

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。<sup>10)</sup> (Hale et al., 1995)

### 3 遺伝毒性

3.1 0.1 または 0.5mM アスコルビン酸と結合した 0.1mM の dl- $\alpha$ -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。<sup>11)</sup> (Gille et al.1991)

### 4.癌原性

#### 4.1 マウス

4.1.1 1 群雌雄各 10 匹の NFS/N マウスに 20 mg の dl- $\alpha$ -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- $\alpha$ -Tocopheryl Acetate + 0.1 mL ヤシ油、dl- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -Tocopheryl Acetate + 0.1 mL ヤシ油群及び dl- $\alpha$ -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。<sup>12)</sup> (Nitta et al., 1991)

4.1.2 1 群雌 30 匹の SPF BALB/cAnNTacfBR(H-2<sup>d</sup>) マウスに 12.5、25 及び 50 mg の dl- $\alpha$ -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/m<sup>2</sup>/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- $\alpha$ -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。<sup>15)</sup>(Gensler et al., 1996)

#### 4.2 ラット

4.2.1 1群雌雄各60匹のCharles River CDラットに500, 1000及び2000 mg/kg/day dl- $\alpha$ -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。<sup>6)</sup>(Wheldon et al., 1983)

4.2.2 F344ラットを用いて, 17匹に40 mg dl- $\alpha$ -Tocopheryl Acetate, 15匹にdl- $\alpha$ -Tocopheryl Acetate+ダイズ油, 18匹にdl- $\alpha$ -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。<sup>12)</sup>(Nitta et al., 1991)

4.2.3 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ヵ月間皮下投与した。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。<sup>13)</sup>(Ishinaga et al., 1991)

#### 4.3 その他

4.3.1 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。<sup>14)</sup>(Hoffmann-LaRoche, 1995)

### 5.生殖発生毒性

#### 5.1. マウス

5.1.1 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- $\alpha$ -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。<sup>16)</sup> (FDRL, 1973)

5.1.2 1 群 6~7 匹のICR系妊娠マウスに、0.4mL のdl- $\alpha$ -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。<sup>17)</sup> (Hook et al, 1974)

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

## 5.2 ラット

5.2.1 1 群 14 及び 12 匹のWalterReed-Crworth Farms系妊娠ラットに、それぞれ0.1 及び0.2g のdl- $\alpha$ -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、0.1g 投与群及び 0.2g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。20 日間の0.2g投与では胚吸収に対して良好な影響が見られたが、0.1gの投与では見られなかった。<sup>18)</sup> (Telford et al., 1962)

5.2.2 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- $\alpha$ -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。<sup>16)</sup> (FDRL, 1973)

5.2.3 SD 系妊娠ラットを用いて、dl- $\alpha$ -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 :0, 450, 900 及び 2252mg/kg/dayを妊娠期間及び哺育期間に投与。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。これらの実験結果の概略を下表に示した。<sup>19)</sup> (Martin and Hurley, 1977)

## ビタミン E の生殖発生毒性

項目	実験	Dose(mg/kg/day)	所見
母動物の体重	I	450、900	哺育期間、統計学的に有意に増加
新生仔の体重	II	450	哺育期間の生後 35 日に増加
新生仔の生存率	I	90	統計学的に有意に減少
	V	900	統計学的に有意に減少
母動物の肝臓重量 (絶対重量)	I	90、900	統計学的に有意に増加
	II、III	900	統計学的に有意に増加
	IV	2252	妊娠終了時、統計学的に有意に減少
相対重量	I	45、90、450、900	統計学的に有意に増加
	IV	2252	妊娠終了時、統計学的に有意に減少
血漿脂質			
母動物	III	2252	哺育終了時、統計学的に有意に増加
	IV	2252	妊娠終了時、統計学的に有意に増加
血漿ビタミン E			
母動物	IV	2252	妊娠終了時、統計学的に有意に増加
新生仔	III	2252	生後 21 日、統計学的に有意に増加
肝ビタミン E			
母動物	III	2252	哺育終了時、統計学的に有意に増加
	IV		妊娠終了時、統計学的に有意に増加
新生仔	III		生後 21 日、統計学的に有意に増加
新生仔の異常	I	900	3 腹の仔は後肢の短指の異常
	III	2252	3 例の新生仔は感染で閉眼、 1 腹仔は、眼瞼半開存で、眼の乾燥
	V	2252	8 例の新生仔は感染で右眼が閉眼ま たは、眼瞼半開存
	IV	2252	3 腹仔は生後 14 日で閉眼、離乳時は 開眼

項目	実験	Dose(mg/kg/day)	所見
一般状態観察			Tocopheryl Acetate を投与した母動物の肝臓は、対照群よりも一般に暗赤色で、白点がみられた。 1週目までまたは、毛生までの哺育期間、全ての実験群の新生仔に、「scaly skin」がみられた。 いくつかの実験群で、分娩遅延がみられた。

### 5.3 ウサギ

5.3.1 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 *d*- $\alpha$ -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。<sup>16)</sup> (FDRL, 1973)

### 5.4 ハムスター

5.4.1 上記と同様の試験計画で、同じ *d*- $\alpha$ -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。<sup>16)</sup> (FDRL, 1973)

## 6 局所刺激性

### 6.1 皮膚への刺激性

6.1.1 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。<sup>3)</sup> (BASF, 1993)

6.1.2 Tocopheryl Acetateは動物種によっては僅かに皮膚刺激性を示す。<sup>14)</sup> (Hoffmann-LaRoche, 1995)

6.1.3 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。<sup>20)</sup> (Hoffmann-LaRoche, 1996)

- 6.1.4 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。<sup>4)</sup>(BASF, 1996)
- 6.1.5 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。<sup>22)</sup>(Roche, 1999)
- 6.2 眼への刺激性
- 6.1.6 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。<sup>3),14),20)</sup>(BASF 1993, Hoffmann-LaRoche, 1995, 1996)
- 6.1.7 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。<sup>4)</sup>(BASF, 1996)

## 7.その他の毒性

### 7.1 感作性

- 7.1.1 モルモットを用いたmaximization test ではTocopheryl Acetateは感作性を示さなかった。<sup>3),14),20)</sup>(BASF 1993, Hoffmann-LaRoche, 1995, 1996)

## 8.ヒトにおける知見

### 8.1 皮膚刺激性及び感作性

- 8.1.1 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(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。<sup>24)</sup>(Consumer Product Testing Co., 1992)
- 8.1.2 110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。0.2g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, 感作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は刺激性及び感作性はないと結論された。<sup>25)</sup>(AMA Laboratories, Inc., 1996)
- 8.1.3 8名の被験者に対して, 100%のdl- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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。<sup>26)</sup>(Roche, 1999c)

8.1.4 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- $\alpha$ -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。<sup>26)</sup>(Roche, 1999c)

## 8.2 その他

8.2.1 8名の男性被験者に対して、800IU/day d- $\alpha$ -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。<sup>22)</sup>(Briggs, 1974)

8.2.2 19名(男性7名, 女性12名)に対して、800 mg のdl- $\alpha$ -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 $\alpha$ -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。<sup>23)</sup>(Meydani et al., 1990)

## 引用文献

- 1) Hoffmann-LaRoche. Informationfile for cosmetic ingredient: DL- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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.

## 改訂履歴

版No.	作成日	内 容
01	2006年03月09日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluation : tocopherol acetate, Medline/PubMed : tocopherol acetate, Toxnet-Toxicology&Environmental Health-Toxnet : tocopherol acetate)

和名: サフラワー油

英名: Safflower Oil

No. : 406

コード: 500186

CAS 登録番号: 8001-23-8

別名: 紅花油、Liposyn、Carthamus tinctorius

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基(1999)・粧配規(1997)

外原基(1991)(サフラワー油脂肪酸グリセリル)

USP/NF( 28/23) EP(4)(Safflower oil, refined) FDA

最大使用量:

経口投与 920mg

以下、1-2については該当文献なし。

1 単回投与毒性

2 反復投与毒性

3 遺伝毒性

3.1 サルモネラ菌(TA-97、TA-98、TA-100、TA1535)を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。<sup>1)</sup>(NTP Working group, 1994)

4 癌原性

4.1 ラットを用いた2年間の癌原性試験において、2.5、5、10m/4kgの紅花油投与群で睪外分泌腺の過形成と胸腺の発生率が優位に増加した<sup>1)</sup>(NTP Working group, 1994)

5 生殖毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

6.1 皮膚への刺激性

6.1.1 純粋な紅花油はウサギに対し、ニキビを軽度から中程度発生させた。しかし、最大5%紅花油を含む製品ではウサギに対しなら影響も与えなかった。動物試験においては、目および皮膚に対して軽い皮膚刺激あるいは接触性皮膚感作を生じさせた。<sup>2)</sup>(J Am Coll Toxicol, 1985)

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトに関する知見

8.1 最大5%紅油含有製品は、人の皮膚のかぶれ、およびかゆみ・光感受性などには陰性であった。このことから、紅花油が5%含有されている製品は、現在の段階で、化粧品の成分として安全であるといえる。<sup>2)</sup>(J Am Coll Toxicol,1985)

8.2 10%、及び20%紅花油乳液の臨床効果、及び毒性を、5人の幼児及び子供を用いて2週間を超える期間比較検討した。それぞれの被験者は第1週に10%を、2週目に20%の乳液を投与された。10%乳液を投与された被験者では有意な体重増加が認められたが、栄養状態等において有意な変化は認められなかった。また、いずれの被験者にも重大な副作用は認められなかった。<sup>3)</sup> (Coran et.al., 1981)

引用文献

- 1) NTP working group. Comparative toxicology studies of corn oil, safflower oil, and tricapyrylin in male F344/N rats as vehicles for gavage.Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.1994; 426: 1-314.
- 2) Final report on the safety assessment of safflower oil. J Am Coll Toxicol. 1985; 4(5): 171-97
- 3) Coran AG, Drongowski R, Sarahan TM, Wesley JR. Comparison of a new 10% and 20% safflower oil fat emulsion in pediatric parenteral nutrition.JPEN J. Parenter. Enterl Nut.1981;;5 ISS May-Jun 236-39

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月28日	新規作成(検索式;Toxinet→safflower oil)

和名: サフラワー油脂肪酸

英名: Safflower Oil Fatty Acid

No. : 407

コード: 509056

CAS 登録番号: 8001-23-8

別名: 紅花油、Liposyn、Carthamus tinctorius

収載公定書:

JP  薬添規(2003)  局外規  食添  粧原基・粧配規(1997)

外原基(1991)  USP/NF  EP  FDA

最大使用量:

経口投与 198mg

サフラワー油脂肪酸としての該当文献はない。以下についてはサフラワー油を参照。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトに関する知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年01月18日	新規作成

和名:酸化カルシウム

英名: Calcium Oxide

No.: 417

コード: 002169

CAS 登録番号: 1305-78-8

別名: 生石灰, Lime

収載公定書:

JP(14) 薬添規 局外規 食添 粧原基(1999)・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

静脈内注射 1.08mg

GRAS(184.1210)

JECFA の評価:

添加剤由来のカチオンを栄養的又は食事性に摂取する場合、GMP下に製造されたものについては、1 日許容摂取量(ADI)としての制限はない。<sup>1)</sup> (FAO Nutrition Meetings Series No.40abc, 1967)

該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) FAO Nutrition Meetings Report Series No. 40A,B,C WHO/Food Add./67.29, Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization, 1967

改訂履歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 02 月 14 日	新規作成(検索式;JECFA—Monographs & Evaluation : calcium oxide, Medline/PubMed : calcium oxide AND 0Toxicity, Toxnet—Toxicology & Environmental Health-Toxnet : calcium oxide, calcium oxide acute, calcium oxide chronic)

和名:ジオクチルソジウムスルホサクシネート

英名:Dioctyl Sodium Sulfosuccinate

No.: 430

コード: 120006

CAS 登録番号: 577-11-7

別名: Docusate Sodium, ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム

収載公定書:

JP  薬添規  局外規(2002)  食添  粧原基・粧配規  外原規

USP/NF(28/23)  EP(5) (Docusate Sodium)  FDA

最大使用量:

経口投与 36mg, 一般外用剤 10mg/g, 直腸腔尿道適用 5mg

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

マウス 経口	4.8 g/kg	Hooper et al., 1949 <sup>1)</sup>
マウス 経口	2.64 g/kg	Case et al., 1977 <sup>2)</sup>
マウス 経口	1.50 g/kg	Schultz, 1941 <sup>3)</sup>
ラット 経口	3.98 g/kg	Lundholm & Svedmyr, 1959 <sup>4)</sup>
ラット 経口	1.80 g/kg	Olsen et al., 1962 <sup>5)</sup>
ラット 経口	4.3 g/kg	Hazleton Laboratories, 1954 <sup>6)</sup>
ラット 経口	3.08 g/kg	American Cyanamid, 1966 <sup>7)</sup>
ラット 経口	7.5 ml/kg*	Huntingdon Research, 1977a <sup>8)</sup>
ラット 経口	5.7 g/kg*	Huntingdon Research, 1977a <sup>8)</sup>
ラット 経口	4.2 ml/kg**	Huntingdon Research, 1977b <sup>9)</sup>

\* : テスト化合物は, DSS 80%, propylene glycol solvent 20%, sodium sulfate.1%以下の  
Aerosol/OT-80 PG

\*\* : テスト化合物は, DSS 100%のAerosol/OT-80

## 2 反復投与毒

### 2.1 ラット

2.1.1 DSS(ジオクチルソジウムスルホサクシネート)を 25 %混餌した飼料を 9 週間与えた結果, 成長率が減少した。これは, 味があわないため摂餌量が減少したことによると考えられた。剖検では歯肉には病変はみられなかった。<sup>10)</sup>(Guerrant, 1937)

2.1.2 雌雄各 5 匹に 0, 0.19, 0.37, 0.55, 0.75 及び 0.87g/kg のDSSを混餌し 24 週間投与した。死亡例はみられず, 初期に対照群と比較し体重の増加がみられた。血液学的検査で

は著変はなかった。肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、胃、腸管、膀胱、性腺、心臓、肺、脳および脊髄で変化はみられなかった。<sup>11)</sup> (Benaglia *et al.*, 1943)

2.1.3 1群5匹の幼若ラットに0, 2, 4及び8%のDSSを混餌し16週間混餌投与した。その結果、死亡の無かった2%で明らかな成長の遅延がみられ、4%は1匹のみ生存し、8%は1週間以内に重度の胃腸障害で全例死亡した。<sup>12)</sup> (Fitzhugh & Nelson, 1948)

2.1.4 雌雄12匹の離乳後のラットに餌に0, 0.25, 0.5, 1.0%のDSSを混餌し2年間投与した。体重増加は1%群の初めの3カ月に軽度抑制され、1年目でより著しくなった。肺、心臓、肝臓、脾臓、膵臓、胃、腸、腎臓、副腎、精巣、甲状腺、副甲状腺、リンパ節、骨、筋肉、骨髄の肉眼及び病理組織学的検査で、病理学的変化はなかった。<sup>12)</sup> (Fitzhugh & Nelson, 1948)

2.1.5 ラットに28日間DSSを投与したいくつかの短期試験では、1%までの投与量では、影響はなかった。<sup>6)</sup> (Hazleton Laboratories, 1954)

2.1.6 1群12匹の雌雄幼若に混餌で0, 0.5, 1.0及び1.5%のDSSを26週間投与した。その結果、雌で3週間までに1.0と1.5%で体重が軽度に減少した以外は、対照群との差はなかった。血液、尿、摂餌量、器官重量(脾臓、肝臓、副腎、腎臓、性腺)、病理組織学的検査(心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、甲状腺、膵臓、リンパ節、腸、筋肉、骨、骨髄、性腺、胸腺)で影響はみられなかった。対照群2例及び1.5%群の4例は死亡し、そのうち1.5%群の2例は出血性胃炎であった。<sup>13)</sup> (Tayloy, 1966)

## 2.2 モルモット

2.2.1 1群3匹のモルモットに0.1, 0.5, 1.0 g/LのDSS溶液(を15カ月間飲料水と入れ替えて与えた。1年間経口投与した結果、投与に関係した毒性兆候は全ての期間を通してみられなかった。胃腸管の肉眼的、光顕的検査でも毒性変化はみられず、肝臓の慢性毒性指標の血清酵素の変化もなかった。<sup>11)</sup> (Benaglia *et al.*, 1943)

## 2.3 ウサギ

2.3.1 7匹のウサギに1日0.124 g/kg BWのDSSを24週間胃内投与した。高用量は、胃腸炎のため忍容性がなかった。肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、腸、膀胱、性腺、心臓、肺、中枢神経系の肉眼的、組織学的検査で病理学的異常はみられなかった。<sup>11)</sup> (Benaglia *et al.*, 1943)

## 2.4 イヌ

2.4.1 雌雄各4匹のビーグルに30 mg/kgのDSSを1年間経口投与した結果、投与に関係した毒性兆候は全ての期間を通してみられなかった。胃腸管の肉眼的、光顕的検査でも毒性変化はみられず、肝臓の慢性毒性指標の血清酵素の変化もなかった。<sup>11)</sup> (Benaglia *et al.*, 1943)

## 2.5 サル

2.5.1 3匹のサルに1日0.125 g/kg BWのDSSを24週間胃内投与した。高用量は、胃腸炎のため忍容性がなかった。肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、腸、膀胱、性腺、心臓、肺、中枢神経

系の肉眼的、組織学的検査で病理学的異常はみられなかった。<sup>11)</sup> (Benaglia et al., 1943)

### 3 遺伝毒性

該当文献なし。

### 4 癌原性

4.1.1 Charles River Fischer 344 に 1.0% に混餌して経口投与した時、DSS は、1,2,-dim ethyl hydrazine (DMH) 20 mg/kg/wk を 20 週間皮下投与したラットにプロモーション活性は示さなかった。DSS を 5 及び 6 ヶ月投与したラットを剖検したところ、DMH 10 mg/kg/wk の投与量では、有意に 1 匹あたりの胃腸の腫瘍数が減少した。<sup>14)</sup> (Karlin, 1980)

### 5 生殖発生毒性

#### 5.1 ラット

5.1.1 SD系ラットに、DSSを飼料に 1.0 または 2.0%混ぜて妊娠 6 日から 15 日に投与した。1%では影響はみられなかった。2%では母動物中での成長遅延、有意な胎仔吸収の増加、有意な胎仔の外表異常率の高値がみられた。DSS曝露された母動物から生まれた外表異常仔は、程度と重症度が種々の脳ヘルニアが主で、この奇形はしばしば二分脊椎と小眼球症に関連している。<sup>16)</sup> (Hoechst Roussel Pharmaceuticals, 1976)

5.1.2 DSS を 2% 混餌して、妊娠 6 日から 16 日に投与した妊娠ラットの研究では、対照群と比較して、母動物の摂餌量と体重は、胎仔体重減少と頭腎長の短縮と同様に、減少した。さらに、DSSは胎仔胸骨分節の骨化の遅延を起こす。しかし、2%の量では、脳ヘルニアの報告はない。<sup>16)</sup> (Hoechst Roussel Pharmacueticals, 1979)

5.1.3 1 群、雌雄各 40 匹のラットに 0, 0.5, 1.0% の DSS を混餌して 3 世代試験を実施した。F<sub>0</sub> と F<sub>2</sub> の妊娠率は同程度に高値だった。生存率も高かったが、F<sub>3b</sub> の仔の生存率は軽度に低値だった。F<sub>1a</sub> 及び F<sub>3b</sub> の交配後の哺育率は低値だった。また、母動物の DSS 濃度が高くなると、これらの群の仔の平均体重は減少した。他の 3 回の交配では (F<sub>1b</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3a</sub> 仔)、試験飼料群の母動物の仔の生存率、哺育率及び平均体重は、F<sub>1b</sub> の仔の対照群それらより減少したが、F<sub>2</sub>, F<sub>3a</sub> 仔の対照群とは同程度だった。生存率と F<sub>3b</sub> 仔の平均体重の低下は、母動物の乳汁に分泌された DSS の味による栄養の障害のためであると考えられた。仔の剖検と骨格検査は明らかな変化はみられなかった。仔の剖検および骨格検査では、第 5 と第 6 胸骨分節間の胸骨の過剰椎骨以外、明らかな変化はみられなかった。これは、親動物の DSS 曝露によるものではない副胸骨分節と考えられた。<sup>15)</sup> (American Cyanamid Co., 1970)

5.1.4 雌雄各 30 匹のチャールスリバー CD (SD 系) 幼若ラットを用い、0, 0.1, 0.5 または 1.0% の DSS を混餌して 3 世代試験を実施した。それぞれの世代は同様に DSS に反復曝露され、F<sub>3</sub> の離乳で試験を終了とした。全ての成熟動物及び離乳した F<sub>3</sub> (雌雄 1 匹/腹) は剖検し



て、肉眼的病変や奇形を検査した。この研究の3世代の雌雄とも親動物期間は、生殖に異常はみられなかった。1%では対照群と比較し、体重の減少が3世代の全期間の中で交配前の雄及びF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>の雌で認められた。妊娠期間のF<sub>1</sub>とF<sub>2</sub>の雄と0.5%群の雌の体重は対照群よりわずかに低値だった。哺育期間の生後0日の体重は、処置群で対照群と比較し低値だったが、有意差は3世代目の高用量の1%群のみであった。0.5及び1%群の低体重仔は、3世代全ての世代で、21日齢の体重が有意に低かった。仔の生存率(91-100%)は、全ての世代で処置群と対照群が比較された。その結果、0.5及び1.0%のDSSは、全ての世代の雄親動物とF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>の雌で体重低値を引きおこし、3世代とも、離乳した仔の体重は対照群より低値だった。しかし、全ての世代の雌雄ともに、処置された動物の生殖機能には影響はなく、投与と関係した組織学的病変または死亡前の機能への影響はみられなかった。<sup>17)</sup>(MacKenzie et al., 1990)

以下、6-7については該当文献なし。

#### 6 局所刺激性

#### 7 その他の毒性

#### 8 ヒトにおける知見

- 8.1 DSSは1943年から乳児、小児及び成人の便軟化の用途に大変多く使われてきた。<sup>13)</sup>  
(Wilson & Dickinson, 1955)
- 8.2 使用量は乳児及び小児には10-20 mg/day、成人には10-60 mg/dayで、まれに100 mg/dayを用いられる。300 mg/dayまでは副作用が認められていない。<sup>18)</sup>(Anon, 1956)、推奨用量は50 mg/dayである。<sup>19)</sup>(Fairing & Short, 1956)
- 8.3 T-チューブ胆管ドレナージをした患者に100 mgないし200 mgのDSSを経口投与した場合、ガスクロマトグラフィーで測定した胆汁中のDSS濃度は $2-4 \times 10^{-5}$ Mであった。<sup>20)</sup>  
(Dujovne & Shoemans, 1972)
- 8.4 200 mg/kgのDSSをヒトに経口投与した2つの事例がある。投与後2時間に血中濃度は最大となり、その血漿中のDSS濃度は、イヌにDSSを4 mg/kg経口投与した投与後1時間の血漿中濃度と同等であった。<sup>21)</sup>(Kelly et al., 1973)
- 8.5 6937名の女性を用いた臨床試験で、473名には全妊娠期間の最初の1/3の期間にDSS(docusate sodium)を投与したところ、1人の女性から予期せぬ先天性異常の児が1人生まれた。<sup>22)</sup>(Jick et al., 1981)

#### 引用文献

- 1) HOOPER SS, HULPREN HR, COLE VV. Some toxicological properties of surface active agents. J Am Pharm Assoc 1949; 38: 428-32.
- 2) CASE MT, SMITH JK, NELSON RA. Acute mouse and sulfosuccinate, poloxalkol and

- combinations. *Drug Chem. Toxicol* 1977; 1: 89-91.
- 3) SCHULTZ FHJr. In: Personal Communication. Quoted in 18th report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1941
  - 4) LUNDHOLM L, SVEDMYR N. The influence of dioctyl sodium sulfosuccinate on the laxative action of some anthraquinone derivatives. *Acta Pharm Tox* 1959; 15: 373-83.
  - 5) OLSON KJ, DUPREE RW, PLOMER E.T, ROWE VK. Toxicology properties of several commercially available surfactants. *J Soc Cosmet Chem* 1962; 13: 469-76.
  - 6) HAZLETON LABORATORIES. Aerosol OT-Toxicity Report (SodiumDi-N-Octyl Sulfosuccinate). In Interoffice correspondence to J.P. McPherson, American Cyanamid Co; Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1954.
  - 7) AMERICAN CYANAMID CO. In: Toxicity data sheet for Dioctyl Sodium Sulfosuccinate Unpublished data. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1966.
  - 8) HUNTINGDON RESEARCH CENTER 1977a Limited Release Toxicity Tests Aerosol OT-80-PG. In: Unpublished report to American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1977.
  - 9) HUNTINGDON RESEARCH CENTER 1977b Limited Release Toxicity Tests Aerosol OT-80-PG. In: Unpublished report to American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1977.
  - 10) GUERRANT N. The toxicity of Alphasol. In: Unpublished Report to American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1937.
  - 11) ENGALIA AE, UTLEY E, CLEVERDON MA. The chronic toxicity of Aerosol-OT. *J Ind Hyg Toxicol* 1943; 25: 175-80.
  - 12) FITZHUGH OG, NELSON AA. Chronic oral toxicities of surface active agents. *J Amer Pharm Assoc Sci* 1948; 37: 29-32.
  - 13) WILSON JL, DICKINSON DG. Use of dioctyl sodium sulfosuccinate (Aerosol O.T.) for severe constipation. *J Am Med Assoc* 1955; 158, 261.
  - 14) KARLIN DA, O'DONNELL RT, JENSEN WE.. Effect of dioctyl and sodium sulfosuccinate feeding on colorectal 1,2-dimethylhydrazine carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 791-93.
  - 15) AMERICAN CYANAMID CO. Report on Aerosol OT, Successive Generation studies in rats. Unpublished report. Submitted to WHO by American Cyanamid Co; 1970.
  - 16) HOECHST ROUSSEL PHARMACEUTICALS INC. In: Pharmacologist Review of NDA 10-586. (Annual Report of Aug. 1973) 1976.
  - 17) MaCKENZIE K, HENWOOD S, FOSTER G, AKIN F, DAVIS R. DEBAECKE P, et al. Three-Generation Study with Dioctyl Sodium Sulfosuccinate (DSS) in rat. *Fund Appl Toxicol* 1990 (In press).

- 18) ANON. Dioctyl sodium sulfosuccinate, U.S.P. J Am Med Assoc 1956; 161: 65.
- 19) FAIRING JP, SHORT FR. Spectrophotometric determination of alkybenzene sulfonate detergents in surface water and sewage. Anal Chem 1956; 28: 1827-34.
- 20) DUJOVNE CA, SHOEMAN D. Liver culture toxicity and human biliary excretion of the components of an hepatotoxic laxative preparation. Gastroenterol 1972; 62: 172.
- 21) KELLY RG, FLOYD HA, JOLLY ER, TOVE PA. The pharmacokinetics and metabolism of dioctyl sodium sulfo-succinate in several animal species and man. In: Internal report of Lederle Laboratories, American Cyanamid. Submitted to WHO by American Cyanamid Co;1973.
- 22) JICK H, HOLMES LB, HUNTER JR, MADSEN S, STERGACHIS A. First trimester drug use and congenital disorders. J Am Med Assoc 1981; 246: 343-6.

## 改訂履歴

版No.	作成日	内容
01	2006年02月02日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs&Evaluation : Dioctyl Sodium Sulfosuccinate)

和名:ジヒドロキシアリミニウムアミノアセテート

英名: Dihydroxyaluminum Aminoacetate

No.: 446

コード: 005213

CAS 登録番号: 13682-92-3

別名: アルミニウムグリシネート

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規 外原規  
USP/NF(28/23) EP FDA

最大使用量:

経口投与 450mg, 一般外用剤 3.2mg/g

該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂履歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年12月12日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluation : dihydroxyaluminum-aminoacetate, Medline/PubMed : dihydroxyaluminum-aminoacetate, Toxnet - Toxicology & Environmental Health-Toxnet : dihydroxyaluminum-aminoacetate)