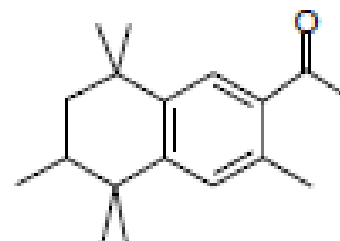


初期評価プロファイル (SIAP)

1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,6,8,8-ヘキサメチル-2-ナフチル)エタン-1-オン

物質名： 1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3,5,5,6,8,8-hexamethyl-2-naphthyl)
ethan- 1-one (AHTN)

CAS No. : 1506-02-1または21145-77-7



SIARの結論の要旨

物理-化学的特性

AHTN (1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,6,8,8-ヘキサメチル-2-ナフチル)エタン-1-オン) は、融点が $> 54^{\circ}\text{C}$ 、沸点が 326°C の白い結晶性固体である。蒸気圧は 0.0682 Pa (25°C) である。AHTNは測定された水溶解度が 1.22 mg/L (25°C 、 $\text{pH}7$) である。ゆっくりした攪拌手法によって測定された $\log K_{ow}$ は 5.4 であった。

ヒトの健康

入手可能なデータは経口による吸収を示すが、正確な吸収割合の特定を可能にしない。ラットにおける2週間の経口試験から得られた、尿、ケージの洗浄ならびに組織濃度に基づき、少なくとも 50% の経口吸収を結論づけることができる。尿、糞と肝臓の試料における代謝プロファイルは、多くの複雑な代謝産物の生成を明らかにした。代謝されたAHTNだけが尿と肝臓中に検出された；高いAHTN濃度が糞中に認められた。吸入ばく露後のAHTNのトキシコキネティクスに関する入手できるデータはない。他の入手可能な試験の他に、主要な試験であるヒトの表皮の皮膜を用いる *in vitro* 経皮吸収試験（エタノール中 1% 溶液を用いて）は、塗布された用量の 4.1% が 24 時間で吸収されることを示唆した。ラットとブタへのAHTNの静脈内投与は、急速な分布をもたらした。ラットにおける排泄は、経皮試験で観察されたように、主に糞経路であるが、ブタでは本質的な排泄経路は、ヒトの試験において観察されたと同様に尿経路である。これらの試験では、代謝されたAHTNだけが尿中の放射活性物中に存在した。AHTNは、未検出レベルから $565\text{ }\mu\text{gAHTN/kg}$ 乳脂肪の範囲で、幾つかの試験のヒトの母乳中に検出される。

ラットの経口 LD_{50} は $825-1377\text{ mg/kg bw}$ の範囲であり、雌ラットの経皮 LD_{50} は 7940 mg/kg bw である。急性吸入毒性のデータは入手できない。急性経口ばく露で、臨床徴候は、傾眠、立毛とるい瘦の徴候であった。

AHTNは、動物とヒトでの刺激性試験で決定されたように、皮膚に対して腐食性はなく、刺激性もない。関連する試験で、AHTNをウサギで僅かな眼刺激性であると考えられることができる。気道刺激性に関するデータは入手できない。

ヒトと動物の試験から決定されたように、AHTNは皮膚感作性物質ではない。AHTNはUV域を吸収するので、光刺激または光感作の有害性を検出するための試験が動物とヒトの双方で実施されている。動物での光刺激性試験で、僅かな皮膚刺激がUV光の照射後に観察された。ヒト試験における光刺激性影響は観察されなかった。また、*in vitro* の3T3 NRU光毒性試験は陰性であった。光感作性影響を検査した動物試験で、ほとんどが陽性結果を報告したが、光感作性に関するヒトでの試験では陰性結果だけが報告された。AHTNの光分解生成物4つのうちの2つが陽性反応を示すことがモルモットにおける試験で立証されており、陽性結果は、AHTNとUV光線との相互反応による光分解生成物に由来する感作性影響によるものかもしれない。よって、AHTNは動物における光感作性物質であるかもしれないが、この影響はヒトでは見られなかった。

5匹/性/用量によるOECD ガイドライン407に沿った28日胃管強制経口試験で、ラットは0、1、3、または10 mg/kg bw/日 のOleum maydis germinis (トウモロコシ胚芽油) 中 AHTN (総投与用量 10 ml/kg bw) にばく露された。10 mg/kg bw/日 (試験された最高濃度) を含む用量まで影響は見られなかった。15匹/性/用量によるOECD ガイドライン408に沿った90日経口試験で、ラットは混餌によって設定用量 0、1.5、5、15と50 mg AHTN/kg bw/日 で投与された。明確な中程度の血液学的影響が最高用量50 mg/kg bw/日で見られた。これらの影響は、高用量の動物のほとんどに見られた肝臓黒化変色ならびに腸間膜リンパ節と関連があるかもしれないが、低用量の動物はそうではない。90日の処理期間後に続く無処理の措置を28日間続けた動物の観察は、すべての影響は可逆的であることを示す。対照との違いは小さく、概して、その実験室のラットに認められる背景範囲内であるが、全体像は、これらの影響は有害な特性であることを排除することはできない。低用量で、血液生化学と血液学的に幾分かの統計的に有意な対照との差が見出された、しかし、これらの違いは小さく、背景対照の値の範囲内であった。しかし、これらの一部は、15と50 mg/kg bw/日で用量-反応相関を示した。涙腺の緑色の変色は明らかに用量-相関であったが、どの動物、どの用量でもいずれの組織変化との関連はなかった。この観察に関する最も可能性の高い解釈は、AHTNの光-酸化による生成物とたんぱく質との反応によって生じる色素の蓄積であり、この所見は、望ましくないが、有害影響と考えられない。よって、全身のNOAELは、15 mg/kg bw/日で観察された限界影響に基づき、5 mg/kg bw/日である。

吸入ばく露後の反復投与毒性試験はAHTNについて入手できない。

構造的に類似した物質に観察されたような神経毒性の可能性をスクリーニングするために主にデザインされた、ラットでの3つの実施済みの亜-慢性経皮試験のいずれからでも、いくつかの不十分さのためにNOAELを確立することはできなかった。

腹腔内投与による亜-急性試験で、AHTNはペルオキシソーム増殖とチトクロムP450の誘導の特性を示さなかった。

AHTNは、一連の広範な*in vitro*試験と1つの*in vivo*マウス小核試験が行われている。*in vitro*でAHTNは、細菌による遺伝子変異原性試験で代謝活性化系の有無のいずれも、細菌によるSOS染色体試験で代謝活性化系の有無のいずれも、ヒトの細胞によるSCEと小核試験で代謝活性化系の有無のいずれも、また、ラット初期肝細胞を用いるUDS試験で、陰性であった。1つのCHO細胞による*in vitro*染色体異常試験でAHTNについてあいまいな結果が得られた。しかし、AHTNは*in vivo*小核試験で染色体異常を誘発しない。よって、AHTNは非遺伝毒性物質であると結論することができる。

発がん性試験データは入手できない。AHTNは遺伝毒性ではないと実証されている。発がん性を判断するために使える反復投与毒性試験から、徴候はない。AHTNは肝臓腫瘍のイニシエーションおよびプロモーション活性を持たないことが、ヒト関連用量にばく露されたラットで示されている。

標準の多世代試験は入手できない。しかし、ラットでの13週間経口（摂餌）反復毒性試験では、50 mg/kg bw/日までの用量の雌雄ラットへの投与後に生殖器官への影響は見出されなかった。周産期/出生後試験で、生殖行動への影響は見出されなかった。

経口による周産期/出生後の1つの試験で、ラットは0、2、6、20 mg/kg bw/日で妊娠14日から産後、21日の離乳まで一日一回、胃管強制ばく露された。F1世代のAHTNへのばく露は、周産期の子宮内または授乳中の母獣の乳汁への移行を通じてのみであった。投与濃度2、6、または20 mg/kg bw/日で、母獣またはF1および新生仔F2に毒性は見られなかった。NOAEL 20 mg/kg bw/日、試験の最高投与量、を確定することができる。

経口による発生試験で、コーン油中のAHTNが経管強制により、25匹の雌ラット群に推定妊娠7日～17日の間、0、5、15および50 mg/kg bw/日の用量で投与された。母獣毒性は、試験された最高用量、50 mg/kg bw/日で生じた。よって、母獣毒性のNOAELを15 mg/kg bw/日で確定することができる。発生毒性は投与された最高用量（50 mg/kg bw/日）まで見られなかったので、発生のNOAELは50 mg/kg bw/日（試験された最高用量）である。

AHTNは、*in vitro*で非常に弱いエストロゲン能があるが、*in vivo*では、非卵巣切除マウスでの子宮肥大試験、その他のOECD TG440類似の試験における、2と6.5 mg/kg bw/日（マウス飼料中、10と50ppm、2週間）の用量でも、そのような影響は見られない。

入手可能な情報に基づけば、AHTNは生殖/発生毒性の懸念を示さない。

AHTNはその低い有害性プロファイルの理由により、ヒトの健康に有害性を示さない。OECD HPVプログラムの目的のために、ヒトの健康有害性を特徴付けるのに適切なスクリーニングレベルのデータが利用可能である。

環境

分子は水と反応するいかなる官能基も含まないので、AHTNは加水分解的に安定であると考えられる。環境条件下で、太陽光による直接光分解ならびにOHラジカルとのガス相の反応がAHTNの主要な分解経路であると考えられる。推定速度定数 $1.7 \times 10^{-11} \text{cm}^3/\text{molecule} \cdot \text{sec}$ に基づき、そして12時間およびOHラジカル濃度 $1.5 \times 10^6 \text{OH-radicals} \cdot \text{cm}^3$ と仮定して、推定大気中半減期は7.3時間である。湖水中のUV照射による分解半減期は50°Nで真夏の快晴時の太陽光に相当する実験室内条件で4時間と決定された。易または本質的生分解性の標準試験で、AHTNは生分解しなかった。一次の生分解プロセスで、AHTNは急速に、一連のより極性の高い代謝物に変換される。放水箇所を表層水を模した10 mgの活性汚泥を用いた河川 die-away試験で、¹⁴C-標識された親物質の消失と代謝物の生成が測定された。全体の半減期は9日で、生分解（一次）は28日で40%

超えであった。汚泥die-away試験で、28日後に59%が代謝物として存在し、12~24時間の半減期が観察された。実際の下水処理プラント操作条件の連続活性汚泥試験で、AHTNの水相(87.5%)からの全消失の半分は生物変換(42.5%)によって、半分は吸着(44.3%)によって引き起こされたが、蒸発は僅かな役割であった(3.3%)。AHTNとHHCb(CAS nr.1222-05-5)*JETOC註の合計で表される土壌中の残留物は、通常の汚泥散布圃場では、最後の散布後数年以内に、推定散布量の1%を十分に下回った。 *JETOC註 HHCb : 4,6,6,7,8,8-ヘキサメチル-1,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロシクロペンタ[g]-2-ベンゾピラン

大気、水、土壌のコンパートメントへ等量で継続的に分配するフガシティーモデルレベルⅢは、AHTNが大気に0.1%、水に2.2%、土壌に33.3%、そして底質に64.4%を分布すると示唆する。推定Henry則定数は37.1 Pam³/mol (25℃)である。logK_{ow}に基づく、推定logK_{oc}は4.47であり、測定logK_{oc}値(それぞれのマトリクスで3.0~4.8)の範囲内である。OECD TG 305Eに沿って決定されたAHTNの推定生物濃縮係数は、Bluegill sunfish で597、zebrafish で600である。消失半減期は2日未満であった。

急性水生毒性データが入手可能である：

| 分類 | 生物種 | 指標 | 結果 mg/L | ガイドライン | M/N** |
|-------|--|--------------------------------------|-----------------|---------------------|-------|
| 魚類 | <i>Lepomis macrochirus</i> Bluegill sunfish | 96h-LC ₅₀ (生存) | 1.49 | OECD TG 204 | M |
| 無脊椎動物 | <i>Daphnia magna</i> | 72h-EC ₅₀ * (遊泳) | > 0.80 | OECD TG 202 Part 2 | M |
| 藻類 | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 72h-EC ₅₀ (生長速度 バイオマス) | > 0.835 0.63 | OECD TG 201 | M |
| 無脊椎動物 | <i>Acartia tonsa</i> [海洋] | 48h-LC ₅₀ (生存) | 0.71 | draft ISO/DIS 14669 | N |
| 無脊椎動物 | <i>Nitocra spinipes</i> [海洋] | 48h-LC ₅₀ (生存) | 0.61 | draft ISO/DIS 14669 | N |

* OECD 202- Part 2 test から導出(下記参照)。N：設定；M：測定

水生生物種について、以下の慢性毒性試験結果が決定されている：

| 分類 | 生物種 | 指標 | 結果mg/L | ガイドライン | M/N** |
|-------|--|------------------|--------|--|-------|
| 藻類 | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 72h-NOEC (生長速度) | 0.405 | OECD TG 201 | M |
| 無脊椎動物 | <i>Daphnia magna</i> | 21d-NOEC (繁殖) | 0.196 | OECD TG 202 Part 2 | M |
| 無脊椎動物 | <i>Acartia tonsa</i> [海洋] | 6d-EC10 (幼生発生割合) | 0.028 | OECD draft TG (ライフサイクル試験) (2004) | M |
| 魚類 | <i>Lepomis macrochirus</i> Bluegill sunfish | 21d-NOEC (成長) | 0.089 | OECD TG 204 | M |
| 魚類 | <i>Brachydanio rerio</i> Zebrafish | 34d-NOEC(成長、発生) | 0.035 | OECD TG 210 | M |
| 魚類 | <i>Pimephales promelas</i> Fathead minnow | 36d-NOEC (成長、発生) | 0.035 | OECD TG 210 | M |

**N: 設定；M: 測定。

毒性試験は3種の底生生物を用いてOECD TG 218あるいは同様な試験法に従って実施された。有機炭素含量2%で、28日NOECは、ユスリカの幼虫 *Chironomus ri Parius* については101 mg/kgdwt (発生)、端脚類 *Hyalella azteca* については18.2 mg/kg dwt (成長)、ならびに水生貧毛類の虫 *Lumbriculus variegates* については7.1 mg/kg dwt (生育)であった。土壌生物についても毒性試験は実施された。OECD TG 207に沿ったミミズ *Eisenia foetida* の8週間NOEC (繁殖)は105 mg/kg、ならびにISO/CD 11267に従ったthe springtail *Folsomia candida* の4週間NOAEC (繁殖)は45 mg/kgであった。

AHTNは環境に対して有害性（急性水生毒性値が < 1 mg/Lであり、易生分解性ではない）を示すかもしれない。OECD HPVプログラムの目的のために、環境に対して有害性を特徴付けるのに適切なスクリーニングレベルのデータが利用可能である。

ばく露

AHTNはヨーロッパでは1カ所で製造されており、2000年の製造量は1000と5000トン/年の間である。製造量の約62%がヨーロッパの外へ輸出されている。使用量は、RIFM（Research Institute of Fragrance Materials）とIFRA（International Fragrance Association）によると、1993年と2006の間に実施された地域調査に基づいている。EU-15所属の国々とノルウェーとスイスの2ヶ国を加えた国々について、使用量は、1992年の885トン/年、2000年の358トン/年（SIAR中で産業排出の定量化のために用いられた）から、2004年の247トン/年へと減少した。AHTNの環境放出は、製造の際、合成の際、配合の際、ならびに消費者による使用の際/使用の後に生じるかもしれない。使用量の総量が下水道に放水されると予想される。

AHTNは、香油（fragrance oil）に成分の1つとして使われている（香油は文献中では、fragrance compounds、fragrances、fragrance composition、perfume oil or perfume compositionsとも言われる）。AHTNは、総称して多環ムスクとして知られている香料物質の中で2番目の高生産量である。香油は、多くの香料成分を様々な濃度で混合して調合された複雑な混合物である。これらの成分のほとんどは液体であり、その中にAHTNが溶解されている。香油の用途は主に、香水、化粧品、石けん、シャンプー、洗剤、柔軟剤、家庭用クリーニング製品や空気清浄剤のような消費者製品中で使われる。香油を他の成分と混合し、最終消費者製品とすることは、しばしば調剤と言われる。

製造の際、混合の際、配合の際、ならびに専門洗浄業者による作業中に職業ばく露の可能性がある。AHTNは非常に低い蒸気圧なので、蒸気へのばく露は無視し得ると考えられる。純粋なAHTNの経皮および吸入の職業ばく露、ならびにAHTN含有混合物の経皮ばく露が該当する。香油の混合と消費者製品の配合は、いかなる交叉汚染も回避するために要求される、高いレベルのオートメーション化、強制換気ならびに高い作業精度を必要とする。専門洗浄業者は洗浄製品を使用する際にAHTNにばく露されるかもしれず、また希釈洗浄液に手を浸すたびに経皮ばく露が生じるかもしれない。

消費者ばく露は、経皮ならびに吸入ばく露後に生じるかもしれないが、その中で経皮ばく露が最も該当する。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。