

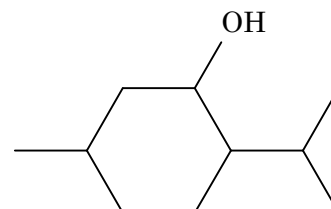
## 初期評価プロファイル (SIAP)

## L - メントール、D - メントール、D/L - メントール、メントール

物質名 : L-Menthol、D-Menthol、D/L-Menthol、Menthol

化学式 : C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O

CAS No. : 2216-51-5、15356-60-2、89-78-1、1490-04-6



## SIAR の結論の概要

## カテゴリーの理論的根拠

メントール類のカテゴリーは L - メントール、D - メントール、ラセミ体、メントール（異性体が特定されていないもの）からなる。メントール類は物理・化学的性質、毒性学的・生態毒性学的性質、環境運命の性質が類似しているため、一カテゴリーとして考えることができる。

## ヒトの健康

L - メントール、D/L - メントール、無特定のメントールは経口ばく露により容易に吸収され、主にグルクロナイドとして排泄される。ラットではさらに、大量の腸肝循環により種々のヒドロキシル化分解生成物が生じる。グルクロナイドと分解生成物は主に尿により排泄され、少量が糞便により排泄される。

全部のメントール異性体の急性経口毒性が非常に低く、LD<sub>50</sub>は通常 2,000mg/kg 体重より上である。中毒の臨床徴候は非特異的であり、感情鈍麻と活動低下が含まれる。ラセミ体と非特定異性体に関する古い不十分な研究に基づくと、メントール異性体類の急性経皮毒性は低いと思っていよい。

試験された全部のメントール異性体が皮膚に対して中等度の刺激性を持ち、眼に対しては軽微な刺激性を持つ。メントール異性体類のヒトと動物における皮膚感作性は低い。

≥200mg/kg 体重/日の L - メントールを大豆油に混ぜて 28 日間にわたって強制経口投与したラットに、肝臓重量の増加と非用量依存性の肝細胞空胞化が報告された。これらの知見の関連性は不明であり、この試験からは NOAEL を導出できなかった。200mg/kg 体重/日までの L - メントールまたは D/L - メントールを含む餌を 5.5 週間投与したラットに、毒性は認められなかった。したがってこの試験から L - メントールとラセミ体 D/L - メントールの NOAEL は 200mg/kg 体重/日と導出できる。L-メントール蒸気に 71~79 日間全身ばく露したラットに肺と気管に対する刺激性影響が認められたが、全身影響は無かった。

D/L - メントールを餌に混ぜてラット（雌/雄に 937/998mg/kg 体重/日）とマウス（雌/雄に 3,913/4,773mg/kg 体重/日）に 13 週間投与したところ、臓器重量に対してどのような影響も誘発されなかった。包括的な組織顕微鏡検査により最高用量の雄ラットに自発的間質性腎炎の重症度の僅かな上昇が認め

られた。雌雄のマウスに認められた影響は、最高用量群の体重増加率の低下のみであった。これらの試験から NOAEL は雄ラットで 937mg/kg 体重/日、雌ラットで 998mg/kg 体重/日、雄マウスで 1,956mg/kg 体重/日、雌マウスで 2,386mg/kg 体重/日と導出された。

D/L - メントール (約 188 および 375mg/kg 体重/日) のラットにおける 103 週間混餌試験で認められた影響は、両投与群の雄ラットにおける腎臓の自発的慢性炎症の僅かな増加と、雌ラットの体重の僅かな減少だけであった。この研究の NOAEL は雄ラットで 375mg/kg 体重/日、雌ラットで 188mg/kg 体重/日であった。マウスにおける D/L - メントール (約 334 および 667mg/kg 体重/日) の 103 週間混餌試験では、NOAEL は雌雄とも 667mg/kg 体重/日であった。

ラセミ体 D/L - メントールは D - 体と L - 体を等しい割合で含有しているので、ラセミ体の試験結果は、D - 体と L 体の評価に適切であると考えられる。この考え方はさらに、1999 年の FAO/WHO によるメントールの安全性評価により裏付けられる。この評価では、FAO/WHO 専門委員会は「代謝および毒性を比較できる限られたデータから、L - メントールと D/L - メントールの毒性の相違の証拠は得られない」と結論した。したがって、総合すると、L - 体、D - 体、D/L - 体は特異的な全身影響を誘発せず、反復経口投与後に良く耐受されると結論できる。

メントール異性体は *in vitro* 細菌および哺乳動物試験系で非遺伝子毒性であると考えられる。*in vivo* では、Lメントールと D/L - メントールは適切に実施された優性致死試験および細胞遺伝学的試験とマウスにおける骨髄小核試験において変異原性を示さなかった。

D/L - メントールはラットとマウスにより現行基準に従って実施された 2 年間試験で発がん活性の証拠を示さなかった (最高試験用量はラットで約 375mg/kg 体重/日、マウスで約 667mg/kg 体重/日)。

生殖試験は入手できなかった。D/L - メントールの反復投与毒性試験および D/L - メントールの発がん性試験において、ラットとマウスの生殖器の組織学的検査により変化は認められなかった。したがって D/L - メントールが生殖に悪影響を及ぼす可能性を示す証拠は存在しない。

L - メントールは様々な種 (ラット、マウス、ウサギ、ハムスター) で適切に実施された強制経口投与試験において、母体毒性を持たない用量 (185~425mg/kg 体重/日) で胚・胎仔毒性と催奇形性を示さなかった。これらの試験では母体毒性量は使用されていない。

要約すると、入手した毒性データから、検討した全部のメントール異性体について非常に良く似た毒性プロファイルが示される。

## 環境

メントールの融点は約 40°C、密度は約 0.9g/cm<sup>3</sup> (20~25°C) である。L - メントールおよび特定されていない異性体混合物の蒸気圧が 8.5Pa (25°C) と測定された。この数値を他の 2 種類のメントールにも使用した。水溶解度は 420~500mg/L (20°C) と測定され、log K<sub>ow</sub> は L - メントールと D/L - メントールで 3.4 と測定されている。この数値は他の 2 種類のメントールについても使用できる。

Mackay レベル I モデルの計算によれば、メントールの主な標的区画は大気 (39.5~44.2%) と水 (40.5 ~ 43.8%) である。大気中では、メントールはヒドロキシルラジカルにより間接的に光分解され、その半減期は 16 時間である。ヘンリー定数が  $2.6\sim 3.2\text{Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$  と計算されていることから、メントール異性体は水溶液から蒸発することが示唆される。環境条件下では、メントールの加水分解も直接光分解も起こらないと思われる。最近実施された L-メントールと D-メントールの 2 件の Closed Bottle 生分解性試験で、メントールの易分解性が明らかにされた (L-メントール: 28日後に79~92%、D-メントール: 28日後に76~92%、何れも10日 windowを適応)。BCF の値は $<0.5\sim 15\text{ l/kg}$ と実験的に決定されていることから、メントールの生物蓄積性は高くない。

水生生物に対するメントールの毒性に関しては、魚類、ミジンコ、藻類による試験の結果がL-メントールとD/Lメントールについて入手できた。各栄養段階でこの 2 種類のメントールのデータは同じ程度である。D/L-メントールは D-体と L-体を含有するので、この混合物で得た影響値は D-メントールおよび特定されていない異性体混合物の毒性にも当てはまるはずである。それゆえ入手したすべての影響値をメントール類の評価に考慮することができる。

急性毒性試験では次のような結果が得られた。

魚類 (3 種類) :	48~96 時間 $\text{LC}_{50}=15.6\sim 26\text{mg/L}$
無脊椎動物 (オオミジンコ <i>Daphnia magna</i> ) :	24 時間 $\text{LC}_{50}=37.7\sim 71\text{mg/L}$
	48 時間 $\text{LC}_{50}=26.6\text{mg/L}$
藻類 (イカダモ <i>Scenedesmus subspicatus</i> ) :	72 時間 $\text{ErC}_{50}=16.2\sim 21.4\text{mg/L}$
	72 時間 $\text{NOEC}=5\sim 9.65\text{mg/L}$

最小の藻類  $\text{ErC}_{50}$ に評価係数 1,000 を適用して、水生生物の PNEC は  $16.2\mu\text{g/L}$  と計算できる。この PNEC はこのカテゴリー全体に有効である。水生生物ならびに陸生生物に対する長期毒性の試験は入手できなかった。

2 件の汚泥呼吸試験が入手でき、その  $\text{EC}_{50}$ は  $117\text{mg/L}$  と  $51\text{mg/L}$  である。

## ばく露

2001 年に世界で約 13,600 トンのメントールが生産された。メントールの生産量の約 75%が生物に由来し、25%が合成に由来する。L-メントール、DL-メントール、メントール液はオーラルケア製品、医薬品、香料、タバコその他に広く使用されている。D-メントールは一般には流通しておらず、研究目的で使用されるだけである。メントールの職業ばく露の主な経路は吸入であると思われる。消費者ばく露の最も重要な経路は経皮および経口であると思われる。

## 勧告

メントール類のカテゴリーに入る物質は現在のところ追加の作業の優先度が低い。

## 勧告の根拠と勧告される追加の作業の性質

ヒトの健康：メントール類のカテゴリに入る物質は有害性が低いため、現在のところ追加の作業の優先度が低い。しかしながら皮膚および眼に対する刺激性が認められる。

環境：メントール類のカテゴリに入る物質は現在のところ追加の作業の優先度が低い。これらの物質は環境への有害性を示唆する特性を有する。これらの有害性は、非常に高いばく露レベルのみで明らかになると思われる急性毒性によるものであるため、追加の作業は必要ないが、化学物質安全性の専門家と使用者はこれらの有害性を認識しなければならない。

### [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。