

成分名	トコフェロール酢酸エステル
英名	Tocopherol Acetate
CAS No.	52225-20-4
収載公定書	日局 EP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/52225-20-4

投与経路	用途
経口投与	安定(化)剤、抗酸化剤
一般外用剤	

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg 体重)	文献
マウス		> 4 g/kg	Hoffmann,1995 ¹⁾
ラット		> 4 g/kg	Hoffmann,1995 ¹⁾
ラット		> 16 g/kg	Roche,1994 ²⁾
ラット	経口投与	> 3 g/kg	Hoffmann,1995 ¹⁾ , Roche,1994 ²⁾
ラット	経口投与	> 5 g/kg	BASF, 1933 ³⁾ , BASF,1996 ⁴⁾

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

① 10 匹の雄の Holtzman ラットに(60 IU の dl- α -Tocopheryl Acetate を配合した)基本の餌に 600 あるいは 6000 IU/kg の Tocopheryl Acetate を添加し, 2.91×10^6 IU/kg の vitamin A (retinyl acetate 換算)を添加あるいは添加しない餌で 8 週間飼育した。

その結果, 基本食群に比較して, 基本食に Tocopheryl Acetate を添加した群では, 体重増加量及び摂餌量が有意に増加した。基本食に Tocopheryl Acetate 及び vitamin A を添加した群では, 体重増加量及び摂餌量は基本食群と同等であった。Tocopheryl Acetate のみ摂取した群では, 血漿中のグロブリンの減少, 血中コレステロールの増加が認められ, 血漿中アルブミン, 血中ヘモグロビンは変動しなかった。血漿中及び肝臓中の vitamin A 量は増加した。Tocopheryl Acetate により, 副腎重量は有意に減少した。⁵⁾ (Jenkins and Mitchell, 1975)

② 1 群雌雄各 60 匹の Charles River CD ラットに 500, 1000 及び 2000 mg/kg/day の dl-Tocopheryl Acetate を 104 週間混餌投与した。対照群は通常食とした。24, 25 及び 26 週には, 観察されたうっ血症状を和らげるため, 飲水に vitamin K1 を添加した。残りの試験期間には, 食餌に vitamin K1 を添加した。試験の結果, 体重増加量及び摂餌量は対照群と投与群で差はなかつ

た。8週目の高用量群の雌雄では、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度及び赤血球数が統計学的有意に減少した。同群で、アルカリフォスファターゼの有意な上昇が試験期間中しばしば見られたが、これらは投与に関連した反応ではないと考えられた。4-26週では、alanine aminotransferaseの上昇が投与量に従って認められた。

52週で屠殺した雌の高用量群では、肝臓の絶対重量が対照群に比較して増加した。104週では、肝臓の絶対重量及び相対重量とも対照群に比較して有意な差は認められなかった。雌の全群比較をしたとき、中用量群では、肝臓の相対重量が有意に増加した。

雄の低用量群の18週、中用量群の16週、高用量群の15週で、腸、尿管、眼窩及び髄膜に出血が見られ、爪と鼻孔の僅かな外傷のあとの所にも出血が見られた。4週及び16週の雄の全群で、プロトロンビン時間は延長したが、vitamin K添加後には回復した。顕微鏡観察の結果、肝小葉中心付近に空胞化(泡沫状)マクロファージの集簇が投与群に認められることがあった。⁶⁾ (Wheldon et al., 1983)

③ 2群の雄のSDラット(18匹/群)に、vitamin E不含の基本食に200 ppmのdl- α -Tocopheryl Acetate添加、あるいはそれに更に1000 ppmのNaNO₂を添加した食餌で9週間飼育した。22匹のラットには1000 ppmのNaNO₂添加食、18匹の対照群には基本食のみで飼育した。その結果、飼育開始5週後、dl- α -Tocopheryl Acetate非摂取群の溶血が85%以上で見られたのに対し、摂取群の溶血は5%未満であった。基本食にNaNO₂を添加した群の9匹は試験期間中に死亡した。対照群及び他の群に死亡例は見られなかった。dl- α -Tocopheryl Acetate不含NaNO₂添加群では、塊状の肝細胞壊死、中等度の筋変性、尿管管上皮変性及び好酸性腸炎が認められ、好酸性腸炎及び中等度の筋変性は対照群にも認められた。しかし、dl- α -Tocopheryl Acetate摂取群には異常は認められなかった。

dl- α -Tocopheryl Acetate非摂取群では、血清クレアチニンホスホキナーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、GOT及びピルビン酸キナーゼ活性の上昇が認められた。dl- α -Tocopheryl Acetate非摂取群では、NaNO₂添加によりこれらの酵素活性が上昇した。dl- α -Tocopheryl Acetate摂取あるいは非摂取にかかわらず亜硝酸塩摂取群では、メトヘモグロビンが増加し、ヘマトクリット値及び赤血球数が減少した。dl- α -Tocopheryl Acetate非摂取亜硝酸塩摂取群では、他の群と比較して、白血球、好中球、リンパ球、単球及び好酸球数が増加した。⁷⁾ (Chow et al., 1984)

④ 1群雌雄各30匹のFischer 344ラットにコーンオイルを溶媒として、125、500及び2000 mg/kgのdl- α -Tocopheryl Acetateを3.5 mL/kg、90日間強制経口投与した。対照として、溶媒3.5 mL/kg投与群及び非投与群を設けた。その結果、高用量群10匹中7匹の雄が死亡あるいは9-11週に瀕死状態となり、屠殺した。死因は被験物質投与に関連したもので、体内に出血が認められた。平均体重と摂餌量は溶媒対照群と同様であった。500及び2000 mg/kg群の雌で肝の相対重量が有意に増加した。高用量群の雄で、下痢、頻呼吸、鼻からの出血、暗色便及び(死亡前日に多く)目の周りに赤色の痂皮が認められた。中高用量群の雄では、用量依存的に血液化学的パラメータが有意に上昇した。この変化は出血性素質による血液減少による。被験物質投与に関連した変化は雌では認められなかった。

投与に関連した臨床化学的変化は認められなかったが、甲状腺刺激ホルモンの有意な上昇が被験物質投与全例で認められた。2000 mg/kg 群の雄で、トロンボプラスチン時間、APTT の延長及びフィブリノーゲンの増加が認められた。500 mg/kg 群の雄で APTT の延長が認められた。雌では、APTT の延長が用量依存的に見られ、高用量群でのみ有意差が認められた。被験物質投与に関連した出血性素因として、雄の 7 匹及び雌の 2 匹では出血あるいは出血性炎症が鼻、食道、唾液腺、気管、縦隔、精巣上体あるいは髄膜に認められた。顕微鏡観察の結果、被験物質投与に起因した肺腺腫様過形成及び慢性間質性炎症、細胞増生、うっ血、肺胞壁の肥厚及び泡沫状マクロファージの出現が投与全例に認められた。発生率及びその程度は用量依存的であった。高用量の雄の 4 匹で、骨髓造血が見られた。⁸⁾ (Abdo et al., 1986)

⑤ ラット及びイヌにおける Tocopheryl Acetate の 4 週間反復経口投与毒性試験では、2500, 5000, 10000 あるいは 20000 ppm の Tocopheryl Acetate 投与により毒性変化は認められていない。³⁾ (BASF, 1993)

2-2 ウサギ

新生仔のウサギに Tocopheryl Acetate を静脈内投与し、Low-energy (10 匹) あるいは High-energy (5 匹) の食餌を与えた。Low-energy の食餌とは新生仔に与えられる標準小児用液であり、high-energy の食餌とは成熟ウサギのミルクと同等の液である。

Tocopheryl Acetate は 25mg/mL 濃度の 4mL/kg bw を 1 回/日、7 日間静注した。その結果、Tocopheryl Acetate を静脈内投与した Low-energy の食餌群では試験期間中死亡は見られなかったが、High-energy の食餌群では、投与後 6 日に 1 匹が死亡した。死亡原因は不明だが、操作上のミスではないと考えられた。Tocopheryl Acetate 投与した場合、肝臓及び肺に Tocopheryl Acetate の分布が増大し、組織中 γ -Tocopheryl Acetate も上昇した。Tocopheryl Acetate 投与動物の血液化学検査及び組織学的検査結果は Tocopherol 投与動物の結果と同様であった。

High-energy の食餌で Tocopheryl Acetate を静脈内投与した群では、1 匹に僅かな肝細胞リピドーシス、3 匹に中等度の胆汁うっ滞、2 匹に脾細胞リピドーシス及び全例に副腎のリピドーシスが認められた。⁹⁾ (Rivera et al., 1990)

2-3 ブタ

1-2 日齢新生ブタを用いて、水溶性 polysorbate 80 (90 mg/mL) 及び polysorbate 20 (10 mg/mL) を溶媒とした Tocopheryl Acetate の毒性試験を実施した。6 匹は dl- α -Tocopherol, 50 IU/kg/day を 13 日間にわたり静脈内にボラス投与した。その際の静注速度は毎回 90 秒間である。別の 4 匹には 1 回 7 時間の点滴静注を 6 日間行った。

また、別の 6 匹には筋肉内注射を 13 日間行った。溶媒投与群としては、2 ないし 4 mL/kg/day の溶媒のみを夫々各群 6 匹に投与したほか、対照群としては 5 匹に生理食塩液を投与した。その結果、静脈内ボラス投与群で脾臓への影響が顕著であり、細胞の空胞化が ellipsoid 及び脾洞 (sinus) における細胞で認められた。

この所見は 7 時間の点滴静注群、筋肉内注射群、溶媒投与群及び対照群には認められなかった。静脈内ボラス投与群では、Tocopheryl Acetate の脾臓への分布が顕著であったが、肺及び肝

臓には比較的僅かであった。7時間の点滴静注群では Tocopheryl Acetate の組織への分布は多くなかった。そのなかで最も高く分布を示したのが肺であった。筋肉内注射群でも、Tocopheryl Acetate は脾臓で有意に高く分布した。組織中の Tocopherol 濃度に関しては、静脈内ボラス投与群では、脾臓内濃度が上昇し、肝臓や肺では比較的僅かな上昇に留まった。

また、7時間点滴静注群では肺に有意な Tocopherol 濃度の上昇が、筋肉内注射群では脾臓及び肝臓で有意な上昇が認められた。Tocopheryl Acetate 投与による組織中の Tocopherol 濃度に関しては、フリーの Tocopherol 濃度の方が Tocopheryl Acetate 濃度に比較して高かった。¹⁰⁾ (Hale et al., 1995)

3. 遺伝毒性

0.1 または 0.5mM アスコルビン酸と結合した 0.1mM の dl- α -Tocopheryl Acetate の CHO-K1-BH4 チャイニーズハムスター卵巣細胞に対する高酸素で引き起こされる突然変異誘発性の影響を、20%, 90% 酸素下で検討した。90% 酸素下では、0.1mM アスコルビン酸は変異細胞率を増加させ、0.5mM は抗有糸分裂性があった。Tocopheryl Acetate は両方の影響を変化させなかった。20% 酸素下では、突然変異誘発性および抗突然変異誘発性はみられなかった。¹¹⁾ (Gille et al.1991)

4. 癌原性

4-1 マウス

① 1群雌雄各10匹の NFS/N マウスに 20 mg の dl- α -Tocopheryl Acetate+0.1 mL ダイズ油を皮下投与する群、1群雌雄各5匹の同系マウスに dl- α -Tocopheryl Acetate+0.1 mL ヤシ油、dl- α -Tocopheryl Acetate、ダイズ油あるいはヤシ油をそれぞれ皮下投与する群を設定し、癌原性を検討した。

皮下投与はマウスの8週齢から60週齢に至るまで週1回投与部位(背部4箇所)を変えて行い、腫瘍の直径が10mmに達した時、あるいは68週齢になった時に屠殺した。その結果、dl- α -Tocopheryl Acetate+0.1 mL ダイズ油投与群では雄の20%、雌の40%に腫瘍が認められた。dl- α -Tocopheryl Acetate+0.1 mL ヤシ油群及びdl- α -Tocopheryl Acetate 群では、雄の20%に腫瘍が認められた。他の雌の群には腫瘍は認められなかった。¹²⁾ (Nitta et al., 1991)

② 1群雌30匹の SPF BALB/cAnNTacBR(H-2d)マウスに 12.5, 25 及び 50 mg の dl- α -Tocopheryl Acetate/ 0.2 mL acetone を3回/週 経皮投与した。3週間経皮投与した後、紫外線照射を行った。塗布は紫外線照射後30分に行った。照射条件は6連のフィルターなし FS-40 Westinghouse fluorescent sunlamps を用い、6.44 J/m²/sec、波長は313 nm にピークをもつ(280-320 nm の範囲の75%相当)UVB 領域 270-390 nm を用いた。照射距離は動物の背部から20 cm、照射時間は30 min/day、5回/週 18週間照射及び被験物質を経皮投与した。対照群には溶媒を投与した。

その結果、UV照射単独群に対して、12.5 mg dl- α -Tocopheryl Acetate 投与群では光発癌性が高くなったが、用量相関性は認められなかった。投与群間で発癌率に差異は認められなかったが、Tocopheryl Acetate 投与により、光発癌性誘発の可能性ありと結論された。¹⁵⁾ (Gensler et al.,

1996)

4-2 ラット

① 1 群雌雄各 60 匹の Charles River CD ラットに 500, 1000 及び 2000 mg/kg/day dl- α -Tocopheryl Acetate を 104 週間混餌投与し、癌原性を検討した。Tocopheryl Acetate 投与群には有意な腫瘍発生は認められなかった。即ち、投与後 52 及び 104 週間では、新生物発生数に群間の差は認められなかった。両性とも用量と乳腺線維腺腫発生率とは逆相関したが、雄では 5%の危険率で群間に有意な差は認められなかった。下垂体腺腫発生には一定の傾向は認められなかった。用量と投与、非投与にかかわらず肝細胞癌及び胆管上皮細胞癌の発生が各群で散見された。⁶⁾ (Wheldon et al., 1983)

② F344 ラットを用いて、17 匹に 40 mg dl- α -Tocopheryl Acetate, 15 匹に dl- α -Tocopheryl Acetate+ダイズ油, 18 匹に dl- α -Tocopheryl Acetate+ヤシ油, 12 匹にダイズ油あるいはヤシ油を投与する群を設定し、9-11 週齢から 52 週間皮下投与した。腫瘍の直径が 20mm に達したとき、あるいは投与終了後 8 週に屠殺した。その結果、Tocopheryl Acetate, Tocopheryl Acetate+ダイズ油及び Tocopheryl Acetate+ヤシ油群における腫瘍発生率はそれぞれ、82.4%, 66.7%及び 22.2% であった。その腫瘍は移植可能であった。ダイズ油あるいはヤシ油のみを投与した群では、腫瘍は認められなかった。¹²⁾ (Nitta et al., 1991)

③ 15 匹の雄 Fischer ラットを用いて、40 mg Tocopheryl Acetate+0.2 mL ダイズ油を背部に週 1 回 10 から 12 ヶ月間皮下投与した。その結果、73%の動物に線維肉腫が認められた。その腫瘍は移植可能であった。原発及び移植後腫瘍のリン脂質成分は同様であり、そのうち、ホスファチジルコリン及びホスファチジリエタノールアミンはそれぞれ 54-56%, 25-26%であった。¹³⁾ (Ishinaga et al., 1991)

4-3 その他

データは示されていないが、Tocopheryl Acetate には癌原性がないと判断されている。¹⁴⁾ (Hoffmann-LaRoche, 1995)

5. 生殖発生毒性

5-1 マウス

① 1 群 20~22 匹の白色 CD-1 系妊娠マウスに、トウモロコシ油に溶かした 16, 74.3, 345 及び 1600mg/kg bw の dl- α -Tocopheryl Acetate を、妊娠 6 日から 15 日まで経口投与した。体重は 0, 6, 11, 15, 17 日に測定した。妊娠 17 日目にマウスを屠殺し、胎仔の検査を行った。最高用量の 1600mg/kg 群においても着床、母動物及び胎仔の生存率に明らかな影響はみられなかった。胎仔の骨格や内臓の異常は偽処置群の自然発生的な発症数の範囲内であり、特に差はなかった。¹⁶⁾ (FDRL, 1973)

② 1 群 6~7 匹の ICR 系妊娠マウスに、0.4mL の dl- α -Tocopheryl Acetate(591IU)を妊娠 7~11 日または 10 日目にそれぞれ投与した。無処置群には 13 の、生理食塩水群には 8 匹の妊娠マウスを用い、後者については投与群と同様に処置した。吸収胚は、投与群では夫々 3.3 と 4.3% であり、無処置と生理食塩液群では 5.1 と 3.4%であった。Tocopheryl Acetate の複数の投与量群

では1例の仔に眼瞼開存及び小顎症が認められた。¹⁷⁾ (Hook et al, 1974)

③ Tocopheryl Acetate は催奇形性を有しないと記載されている。¹⁴⁾ (Hoffmamnn-LaRoche, 1995)

5-2 ラット

① 1群14及び12匹のWalterReed-Crworth Farms系妊娠ラットに、それぞれ5及び10mgのdl- α -Tocopheryl Acetateを交尾成立後、20日間経口投与し、妊娠22日目に屠殺した。対照群、5mg投与群及び10mg投与群で、1個以上の胚吸収の見られる母動物の%は夫々40.8%、71.4%及び41.7%であり、全体の胚吸収率は夫々10.6%、14%及び4.1%であった。即ち、10mg投与では胚吸収に対して良好な影響が見られたが、5mgの投与では見られなかった。¹⁸⁾ (Telford et al., 1962)

② 1群21, 23, 21及び22匹のWistar系白色妊娠ラットに、それぞれ16, 74.3, 345または1600mg/kg bwのdl- α -Tocopheryl Acetateをトウモロコシ油に溶かし、妊娠6日から15日に胃内に経口投与した。母動物の体重測定は0, 6, 11, 15, 20日に行い、妊娠20日目に屠殺して胎仔を検査した。最高用量の1600mg/kg群においても着床、母動物及び胎仔の生存率に明らかな影響はみられなかった。胎仔の骨格や内臓の異常は偽処置群の自然発生的な発症数の範囲内であり、特に差はなかった。¹⁶⁾ (FDRL, 1973)

③ SD系妊娠ラットを用いて、dl- α -Tocopheryl Acetateの催奇形性について混餌投与により6種類の実験を行った。実験I:22.5, 45, 90, 450及び900mg/kg/dayを妊娠期間中に投与。実験II、実験III:0, 450, 900及び2252mg/kg/dayを妊娠期間及び哺育期間に投与。実験IV:0及び2252mg/kg/dayを妊娠期間に投与。実験V:実験Iで得られた仔同士を交配して得られた新生仔。実験VI:実験IIIで得られた仔同士を交配して得られた新生仔。なお、実験IIIとIVでは実験終了時に母体及び胎仔又は新生仔の血漿及び肝中のビタミンE及び脂質量を測定した。

これらの実験結果の概略を下表に示した。¹⁹⁾ (Martin and Hurley, 1977)

5-3 ウサギ

1群12,13,10および14匹の妊娠したbeltedウサギに、夫々16, 74.3, 345または1600mg/kg bwのdl- α -Tocopheryl Acetateをトウモロコシ油に溶かし、妊娠6から18日に胃内投与した。陰性対照及び陽性対照には各12匹の妊娠動物を使用した。母動物の体重を妊娠0, 6, 12, 18, 29日に測定し、妊娠29日目に屠殺して胎仔を検査した。最高用量の1600mg/kg群においても着床、母動物及び胎仔の生存率に明らかな影響はみられなかった。胎仔の骨格や内臓の異常は偽処置群の自然発生的な発症数の範囲内であり、特に差はなかった。¹⁶⁾ (FDRL, 1973)

5-4 ハムスター

上記と同様の試験計画で、同じdl- α -Tocopheryl Acetateの投与量で1群夫々23, 20, 23及び24匹の妊娠ゴールデンハムスターを使用して実験を行った。投与期間は妊娠6日から10日であり、胃内投与した。母動物の体重を妊娠0, 8, 10, 14日に測定し、妊娠14日目に屠殺して胎仔を検査した。最高用量の1600mg/kg群においても着床、母動物及び胎仔の生存率に明らかな影響はみられなかった。胎仔の骨格や内臓の異常は偽処置群の自然発生的な発症数の範囲内であり、特に差はなかった。¹⁶⁾ (FDRL, 1973)

6. 局所刺激性

6-1 皮膚への刺激性

- ①ウサギを用いた皮膚刺激性試験の詳細は提示されていないが、Tocopheryl Acetate は刺激性がないと判断されている。³⁾ (BASF,1993)
- ②Tocopheryl Acetate は動物種によっては僅かに皮膚刺激性を示す。¹⁴⁾ (Hoffmann-LaRoche, 1995)
- ③ ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験の結果、詳細は提示されていないが、Tocopheryl Acetate は刺激性がないと判断されている。²⁰⁾ (Hoffmann-LaRoche, 1996)
- ④ OECD ガイドラインに従った試験の結果、Tocopheryl Acetate はウサギ皮膚刺激性がないと判断されている。⁴⁾ (BASF, 1996)
- ⑤ 6匹のNew Zealand 白色ウサギを用いてTocopheryl Acetate の皮膚刺激性を検討した。0.5 mL のTocopheryl Acetate を希釈しないで健常及び擦過した皮膚に4時間閉塞塗布した。パッチ除去後、エタノールで洗浄した。投与部位の4, 24 及び48 時間後の皮膚反応をスコア化した。Tocopheryl Acetate の一次刺激性指数は0.2 であり、一次刺激性はないと判断された。^{2),2),1)} (Roche, 1999)

② 眼への刺激性

- ① ウサギを用いた眼刺激性試験では、Tocopheryl Acetate は眼刺激性を示さなかった。^{3),14),20)} (BASF 1993, Hoffmann-LaRoche, 1995, 1996)
- ② OECD 試験法においては、ウサギの眼に対しては、Tocopheryl Acetate は刺激性を示さなかった。⁴⁾ (BASF, 1996)

7. その他の毒性

感受性

モルモットを用いた maximization test では Tocopheryl Acetate は感受性を示さなかった^{3),14),20)}。(BASF 1993, Hoffmann-LaRoche, 1995, 1996)

8. ヒトにおける知見

8-1 皮膚刺激性及び感受性

- ① 皮膚タイプ I からⅢの被験者 11 名に対して、Tocopheryl Acetate の光毒性を検討した。約 0.2 mL の被験物質を背部下方の 2 箇所(2箇所)に 24 時間閉塞貼付した。パッチ除去後、この 2 箇所に UVA を 5-8 分間(10.5-16.8J), 1MED まで照射した(各人の MED は事前に測定した)。試験部位と対照部位は照射後 15 分、24 時間及び 48 時間にスコアをつけた。その結果、Tocopheryl Acetate には光毒性はないと結論された。²⁴⁾ (Consumer Product Testing Co., 1992)
- ② 110 名の被験者(男性 18 名, 女性 92 名)に対して、0.1% Tocopheryl Acetate を用いた RIPT(Repeat-insult patch test)を実施した。0.2 g の被験物質を 24 時間、週に 3 回、合計 9 回、背部肩胛骨下に閉塞貼付した。最後の貼付後 10-14 日に未貼付部位に 24 時間の追加貼付を行った。貼付部位の反応を貼付 24 及び 48 時間後に観察した。その結果、感受誘導及び惹起後に皮膚反応は認められなかった。0.1% Tocopheryl Acetate は刺激性及び感受性はないと結論された。

²⁵⁾ (AMA Laboratories, Inc., 1996)

③ 8名の被験者に対して、100%の dl- α -Tocopheryl Acetate 及び 1%, 5%, 20%, 並びに 50% Tocopheryl Acetate/ワセリンを用いた皮膚刺激性試験を実施した。対照にはワセリンを用いた。0.5 mL の被験物質を 24 時間肩胛骨間の背部に閉塞貼付し、21 日間反復貼付した。貼付除去後 10 分に皮膚反応のスコアをつけ、次のパッチをつけた。その結果、0-4 の間で、平均の刺激指数は 100% dl- α -Tocopheryl Acetate 及び 1%, 5%, 20%, 並びに 50% Tocopheryl Acetate/ワセリンでそれぞれ、0, 0.875, 0.312, 1.0, 0.312 であった。対照のワセリンでは 0.125 のスコアであった。²⁶⁾ (Roche, 1999c)

④ 過去に vitamin E を塗布したことのない被験者 209 名に対して、Draize 法に従い 100% dl- α -Tocopheryl Acetate を用いた刺激性及び感作性試験を実施した。被験物質を週に 3 回、合計 10 回閉塞貼付した。2 週間の休薬の後、3 日間貼付を行った。203 名の刺激指数の合計は 15.5 で、平均刺激指数は 0.076 であった。感作性の結果は、全例陰性であった。Tocopheryl Acetate には刺激性及び遅延型過敏反応性はないと判断された。²⁶⁾ (Roche, 1999c)

8-2 その他

① 8名の男性被験者に対して、800IU/day d- α -Tocopheryl Acetate を用いた二重盲検試験を実施した。血液と 24 時間尿サンプルを投与前及び休薬 7 日に採取した。Tocopheryl Acetate を投与した 2 名の被験者は投与 3 週間後、極度の倦怠感と弱体を訴えた。両名とも 7 及び 14 日には、血清クレアチンキナーゼ活性が上昇し、クレアチン尿を呈した。投与終了後 7 日には、血清クレアチンキナーゼ及び尿クレアチンは正常値を示した。他の異常は認められなかった。²²⁾ (Briggs, 1974)

② 19 名(男性 7 名, 女性 12 名)に対して、800 mg の dl- α -Tocopheryl Acetate 及び 19 名(男性 9 名, 女性 10 名)には対してはプラセボとして 30 日間の試験を実施した。その結果、Tocopheryl Acetate は体重増加及び健康状態に影響は及ぼさなかった。血漿中 α -Tocopherol 濃度は投与群でほぼ 3 倍増加した。一方、プラセボ群では変化が認められなかった。投与群では、血漿中脂質過酸化物が有意に減少し、亜鉛濃度が有意に増加した。血液学的影響あるいは肝臓及び腎臓機能への影響は認められなかった。²³⁾ (Meydani et al., 1990)

引用文献

- 1) Hoffmann-LaRoche. Informationfile for cosmetic ingredient: DL- α -tocopheryl acetate. Product safety assessment. Report dated Dec. 21. Unpublished data submitted by CTFA. 1995.
- 2) Roche. Material safety data sheet on Vitamin E Acetate(cosmetic grade). Approved 10/14. Unpublished data submitted by CTFA. 1994.
- 3) BASF. Toxicological data summary for tocopheryl acetate. Unpublished data submitted by CTFA. 1993.
- 4) BASF. Safety data sheet for tocopherol acetate. Unpublished data submitted by CTFA.1996.

- 5) Jenkins MY, Mitchell GV. Influence of excess vitamin E on vitamin A toxicity in rats. *J Nutr* 1975; 64: 960-5.
- 6) Wheldon GH, Bhatt A, Keller P, Hummler H. dl- α -Tocopheryl Acetate (vitamin E): A long term toxicity and carcinogenicity study in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 1983; 53: 287-96
- 7) Chow CK, Hong CB, Reese ME, Gairola C. Effect of dietary vitamin E on nitrite-treated rats. *Toxicol Lett* 1984; 23: 109-17.
- 8) Abdo KM, Rao G, Montgomery CA, Dinowitz M, Kanagalingam K. Thirteen-week toxicity study of d- α -Tocopheryl Acetate (vitamin E) in Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol* 1986; 24 (10/11): 1043-50.
- 9) Rivera A, Abdo JrKM, Bucher JR et al. Toxicity studies of intravenous vitamin E in newborn rabbits. *Dev Pharmacol Ther* 1990; 14: 231-7.
- 10) Hale TW, Rais-Bahrami K, Montgomery DL, Harkey C, Habersang RW. Vitamin E toxicity in neonatal piglets. *Clin Toxicol* 1995; 33: 123-30.
- 11) Gille JJP, Pasman P, Van Berkel CGM, Joenje H. Effect of antioxidants on hyperoxia-induced chromosomal breakage in Chinese hamster ovary cells: Protection by carnosine. *Mutagenesis* 1991; 6: 313-38.
- 12) Nitta Y, Kamiya K, Tanimoto M, et al. Induction of transplantable tumors by repeated subcutaneous injections of natural and synthetic vitamin E in mice and rat. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82:511-17
- 13) Ishinaga M, Tanimoto M, Sugiyama S, Kumamoto R, Yokoro K.. Molecular species of phospholipids in rats in primary and transplanted fibrosarcomas induced by soybean oil containing tocopherol acetate. *Biochem Cell Biol* 1991; 69: 655-60.
- 14) Hoffmann-LaRoche. Information file for cosmetic ingredient: DL- α -Tocopheryl Acetate. Product safety assessment. Report dated Dec. 21. Unpublished data submitted by CTFA. 1995.
- 15) Gensler HL, Aickin M, Peng YM, Xu M. Importance of the form of topical vitamin E for prevention of photocarcinogenesis. *Nurt Cancer* 1996; 26: 183-91.
- 16) Food and Drug Research Labs, Inc. (FDRL), Teratologic evaluation of FDA 71-58 (dl-alpha-Tocopherolacetate). Report dated June 1. NTIS Report No. PB223809; 1973.
- 17) Hook EB, Healy KM, Niles AM, Skalko RG. Letter: Vitamin E: Teratogen or anti-teratogen? *Lancet* 1974; 1: 809.
- 18) Telford, IR, Woodruff CS, Linford RH. Fetal resorption in the rat as influenced by certain antioxidants. *Am J Anat* 1962; 110:29-36.
- 19) Martin MM, Hurley LS. Effect of large amounts of vitamin E during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1977 30; 1629-37.
- 20) Hoffmann-LaRoche. Chemistry, concentration of use, and skin penetration, dermal irritation, sensitization, and ocular irritation summary data on Tocopheryl Acetate. Dated Jan. 31.

Unpublished data submitted by CTFA. 1996.

21) Rosch. Technical data sheet. Rabbit dermal irritation testing of Rosche Vitamin E Acetate N. F. (dl- α -Tocopheryl Acetate). Unpublished data submitted by CTFA. 1999.

22) Briggs M. Vitamin E supplements and fatigue. N Eng J Med 1974; 290: 579-80.

23) Meydani SN, Barklund MP, Liu S et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in health elderly subjects. Am J Clin Nutr 1990; 52: 557-63.

24) Consumer Product Testing Co. Final report on the phototoxicity of vitamin E Acetate CG, Lot #181032. Experiment ref. no. TS-214-92. Report dated Dec. 21. Unpublished data submitted by CTFA. (6 pages) 1992.

25) AMA Laboratories, Inc. 100subject repeat insult patch test skin irritation/ sensitization evaluation. Unpublished data submitted by CTFA. (10 pages) 1996.

26) Roche. 1999c. VitaminE Acetate: Irritation and sensitization study. Unpublished data submitted by CTFA. (8 pages) 1999.

REC JAPAN SAFETY DATA