報告もあるが、追加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、健康成人への600 mg α -TE 投与では凝固能に影響がみられず、800 mg では血小板凝集能や粘着能に影響はみられなかった。	25

毒性	動物種	試験種類	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
ヒトにおける知見	健康男性	28日間経口摂取	投与群 ; 14名 対照群 ; 8名	投与群 ; 14名 対照群 ; 8名	<i>d</i> - α -トコフェロール	1,200 IU/日 (800 mg/日)	1,200 IU/日(800 mg/日)の摂取でも、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みられなかった。	26 27
	安定狭心症患者	6ヶ月間		48名	コハク酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	1,600 IU/日	副作用は認められなかった。	28
	老人(65歳以上)	4ヶ月間		88名	<i>all-rac</i> - α -トコフェロール	0、60、200、800 IU/日 (0、55、182、727 mg/日)	ビタミン E 投与による影響や副作用はみられなかった。	29
	冠動脈硬化症患者	510日間(中央値)		2,002名	α -トコフェロール	0、400、800 IU/日	ビタミン E 摂取による悪影響は報告されていない。	30
	健康女性	隔日 (1992~2004年)		総数 39,876名	α -トコフェロール	600 IU (402 mg α -TE)	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無かったが、鼻出血の頻度がわずかに上昇した。	31
	ヒト	無作為化比較臨床試験 19件(1993~2004年)		総数 135,967名	ビタミン E	16.5~2,000 IU (平均 400 IU)	メタ分析では、高用量 (≥ 400 IU/日) を投与した 11 件の試験について統合して分析すると、総死亡率がわずかではあるが有意に上昇。ただし、総死亡率との関連について用量・反応関係を見た場合、400 IU/日を超えると直ちにリスクが有意に上昇するものではない。	32
	ヒト				ビタミン E		(総論) 1,600 IU/日(1,073 mg α -TE/日)以下のビタミン E 摂取は安全である。	33

(参考)

毒性	試験種類	投与方法	動物種 動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
遺伝毒性	<i>in vivo</i> コメット アッセイ	混餌	ラット 雄	酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール	100 mg/kg 飼料 (5 mg/kg 体重/日 ^{※2})	陰性	22
	小核試験	混餌	マウス	<i>dl</i> - α -トコフェロール	200 mg/kg 体重/日	陰性	23

※2 JECFA “Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food”¹⁴⁾に基づく事務局換算。

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット	0.4	20	50

食品添加物公定書改正に伴う「食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)」の一部改正に対して寄せられたコメントについて

- | | |
|-------------|-----------------------|
| 1. 募集期間 | 平成19年1月15日～平成19年2月14日 |
| 2. 提出方法 | インターネット、ファックス、郵送 |
| 3. 提出された意見数 | 1通 |

意見 1

d- α -トコフェロール酢酸エステルの和名を日局に合わせるため、英名中の R, R, R- α -Tocopheryl Acetate は d- α -Tocopherol Acetate とすべきである。

(回答)

d- α -トコフェロール酢酸エステルの英名については、FCC v 及び EP5.4 との整合性を図っております。また、USP29 においても、“Tocopheryl Acetate” を用いております。従って、原案通りとさせていただきます。

意見 2

d- α -トコフェロール酢酸エステルの性状として、局外規の「冷却すると固化することがあり、」との記述を取り入れていただきたい。実際に固化することがあり、この記述がないとユーザーとの間でトラブルになるため。

(回答)

ご指摘の通り局外規と整合性をとるのが適当であるため、告示改正の際に修正させていただきます。

意見 3

d- α -トコフェロール酢酸エステルの純度試験(3) 比旋光度の式の説明中、偏向面は偏光面の誤記と思われます。

(回答)

ご指摘ありがとうございました。告示改正の際に、修正させていただきます。