

CERI 有害性評価書

ノニルフェノール

Nonylphenol

CAS 登録番号 : 25154-52-3

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

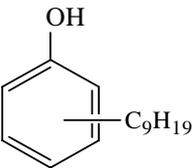
財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	7
6.2 内分泌系への影響.....	9
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	9
7. ヒト健康への影響.....	10
7.1 生体内運命.....	10
7.2 疫学調査及び事例.....	11
7.3 実験動物に対する毒性.....	11
7.3.1 急性毒性.....	11
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	11
7.3.3 感作性.....	12
7.3.4 反復投与毒性.....	13
7.3.5 生殖・発生毒性.....	15
7.3.6 遺伝毒性.....	18
7.3.7 発がん性.....	19
7.3.8 内分泌系への影響.....	19
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	19
文 献.....	21

1. 化学物質の同定情報

ノニルフェノールは、フェノールとプロピレン 3 量体との反応で合成され、4-異性体が最も多く生成するが 2-異性体や 3-異性体も生成する。ノニルフェノールはノニル基の分岐や置換位置の違いにより、理論上 211 種の異性体が存在する。商品の多くは 4-ノニルフェノールを主とした異性体混合物で、環境中からも主に 4-ノニルフェノールの異性体混合物が検出されている。本評価書では特に断りがない限り、分岐型ノニルフェノールの異性体混合物を指す。

物質名	ノニルフェノール 4-ノニルフェノール、NP
化学物質排出把握管理促進法	政令番号 1-242
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-503
CAS登録番号	25154-52-3 (異性体混合物) ^{注)} 注：ノニル基の分岐の違い及び置換位置の違いにより各種異性体が存在し、それぞれ CAS 登録番号が異なる。 84852-15-3 (分岐型 4-NP) 104-40-5 (直鎖型 4-NP)
構造式	
分子式	C ₁₅ H ₂₄ O
分子量	220.35

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
消防法	危険物第四類第三石油類
海洋汚染防止法	有害液体物質 A 類
船舶安全法	腐食性物質
航空法	腐食性物質
港則法	腐食性物質

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	淡黄色粘稠液体	Merck, 2001
融点	-10°C(凝固点)	U.S.NLM: HSDB, 2001
沸点	293~297°C	Merck, 2001; IPCS, 2000
引火点	140°C(密閉式)	IPCS, 2000
発火点	370°C	IPCS, 2000

爆発限界	データなし	
比重	0.950 (20°C/4°C)	Merck, 2001
蒸気密度	7.59 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	3.2×10^{-3} Pa (25°C)、1.9 kPa (200°C)	U.S.NLM: HSDB, 2001
分配係数	log Kow = 5.76 (<i>p-n</i> -NP、実測値) 5.99 (<i>p-n</i> -NP、推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	pKa = 10.25	U.S.NLM: HSDB, 2001
土壌吸着係数	Koc = 60,000	U.S.NLM: HSDB, 2001
溶解性	水：6.35 mg/L (25°C)	SRC: PhysProp, 2002
	ベンゼン、ヘプタンなどの有機溶媒及び塩素系有機溶媒：可溶	Merck, 2001
ヘンリー定数	2.23×10^{-4} Pa·m ³ /mol (<i>p-n</i> -NP、25°C、推定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 9.17 mg/m ³	計算値
	1 mg/m ³ = 0.109 ppm	

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表4-1 製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	20,040	19,140	18,100	17,270	16,110
輸入量	1,475	973	1,690	2,809	1,861
輸出量	2,859	4,278	4,952	4,624	6,279
国内供給量	18,656	15,835	14,838	15,455	11,692

出典：製品評価技術基盤機構/ノニルフェノールリスク評価管理研究会 (2004)

表 4-2 用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
界面活性剤の合成原料	61
インキ用バインダー	25
酸化防止剤の合成原料	9
積層板の合成原料	3
エポキシ樹脂などの安定剤	2
合計	100

出典：製品評価技術基盤機構/ノニルフェノールリスク評価管理研究会 (2004)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

蒸気圧は 3.2×10^{-3} Pa (25°C) であり、土壌吸着係数 Koc は 60,000 である。大気中に排出されると、大部分は大気中に浮遊する微粒子への吸着や雨水への溶解などにより沈降される (U.S. NLM: HSDB, 2002)。残りは OH ラジカルなどと反応すると推定される。

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	5.17×10 ⁻¹¹ (25℃、推定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	4~8 時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	9	
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	3	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2 週間

出典：通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976 年 5 月 28 日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出 典
下水処理場の活性汚泥を用いた修正 Sturm 試験(OECD 301 B)	22.8 mg/L	32 日	0%	Huls, 1996b
下水処理場の汚泥を用いた修正 Sturm 試験(OECD 301 B)	12.2 mg/L	10 日	10%	Williams and Varineau, 1996
		28 日	53%	
下水処理場の汚泥を用いた試験 (OECD 301F)	31 mg/L	10 日	19%	Staples et al., 1999
		28 日	62%	
馴化した下水処理場の活性汚泥を用いた修正 Sturm 試験(OECD 301 B)	22.8 mg/L	40 日	78%	Huls, 1996c

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

以上のことから、ノニルフェノールは好氣的な条件下では生分解され難いが、馴化などの条件が調べば生分解されると推定される。

5.3 環境水中での動態

ノニルフェノール関連化合物はノニルフェノールそのものとしてより、誘導体として使用される際に環境中に放出される。用途からノニルフェノールエトキシラートが最も多いと推定される。また、合成樹脂から少量の亜りん酸エステルが溶出され、水中で加水分解を受けてノニルフェノールとなると推定される。一方、嫌気的な環境に到達した場合、汚泥の嫌気消化と同様な作用によりノニルフェノールを生成すると推定される。嫌気的な環境は、河川の底質や高度な有機物汚染などにより、酸素の供給を上回る消費（蓄積した有機物を微生物が分解するに伴って酸素を消費する）などによって起り、ノニルフェノールエトキシラートは下水処理場と同様に実際の河川水中においてもポリオキシエチレン鎖の酸化を伴う短鎖化が認められている（宇都宮, 2001）。

環境中では、ノニルフェノールは加水分解などの物理化学的作用による変化は受け難く、比較的安定に存在し、変化は主に微生物の作用（生分解）によって生じるものと推定される。

5.4 生物濃縮性（表 5-4）

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.1	8	250~330	濃縮性がない 又は低い
	0.01		90~220	

出典：通商産業省（1976）通商産業公報（1976年5月28日）

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性（表6-1）

急性的な毒性指標としての72時間または96時間のEC₅₀（生長阻害）は、0.027~1.3 mg/Lの範囲であり（Huls, 1996a; Kopf, 1997; Ward and Boeri, 1990a, b）、最小のEC₅₀は海産珪藻であるスケレトネマでの0.027 mg/Lである（Ward and Boeri, 1990b）。

長期毒性とみなされる生長阻害を指標とした96時間NOECは、セテナストラムでの0.092 mg/Lである（Ward and Boeri, 1990a）。また、ドイツ標準試験法（DIN 38412）に準じたセネデスムスの生長阻害試験においてNOECとほぼ同等な72時間EC₁₀として0.0033 mg/L（バイオマス）と0.0251 mg/L（生長速度）も報告されている（Kopf, 1997）。

表 6-1 ノニルフェノールの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	ND 助剤 ²⁾	23.2- 23.7	96時間EC ₅₀ 96時間NOEC	生長阻害	0.41 0.092 (95% 4-NP)	Ward & Boeri, 1990a

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
	止水 助剤 不使用	25.2- 26.0	96 時間 NOEC 96 時間 LOEC	生長阻害	0.694 1.480 (m,4-NP)	Brooke, 1993a
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスマス)	ND 助剤 ²⁾	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	1.3	Huls, 1996a
	DIN 38412-9 止水 ³⁾ 助剤 ⁴⁾	ND	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 EC ₁₀	生長阻害 バイオマス 生長速度 バイオマス 生長速度	0.0563 0.323 0.0033 0.0251 (4-NP)	Kopf, 1997
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、 コウキサ)	流水 助剤 不使用	22.8- 24.2	96 時間 NOEC 96 時間 LOEC	生長阻害	0.901 2.08 (m,4-NP)	Brooke, 1993a
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	ND 助剤 ²⁾	21-22	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.027 (m, 95% 4-NP)	Ward & Boeri, 1990b

ND: データなし、(m): 測定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 使用未確認、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、4) 有機溶剤

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表6-2)

無脊椎動物に対する急性毒性としては、96 時間の LC₅₀ (EC₅₀) が、ほとんどのデータにおいて 1 mg/L 以下を示している。淡水種と海産種ではほぼ同等な有害性を示している。最小の急性毒性値 (96 時間 EC₅₀) は、ヨコエビに対する 0.0127 mg/L である (Sims et al., 1997)。またミシッドシュリンプの成長を指標とした 96 時間 NOEC が、0.018 mg/L と報告されている (Ward and Boeri, 1990c)。

長期毒性として、繁殖、成長、致死などを指標とした毒性試験のデータが報告されている。このうち、淡水種ではオオミジンコでの 21 日間の繁殖を指標とした NOEC の 0.024 mg/L (Comber et al., 1993)、海産種ではミシッドシュリンプでの 28 日間の成長を指標とした NOEC の 0.0039 mg/L (Ward and Boeri, 1991b) が最小値である。

表 6-2 ノニルフェノールの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	止水 助剤 ¹⁾	20±1	180±20	8.25 ±0.25	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	0.30 0.19 (m, 91.8% NP, 86.1% 4-NP)	Comber et al., 1993
		半止水 助剤 不使用	21.0- 23.0	175.6-195.1	7.66- 8.04	48 時間 EC ₅₀	0.0848 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
		止水 助剤 ²⁾	20±1	294	7.5	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.218 0.14 (n)	Huls, 1992c
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネセシジノ属の 一種)	生後 24 時間 以内	止水 助剤 ²⁾	24-25	144-172	8.3- 8.6	96 時間 LC ₅₀ 96時間EC ₅₀ 遊泳阻害	0.276 0.069 (m, >95% 4-NP)	England, 1995
<i>Ganmmarus pulex</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の一 種)	ND	止水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.0246 0.0127 (m)	Sims et al., 1997
<i>Hyalella azteca</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の一 種)	体長 約 2mm	流水 助剤 不使用	23.7- 25.6	46.0-60.0	7.69- 8.01	96 時間 EC ₅₀ 活動度低下	0.0207 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
	幼生、 2-3 mm	流水 助剤 ²⁾	21	152-158	7.9- 8.7	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀	0.17 0.15 (m)	England & Bussard, 1994
急性毒性 海水								
<i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、 ヘイシユリン [°] 、 エビシヤコ科)	成体、 約 2 g	半止水 助剤 ²⁾	10	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.3 (m)	McLeese et al., 1981
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシユリン [°])	生後 24 時間 以内	流水 助剤 ²⁾	23.8- 25.3	塩分濃度 20‰	7.3- 8.2	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC	0.043 0.018 (m, 分岐 4-NP)	Ward & Boeri, 1990c
<i>Leptocheirus plumulosus</i> (甲殻類、 端脚目の一種)	ND	流水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.062 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、 クラシユリン [°] 、 テナガエビ科)	ND	流水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.059 (4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Homarus americanus</i> (甲殻類、 アメリカンロブスター)	450 g	半止水 助剤 ³⁾	10	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.17 (m, 4-NP)	McLeese et al., 1980
	ND	止水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.071 (n, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Dyspanopeus sayi</i> (甲殻類、カニ類 の一種)	ND	流水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.2 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシジノ)	生後 24 時間 以内	半止水 助剤 ²⁾	20±1	ND	ND	21 日間 NOEC 繁殖	≥0.1 (n)	Huls, 1992a
		半止水 助剤 ²⁾	20±1	ND	ND	21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	0.1 0.14 (n)	Huls, 1992b
		半止水 助剤 ⁴⁾	20±1	180±20	8.25 ±0.25	7 日間 LC ₅₀ 14 日間 LC ₅₀ 21 日間 LC ₅₀	0.12 0.12 0.10	Comber et al., 1993

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献					
						21 日間 NOEC 繁殖	0.024						
						21 日間 NOEC 成長	0.039 (m, 91.8% NP, 86.1% 4-NP)						
						半止水 助剤 不使用	19.7- 21.8		156.0-188.0	8.14- 8.65	21 日間 NOEC 繁殖	0.116 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
						半止水 助剤 ³⁾	22±1		ND	8.0	21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	0.050 0.1	Baldwin et al., 1997
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネセ ⁶⁾ ミシコ属の 一種)	生後 24 時間 以内	止水 助剤 ²⁾	24-25	144-172	8.3- 8.6	7 日間 LC ₅₀	0.258	England, 1995					
						7 日間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.992						
						7 日間 NOEC 7 日間 LOEC 致死	0.202 0.377						
						7 日間 NOEC 7 日間 LOEC 繁殖	0.0887 0.202 (m, >95% 4-NP)						
長期毒性 海水													
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシュリンプ ⁷⁾)	生後 24 時間 以内	ASTM ⁵⁾ 止水 助剤 ²⁾	23.3- 26.4	塩分濃度: 20-21‰	7.5- 8.2	28 日間 NOEC 28 日間 LOEC 成長	0.0039 0.0067 (m, 分岐 4-NP)	Ward & Boeri, 1991b					

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) アセトン (56 μL/L)、2) 使用未確認、3) エタノール、4) アセトン (90 μL/L)、5) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン

6.1.3 魚類に対する毒性 (表6-3)

急性毒性としては、96 時間 LC₅₀ 値は 0.128~0.221 mg/L の範囲で報告されており、その中で最小の LC₅₀ 値は、ファットヘッドミノーに対する 0.128 mg/L である (Brooke, 1993a)。また、最も低い 96 時間 EC₅₀ 値は、ファットヘッドミノーの平衡感覚喪失を指標とした 0.096 mg/L、NOEC は同じファットヘッドミノーの致死を指標とした 0.0831 mg/L である (Brooke, 1993b)。さらに、長期毒性試験としては、致死や成長を指標とした試験報告がある。その中で最小の NOEC は、ニジマスの受精卵から 91 日間暴露した試験での成長を指標とした 0.006 mg/L である (Brooke, 1993b)。また、ファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験での生存を指標とした 33 日間の NOEC が 0.0074 mg/L という報告もある (Ward and Boeri, 1991a)。

一方、海水魚に関して、96 時間 LC₅₀ 値は 0.017~0.31 mg/L の範囲で報告されており、最小の LC₅₀ 値はカレイの 0.017 mg/L である (Lussier et al., 1996)。96 時間の致死を指標とした NOEC としては、シープスヘッドミノーでの 0.24 mg/L が報告されている。長期毒性では、メダカ科広塩性のマミチョグの受精卵からふ化後 10 週間までの初期生活段階毒性試験が報告されてお

り、成長を指標とした NOEC は 0.146 mg/L 以上であったが、0.146 mg/L 区では生残数の低下が著しかった。なお、この試験では助剤として界面活性剤が用いられている。(Kakuno et al., 2001)。

表 6-3 ノニルフェノールの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性－淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド [®] ミノ)	31-35 日齢、 220 mg	流水 助剤 不使用	24.6 ±1.4	42.2-46.6	6.9- 7.7	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 LOEC 反応低下 96 時間 LOEC 平衡喪失	0.135 0.187 0.098 (m, 91% 4-NP, 4%2- NP, 5% diNP)	Holcombe et al., 1984
	25-35 日齢、 体長 17.1 mm 体重 81.6 mg	流水 助剤 不使用	21.3- 23.1	53.6-63.4	6.77- 7.58	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 平衡喪失	0.128 0.096 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
	ふ化 4 週齢	流水 助剤 不使用	23.0- 25.6	46.2-48.4	7.50- 7.84	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC 96 時間 LOEC 致死	0.138 0.0831 0.230 (m)	Brooke, 1993b
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	1 年以内、 体長 23.0 mm 体重 294 mg	流水 助剤 不使用	21.5- 23.8	50.7-54.6	7.26- 7.79	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 平衡喪失	0.209 0.203 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
	ふ化 4 週齢	流水 助剤 不使用	25.3- 26.6	49.4-50.8	7.51- 7.99	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC 96 時間 LOEC 致死	0.135 0.0865 0.211 (m)	Brooke, 1993b
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ふ化 45 日 齢 (27.2 mm、 241 mg)	流水 助剤 不使用	11.3- 12.6	54.6-58.5	6.53- 6.98	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 行動	0.221 0.109 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
<i>Leuciscus idus melanotus</i> (コイ科の一種)	6±2 cm	止水 助剤 ¹⁾	20±2	ND	7.2- 7.3	48 時間 LC ₅₀	0.56 (n)	Huls, 1996d
<i>Salmo salar</i> (大西洋サケ)	幼魚、8 g	流水 助剤 ²⁾	10	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.13- 0.19 (m)	McLeese et al., 1981
急性毒性－海水								
<i>Cyprinodon variegates</i> (シーブ [®] スヘッド [®] ミノ ー)	幼魚	流水 助剤 ²⁾	22±2	塩分濃度 15-17‰	7.4- 8.1	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC	0.31 0.24 (m,分岐 4-NP)	Ward & Boeri, 1990d

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	ND	流水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.142 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Pleuronectes americanus</i> (カレイ科の一種)	ND	止水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.017 (n, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Menidia berylina</i> (トウゴロウイワシ科 の一種)	ND	流水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.069 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
長期毒性－淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノー)	受精卵、 24 時間以内	流水 助剤 ²⁾	25 ±1.5	160-180	7.1- 8.2	33 日間 NOEC 33 日間 LOEC 致死	0.0074 0.014 (m,分岐 4-NP)	Ward & Boeri 1991a
	ふ化 4 週齢	流水 助剤 不使用	23.2- 26.3	45.8-52.2	6.91- 7.92	28 日間 NOEC 28 日間 LOEC 致死	0.0775 0.193 (m)	Brooke, 1993b
<i>Lepomis macrochirus</i> (フルギール)	ふ化 4 週齢	流水 助剤 不使用	23.3- 26.0	46.8-51.2	6.80- 7.78	28 日間 NOEC 28 日間 LOEC 致死	0.0595 0.126 (m)	Brooke, 1993b
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精卵	ASTM ³⁾ 流水 助剤 不使用	8.9- 14.4	39.0-66.3	6.34- 7.84	91 日間 NOEC 91 日間 LOEC 成長	0.006 0.0103 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
長期毒性－海水								
<i>Fundulus heteroclitus</i> (マシヨク、メダカ 科)	受精卵	流水 助剤 ⁴⁾	20	ND	ND	10 週間 NOEC 成長	≥0.146 (m, 4-NP)	Kakuno et al., 2001

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 使用未確認、2) エタノール、3) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、4) アセトン (8.7 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-40、17.3 mg/L)

6.2 内分泌系への影響

魚類及び無脊椎動物に対するエストロゲン様作用に関する多くの試験が行われており、精子形成の阻害、次世代の性分化異常や雄での精巣卵を引き起こし、さらに多くの魚種で卵黄タンパクの前駆体であるビテロゲニン合成を誘導するという報告がある。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ノニルフェノールの環境中の生物に対する影響については多くの生物を対象に数多くのデータがあり、その内容も致死、繁殖、内分泌系への影響などを指標に検討が行われている。

藻類の生長阻害試験における最小の毒性値は、淡水種では緑藻のセネデスムスでの 0.0563 mg/L (72 時間 EC₅₀) 及び海産種では珪藻のスケルトネマでの 0.027 mg/L (96 時間 EC₅₀) である。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。また、セネデスムスでの生長阻害試験では 72 時間 EC₁₀ 値が 0.0033 mg/L とさらに強い阻害がみられている。

無脊椎動物に対する急性毒性としては、96 時間の LC₅₀(EC₅₀)が、0.0127~3.0 mg/L の範囲で

報告されており、特に甲殻類に対しては全て 1 mg/L 以下であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性での最小毒性値は、ミシッドシュリンプの成長を指標とした 28 日間 NOEC の 0.0039mg/L である。

魚類に対してもほとんどの急性毒性データが 1 mg/L 以下であり、最小値は、ファットヘッドミノーに対する 0.128 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。また、長期毒性には急性毒性よりさらに強い有害性を示すデータがあり、最小の毒性値は、ニジマスでの受精卵から 91 日間暴露した試験での成長を指標とした NOEC の 0.006 mg/L である。

なお、内分泌系への影響については、魚類及び無脊椎類動物に対するエストロゲン様作用に関する多くの試験が行われており、精子形成の阻害、次世代の性分化異常や雄での精巣卵を引き起こし、さらに多くの魚種で卵黄タンパクの前駆体であるビテロゲニン合成を誘導するという報告がある。その中で今回、セネデスマスの生長阻害試験で得られた最小値 (72 時間 EC₁₀: 0.0033 mg/L) より低い濃度で魚類のセルトリ細胞の形態異常や精子形成阻害など内分泌系に影響を及ぼす試験結果もあるが、そのことが個体群さらには群集にどのように影響するのか明確になっていないため、現時点では当該データは有害性の評価として採用しない。

以上から、ノニルフェノールの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。

なお、環境中分布予測から、水経路で底質中へ分布することも示されており、実環境中の底質においてもノニルフェノールは検出されていることから、今後、底質中での生物の影響を評価するためのデータの集積が必要であろう。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセネデスマスの生長阻害を指標とした 72 時間 EC₁₀ の 0.0033 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

ヒト、ブタ、ラットにおいて ¹⁴C で標識したノニルフェノールの皮膚透過性及び吸収性を調べた実験では、動物種に関わらず投与 8 時間後の皮膚透過性は 5%未満、経皮吸収性は 1%未満と低く、皮膚組織では主に角質層に存在している (Monteiro-Riviere, 2000)。

ラットに ¹⁴C で標識したノニルフェノールを経口または腹腔内投与した実験では、放射能各々尿中及び糞中で検出されているが、呼気中の二酸化炭素からは検出されていない。尿中代謝物は主にグルクロン酸及び硫酸抱合体である (Knaak et al., 1966)。

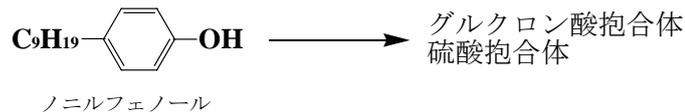


図 7-1 ノニルフェノールの代謝経路

7.2 疫学調査及び事例

ノニルフェノールは眼、皮膚、呼吸器系に対して強い刺激性がある。飲み込んだ場合には弱い毒性がみられる (U.S. Coast Guard, 1984-1985)。

ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル及びポリオキシエチレンノニルフェニルエーテルを約 10% 含有する界面活性剤を使用していた作業員では両手、前腕部に痒疹を生じた後に両手、前腕部、足甲部、腹部、腰部の皮膚に白斑が生じており、使用した界面活性剤に残留していた、あるいは分解で生じたノニルフェノール、オクチルフェノールが原因と考えられている (Ikeda et al., 1970)。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-1)

ラットに対する経口投与試験における毒性症状として鎮静、毛の汚れ、運動失調、鼻出血がみられ、死亡動物では肺出血、肝臓の変退色、胃腸の炎症がみられた (Berol Kemi AB, 1982)。

表 7-1 ノニルフェノールの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口LD ₅₀	1,231 mg/kg	1,300-2,462 mg/kg	ND
吸入LC ₅₀	ND	ND	ND
経皮LD ₅₀	ND	ND	> 2,000 mg/kg

ND : データなし。

出典 : Berol Kemi AB, 1982; De Jager et al., 2001; Gaworski et al., 1979; Monsanto, 1978; Smyth et al., 1962; 1969

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-2)

ウサギに対する1~4 時間の皮膚への適用では、24時間以内に強い反応を示し、8日目の観察でも回復性は認められていない (EU, 2001; Union Carbide, 1992a, b)。ノニルフェノールは、ウサギを用いた眼刺激性試験で刺激性を示すことが報告されている (Monsanto, 1978; Smyth et al., 1962, 1969)。

表 7-2 ノニルフェノールの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ New Zealand White 雄3匹	経皮 半閉塞系 TG404 準 拠、GLP	4時間 1日目は投与 30分後に観 察、以降13日 目まで観察	0.5 mL 単回	はっきりとした紅斑及び水腫、高角質化 と皮膚刺激性を示す	Berol Kemi AB, 1982
ウサギ 系統記載なし 雌雄3匹/群 4時間群は 雌雄1匹	経皮 閉塞系 TG404 準 拠	3分間、1時間、 4時間	4-NP (Nonylphenol S)、0.5 mL 単回	3分間：軽度から中等度の紅斑及び水腫 (全例) 1時間：中等度の紅斑及び軽度から強度の 水腫 (全例) 4時間：中等度の紅斑及び水腫 (全例)、 全層壊死 外表面の壊死、全層壊死、亀裂、皮膚の 落屑、潰瘍形成、脱毛、かさぶた	Union Carbide, 1992a
ウサギ 系統記載なし 雌雄1匹/群 3分間群は 雌雄3匹	経皮 閉塞系 TG404 準 拠	3分間、1時間、 4時間	4-NP (Nonylphenol RNH)、0.5 mL 単回	3分間：中等度の紅斑及び中等度から強度 の水腫 (全例) 1時間：中等度の紅斑及び強度の水腫 (全 例) 4時間：中等度の紅斑及び強度の水腫 (全 例) 外表面の壊死、全層壊死、薄茶色に褪色、 亀裂、皮膚の落屑、潰瘍形成、脱毛、か さぶた、瘢痕化	Union Carbide, 1992b
ウサギ Albino 6匹	パッチ テスト TG基準外	24時間	0.5 mL	皮膚刺激性なし	Gaworski et al., 1979
ウサギ New Zealand Albino	経皮 TG基準外	24時間	4-NP 0.5 mL	強度 10-14日の間に皮膚の落屑 深い損傷なし	Monsanto, 1978
ウサギ New Zealand White 雌雄各1匹	経皮 無傷 (TG基準 の記載なし)	4時間	4-NP 0.5 mL	強度 48時間後2匹とも皮膚の壊死 腐食性あり	Texaco, 1985
ウサギ	眼 TG基準外	ND	4-NP 100 mg	強度	Smyth et al., 1962; 1969
ウサギ New Zealand Albino 雄	眼 TG基準外	ND	4-NP 0.1 mL	中等度	Monsanto, 1978

TG: 試験法ガイドライン; ND: データなし.

7.3.3 感作性 (表 7-3)

モルモットに対するノニルフェノールの感作性試験では、ほとんどの試験において感作性を示さない (Gaworski et al., 1979; Huls, 1986; ICI, 1979; 1980 Texaco, 1985)。

表 7-3 ノニルフェノールの感作性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
モルモット Albino 雄 10匹	経皮 TG基準外	ND	0.5 mL	感作なし	Texaco, 1985
モルモット Albino 雄 20匹	マキシマイゼ ーション法 TG基準外	ND	0.05 mL	18匹で中等度の感作性を示す コントロール群がない	Gaworski et al., 1979
モルモット	経皮	ND	ND	感作なし	Huls, 1986
モルモット	経皮	ND	ND	感作なし	ICI, 1980
モルモット	経皮	ND	ND	感作なし	ICI, 1979

ND：データなし。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

ノニルフェノールの反復投与毒性は、経口投与試験で肝臓及び腎臓へ影響がみられている。以下に経口経路のNOAELを決定する際に重要な試験報告を記載する。

雌雄のSDラット (6週齢) にノニルフェノール 0、4、15、60、250 mg/kg/日を28日間強制経口投与した実験で、60 mg/kg群の雄で肝臓相対重量の増加、250 mg/kg群の雌雄で流涎、体重増加の抑制、尿量の増加、尿比重の低下、肝臓の相対及び絶対重量の増加、盲腸の拡張、小葉中心性の肝細胞肥大、腎臓の近位尿細管の好塩基性化、集合管の好塩基性化と拡張、膀胱の移行上皮の過形成、250 mg/kg群の雄で尿素窒素及び無機リンの増加、塩素の減少、腎臓の相対及び絶対重量の増加、250 mg/kg/日群の雌で腎臓の散在性白色点、腫大、近位尿細管上皮細胞の壊死、間質の炎症細胞浸潤、尿円柱、腎盂粘膜の過形成及び腎盂拡張がみられた。著者らは無影響量 (NOEL) を雄で15 mg/kg/日、雌で60 mg/kg/日としている (厚生省、1996)。

一群 30 匹の雌雄の SD ラットを用い、ノニルフェノール 0、200、650、2,000 ppm (0、15、50、160 mg/kg/日相当) を F₀ には 15 週間、F₁、F₂ には哺乳期から生後 20 週目まで、さらに F₃ には哺乳期から生後 8 週目まで混餌投与した実験で、いずれの世代でも 200 ppm 群以上で雄に腎尿細管上皮の変性及び尿細管の拡張がみられた。NTP は本実験での LOAEL を 200 ppm (15 mg/kg/日相当) としている (NTP, 1997)。

従って、経口による NOAEL は、SD ラットによる 28 日間強制経口試験の 15 mg/kg/日 (厚生省、1996)、LOAEL は SD ラットによる 3 世代生殖毒性試験 15 mg/kg/日相当 (EU 換算) (Chapin et al., 1999; NTP, 1997) である。

表 7-4 ノニルフェノールの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 6週齢 6匹/群	強制 経口	28日間 (0、60、250 mg/kg/日群 は別に14 日間の回復 群を設けた)	NP (三井東圧 (株)製) 0、4、15、60、 250 mg/kg/日	60 mg/kg/日 : 雄 : 肝臓相対重量の増加 250 mg/kg/日 : 雌雄 : 流涎、尿量増加、尿比重低下、肝臓 相対及び絶対重量増加、盲腸の拡張 (雄 : 全例、雌 : 5例)、小葉中心性 の肝細胞肥大 (雄 : 全例、雌 : 5例)、 腎臓の皮髄境界部の近位尿細管の 好塩基性化 (雄 : 4例、雌 : 2例)、 集合管の好塩基性化と拡張 (雄 : 全 例、雌 : 全例)、 雄 : 体重増加抑制 (投与期間のみ)、尿素 窒素及び無機リンの増加、塩素減少、 腎臓相対及び絶対重量増加、膀胱の 移行上皮の過形成 (2例) 雌 : ヘモグロビン量及びヘマクリット値 の減少、総タンパク及びグリセライド の増加、腎臓の散在性白色点 (1 例)、腫大及び腎盂拡張 (1例)、膀 胱の移行上皮の過形成 (全例)、皮髄 境界部の近位尿細管上皮細胞の単細 胞壊死 (2例)、間質の炎症細胞浸潤 (2例)、尿円柱 (1例)、腎盂粘膜の 過形成 (2例) 及び腎盂拡張 (1例) 雄 : NOEL=15 mg/kg/日 雌 : NOEL=60 mg/kg/日	厚生省, 1996
ラット SD 雌雄	混餌	28日間	NP 0、25、100、400 mg/kg/日	400 mg/kg/日 : 雄 : 摂餌量低下、体重増加抑制、コレス テロール値低下、グルコース値増加、 腎臓、肝臓及び精巣の相対重量増 加 雌 : 摂餌量の低下、体重増加抑制 雌雄 : NOAEL= 100 mg/kg/日	Richards, 1989
ラット SD 雌雄 6週齢 15匹/群	混餌	90日間 回復期間 : 4週間	NP (Schenectady International Inc.) 0、200、650、 2,000 ppm (0、15、50、150 mg/kg/日 相当)	2,000 ppm : 雄 : 体重増加抑制、摂餌量の減少、腎臓 重量の増加 (ただし、投与後4週間 回復期間後には正常値)、腎臓尿細管 上皮における硝子滴の減少 性周期、精子検査で異常は認められ ていない 雌 : 体重増加抑制、摂餌量減少 雌雄 : NOAEL= 650 ppm (50 mg/kg/日 相当)	Cunny et al., 1997
ラット SD 雌雄 30匹/群	混餌	3世代 F ₀ :15週間 F ₁ 、F ₂ : 20週間 F ₃ :8週間	4-NP 0、200、650、 2,000 ppm (0、9 - 35、30 - 100、100 - 350 mg/kg/日 相当著者換算) (0、15、50、160 mg/kg/日 相当)	F ₀ : 200 ppm以上 : 雄 : 腎尿細管上皮の変性及び腎尿細管の 拡張 650 ppm以上 : 雄 : 腎臓相対重量増加 2,000 ppm : 雌雄 : 体重増加抑制 F ₁ :	NTP, 1997; Chapin et al., 1999

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			EU換算) (EU, 2001)	200 ppm以上： 雄：腎尿細管上皮の変性及び腎尿細管の拡張 650 ppm以上： 雄：腎臓相対重量増加 雌：体重増加抑制 2,000 ppm： 雄：体重増加抑制 雌：腎臓相対重量増加、腎尿細管上皮の変性及び腎尿細管の拡張 F ₂ ： 200 ppm以上： 雄：腎尿細管上皮の変性及び腎尿細管の拡張 650 ppm以上： 雄：体重増加抑制、腎臓相対重量増加 2,000 ppm： 雌：体重増加抑制、腎尿細管上皮変性及び腎尿細管の拡張 F ₃ ： 200 ppm以上： 雌雄：腎尿細管上皮の変性及び腎尿細管の拡張 650 ppm以上： 雌：体重増加抑制 2,000 ppm： 雄：体重増加抑制 雌雄：LOAEL=200 ppm (15 mg/kg/日 相当)	
ラット SD 雄 12週齢 20匹/群	強制 経口	10週間	4-NP (Aldrich Chemical社製) 0、100、250、 400 mg/kg/日	100 mg/kg/日： 投与期間中に3匹死亡 250 mg/kg/日： 投与期間中に15匹死亡 400 mg/kg/日 投与期間中に18匹死亡	De Jager et al., 1999a

NP: nonylphenol

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

SDラットの3世代生殖毒性試験では、子宮重量の増加、腔開口の早期化、卵巣重量の減少、精子濃度の低下等のエストロゲン作用を示唆する変化がみられている。以下に重要な試験結果を記載する。

雌雄のSDラットにノニルフェノール 0、200、650、2,000 ppm (0、15、50、160 mg/kg/日 相当) を混餌投与した3世代生殖毒性試験では、F₀では雌雄いずれの投与群にも影響は見られていない。F₁～F₃では200 ppm群では影響はないが、650 ppm以上の群で子宮重量の増加、腔開口の早期化、卵巣重量の減少、精巣上体精子濃度の低下、2,000 ppmで精巣精子細胞の減少等のエストロゲン作用を示唆する変化が観察されている (Chapin et al., 1999; NTP, 1997)。著者らはこの実験での生殖毒性に対するNOAELは200 ppm (15 mg/kg/日相当 EU換算) としている。

雌雄のSDラットにノニルフェノール 0、2、10、50 mg/kg/日を雄は交配前12週間、雌は交配前2週間及び妊娠、出産、授乳期を通じて強制経口投与した実験で、F₀雄50 mg/kg/日以上で肝臓、腎臓及び下垂体重量の増加、胸腺重量の減少、TSH(甲状腺刺激ホルモン)濃度の上昇、雌50 mg/kg/日群で卵巣重量の減少、雌雄50 mg/kg/日群でF₁生存率の低下(生後0-4日)がみられた。またF₁雄50 mg/kg/日群で肝臓及び腎臓重量の増加、血清中FSH(卵巣刺激ホルモン)濃度の上昇、T₃(トリヨードサイロニン)濃度の低下(生後22日)、雌50 mg/kg/日群で卵巣重量の減少、膣開口の早期化、LH(黄体化ホルモン)及びTSH濃度の低下、T₃濃度の上昇(生後22日)、雌雄50 mg/kg/日で着床数及び生存児(F₂)数の減少がみられた(Nagao et al., 2001)。なお、著者らは本実験の一般毒性及び次世代の生殖能に対するNOAELを10 mg/kg/日としているが、母動物50 mg/kg/日群でみられた卵巣重量の減少は病理組織学的に影響がみられておらず、雌雄50 mg/kg/日群でみられたF₁生存率の低下(生後0-4日)はそれ以降の成長に影響がなかったことから、親動物の生殖能に対するNOAELは50 mg/kg/日以上としている。

従って、生殖毒性に対するNOAELは15 mg/kg/日相当(EU換算)である。またSDラットの2世代試験では次世代に卵巣重量の減少、着床数及び生存児数の減少等がみられ、次世代の生殖毒性に対するNOAELは10 mg/kg/日である。

表 7-5 ノニルフェノールの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 9-11匹/群	混餌 (大豆フリ ー)	F ₀ :妊娠7日-離乳(出産後21日) F ₁ :生後21日-77日	NP(Schenectady International Inc.) 0、25、500、2,000 ppm	F ₀ : 25 ppm以上: 摂餌量減少 いずれの群においても妊娠期間、F ₁ の出生時体重、性比、同腹生児数に影響なし F ₁ : 雄25 ppm以上及び雌2,000 ppm: 体重増加抑制 雄2,000 ppm: 摂餌量減少 雄雌2,000 ppm: 水及び食塩水の摂取量増加 母動物: LOEL=25 ppm 次世代:(雄) LOEL=25 ppm (雌) LOEL=2,000 ppm	Ferguson et al., 2000

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄	混餌	3世代	4-NP (混合物) 0、200、650、 2,000 ppm (0、9 - 35、30 - 100、100 - 350 mg/kg/日 相当著者換算) (0、15、50、160 mg/kg/日 相当 EU換算) (EU, 2001)	F ₀ : 雌雄：影響なし F ₁ : 650 ppm以上 : 雌：子宮重量増加 2,000 ppm : 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、膣開口6日早期化 F ₂ : 650 ppm以上 : 雄：体重増加抑制、精巢上体精子濃度 低下 雌：体重増加抑制、膣開口2日早期化、 卵巢相対重量減少 2,000 ppm : 雄：精巢精子細胞数減少 雌：膣開口6日早期化 F ₃ : 650 ppm以上 : 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、膣開口2日早期化 2,000 ppm : 雌：膣開口6日早期化 次世代：(雌雄) NOAEL=200 ppm (15 mg/kg/日 相当 EU換算)	NTP, 1997; Chapin et al., 1999

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 雄：6週齢 雌：13週齢 25匹/性/群	強制経口 (コーン油)	F ₀ 雄は交配前12週間、F ₀ 雌は交配前2週間、交配は最大2週間 F ₀ 雄は交配後剖検、F ₀ 雌は妊娠、出産、哺乳期を通じて投与、F ₁ の離乳後剖検 F ₁ は離乳後投与、同じ投与群内で交配、F ₁ 雌雄の剖検はF ₀ に準じる	NP (三井化学) 0、2、10、50 mg/kg/日	F ₀ : 50 mg/kg/日 : 雄：腎臓の絶対及び相対重量の増加、胸腺の絶対及び相対重量の減少、肝臓の相対重量の増加、下垂体相対重量増加 肝細胞小葉中心性肥大、上皮管の好酸性小体の減少 TSH (甲状腺刺激ホルモン) 濃度上昇、F ₁ 生存率低下 (生後0-4日のみでそれ以降の成長に影響なし) 雌：卵巣の絶対及び相対重量の減少 (組織病理学的変化なし)、 F ₁ 生存率低下 (生後0-4日のみでそれ以降の成長に影響なし) F ₁ : 50 mg/kg/日 : 雄：腎臓及び肝臓の相対重量の増加、血清中FSH (卵胞刺激ホルモン) 濃度上昇、T3 (トリヨードチロニン) 濃度低下 (生後22日)、着床数及びF ₂ 生存児数の減少 雌：卵巣の絶対及び相対重量の減少、腔開口早期化、LH (黄体化ホルモン) 及びTSH濃度低下、T3濃度上昇 (生後22日)、着床数及びF ₂ 生存児数の減少 親世代(雌雄) : NOAEL=50 mg/kg/日以上 (但し、一般毒性はNOAEL=10 mg/kg/日) 次世代(雌雄) : NOAEL=10 mg/kg/日	Nagao et al., 2001

NP: nonylphenol

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

in vitro 試験では、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験並びにチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞株 (CHL)を用いる染色体異常試験で代謝活性化の有無に関わらず陰性と報告されている。調査した範囲内では *in vivo* 試験の報告はない。

表 7-6 ノニルフェノールの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	用量 μ g/plate	結果		文献
			S9 添加	S9 無添加	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98	- 5,000	—	—	GDCh BUA, 1988
	ネズミチフス菌 TA100	- 5,000	—	—	
	ネズミチフス菌 TA1535	- 5,000	—	—	
	ネズミチフス菌 TA1537	- 5,000	—	—	

試験系	試験材料	用量 μ g/plate	結果		文献
			S9 添加	S9 無添加	
	ネズミチフス菌 TA98	0.78 - 12.5	—	—	厚生省, 1996
	ネズミチフス菌 TA100	6.25 - 200	—	—	
	ネズミチフス菌 TA1535	0.78 - 12.5	—	—	
	ネズミチフス菌 TA1537	1.56 - 50	—	—	
	ネズミチフス菌 TA1538	0.78 - 12.5	—	—	
	大腸菌 WP2uvrA	1.56 - 50	—	—	
	ネズミチフス菌 TA98	0.05 - 100	—	—	Shimizu et al., 1985
	ネズミチフス菌 TA100	0.05 - 100	—	—	
	ネズミチフス菌 TA1535	0.05 - 100	—	—	
	ネズミチフス菌 TA1537	0.05 - 100	—	—	
	ネズミチフス菌 TA1538	0.05 - 100	—	—	
染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)				厚生省, 1996
	48 時間処理法	3.13、6.25、12.5、 25 (μ g/plate)	—	—	
	24 時間処理法	6.25、12.5、25、50 (μ g/plate)	—	—	
	短時間処理法	7.5、15、30、60 (μ g/plate)	—	—	

— : 陰性 + : 陽性

7.3.7 発がん性

ノニルフェノールの長期発がん性試験は実施されていない。国際機関等ではノニルフェノールの発がん性を評価していない (ACGIH, 2002; IARC, 2002; NTP, 2002; U.S.EPA, 2002)。遺伝毒性試験結果から考察すると、少なくとも遺伝子障害性の発がん性物質ではないと考えられる。

7.3.8 内分泌系への影響

in vitro 試験では、多くの試験系でエストロゲン作用が検出されている。しかしその活性は E2 の 1/680~1/71,000、転写活性化能で E2 の 1/670 以下である。(ノニルフェノールの組成の違いで結果は大きく異なり、直鎖型ノニルフェノールは分岐型ノニルフェノールより弱い活性を示す。) 子宮増殖アッセイ等の *in vivo* 試験において、経口投与では 50 mg/kg/日以上用量でエストロゲン作用が認められている。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ノニルフェノールはヒトの眼、皮膚、呼吸器系に対して強い刺激性があり、飲み込んだ場合には弱い毒性がみられる。

実験動物に対する経口投与による急性毒性試験の LD₅₀ はマウスで 1,231 mg/kg、ラットで 1,300~2,462 mg/kg、ウサギで 2,000 mg/kg 以上であった。

ノニルフェノールはウサギに対する皮膚刺激性試験に対して、暴露時間の延長により腐食性

を示す。また、眼に対しても刺激性を有することが明らかにされている。モルモットに対するマキシマイゼーション試験では感作性を示さない。

ノニルフェノールの反復投与毒性は、肝臓及び腎臓が標的器官であり、ラットによる 28 日間試験での NOEL は 15 mg/kg/日である。また、ラットの 3 世代にわたる反復投与毒性は、腎臓を標的器官として LOAEL は 15 mg/kg/日となる。

生殖・発生毒性は、ラットの 3 世代にわたる生殖毒性試験では、子宮重量の増加、膣開口の早期化、卵巣重量の減少、精子濃度の低下等のエストロゲン作用を示唆する変化がみられ、生殖毒性に対する NOAEL は 15 mg/kg/日である。またラットの 2 世代試験では次世代に卵巣重量の減少、着床数及び生存児数の減少等がみられ、次世代の生殖毒性に対する NOAEL は 10 mg/kg/日である。

変異原性は *in vitro* 試験では、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験並びに CHL 細胞を用いる染色体異常試験で代謝活性化の有無に関わらず陰性と報告されている。*in vivo* 試験の報告はない。

ノニルフェノールに対する発がん性試験は実施されていないが、変異原性試験結果から考察すると、少なくとも遺伝子障害性の発がん性物質ではないと考えることができる。

内分泌系への影響に関する *in vitro* 試験結果を総括すると、多くの試験系でエストロゲン作用が検出されている。しかしその活性は E2 の 1/680~1/71,000、転写活性化能で E2 の 1/670 以下である。(ノニルフェノールの組成の違いで結果は大きく異なり、直鎖型ノニルフェノールは分岐型ノニルフェノールより弱い活性を示す。) 子宮増殖アッセイ等の *in vivo* 試験において、経口投与では 50 mg/kg/日以上用量でエストロゲン作用が認められている。国際機関等ではノニルフェノールの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2001年4月)¹⁾

- Ahel, M., Giger, W., and Koch, M. (1994a) Behaviour of alkylphenol polyethoxylate surfactants in the aquatic environment - I. Occurrence and transformation in sewage treatment, *Water Research*, **28**, 1131-1142.
- Ahel, M., Giger, W. and Schaffner, C. (1994b) Behaviour of alkylphenol polyethoxylate surfactants in the aquatic environment - II. Occurrence and transformation in rivers, *Water Research*, **28**, 1143-1152.
- Arukwe, A., Knudsen, F.R. and Goksøyr, A. (1997) Fish zona radiata (eggshell): a sensitive biomarker for environmental estrogens. *Environ. Health Perspect.*, **105**, 418-422.
- Ashfield, L.A., Pottinger, T.G. and Sumpter, J.P. (1998) Exposure of female juvenile rainbow trout to alkylphenolic compounds results in modifications to growth and ovosomatic index. *Environ. Toxicol. Chem.*, **17**, 679-686.
- Balaguier, P., Franois, F., Comunale, F., Fenet, H., Boussioux, A.M., Pons, M., Nicolas, J.C. and Casallas, C. (1999) Reporter cell lines to study the estrogenic effects of xenoestrogens. *Sci. Total Environ.*, **233**, 47-56.
- Baldwin, W.S., Graham, S.E., Shea, D., and LeBlanc, G.A. (1997) Metabolic androgenization of female *Daphnia magna* by the xenoestrogen 4-nonylphenol. *Environ. Toxicol. Chem.*, **16**, 1905-1911.
- Bechmann, R.K. (1999) Effect of the endocrine disrupter nonylphenol on the marine copepod *Tisbe battagliai*. *Sci. Total Environ.*, **233**, 33-46.
- Berol Kemi AB (1982) Nonylphenol acute oral toxicity in rats. Inveresk Research International project No. 230086, report No. 2379 NTIS OTS 0558750.
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R. and Sheehan, D.M. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: Structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.*, **54**, 138-153.
- Brooke, L.T. (1993a) Acute and chronic toxicity of nonylphenol to ten species of aquatic organisms. Draft report Contract No.68-C1-0034, U.S.EPA, Duluth, M N: 36.
- Brooke, L.T. (1993b) Accumulation and lethality for two freshwater fishes (fathead minnow and bluegill) to nonylphenol. Draft report Contract No.68-C1-0034, U.S.EPA, Duluth, M N: 36.
- Brown, R.J., Conradi, M. and Depledge, M.H. (1999) Long-term exposure to 4-nonylphenol affects sexual differentiation and growth of the amphipod *Corophium volutator* (Pallas, 1766) *Sci. Total Environ.*, **233**, 77-88.
- Celius, T., Haugen, T.B., Grotmol, T. and Walther, B.T. (1999) A sensitive zogenetic assay for rapid in vitro assessment for estrogenic potency of xenobiotics and mycotoxins. *Environ. Health Perspect.*, **107**, 63-68.
- Chapin, R.E., Delaney, J., Wang, Y., Lanning, L., Davis, B., Collins, B., Minz, N. and Wolfe, G. (1999) The effects of 4-nonylphenol in rats: A multi-generation reproduction study. *Toxicol. Sci.* **52**, 80-91.
- Christensen, L.J., Korsgaard, B. and Bjerregaard, P. The effect of 4-nonylphenol on the synthesis of vitellogenin in the flounder *Platichthys flesus* (1999) *Aquat. Toxicol. (Amsterdam)*, **46**, 211-219.
- Christiansen, T., Korsgaard, B. and Jespersen, A. (1998) Effects of nonylphenol and 17 β -oestradiol on vitellogenin synthesis, testicular structure and cytology in male eelpout *Zoarces viviparus*. *J. Exp. Biol.*, **201**, Pt2, 179-192.
- Comber, M.H.I., Williams, T.D. and Stewart, K.M. (1993) The Effects of nonylphenol on *Daphnia magna*. *Water Res.*, **27**, 273-276.
- Cunny, H.C., Mayers, B.A., Rosica, K.A., Trutter, J.A. and Van Miller, J.P. (1997) Subchronic toxicity (90-day) study with para-nonylphenol in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **26**, 172-178.
- Czech, P., Weber, K. and Dietrich, D.R. (2001) Effects of endocrine modulating substances on reproduction in the hermaphroditic snail *Lymnaea stagnalis* L. *Aquat. Toxicol.* **53**, 103-114.
- De Jager, C., Borman, M.S. and Van der Horst, G. (1999a) I. The effect of *p*-nonylphenol, environmental toxicant with oestrogenic properties on fertility parameters in male rats. *Andrologia*, **31**, 99-106.
- De Jager, C., Borman, M.S. and Oosthuizen, J.M. (1999b) II. The effect of *p*-nonylphenol on the fertility potential of male rats after gestational, lactational and direct exposure. *Andrologia*, **31**, 107-113.
- De Jager, C., Borman, M.S., Wandrag, S. and Sharp, V.W. (2001) Lethal dose and reproductive parameters of *p*-nonylphenol in rats. *Arch. Andrology*, **46**, 183-187.
- England, D.E. and Bussard J.B (1993) Toxicity of nonylphenol to the midge *Chronomus tentans*. Report prepared for the Chemical Manufacturers Association by ABC Laboratory Inc. Report # 40597. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- England, D.E. (1995) Chronic toxicity of nonylphenol to *Ceriodaphnia dubia*. Report prepared for the Chemical

¹⁾ データベースの検索を 2001 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Manufactures Association by ABC Laboratories Inc. Report # 41756. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- England, D.E. and Bussard J.B (1994) toxicity of nonylphenol to the amphipod *Hyalella azteca* (Saussure). report prepared for the Chemical Manufactures Association ABC Laboratories Inc. Report #41569. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Environmental Canada Health Canada (2000) Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List, Assessment Report, Nonylphenol and its ethoxylates. Draft for Public Comments.
- EU (2001) European Union Risk Assessment Report, 4-Nonylphenol (branched) and nonylphenol.
- Flouriot, G., Pakdel, F., Ducouret, B. and Valotaire, Y. (1995) Influence of xenobiotics on rainbow trout liver estrogen receptor and vitellogenin gene expression. *J. Mol. Endocrinol.*, **15**, 143-151.
- Ferguson, S.A., Flynn, K.M., Delclos, K.B. and Newbold, R.R. (2000) Maternal and offspring toxicity but few sexually dimorphic behavioral alterations result from nonylphenol exposure. *Neurotoxicol. Teratol.*, **22**, 583-591.
- Fort, D.J. and Stover, E.L. (1997) Development of short-term, whole-embryo assays to evaluate detrimental effects on amphibian limb development and metamorphosis using *Xenopus laevis*. *Environmental Toxicology and Risk Assessment: Modeling and Risk Assessment*, **6**, 376-390. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Gaworski, C.L., Kinkead, E.R. and Dovle, R.L. (1979) Acute toxicity of a number of chemicals of interest to the air force. University of California Extension, Wright Patterson Air Force Base, Report ISS AMRL-TR-79-11 NTIS AD-A067-31-3.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1988) Nonylphenol, BUA Report No.13, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Granmo, Å., Ekelund, R., Magnusson, K. and Berggren, M. (1989) Lethal and sublethal toxicity of 4-nonylphenol to the common mussel (*Mytilus edulis* L.). *Environ. Pollut.*, **59**, 115-127. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Gray, M.A. and Metcalfe, C.D. (1997) Induction of testis-ova in Japanese medaka (*Orizias latipes*) exposed to *p*-nonylphenol. *Environ. Toxicol. Chem.*, **16**, 1082-1086.
- Hansen, F.T., Forbes, V.E. and Volbes, T.L. (1999) Effects of 4-n-nonylphenol on life-history traits and population dynamics of a polychaete. *Ecolog. Appl.*, **9**, 482-495.
- Harries et al. (1995) As reported in "Chemicals with Estrogen-like Effects" Tema Nord 1996:580, Nordic Council of Ministers, Copenhagen, 1996.
- Hemmer, M.J., Hemmer, B.L., Bowman, C.J., Kroll, K.J., Folmar, L.C., Marcovich, D., Hoglund, M.D. and Denslow, N.D. (2001) Effects of *p*-nonylphenol, methoxychlor, and endosulfan on vitellogenin induction and expression in sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*). *Environ. Toxicol. Chem.*, **20**, 336-343.
- Hesseloe, M., Jensen, D., Skals, K., Olesen, T., Moldrup, P., Roslev, P., Mortensen, G.K. and Henriksen, K. (2001) Degradation of 4-nonylphenol in homogeneous and nonhomogeneous mixtures of soil and sewage sludge. *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 3696-3700.
- Holcombe, G.W., Phipps, G.L., Knuth, M.L. and Felhaber, T. (1984) The acute toxicity of selected substituted phenols, benzenes and benzoic acid esters to fathead minnows. *Environ. Pollut. (Series A)* **35**, 367-381.
- Holm M., Dept. Terrestrial Ecology. National Environmental Research Institute. Denmark. (Reference taken from Danish EPA report). (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huang, R.K. and Wang, C.H. (2001) The effect of two alkylphenols on vitellogenin levels in male carp. *Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China B.* **25**, 248-252.
- Huls (1986) Prüfung auf hautsensibilisierende Wirkung am Meerschweinchen von Nonylphenol. Huls report 0690. (EU, 2001 から引用)
- Huls (1992a) Determination of the effects of nonylphenol on reproduction of *Daphnia magna* (in accordance with OECD Guideline 202 Part II) Final report DL-143. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huls (1992b) Determination of the effects of nonylphenol on reproduction of *Daphnia magna* (in accordance with OECD Guideline 202 Part II) Final report DL-143a. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huls (1992c) Determination of the acute effects of nonylphenol on swimming behavior of *Daphnia magna* (in accordance with EC 84/449) Final report DK-522. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huls (1996a) Determination of the effects of nonylphenol on the growth of *Scenedesmus subspicatus* 86.81. SAG (alga growth inhibition test according to UBA Feb 1984) Report AW-185. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huls (1996b) Determination of biological degradability of nonylphenol in the modified strum test (EEC Directive 79/831 ENV/283/80) Report ST-3/84.
- Huls (1996c) Determination of biological degradability of nonylphenol in the modified strum test (EEC Directive 79/831 ENV/283/80) Report ST-3a/84.
- Huls (1996d) Determination of the acute effects of nonylphenol in fish (in accordance with DIN 38412 Part 15) Final report.

- (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huls (1999) Determination of inhibition of activated sludge respiration (OECD 209) Final report BH-99/02. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Hulzebos, E.M., Adema, D.M.M., Dirven-van Breeman, E.M., Henzen, L., Avn Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A., Barselman, R. and van Gestel, C.A.M. (1993) Phytotoxicity studies with lactuca sativa in soil and nutrient solution. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 1079-1094.
- ICI Central Toxicology Laboratory (1979) Nonylphenol (ex-oil works and Rohm and Hass): comparison of acute oral toxicities, skin and eye irritation and skin sensitisation potential. CTL report no. CTL/T/1278. (EU, 2001 から引用)
- ICI Central Toxicology Laboratory (1980) Nonylphenol samples (ex Rohm and Hass process): skin sensitisation studies. CTL/T/1399. (EU, 2001 から引用)
- Ikedo, M., Ohtsuji, H. and Miyahara, S. (1970) Two cases of leucoderma, presumably due to nonyl- or octylphenol in synthetic detergents. *Ind. Health* **8**, 192-196.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Islinger, M., Pawlowski, S., Hollert, H., Volkl, A. and Braunbeck, T. (1999) Measurement of vitellogenin-m-RNA expression in primary cultures of rainbow trout hepatocytes in a non-radioactive dot blot/RNase protein-assay. *Sci. Total Environ.*, **233**, 109-122.
- Isobe, T., Nishiyama, H., Nakashima, A. and Takada, H. (2001) Distribution and behavior of nonylphenol, octylphenol, and nonylphenol monoethoxylate in Tokyo metropolitan area: their association with aquatic particles and sedimentary distributions. *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 1041-1049.
- Jobling, S. and Sampter, J.P. (1993) Detergent components in sewage effluent are weakly estrogenic to fish: An in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquatic Toxicol.*, **27**, 361-372.
- Jobling, S., Sheahan, D., Osborne, L.A., Matthiessen, P. and Sumpter, J.P. (1996) Inhibition of testicular growth in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to estrogenic alkylphenolic chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.*, **15**, 194-202.
- Jonkers, N., Thomas, P., Knepper, Pim De Vooget (2001) Aerobic biodegradation studies of nonylphenol ethoxylates in river water using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 335-340.
- Jorgensen, M. (2000) Assaying estrogenicity by quantitating the expression levels of endogenous estrogen-regulated genes. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 403.
- Kahl, M.D., Makynen, E.A., Kosian, P.A. and Ankley, G.T. (1997) Toxicity of 4-nonylphenol in a life-cycle test with the midge *Chironomus tentans* Ecotoxicol. Environ. Safety, **38**, 155-160.
- Kakuno, A., Fujii, K. and Koyama, J. (2001) Estrogen effects of nonylphenol on the early life stage of mummichog (*Fundulus heteroclitus*). *Jpn. J. Environ. Toxicol.*, **4**, 55-66.
- Kelly, S.A. and Di Giulio R.T. (2000) Developmental toxicity of estrogenic alkylphenols in killifish (*Fundulus heteroclitus*) *Environ. Toxicol. Chem.*, **19**, 2564-2570.
- Kinnberg, K., Korsgaard, B., Bjerregaard, P. and Jespersen, A. (2000) Effects of nonylphenol and 17 β -estradiol on vitellogenin synthesis and testis morphology in male platyfish *Xiphophorus maculatus*. *J. Exp. Biol.*, **203**, Pt2, 2000, 171-181.
- Knaak, J.B., Eldridge, J.M. and Sullivan, L.J. (1966) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **9**, 331-340.
- Knie, J., Hälke, A., Juhnke, I. and Schiller, W. (1983) Results of studies on chemical substances with four biotests. (Ergebnisse Der Untersuchungen Von Chemischen Stoffen Mit Vier Biotests) *Deutsche Gewässerkundliche Mitteilungen*, **27**, 77-79. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Kopf, W. (1997) Wirkung endokriner stoffe in biotests mit wasserorganismen. In *Stoffe mit endokriner wirkung in wasser*. Bayerisches landesamt fur wasserwirtschaft, Institut fur Wasserforschung Munchen (ed) Olenbourg.
- Krogh, P.H., Holmstrup, M. and Jensen, J. (1996) Økologisk vurdering af spildevandsslam I landbrugsjord (in Danish). Arbejdsrapport fra Miljøstyrelsen, 43. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Kwak, H.I., Bae, M.O., Lee, M.H., Lee, Y.S., Lee, B.J., Kang, K.S., Chae, C.H., Sung, H.J., Shin, J.S., Kim, J.H., Mar, W.C., Sheen, Y.Y. and Cho, M.H. (2001) Effects of nonylphenol, bisphenol A, and their mixture on the viviparous swordtail fish (*Xiphophorus helleri*). *Environ. Toxicol. Chem.*, **20**, 787-795.
- Laws, S.C., Carey, S.A., Ferrell, J.M., Bodman, G.J. and Cooper, R.L. (2000) Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicol. Sci.*, **54**, 156-167.
- Lee, P.C. (1998) Disruption of male reproductive tract development by administration of the xenoestrogen, nonylphenol, to male newborn rats. *Endocrine*, **9**, 105-111.
- Lee, P.C. and Lee, W. (1996) In vivo estrogenic action of nonylphenol in immature female rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **57**, 341-348.

- Legler, J., Van den Brink, C.E., Brouwer, A., Murk, A.J., van der Saak, P.T., Vethaak, A.D. and van der Burg, B. (1999) Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene assay in the human T47D breast cancer cell line. *Toxicol. Sci.* **48**, 55-66.
- Lewis, J.C. and Jurd, L. (1972) Sporostatic action of cinnamylphenol and related compounds on *Bacillus megaterium*. Spores, **5**, 384-389. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Loomis, A.K. and Thomas, P. (1999) Binding characteristics of estrogen receptor (ER) in Atlantic croaker (*Micropogonias undulatus*) testis: different affinity for estrogens and xenobiotics from that of hepatic ER. *Biol. Reprod.* **61**, 51-60.
- Lussier, S., Champlin, D., LiVolsi, J., Poucher, S., Pruell, R. and Thursby, G. (1996) Acute toxicity of 4-nonylphenol to saltwater animals. USEPA Draft Report. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- McLeese, D.W., Zitko, V., Metcalfe, C.D. and Sergeant, D.B. (1980) Lethality of aminocarb and the components of the aminocarb formulation to juvenile Atlantic salmon, marine invertebrates and a freshwater clam. *Chemosphere*, **9**, 79-82.
- McLeese, D.W., Zitko, V., Sergeant, D.B., Burrige, L. and Metcalfe, C.D. (1981) Lethality and accumulation of alkyphenols in aquatic fauna. *Chemosphere*, **10**, 723-730.
- Merck (2001) 6715. Nonyl Phenol, pp.1197 in The Merck Index, 13th. ed., Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ.
- Meregalli, G., Plumers, L. and Ollevier, F. (2001) Induction of mouthpart deformities in *Chironomus riparius* larvae exposed to 4-n-nonylphenol. *Environ. Pollut.* **111**, 241-246.
- Miles-Richardson, S.R., Pierens, S.L., Nichols, K.M., Kramer, V.J., Synder, E.M., Synder, S.A., Render, J.A., Fitzgerald, S.D. and Giesy, J.P. (1999) *Environ. Res.*, **80** (2, Part 2), S122-S137.
- Milligan, S.R., Khan, O. and Nash, M. (1998) Comparative binding of xenobiotic estrogens to rat alpha-fetoprotein and to sex steroid binding proteins in human and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) plasma. *General and Comparative Endocrinology*, **112**, 89-95.
- Monteiro-Riviere, N.A. (2000) Comparative *in vitro* percutaneous absorption of nonylphenol and nonylphenol ethoxylates (NPE-4 and NPE-9) through human, porcine and rat skin. *Toxicol. Industr. Health*, **16**, 49-57.
- Monsanto (1978) Monsanto Industry Chemical Co. FYI-OTS-053-8590. Initial Submission: Toxicity studies on: CC 3381 – Nonylphenol with cover letter dated 08132.
- Nagao, T., Saito, Y., Usumi, K., Nakagomi, M., Yoshimura, S. and Ono, H. (2000) Disruption of the reproductive system and reproductive performance by administration of nonylphenol to newborn rats. *Human Exp. Toxicol.*, **19**, 284-296.
- Nagao, T., Wada, K., Marumo, H., Yoshimura, S. and Ono, H. (2001) Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study. *Reprod. Toxicol.*, **15**, 293-315.
- Nimrod, A.C. and Benson, W.H. (1996) Estrogenic responses to xenobiotics in Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*). *Marine Environ. Research*, **42**, 155-160.
- Nimrod, A.C. and Benson, W.H. (1998) Reproduction and development of Japanese medaka following an early life stage exposure to xenoestrogens. *Aquat. Toxicol.*, **44**, 141-156.
- Nishihara, T. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, **46**, 282-298.
- Nozaka, T., Abe, T., Matsuura, T., Sakamoto, T., Nakano, N., Maeda, M and Kobayashi, K. (2004) Development of vitellogenin assay for endocrine disruptors using medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental. Sciences*, **11**, 99-121.
- Odum, J., Pyrah, I.T., Soames, A.R., Foster, J.R., Yan Miller, J.P., Joiner, R.L. and Ashby, J. (1999) Effects of p-nonylphenol (NP) and diethylstilboestrol (DES) on the alderley Park (Alpk) rat: Comparison of mammary gland and uterus sensitivity following oral gavage or implanted mini-pumps. *J. Appl. Toxicol.*, **19**, 367-378.
- Odum, J. and Ashby, J. (2000) Neonatal exposure of male rats to nonylphenol has no effect on the reproductive tract. *Toxicol. Sci.*, **56**, 400-404.
- O'Halloran, S.L., Liber, K., Gangl, J.A. and Knuth, M.L. (1999) Effects of repeated exposure to 4-nonylphenol on the zooplankton community in littoral enclosures. *Environ. Toxicol. Chem.*, **18**, 376-385.
- Pedersen, S.N., Christiansen, L.B., Pedersen, K.L., Korsgaard, B. and Bjerregaard, P. (1999) In vivo estrogenic activity of branched and linear alkylphenols in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Sci. Total Environ.*, **233**, 89-96.
- Richards, J.F. (1989) Nonylphenol: 28 day oral (dietary) sub-acute toxicity study in the rat. A report prepared by Hazleton UK, England, for Huls, AG, West Germany (Report no. 5917-671/1, dated November 1989). (Environmental Canada Health Canada, 2000 から引用)
- Schmude, K.L., Liber, K., Corry, T.D. and Stay, F.S. (1999) Effects of 4-nonylphenol on benthic macroinvertebrates and insect emergence in littoral enclosures. *Environ. Toxicol. Chem.*, **18**, 386-393.
- Schwaiger, J., Spieser, O.H., Bauer, C., Ferling, H., Mallow, U., Kalbfus, W. and Negele, R.D. (2000) Chronic toxicity of nonylphenol and ethinylestradiol: haematological and histopathological effects in juvenile Common carp (*Cyprinus carpio*). *Aquat. Toxicol.* **51**, 69-78.

- Seki, M., Yokota, H., Maeda, M., Tadokoro, H. and Kobayashi, K. (2003) Effects of 4-nonylphenol and 4-*tert*-octylphenol on sex differentiation and vitellogenin induction in medaka (*Oryzias latipes*). Environ. Toxicol. Chem., **22**, 1507-1516.
- Shimizu, H., Suzuki, Y., Takemura, N., Goto, S. and Matsushita, H. (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. J. Ind. Health, **27**, 400-419.
- Shioda, T. and Wakabayashi, M. (2000) Effect of certain chemicals on the reproduction of medaka (*Oryzias latipes*). Chemosphere, **40**, 239-243.
- Shurin, J.B. and Dodson, S.I. (1997) Sublethal toxic effects of cyanobacteria and nonylphenol on environmental sex determination and development in *Daphnia*. Environ. Toxicol. Chem., **16**, 1269-1276.
- SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report (2001), Nonylphenol, OECD.
- Sims, I., Whitehouse, P., Wilkinson, H. and McEvoy, J. (1997) The acute toxicity of 4-nonylphenol to nymphs of the freshwater shrimp, *Gammarus pulex* and the damselfly *Ischrura elegans*. WRc/Environmental Agency Technical Report. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range-finding toxicity data: list VI. Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., **23**, 95-107.
- Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A. and Nycum, J.S. (1969) Range-finding toxicity data: list VII. Am Ind. Hyg. Assoc. J., **30**, 470-476.
- Soto, A.M., Justicia, H., Wray, J.W. and Sonnenschein, C. (1991) p-Nonyl-Phenol: An Estrogenic Xenobiotic Released from "Modified" Polystyrene. Environ. Health Persp., **92**, 167-173.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.
(<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Staples, C.A., Williams, J.B., blessing, R.L. and Varineau, P.T. (1999) Measuring the biodegradability of nonylphenol ether carboxylates, octylphenol ether carboxylates, and nonylphenol. Chemosphere, **38**, 2029-2039.
- Suiko, M., Sakakibara, Y. and Liu, M. (2000) Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases, Biochem. Biophys. Res. Comm., **267**, 80-84.
- Tabata, A., Kashiwada, S., Ohnishi, Y., Ishikawa, H., Miyamoto, N., Itoh, M. and Magara, Y. (2001) Estrogenic influences of estradiol-17 β , p-nonylphenol and bis-phenol-A on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) at detected environmental concentrations. Water Sci Technol., **43**, 109-116.
- Tanghe, T., Greet, D. and Willy V. (1998) Nonylphenol degradation in lab scale activated sludge units is temperature dependent. Water Research, **32**, 2889-2896.
- Texaco (1985) Texaco Chemical Company. FYI-OTS-0685-0402 FLWP, Seq. Washington, DC: Office of Toxic substances, U.S. Environmental Protection agency.
- Thorpe K.L., Hutchinson T.H., Hetheridge M.J., Sumpter J.P. and Tyler C.R. (2000) Development of an in vivo screening assay for estrogenic chemicals using juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Environ. Toxicol. Chem., **19**, 2812-2820.
- Union Carbide (1992a) Nonylphenol RNH: primary skin irritancy study in the rabbit by Department of Transport (DOT) procedures. Union Carbide project report 91U0008 NTIS OTS 0573375.
- Union Carbide (1992b) Nonylphenol RNH: primary skin irritancy study in the rabbit by Department of Transport (DOT) procedures. Union Carbide project report 91U0009 NTIS OTS 0573376.
- U.S. Coast Guard (1984-1985), Department of Transportation. CHRIS – Hazardous Chemical Data. Volume II. Washington, D.C.:U.S. Government Printing Office. (U.S.NLM: HSDB,2001 より引用)
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (2002), NIST Library of 54K compounds, Gaithersburg, MD.
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2001) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD.
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1997) Final Report on the reproductive toxicity of nonylphenol (CAS #84852-15-3) administered by gavage to Sprague-Dawley rats. R.O.W. Sciences 8989-30.
- Ward, T.J. and Boeri, R.L. (1990a) Acute static toxicity of nonylphenol to the freshwater alga (*Selenastrum capricornutum*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8969-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L. (1990b) Acute static toxicity of nonylphenol to the marine alga (*Skeletonema costatum*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8970-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L.(1990c) Acute flow through toxicity of nonylphenol to the mysid (*Mysidopsis bahia*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8974-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)

- Ward, T.J. and Boeri, R.L.(1990d) Acute flow through toxicity of nonylphenol to the sheepshead minnow (*Cyprindon variegates*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8972-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L.(1991a) Early life stage toxicity of nonylphenol to the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8979-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L.(1991b) Chronic toxicity of nonylphenol to the mysid (*Mysidopsis bahia*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8977-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L. (1992) Toxicity of nonylphenol to the tadpole (*Rana catesbiana*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8981-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- White, R., Jobling, S., Hoare, S.A., Sumpter, J.P. and Parker, M.J.(1994) Environmentally Persistent Alkylphenolic Compounds Are Estrogenic. *Endocrinology*, **135**, 175-182.
- Williams, J.B. and Varineau, P.T. (1996) Nonylphenol in biosolid and sludges. SETAC Poster Session P0576, November 20, 1996.
- Windeatt, A.J. and Tapp, J.F. (1987) The effects of six chemicals on the growth of *Sorghum bicolor*, *Helianthus rodeo* and *Glycine max*. Brixham Laboratory Report BL/A/2836.
- Yadette, F., Arukwe, A., Gokskyr, A. and Male, R. (1999) Induction of hepatic estrogen receptor in juvenile Atlantic salmon in vivo by the environmental estrogen, 4-nonylphenol. *Sci. Total Environ*, **233**, 201-210.
- Yamasaki, K., Takeyoshi, M., Yakabe, Y., Sawaki, M., Imatanaka, M. and Takatsuki, M. (2001) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology*, **170**, 21-30.
- Yokota, H., Seki, M., Maeda, M., Oshima, Y., Tadokoro, H., Honjo, T. and Kobayashi, K. (2001) Life-cycle toxicity of 4-nonylphenol to medaka (*Oryzias latipes*). *Environ. Toxicol. Chem.*, **20**, 2552-2560.
- Yoshioka, Y., Ose, Y., and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci. Total Environ.*, **43**, 149-157.

- 磯部友彦、高田重秀 (1998) 水環境におけるノニルフェノールの挙動と環境影響, 水環境学会誌, **21**, 203-208
- 宇都宮暁子 (2001) ノニルフェノールエトキシレートとその分解生成物の微量分析法と環境濃度、シンポジウム 非イオン界面活性剤に関する最近の動向、講演資料集 pp.15-23、日本水環境学会関東支部・水環境と洗剤研究委員会, 2001年6月8日(東京)。
- 化学物質評価研究機構 (2001) 環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書、平成12年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究。
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 化学物質評価研究機構, ホームページ内公開 DATA, 安全性点検 DATA, ノニルフェノール (http://www.cerij.jp/citi/owa/results_acc10?W_TestNo=0069&W_SubNo=1&W_CasNo=25154-52-3&KEY1=nonylphenol&W_KBN=2&W_Name=Nonylphenol. から引用)
- 河村葉子, 前原玉枝, 飯嶋広代, 山田隆 (2000) 食品用プラスチック製品及び玩具中のノニルフェノール. *食衛誌*, **41**, 212-218.
- 環境省 (2001) ノニルフェノールが魚類に与える内分泌攪乱作用の試験結果に関する報告(案), 平成13年8月, 環境省総合環境政策局環境保健部。
- 厚生省 (1996) 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進連絡協議会編, 化学物質毒性試験報告, **4**, 749-772.
- 国土交通省 (2001) 下水道における内分泌攪乱化学物質に関する調査報告書, 平成13年3月, 国土交通省 都市・地域整備局下水道部。
- 製品評価技術基盤機構 (2001) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成13年度研究報告書。
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成15年度研究報告書。
- 製品評価技術基盤機構/ノニルフェノールリスク評価管理研究会 (2002) ノニルフェノールリスク評価管理研究会中間報告書(製品評価技術基盤機構)。
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について(排出年度:平成13年度) 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成13年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm から引

用)
通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976 年 5 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報.
(<http://www.nite.go.jp> から引用)
日本下水道協会 (2002) (<http://www.alpha-web.ne.jp/jswa/>から引用)

CERI 有害性評価書 ノニルフェノール

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。