

# CERI 有害性評価書

ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル

**Poly(oxyethylene)nonylphenylether**

CAS 登録番号 : 9016-45-9

<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

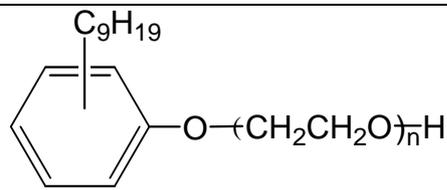
## 目 次

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.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
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.....	5
6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 藻類に対する毒性.....	5
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	6
6.1.3 魚類に対する毒性.....	7
6.1.4 内分泌系及び生殖系への影響.....	9
6.2 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.....	12
7.3 実験動物に対する毒性.....	14
7.3.1 急性毒性.....	14
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	15
7.3.3 感作性.....	15
7.3.4 反復投与毒性.....	15
7.3.5 生殖・発生毒性.....	19
7.3.6 遺伝毒性.....	20
7.3.7 発がん性.....	21
7.4 ヒト健康への影響（まとめ）.....	22
文 献.....	24

## 1. 化学物質の同定情報

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 170 種の異性体が存在する。一般的な原料は 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、分岐ノニルフェノールの異性体混合物を原料としたポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルを指す。

本評価書では、ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルを NPE、NPE におけるエチレンオキシドの付加モル数  $n$  を NPE $n$  と表記する。

物質名	ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル ノニルフェノールエトキシレート、ポリエチレングリコールモノノニルフェニルエーテル
化学物質排出把握管理促進法	1-309
化学物質審査規制法	7-172
CAS登録番号	9016-45-9
構造式	 <p>注：一般的な製品では、エチレンオキシドの付加モル数 <math>n</math> は 10 程度 (化学物質評価研究機構, 2003a) なお、化学物質排出把握管理促進法では <math>n</math> は規定されていない。</p>
分子式	$C_{15+2n}H_{24+4n}O_{1+n}$ $C_{35}H_{64}O_{11}$ (NPE $_{10}$ )
分子量	661.2 (NPE $_{10}$ )

## 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
水道法	水質基準 0.02 mg/L <sup>注1)</sup>
海洋汚染防止法	有害液体物質 B 類 <sup>注2)</sup>
農薬取締法	登録農薬 (展着剤)
建築物衛生法	水質基準 0.02 mg/L <sup>注1)</sup>

注1：非イオン界面活性剤濃度=510 nm における被試験料の吸光度と標準物質 (ヘプタオキシエチレンドデシルエーテル) の吸光度の比×標準物質の濃度

注2：エチレンオキシドの付加モル数が 4 以上のもの及びその混合物に限る。

### 3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	透明液体 <sup>注)</sup> (NPE <sub>9,5</sub> ) 注: エチレンオキシドの付加モル数 n の増加に伴い外観は液体から固体に変化	化学物質評価研究機構, 2003a
融点	-20°C (NPE <sub>9,5</sub> 、凝固点)	化学物質評価研究機構, 2003a
沸点	データなし	
引火点	282°C (NPE <sub>9,5</sub> )	化学物質評価研究機構, 2003a
発火点	データなし	
爆発限界	データなし	
比重	1.06 (NPE <sub>9,5</sub> 、20°C)	化学物質評価研究機構, 2003a
蒸気密度	16.7 (NPE <sub>6</sub> 、空気 = 1)	計算値
蒸気圧	$3.2 \times 10^{-8}$ Pa (NPE <sub>6</sub> 、25°C、推定値)	U.S. NLM: HSDB, 2003
分配係数	データなし	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 6.1 (NPE <sub>6</sub> 、測定値)	U.S. NLM: HSDB, 2003
溶解性	水: 可溶 <sup>注)</sup> (NPE <sub>9,5</sub> ) 注: エチレンオキシドの付加モル数の増加により水溶解性は増加し、付加モル数が 7 以上で水に可溶、また、アルキル鎖の分岐により水溶解性は増加 (Talmage, 1994)	化学物質評価研究機構, 2003a
	有機溶媒: 不明	
ヘンリー定数	$4.2 \times 10^{-7}$ Pa·m <sup>3</sup> /mol (NPE <sub>6</sub> 、推定値)	U.S. NLM: HSDB, 2003
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 20.2 mg/m <sup>3</sup> (NPE <sub>6</sub> ) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.050 ppm (NPE <sub>6</sub> )	計算値
その他	臨界ミセル濃度 (CMC): 5.4 mM (NPE <sub>9</sub> 、平衡法)	Heinze et al, 1999

### 4. 製造輸入量・用途情報

2001年度の製造・輸入量等は、10,000～100,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。

また、別の調査では、2001年の製造・輸入量等は、製造量は 22,318 トン、輸入量が 224 トン、輸出量が 8,088 トンであり、国内供給量は、14,454 トンであった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

界面活性剤として、業務用洗浄剤、分散剤、切削剤、乳化剤、展着剤等用途に配合原料として使用されており、そのほとんどが業務用に使用されているが、医薬品用、化粧品用としても使用されている (製品評価技術基盤機構, 2004)。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

調査した範囲内では、大気中での安定性に関する報告は得られていない。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

調査した範囲内では、非生物的分解性に関する報告は得られていない。

#### 5.2.2 生分解性 (表 5-1)

表 5-1 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果<sup>注)</sup>

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	1	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	0	
全有機炭素 (TOC) 測定	2	
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	2	

被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L、試験期間：3週間

注：NPE<sub>30-50</sub>を用いて試験を実施。

出典：通商産業省 (1982) 通商産業公報 (1982年12月28日)

その他に数多くの報告がある。NPE (エチレンオキシド (EO) の付加モル数：不明) の生分解性試験では、二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) 発生量測定での分解率は14~65%であった (Hughes et al., 1989; Kravetze et al., 1991)。また、NPE<sub>9</sub>、NPE<sub>1.5</sub>及びノニルフェノール (NP) を用いた生分解性試験を行い、CO<sub>2</sub>発生量測定での分解率は、それぞれ70%、59%及び48%であった (Staples et al., 2001)。この結果は、NPEのEO鎖部分のみの生分解ではなく、NPも生分解されることを示唆している。

更に、NPEの生分解過程での中間生成物であるノニルフェノキシエトキシ酢酸 (NPEC<sub>2</sub>) 及びノニルフェノキシ酢酸 (NPEC<sub>1</sub>) を用いた生分解性試験を行い、CO<sub>2</sub>発生量測定での分解率は、それぞれ65%及び59~66%であった (Ahel et al., 1994; Staples et al., 1999)。生分解による代謝物の分析結果からアルキル基も分解されることを報告している例もある (Jonkers et al., 2001)。

これらのことから、NPEの生分解性は、試験条件 (被験物質濃度、微生物濃度、微生物相など) により異なり、条件が調べばEO鎖とアルキル基の一部やベンゼン環部分が分解されることを示唆している。ただし、多くの研究結果からNPEではEO鎖が最も分解されやすく、ベンゼン環はEO鎖よりも分解され難いと考えられている (Swisher, 1987; Talmage, 1994)。

EO鎖の酸化・切断に伴う鎖長の短縮によるノニルフェノールポリエトキシ酢酸の生成の他に、エーテル結合の酸化・切断によるポリオキシエチレングリコール及びモノ・ジカルボキシル化ポリオキシエチレンの生成事例が報告されている (Franska et al., 2003)。また、好気的な環境下ではNPEはEO鎖が順次取れてモノ (オキシエチレン) ノニルフェニルエーテル (NPE<sub>1</sub>) となり、嫌気的な環境下では更にEO鎖が取れてNPになると推定される (小島・渡辺, 1998)。

NPEは農薬の展着剤としての用途があり、農耕地の土壤に移行することが想定される。NPE

は、土壌中で生分解され、直接分析では 30 日で検出されなくなったとの報告もある (Mihaich et al., 2001)。

### 5.3 環境水中での動態

NPE は、河川水を用いた生分解性試験において、EO 鎖の末端が酸化された長鎖のエトキシカルボン酸を生成し、更に EO 鎖が短縮されることが報告されており (Jonkers et al., 2001)、河川水等の環境水中では EO 鎖が順次取れて NPE<sub>1</sub> となり、更に、底質などの嫌気的な環境では EO 鎖が取れて NP を生じると推定される。

土壌吸着係数 K<sub>oc</sub> の値 6.1 (NPE<sub>6</sub>) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。水に可溶 (NPE<sub>9,5</sub>) であり、蒸気圧は  $3.2 \times 10^{-8}$  Pa (NPE<sub>6</sub>, 25°C) と極めて小さく、ヘンリー一定数も  $4.2 \times 10^{-7}$  Pa·m<sup>3</sup>/mol (NPE<sub>6</sub>) と極めて小さい。したがって、NPE は水環境から大気へ揮散され難いと推定される。

以上のことなどから、環境水中に NPE が排出された場合は、水に溶解して水中を移動すると推定される。馴化などの特定の条件が調った場合には生分解により除去されると推定され、揮散によっては除去され難いと推定される。

一方、NPE は活性汚泥法による下水処理によって除去される事が報告されており、1998、1999 及び 2000 年度の調査では、都市下水処理場で NPE は 99% 以上除去されることが示されている。この調査では NPE の EO 鎖が短い同族体などの関連化合物についても同時に除去率が求められており、いずれの物質も中央値として 97% 程度の除去率が得られている (国土交通省, 2001)。

海外や国内の各自治体での検討 (Naylor, 1995; 東京都, 1999) およびモニタリング調査 (化学物質評価研究機構, 2003b) においても同様な除去率が得られている。

なお、下水処理場の余剰汚泥が堆肥化されて再利用される場合、汚泥に吸着されて残存している NPE は汚泥の堆肥化 (コンポスト化) の過程で分解されることが報告されている (Moeller and Reeh, 2003)。

### 5.4 生物濃縮性 (表 5-2)

表 5-2 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	2	6	0.2 未満	濃縮性がない 又は低い
	0.2		1.4 未満	

出典：通商産業省 (1982) 通商産業公報 (1982 年 12 月 28 日)

タラ (*Gadus morhua*) を 5 mg/L の NPE<sub>10</sub> (EO 鎖を <sup>14</sup>C 標識) に暴露させて濃縮性と排泄性を検討したところ、8 時間後に平衡に達し、エラと血液中濃度は約 100 mg/L、肝臓と腎臓での濃度は約 500 mg/L、胆嚢での濃度は約 4,000 mg/L であったとの報告がある。このとき、胆嚢を除いて放射能の 60% は 24 時間以内に排泄された (Granmo and Kollberg, 1976)。この場合の見かけ

の生物濃縮係数 (BCF) は、エラと血液中では約 20、肝臓と腎臓では約 100、胆嚢では約 800 になる。

NP、NPE<sub>1</sub>、NPE<sub>2</sub> は、それよりもエチレンオキシドの付加モル数の大きなオリゴマーよりも脂溶性が大きいので、水生生物に対して濃縮されやすいとの報告がある (Kvestak and Ahel, 1994)。NPE<sub>1</sub> 及び NPE<sub>2</sub> の BCF は明らかでないが、NP の場合、オクタノール/水分配係数 log Kow の値 5.76 から計算された BCF は 540 である (SRC: BcfWin, 2003)。

エチレンオキシドの付加モル数の増加に伴い、脂溶性は低下し、水溶解性は増加すること (Talmage, 1994) から濃縮性は低下すると推定される。また、分子量が 1,000 以上の物質は濃縮され難い (若林, 2003) ことから、分子量が 661 である NPE<sub>10</sub> では濃縮されるが、分子量が 1,542 ~ 2,423 である NPE<sub>30-50</sub> では殆ど濃縮されないと推定される。

## 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)

淡水藻類セテナストラムに対する NPE の毒性影響が調べられ、生長阻害を指標とした 48 時間 EC<sub>50</sub> は、NPE<sub>8</sub> では 20 mg/L、NPE<sub>9</sub> では 50 mg/L であった (Yamane et al., 1984)。NPE<sub>9</sub> のセテナストラムに対する影響を調べた実験で、バイオマスを指標とする 96 時間 EC<sub>50</sub> は 12 mg/L、NOEC は 8 mg/L であった (Dorn et al., 1993)。一方、NPE<sub>30</sub> は 100~500 mg/L の範囲で生長を促進した (Nyberg, 1988)。

以上の結果から、NPE は EO 鎖が長くなると、淡水藻類セテナストラムの生長阻害の毒性が軽減することが示唆される。藻類に対する NPE の毒性値のうちで、EC<sub>50</sub> の最小値は NPE<sub>9</sub> のセテナストラムに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> 12 mg/L であり、最小の NOEC は NPE<sub>9</sub> の 96 時間 NOEC 8 mg/L である。

表 6-1 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの藻類に対する毒性試験結果

生物種	NPE 組成	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>							
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	NPE <sub>8</sub> NPE <sub>9</sub>	止水 閉鎖系	24±2	48 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 生長速度	20 50	Yamane et al., 1984
	NPE <sub>6</sub> NPE <sub>9</sub> NPE <sub>30</sub>	止水 (合成培地)	25	3 週間 LOEC 3 週間 EC <sub>50</sub> 3 週間 EC <sub>100</sub>	生長阻害 生長阻害 生長促進 細胞数	100 100-500 100-500	Nyberg, 1988
	NPE <sub>9</sub>	U.S. EPA TG 止水	25	96 時間 EC <sub>50</sub> 96 時間 LOEC 96 時間 NOEC	生長阻害 細胞数	12 16 8 (m)	Dorn et al., 1993

(m): 測定濃度

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

### 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

淡水甲殻類のオオミジンコ、ミジンコ、ネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) に対する NPE の急性毒性研究によれば、48 時間の LC<sub>50</sub> は EO 鎖が 9 以下では 0.148~14.0 mg/L であった (Ankley et al., 1990; Dorn et al., 1993; Janicke et al., 1969; Maki et al., 1998; Moore et al., 1987; Salanitro et al., 1988)。

海水甲殻類のミシッドシュリンプに対する急性毒性は、48 時間 LC<sub>50</sub> で EO 鎖が 9 以下では 0.11~2.2 mg/L であった (Hall et al., 1989; Patoczka and Pulliam, 1990)。甲殻類のアルカチアに対する NPE<sub>10</sub> の 48 時間 LC<sub>50</sub> は 2.8 mg/L であり、卵から幼生ノープリウスの発生阻害を指標とした 5 日間 EC<sub>50</sub> は 0.15 mg/L であった (Andersen et al., 2001)。

オオミジンコの成長に対する NPE の長期毒性について、NPE<sub>9</sub> の 7 日間 NOEC は 10 mg/L であった (Dorn et al., 1993)。

淡水甲殻類のミジンコ属の一種 (*Daphnia* sp.) と海水甲殻類のミシッドシュリンプに対する NPE の EO 鎖長と毒性の強さの関係について調べられている。*Daphnia* sp. に対して、EO 鎖長が 4 から 30 となると、毒性閾値が 5 から 10,000 mg/L と増加した (Janicke et al., 1969)。また、ミシッドシュリンプでは、EO 鎖長が 1.5、9、15、40 では、48 時間 LC<sub>50</sub> が 0.11、0.7~2.2、2.57、100 超 mg/L と増加した (Hall et al., 1989)。この結果、NPE の EO 鎖が長くなると、急性毒性が弱まることが示された。

以上の試験結果より、無脊椎動物に対する NPE の LC<sub>50</sub> の最小値は、甲殻類のミシッドシュリンプに対する NPE<sub>1.5</sub> の 48 時間 LC<sub>50</sub> の 0.11 mg/L である。

表 6-2 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	NPE 組成	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>									
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	NPE <sub>2</sub>	生後 12 時間 以内	ISO634 1-1982	20	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	0.148	Maki et al., 1998
	NPE <sub>9</sub>	生後 12 時間 以内	半止水	25	150	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	14.0 (m)	Dorn et al., 1993
	NPE EO 鎖長 不明	生後 24 時間 以内	半止水	22 ±1	ND	8.0	48 時間 LC <sub>50</sub>	8.6	Baldwin et al., 1998
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、ミジンコ)	NPE <sub>10</sub>	ND	U.S. EPA TG	20 -21	25-40	7-8	48 時間 LC <sub>50</sub>	12.5	Moore et al., 1987
	NPE <sub>9</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	2.87	Salanitro et al., 1988
<i>Daphnia</i> sp. (甲殻類、ミジンコ属の一種)	NPE <sub>4</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	毒性閾値	5	Janicke et al., 1969
	NPE <sub>6</sub>							5	
	NPE <sub>7</sub>							10	
	NPE <sub>10</sub>							10	
	NPE <sub>20</sub>							1,000	

生物種	NPE 組成	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	NPE <sub>30</sub>							10,000	
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネコゼミシロ科の一種)	NPE <sub>1-2</sub>	ND	U.S. EPA TG	25	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	1.04	Ankley et al., 1990
<b>急性毒性 海水</b>									
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミシドシロ科)	NPE <sub>9</sub>	ND	半止水	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	1.23	Patoczka & Pulliam, 1990
	n-NPE <sub>1.5</sub> <sup>1)</sup>	3-8 日齢	U.S. EPA TG 半止水	25 ± 1	塩分濃度: 24-29‰	7.7 - 8.0	48 時間 LC <sub>50</sub>	1.66	Hall et al., 1989
	n-NPE <sub>9</sub>							1.59	
	n-NPE <sub>50</sub>							4,148	
	NPE <sub>1.5</sub>							0.11	
	NPE <sub>9</sub>							0.7-2.2	
NPE <sub>15</sub>	2.57								
NPE <sub>40</sub>	>100								
<i>Acartia tonsa</i> (甲殻類、アカルア、カイアシ類の一種)	NPE <sub>10</sub>	10-12 日齢	止水閉鎖系	20	塩分濃度: 18‰	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	2.8 (n)	Andersen et al., 2001
		卵	半止水	20	塩分濃度: 18‰	ND	5 日間 EC <sub>50</sub> 幼生 (ノーフリウス) 発生阻害	0.15 (n)	
<i>Leander adspersus</i> (甲殻類、テナガエビ科の一種)	NPE <sub>10</sub>	ND	流水	6-8 又は 15 -17	塩分濃度: 32-34‰	ND	96 時間 LC <sub>50</sub> (6-8°C) (15-17°C)	>100 10-50	Swedmark et al., 1971
<b>長期毒性 淡水</b>									
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミシロ)	NPE <sub>9</sub>	生後 24 時間 以内	半止水	25	150	ND	7 日間 NOEC 成長	10 (m)	Dorn et al., 1993

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) n-: normal; 直鎖

### 6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚では、EO 鎖長が 10 以下の NPE の 48~96 時間 LC<sub>50</sub> は 1.0~18 mg/L であった (Calamari and Marchetti, 1973; Dorn et al., 1993; Macek and Krzeminski, 1975; Marchetti, 1965; Reiff et al., 1979; Salanitro et al., 1988; Yoshimura, 1986; 倉田ら, 1977; 富山, 1974)。海水魚の大西洋タラに対する NPE<sub>10</sub> の 96 時間 LC<sub>50</sub> は、水温が 6~8°C で 6.0 mg/L、水温が 15~17°C で 2.5 mg/L であった。冷水魚のタラに対する NPE<sub>10</sub> の急性毒性は高水温で強くなる傾向であった (Swedmark et al., 1971)。また、ファットヘッドミノアの成長を指標にした NPE<sub>9</sub> の 7 日間 NOEC は 1.0 mg/L であった (Dorn et al., 1993)。

NPE の毒性に対する EO 鎖長の影響をメダカ、ブルーギルを用いて調べた実験で、鎖長が 10 以下の場合の 48~96 時間 LC<sub>50</sub> は 1.3~18 mg/L であったが、10~30 では 48~1,000 mg/L 超であ

った (Macek and Krzeminski, 1975; Yoshimura, 1986)。これらの結果は、NPE の EO 鎖長が大きくなると、NPE の急性毒性が弱くなることを示している。

以上より、魚類に対する NPE の毒性データのうち、最小の LC<sub>50</sub> は、ブラウンマスにおける NPE<sub>9-10</sub> の 96 時間 LC<sub>50</sub> 1.0 mg/L であり、最小の NOEC は、ファットヘッドミノーの成長を指標にした NPE<sub>9</sub> の 7 日間 NOEC の 1.0 mg/L である。

表 6-3 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの魚類に対する毒性試験結果

生物種	NPE 組成	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>									
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	NPE <sub>9</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.6	Salanitro et al., 1988
	NPE <sub>9</sub>	7-27 日齢	U.S. EPA 600/4-85-014 半止水	25	150	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	4.6 (m)	Dorn et al., 1993
	NPE <sub>9</sub>	稚魚 1 日齢	U.S. EPA 600/4-85-014 半止水	25	150	ND	7 日間 LC <sub>50</sub> 7 日間 NOEC 致死 成長	2.9 1.8 1.0 (m)	
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	NPE <sub>9</sub>	平均体重 0.2 g	JIS K0102-1971	25	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	18	富山, 1974
	NPE <sub>1</sub>	平均体長 2.0 cm 平均体重 0.2 g	JIS K0102 ND	ND	50	7.2	48 時間 LC <sub>50</sub>	3.0	Yoshimura, 1986
	NPE <sub>3,3</sub>							2.5	
	NPE <sub>5</sub>							3.6	
	NPE <sub>6,4</sub>							5.4	
	NPE <sub>8,4</sub>							11.6	
	NPE <sub>8,9</sub>							11.2	
NPE <sub>13</sub>	48								
NPE <sub>16,6</sub>	110								
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	NPE <sub>4</sub> NPE <sub>5</sub> NPE <sub>9</sub> NPE <sub>30</sub>	平均体重 1.0 g 1 か月間 飼育	止水	18 ±0.5	35	7.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.3 2.4-2.8 7.6-7.9 >1,000 (m)	Macek & Krzeminski, 1975
	NPE <sub>9</sub>		流水	21 ±1	38	7.1		8 日間 LC <sub>50</sub>	
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	NPE <sub>9-10</sub>	体長 5.0-6.0 cm	止水	20	100	ND	6 時間 LC <sub>50</sub>	6.9	Reiff et al., 1979
	NPE <sub>10</sub>	体長 5.0±0.5 cm	JIS K0102 止水	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	5.4	倉田ら, 1977
<i>Rasbora heteromorpha</i> (ハーレクインフィッシュ、コイ科)	NPE <sub>9-10</sub>	体長 1.3-3.0 cm	半止水	20	20	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	8.6	Reiff et al., 1979

生物種	NPE 組成	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Salmo trutta</i> (ブライウンマス)	NPE <sub>9-10</sub>	2.8, 5.8 cm	半止水	15	26-30	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.0	Reiff et al., 1979
<i>Leuciscus idus</i> (コールテンオルフ エ、コイ科)	NPE <sub>9-10</sub>	体長 5.0-7.0 cm	止水 流水	20	268	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	11.2 7.0	Reiff et al., 1979
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	NPE <sub>8</sub>	体長 12-16 cm	流水	15.0 -15.6	290-310	7.3 -7.4	96 時間 LC <sub>50</sub> 14 日間 LC <sub>50</sub>	4.7 4.25	Calamari & Marchetti, 1973
	NPE <sub>10</sub>	前期仔魚 ふ化直後 6 日齢 12 日齢 後期仔魚 23 日齢 40 日齢 幼魚 210 日齢	止水	10-1 4	240-260	7.3 -7.4	6 時間 LC <sub>50</sub>	42 22 5.2  2.1 5.2  5.2	Marchetti, 1965
<b>急性毒性 海水</b>									
<i>Gadus morhua</i> (大西洋タラ)	NPE <sub>10</sub>	30 cm	流水	6-8 15-17	塩分濃度: 32-34‰	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	6.0 2.5	Swedmark et al., 1971

ND: データなし、(m): 測定濃度

#### 6.1.4 内分泌系及び生殖系への影響

NPE の内分泌系、生殖系に対する影響として、*in vitro* 試験から、ニジマスの肝細胞の卵黄前駆体タンパク質ビテロゲニンの発現誘導活性は NPE<sub>2</sub> では、天然エストロゲンである 17β-エストラジオール (E2) の 1/10,000、NPE<sub>9</sub> は E2 の 1/44,000 に相当し、NPE<sub>2</sub> と NPE<sub>9</sub> はニジマス肝細胞に対して弱いエストロゲン様活性を示すことが明らかにされている。*in vivo* 試験では、オオミジンコに LC<sub>50</sub> に近い濃度で NPE を暴露した場合、産仔数の減少、テストステロン代謝物の排泄を変化させることが報告されている。また、雄のニジマスに対して NPE<sub>2</sub> は血漿中ビテロゲニン濃度の亢進、精巢の相対重量の減少を生ずる。これらのことから、NPE は甲殻類、魚類などの水生生物の内分泌系及び生殖系に影響を及ぼす可能性がある。

#### 6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

NPE は、川水等の環境水中では EO 鎖が順次取れてモノ(オキシエチレン)ニルフェニルエーテル (NPE<sub>1</sub>) となり、更に、底質などの嫌気的な環境では EO 鎖が取れてニルフェノールを生じると推定される (5.3 参照)。そのような環境中であって、NPE は水生生物に対して、いずれも EO 鎖長が短くなると、毒性が増加することを示している。

藻類に対する NPE の毒性影響は淡水藻類セテナストラムに対して調べられている。種々の NPE による EC<sub>50</sub> の最小値は、NPE<sub>9</sub> の生長阻害を指標とした 96 時間 EC<sub>50</sub> の 12 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、NPE<sub>9</sub> は有害性を示す。最小の NOEC は NPE<sub>9</sub> の 96 時間

NOEC の 8 mg/L である。

無脊椎動物に対する種々の NPE の急性毒性について、48 時間 LC<sub>50</sub> の範囲は EO 鎖が 9~10 では 1.23~14.0 mg/L であり、1~7 では 0.11~10 mg/L であった。これらの毒性データの最小値は、ミシッドシュリンプに対する NPE<sub>1.5</sub> の 48 時間 LC<sub>50</sub> の 0.11 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い毒性を示す。

魚類に対する種々の NPE の急性毒性について、EO 鎖長が 10 以下の NPE での 48~96 時間 LC<sub>50</sub> の範囲は 1.0~18 mg/L であった。このうち最小値は、ブラウンマスにおける NPE<sub>9-10</sub> の 96 時間 LC<sub>50</sub> 1.0 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い毒性を示す。また、ファットヘッドミノアの成長を指標にした NPE<sub>9</sub> の 7 日間 NOEC は 1.0 mg/L であった。

NPE の内分泌系、生殖系に対する影響として、オオミジンコに LC<sub>50</sub> に近い濃度で NPE を暴露した場合、産仔数の減少、テストステロン代謝物の排泄を変化させることが報告されている。また、雄のニジマスに対して NPE<sub>2</sub> は血漿中ビテロゲン濃度の亢進、精巢の相対重量の減少を生ずる。これらのことから、NPE は甲殻類、魚類などの水生生物の内分泌系及び生殖系に影響を及ぼす可能性がある。

以上から、NPE の水生生物に対する急性毒性は、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。

得られた毒性データのうち、水生生物に対する最小値は、NPE<sub>1.5</sub> の甲殻類ミシッドシュリンプに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> の 0.11 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命 (表 7-1)

ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル (NPE) のヒトにおける生体内運命に関する研究報告は得られていない。

経口投与された NPE は胃腸管から体内に吸収される。吸収後 NPE は代謝され、NPE はエーテル結合が切断されて、NP とポリエチレングリコールを生成し、主にポリエチレングリコール末端のカルボン酸化を生ずる一方、少量ではあるが、更に代謝されて CO<sub>2</sub> を生ずる。生成した NP はグルクロン酸抱合化される。EO 鎖が長くなると、尿、呼気中への排泄が減り、糞中への排泄が増加するが、鎖長の相違に関わらず投与された NPE の大部分が尿及び糞中に排泄される。

表 7-1 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの生体内運命

動物種等	NPE 組成	経路	暴露条件	結果	文献																
ラット Carworth-Elias 雄 約 150 g	N[ <sup>14</sup> C]PE <sub>9</sub> <sup>1)</sup> 又は NP[ <sup>14</sup> C]E <sub>9</sub> <sup>2)</sup>	経口	単回 10 mg/匹	<p><u>吸収</u> 投与後 7 日間以内に投与放射能の 90-95%が尿及び糞中に排泄</p> <p>NPE が胃腸管で吸収を示す</p> <p><u>代謝</u> 主な尿中代謝物: ノニルフェノールグルクロン酸抱合体、 ポリエチレングリコールのモノカルボン酸及びジカルボン酸 少量の CO<sub>2</sub></p> <p><u>排泄</u> 投与後 7 日間以内に投与放射能の 90-95%が尿及び糞中に排泄</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="4"><u>排泄率 (%)</u></th> </tr> <tr> <th></th> <th>糞</th> <th>尿</th> <th>呼気中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N[<sup>14</sup>C]PE<sub>9</sub></td> <td>78</td> <td>20</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>NP[<sup>14</sup>C]E<sub>9</sub></td> <td>52</td> <td>40</td> <td>1.2</td> </tr> </tbody> </table>	<u>排泄率 (%)</u>					糞	尿	呼気中	N[ <sup>14</sup> C]PE <sub>9</sub>	78	20	0	NP[ <sup>14</sup> C]E <sub>9</sub>	52	40	1.2	Knaak et al., 1966
<u>排泄率 (%)</u>																					
	糞	尿	呼気中																		
N[ <sup>14</sup> C]PE <sub>9</sub>	78	20	0																		
NP[ <sup>14</sup> C]E <sub>9</sub>	52	40	1.2																		
	NP[ <sup>14</sup> C]E <sub>7</sub> NP[ <sup>14</sup> C]E <sub>10</sub> NP[ <sup>14</sup> C]E <sub>12</sub> NP[ <sup>14</sup> C]E <sub>15</sub>	経口	単回 各 10 mg/ 匹	<p><u>吸収</u> オキシエチレン (EO) 鎖長の増加に伴い、尿、呼気中の放射能減少、糞中増加</p> <p>EO 鎖の長い NPE の胃腸管からの吸収の減少を示唆</p> <p><u>排泄</u> EO 鎖長の増加に伴い、 尿、呼気中の放射能減少、糞中増加</p> <p>EO 鎖の長い NPE の胃腸管からの吸収の減少を示唆</p>																	
ラット Wistar 雌、妊娠 5 匹	[ <sup>14</sup> C]NPE <sub>9</sub> <sup>3)</sup>	経膈	単回適用 妊娠 15 日 目 25 mg/kg	<p><u>吸収</u> 血中放射能濃度の投与後の時間変化: 10 分後 血中に放射能を検出 1 時間後 最大 3 時間後まで徐々に減少 6 時間後まで一定</p> <p>6 時間後、投与量の約 56%が膈内に残留</p> <p><u>分布</u> <u>投与 6 時間後の放射能の組織分布:</u></p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tbody> <tr><td>肝臓</td><td>6.17 μg/g</td></tr> <tr><td>腎臓</td><td>3.71</td></tr> <tr><td>副腎</td><td>2.55</td></tr> <tr><td>甲状腺</td><td>2.07</td></tr> <tr><td>唾液腺</td><td>1.52</td></tr> <tr><td>心臓</td><td>1.39</td></tr> <tr><td>脾臓</td><td>1.37</td></tr> <tr><td>肺</td><td>1.21</td></tr> </tbody> </table>	肝臓	6.17 μg/g	腎臓	3.71	副腎	2.55	甲状腺	2.07	唾液腺	1.52	心臓	1.39	脾臓	1.37	肺	1.21	Buttar, 1982
肝臓	6.17 μg/g																				
腎臓	3.71																				
副腎	2.55																				
甲状腺	2.07																				
唾液腺	1.52																				
心臓	1.39																				
脾臓	1.37																				
肺	1.21																				

動物種等	NPE 組成	経路	暴露条件	結果	文献
				脳 0.26  血漿中 1.25 $\mu$ g/mL 膀胱中 15.09  子宮と胎盤の放射能濃度 (組織の比重を 1 と仮定)、母体血漿中濃度と同程度  羊水と胎児中の放射能濃度、母体血漿中濃度の 1/3	
ウサギ 日本白色種 雌 4-6 か月 齢 3-4 匹/群	NPE <sub>9</sub>	静脈内投与	単回 10 mg/匹	<u>血漿中濃度</u> 投与直後 1.48 $\mu$ g/mL 1 時間後 0.30 $\mu$ g/mL  <u>尿中 NPE 未変化体</u> 24 時間以内 投与量の 0.02%	南ら, 2000
	NPE フィルム製剤 (NPE 50 mg/枚含有: EO 鎖長不明)	腔内投与	100 mg/匹	<u>血漿中濃度</u> 投与後 2.25 時間で最大 最大濃度 1.28 $\mu$ g/mL 6 時間後 定量下限以下 血漿中消失半減期は 1.50 時間  <u>ノニルフェノール(NP)濃度 (24 時間以内)</u> 血漿中: 検出限界以下 尿中: NP 未変化体 0.02% NP のグルクロン酸抱合体 0.20%	

1) N[<sup>14</sup>C]PE<sub>9</sub>: フェニル基を標識、 2) NP[<sup>14</sup>C]E<sub>9</sub>: オキシエチレン鎖を標識、 3) [<sup>14</sup>C]NPE<sub>9</sub>: ノニルフェニル基を標識

## 7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

NPE はヒトに対して皮膚一次刺激性を示し、その強さの程度は EO 鎖長によって異なる。また、皮膚感作性を示す可能性がある。しかし、光感作性を示さないことが示唆される。NPE は殺精子作用をもつことから避妊用薬剤として用いられてきた。使用によって、女性の膣粘膜に軽度の局部的刺激性を示す可能性がある。出産した子供に先天異常があったという報告があったが、その後、未使用及び他の避妊方法を用いた場合の対照群をおいた疫学調査から使用による先天異常はないとの結果を得ており、避妊用薬剤として通常の使用範囲では NPE の催奇形性はないと考える。

表 7-2 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	NPE 組成	暴露状況/暴露量	結 果	文献
ボランティア 男女 102 名	NPE <sub>2</sub>	皮膚刺激性及び 感作性試験 感作: 頸後部に 5% NPE <sub>2</sub> 0.2 mL 3 回/週、3 週間 閉塞塗布  2 週間後惹起: 48 時間閉塞塗布 その 48、96 時間 後に皮膚反応観 察	被験者 感作後 3 名 軽微から中等度の紅斑  惹起後 3 名に皮膚反応、 但しアレルギー性接触皮膚炎 なし  5% NPE <sub>2</sub> は皮膚刺激性を示すが、感作性 を示さない。	Jordan, 1994
ボランティア 男女 103 名	NPE <sub>2</sub>	皮膚刺激性及び 感作性試験 感作: 頸後部に 10% NPE <sub>2</sub> 0.2 mL 3 回/週、3 週間 閉塞塗布  2 週間後惹起: 48 時間閉塞塗布 その 48、96 時間 後に皮膚反応観 察	被験者 感作後 15 名 軽度から中等度の紅斑 1 名 強度の紅斑  惹起後 23 名に皮膚反応、 そのうち、 9 名 アレルギー性接触皮膚炎  7 名の再惹起 (30 分間塗布) 後、 2 名 軽度のアレルギー反応  10% NPE <sub>2</sub> は皮膚刺激性、感作性を示す。	Jordan, 1995
ボランティア 男女 107 名	NPE <sub>4</sub>	皮膚刺激性及び 感作性試験 感作: 頸後部に 10% NPE <sub>4</sub> 0.2 mL 3 回/週、3 週間 閉塞塗布  2 週間後惹起: 48 時間閉塞塗布 その 48、96 時間 後に皮膚反応観 察	被験者 感作後 36 名 軽度から中等度の紅斑  惹起後 31 名に皮膚反応、 そのうち、 3 名 アレルギー性接触皮膚炎  3 名の再惹起 (30 分間塗布) 後、 1 名 軽度のアレルギー反応  10% NPE <sub>4</sub> は皮膚刺激性、感作性を示す。	Jordan, 1995
ボランティア (性別、人数不明)	NPE <sub>4</sub> NPE <sub>9</sub> NPE <sub>12</sub>	皮膚刺激性試験	軽微から軽度の皮膚刺激性を示す	CIR Expert Panel, 1983
ボランティア 男女各 25 名  男女各 50 名	NPE <sub>4</sub>  NPE <sub>9</sub>	皮膚感作性試験 感作: 背部に原液を 48 時間閉塞塗布 その後、24 時間 毎に、14 回閉塞 塗布 2 週後惹起: 皮膚反応観察	NPE <sub>4</sub> 、NPE <sub>9</sub> ともに皮膚反応陰性  判定結果: NPE <sub>4</sub> 、NPE <sub>9</sub> とも感作性なし	CIR Expert Panel, 1983

対象集団性別・人数	NPE 組成	暴露状況/暴露量	結果	文献
アレルギー性接触皮膚炎患者 12名 (NPE <sub>9</sub> を含む消毒剤使用: 10名、 NPE <sub>8,3</sub> /NPE <sub>10</sub> を含む消毒剤使用: 2名)	NPE <sub>8,3</sub> NPE <sub>9</sub> NPE <sub>10</sub>	<u>パッチテスト</u> NPE <sub>8,3</sub> 、NPE <sub>9</sub> 、 NPE <sub>10</sub> 2%水溶液 48時間閉塞適用  その後、48、72、 96時間後に 皮膚反応観察	NPE <sub>8,3</sub> 、NPE <sub>10</sub> に対して: 2名 NPE <sub>9</sub> に対して: 10名 全員が強度の浮腫あるいは小水疱性 反応  アレルゲンがNPEである可能性を示唆。	Dooms-Goossens et al., 1989
ボランティア 男性 53名、 女性 115名	NPE <sub>15</sub> NPE <sub>50</sub>	<u>皮膚感作性試験</u> 感作: 50%水溶液 背部閉塞貼付 48時間、 3回/週、3週間  3週後惹起: 観察	NPE <sub>15</sub> 、NPE <sub>50</sub> とも 皮膚反応はすべて陰性  判定結果: 感作性なし	CIR Expert Panel, 1983
ボランティア 28名	NPE <sub>15</sub> NPE <sub>50</sub>	<u>光感作性試験</u> 感作: 50%水溶液 背部閉塞貼付 48時間後紫外線 照射、 3回/週、3週間  3週後光惹起: 観察	皮膚反応、28名すべて陰性  判定結果: 光感作性なし	CIR Expert Panel, 1983
ボランティア 女性 30名	NPE <sub>4</sub>	<u>臍刺激性試験</u> 10%NPE <sub>4</sub> 含有殺精子剤 臍内に投与	異常なし 27名 軽度の局所的刺激症状 2名 掻痒症状 1名	Lichtman et al., 1973
金属洗浄作業 女性 2名	NPE <sub>3-16</sub>	<u>2種類のアルカリ性洗浄剤</u> <u>A. 10%NPE<sub>3</sub>含有</u> <u>B. 10% NPE<sub>10</sub>又はOPE<sub>10</sub>含有</u>  <u>80℃加温下で金属部品の洗浄に使用</u>	洗浄剤 A 及び B の使用業者: 継続的に洗浄作業後、両手及び両前腕の外側に掻痒を伴った腫脹性紅斑、紅斑が落屑、その後皮膚の脱色素化、白斑症を発症。 洗浄剤 B 使用後、肘から腹部、腰部などと発症部位の拡張。  洗浄剤 Bno 使用業者: 作業後、両手に掻痒性紅斑、手爪の両側、左前腕及び左肩に白斑症状。	Ikeda et al., 1970

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性 (表 7-3)

急性毒性に関して、動物種、経口・経皮の経路を通じて得られた NPE の最小の LD<sub>50</sub> は、ウサギの経口投与で 620 mg/kg、経皮投与では 1,800 mg/kg、吸入暴露ではデータはない。

経口投与による急性症状として、ラットは振戦、運動失調、嗜眠、昏睡を示した。剖検で、

肝臓のうっ血と変色、肺のうっ血と出血、腎臓の変色、胃粘膜の炎症を生じた。ウサギでは流涎、振戦、下痢、嗜眠を生じ、剖検で肝臓のうっ血が認められた (Larson et al., 1963; Smyth and Calandra, 1969)。

経皮投与では、ウサギにおいて塗布箇所 of 皮膚に紅斑と壊死、他に下痢を示した。剖検で肺のうっ血と出血、肝臓のうっ血、腎臓の変色が観察された (CIR Expert Panel, 1983)。

表 7-3 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	4,290 (NPE <sub>9</sub> )	1,300->15,900 (NPE <sub>10</sub> ) (NPE <sub>20</sub> )	620-4,400 (NPE <sub>9</sub> )	840-5,000 (NPE <sub>9</sub> )
吸入 LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	ND	ND	ND	ND
経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	1,800->10,000 (NPE <sub>7</sub> ) (NPE <sub>40</sub> )	ND
腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	210 (NPE <sub>9</sub> )	ND	ND	ND
静脈内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	44 (NPE <sub>9</sub> )	ND	ND	ND
皮下 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	1,000 (NPE <sub>9</sub> )	ND	ND	ND

ND: データなし 出典 : Talmage, 1994; CIR Expert Panel, 1983; Schick, 1967; Monsanto Chemical, 1975;

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

NPE は EO 鎖長によって無刺激から強度の皮膚及び眼刺激性を示す。皮膚刺激性は、EO 鎖長が 2~9 では中等度から強度、10 以上で無刺激から軽度であり、眼刺激性は EO 鎖長が 2~15 では中等度から強度、30 以上で無刺激から軽度である。

### 7.3.3 感作性

NPE<sub>6</sub>の感作性に関するマキシマイゼーション (maximization) 試験が Hartley-Dalkin モルモットに対して行われた。NPE<sub>6</sub>プロピレングリコール溶液 0、1.7、3、9、27% (w/w) とフロインド完全アジュバンドの 1:1 混合液 0.1 mL を肩部に注射し、7 日目に 100% を 48 時間閉塞塗布して感作した。その後、非適用期間を置いた 21 日目に、皮膚刺激性を生じない 2.7% NPE<sub>6</sub> を 24 時間閉塞塗布して惹起し、48 時間後に皮膚反応を観察した。各投与群の陽性反応率は 5/40、2/5、0/5、1/4、2/5 であり、NPE<sub>6</sub> 投与による有意差はなかった。その結果、NPE<sub>6</sub> はモルモットに感作性を示さないと著者は結論している (Nethercott and Lawrence, 1984)。

### 7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

NPEの反復投与毒性試験では、EO鎖長によって毒性影響の現れ方は異なるが、ラット及びイヌに対する経口投与によって、摂餌量の減少、体重増加抑制、肝臓の相対重量増加などを生ずる。NPE<sub>20</sub>の投与に限って、イヌに心筋の巣状壊死を生ずるが、ラットでは生じない。NPEの主

な標的器官は肝臓であると考え。以下に重要なデータを記載する。

Carworth-Eliasラットの雌雄 (36匹/群) にNPE<sub>9</sub>の0、0.03、0.09、0.27% (0、15、45、135 mg/kg/日相当: Talmage換算) を2年間経口 (混餌) 投与した試験で、肝臓と腎臓重量測定、11組織の病理組織学的検査等が行われたが、摂餌量、死亡率、肝臓と腎臓の相対重量、体重増加、赤血球数などにおいて、雌雄ともにすべての投与群で対照群と比べて有意な変化を生じなかった (Smyth and Calandra, 1969)。この結果から、本評価書では、NOAELは0.27% (135 mg/kg/日相当) であると判断する。

イヌ (系統不明) の雌雄 (3匹/群) にNPE<sub>9</sub>の0、0.03、0.09、0.27% (0、8.5、28、88 mg/kg/日相当) の2年間経口 (混餌) 投与した試験で、期間中に外見観察、体重測定、血液学的及び血液生化学的検査、投与後肝臓、腎臓、心臓重量測定、21組織の病理組織学的検査を行った。用量に依存した唯一の所見は、0.27%群の肝臓の相対重量増加であった。病理組織学的検査では、肝臓は正常であった (Smyth and Calandra, 1969)。この結果から、本評価書では、肝臓の相対重量増加は適応現象とみなし、NOAELは0.27% (88 mg/kg/日相当) であると判断する。o-クロロアニリンの反復投与毒性試験では主として血液系、脾臓等の造血系に影響が認められる。血液への影響としては、メトヘモグロビン形成に起因する溶血性貧血や、赤血球のハイנטツ小体の増加がみられ、それに伴う脾臓の重量増加及び暗赤色化、脾臓造血亢進等の脾機能亢進がみられている。

よって、経口投与によるNPEの最小のNOAELは、Carworth-Eliasラットに対するNPE<sub>9</sub>の2年間投与から得られたNOAEL 135 mg/kg/日以上であり (Smyth and Calandra, 1969)、イヌではNPE<sub>9</sub>の2年間投与から得られたNOAEL 88 mg/kg/日であると判断する (Smyth and Calandra, 1969)。

表 7-4 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの反復投与毒性試験結果

動物種等	NPE 組成	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 離乳児 10匹/群	NPE <sub>4</sub> NPE <sub>6</sub> NPE <sub>15</sub>  NPE <sub>20</sub> NPE <sub>30</sub>	経口 (混餌)	90日間	0、40、200、 1,000 mg/kg/日、  0、200、 1,000、5,000 mg/kg/日	40 mg/kg/日以上: NPE <sub>6</sub> 肝臓の相対重量増加 200 mg/kg/日以上: NPE <sub>4</sub> 肝臓の相対重量増加 NPE <sub>6</sub> 肝臓の絶対重量増加 NPE <sub>15</sub> 体重増加抑制  1,000 mg/kg/日: NPE <sub>4</sub> 肝臓の絶対重量増加、 体重増加抑制 NPE <sub>6</sub> 体重増加抑制  5,000 mg/kg/日: NPE <sub>20</sub> 体重増加抑制	Smyth & Calandra, 1969

動物種等	NPE 組成	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雌雄 95-210 g 30 匹/対照群 15 匹/投与群	NPE <sub>9</sub>	経口 (混餌)	90 日間	0、0.01、 0.04、0.16、 0.64、2.5、 5.0% (0、5、20、 80、320、 1,250、2,500 mg/kg/日相 当: Talmage 換算 <sup>1)</sup> )	0.64%以上: 雌雄: 有意な体重増加抑制、 肝臓、腎臓、脳の相対 重量の増加傾向 雄: 精巣の相対重量増加傾 向 5%: 雌雄: 死亡率増加	
ラット CFE 雌雄 若齢 10 匹/群	NPE <sub>9</sub>	経口 (混餌)	90 日間	0、10、50、 250、1,250 mg/kg/日	10 mg/kg/日以上: 雌: 摂餌量の減少 250 mg/kg/日以上: 雌雄: 体重増加抑制、脂質 沈着を伴う肝細胞変性 雌: 肝臓の相対重量増加 1,250 mg/kg/日: 雌雄: 肝細胞の巣状壊死と 腎尿細管の壊死 雄: 摂餌量の減少、肝臓相 対重量の増加	
ラット 系統不明 雌雄 45-50 日齢 10 匹/群	NPE <sub>9</sub>	経口 (混餌)	90 日間	0、0.1、0.3、 1.0% (0、50、150、 500 mg/kg/日相 当: Talmage 換算)	0.3%以上: 雌雄: 肝臓相対重量の有意 な増加、軽微な肝中 心小葉の顆粒変性と 壊死 1.0%: 雄: 有意な体重増加抑制、 腎臓相対重量の増加、 軽微な腎尿細管上皮の 混濁腫脹 雌: 脾臓相対重量の増加	
	NPE <sub>40</sub>	経口 (混餌)	90 日間	0、0.03、0.1、 0.3、1.0、 3.0% (0、15、50、 150、500、 1,500 mg/kg/日相 当: Talmage 換算)	0.03%以上: 雌雄: 生存率、摂餌量、体 重、心臓、肝臓、腎臓、 脾臓、雄の精巣の相対重 量は有意差なし 1%以上: 雄: 肝中心小葉の軽微な顆 粒変性と壊死	
ラット SD 雌雄 離乳児 35 匹/群	NPE <sub>4</sub>	経口 (混餌)	2 年間	0、40、200、 1,000 mg/kg/日	200 mg/kg/日以上: 雌: 摂餌量の減少、体重増 加抑制と回復、 1,000 mg/kg/日: 雌雄: 肝臓の相対重量増加 傾向 雄: 摂餌量の減少、体重増 加抑制と回復	

動物種等	NPE 組成	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Carworth-Elias 雌雄 60 g 36 匹/群	NPE <sub>9</sub>	経口 (混餌)	2 年間	0、0.03、 0.09、0.27% (0、15、45、 135 mg/kg/日相 当: Talmage 換算)	0.03%以上: 摂餌量、死亡率、肝臓と腎 臓の相対重量、体重増加、 赤血球数など、対照群と比 べて有意な変化なし  NOAEL: 0.27% (135 mg/kg/日相当) (本評価書の判断)	
イヌ Beagle 雌雄 2 匹/群	NPE <sub>4</sub> NPE <sub>6</sub> NPE <sub>15</sub> NPE <sub>20</sub> NPE <sub>30</sub>	経口 (混餌)	90 日間	0、40、200、 1,000 mg/kg/日	40 mg/kg/日以上: NPE <sub>9</sub> 嘔吐と流涎 (投与後 1~ 3 週間) NPE <sub>20</sub> 顕微鏡観察で心筋の巢 状壊死  200 mg/kg/日以上: NPE <sub>4</sub> 嘔吐と流涎 (投与後 1~ 3 週間)、肝臓の相対重量 増加 NPE <sub>6</sub> 嘔吐と流涎 (投与期間 中) NPE <sub>15</sub> 嘔吐と流涎 (投与後 1 ~3 週間) NPE <sub>20</sub> 嘔吐と流涎 (投与後 1 ~3 週間)、肝臓の相対重 量増加  1,000 mg/kg/日: NPE <sub>4</sub> 摂餌量の減少と体重増 加抑制 (最初~4 週間) NPE <sub>6</sub> 肝臓の相対重量増加、 NPE <sub>15</sub> 嘔吐と流涎 (投与期間 中) NPE <sub>20</sub> 激しい嘔吐と流涎、摂 餌量の減少と体重増加抑 制 (投与期間中)、肉眼観 察で心筋の巢状壊死 NPE <sub>30</sub> すべての用量群で有意 な変化なし	Smyth & Calandra, 1969
イヌ Beagle 雌雄 1 匹/群	NPE <sub>9</sub>	経口 (混餌)	90 日間	0、0.04、 0.64、5% (0、10、160、 1,250 mg/kg/日相 当: Talmage 換算)	0.64%以上: 体重増加抑制  無影響量 (NOEL): 0.04% (10 mg/kg/日相当)	

動物種等	NPE 組成	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
イヌ Beagle 雌雄 3 匹/群	NPE <sub>4</sub>	経口 (混餌)	2 年間	0、40、200、 1,000 mg/kg/ 日	40 mg/kg/日以上: 雌雄: 投与後 1 週間嘔とそ の後軽減 200 mg/kg/日: 雌雄: 軽度の肝臓の相対重 量増加と血清中アルカリ ホスファターゼ活性亢進 1,000 mg/kg/日: 雌雄: 嘔吐の期間中持続、摂 餌量の減少、体重増加抑制、 中等度の肝臓の相対重量増加 と血清中アルカリホスファタ ーゼ活性亢進  無影響量 (NOEL): 40 mg/kg/日	
イヌ (系統不明) 雌雄 3 匹/群	NPE <sub>9</sub>	経口 (混餌)	2 年間	0、0.03、 0.09、0.27% (0、8.5、28、 88 mg/kg/日 相当)	0.27%: 雌雄: 肝臓の相対重量増加  NOAEL: 0.27% (88 mg/kg/日相当) (本評価書の判断)	

1) Talmage (1994) から引用した換算値。

### 7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

経口あるいは膈内投与した NPE<sub>9</sub> は生殖・発生毒性を示すが、経口投与した NPE<sub>30</sub> は生殖・発生毒性を示さない。経口投与による NPE の生殖・発生毒性の NOAEL は、NPE<sub>9</sub> を妊娠ラットに経口投与した試験による同腹児数の有意な減少、胎児の過剰肋骨の増加を指標とした NOAEL の 50 mg/kg/日である (Meyer et al., 1988)。

表 7-5 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	NPE 組成	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Mol: WIST 妊娠雌 19-25 匹/群	NPE <sub>9</sub>	強制経口	妊娠 6-15 日目 (21 日目に 帝王切開)	0、50、250、500 mg/kg/日	250 mg/kg/日以上: 母動物: 有意な体重増加抑 制、同腹児数の有意な減少 児動物: 過剰肋骨の有意な増 加  500 mg/kg/日: 児動物: 骨盤腔拡張の有意な 増加  NOAEL: 50 mg/kg/日	Meyer et al., 1988

動物種等	NPE 組成	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
	NPE <sub>30</sub>	強制経口	妊娠 6-15 日目 (21 日目に帝王切開)  妊娠 1-20 日目 (21 日目に帝王切開)	0、50、250、 1,000 mg/kg/日  1,000 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 母動物: 変化なし 児動物: 変化なし	
ラット SD 妊娠雌 6 匹/群	NPE <sub>9</sub>	子宮内注入	妊娠 1 日目 (8-12 日目に帝王切開)	0、0.05、0.1、 0.25、0.5 mg/匹	0.5 mg/匹群: 妊娠率、平均胚数の減少	Stolzenberg et al., 1976
ラット Wistar 妊娠雌 5 匹/群	NPE <sub>9</sub>	膈内投与	妊娠 3 日目 (6-15 日目に帝王切開) 又は 7 日目 (8-15 日目に帝王切開)	0、50 mg/kg	50 mg/kg: 胚着床数の減少、 吸収胚数の増加	Tryphonas & Buttar, 1986
ラット Long-Evans 妊娠雌 30 匹/群	NPE <sub>9</sub>	膈内投与	妊娠 6-15 日目 (20 日目に帝王切開)	0、4、40 mg/kg/日	4 mg/kg/日以上: 胎児毒性、催奇形性において有意な差なし	Abrutyn et al., 1982

### 7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

NPE<sub>4</sub>、NPE<sub>9</sub>、NPE<sub>9.5</sub>、NPE<sub>12</sub> の 4 種類の NPE は、*in vitro* では、復帰突然変異、前進突然変異、不定期 DNA 合成、細胞形質転換試験の多くで陰性を示し、*in vivo* では小核、優性致死試験で陰性を示した。したがって、調べられた NPE は NPE<sub>4</sub>、NPE<sub>9</sub>、NPE<sub>9.5</sub>、NPE<sub>12</sub> の 4 種類と多くはないが、現時点では NPE は遺伝毒性を有する可能性は低いと判断する。

表 7-6 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの遺伝毒性試験結果

	試験系	NPE 組成	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>1)</sup>		文 献
						-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	NPE <sub>9</sub>	ネズミチフス菌 TA98、TA100	プレイン キューベ ション	100-10,000 μ g/plate	—	—	Shibuya et al., 1985
		NPE <sub>9</sub>	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレート 添加	40-2,000 μ g/plate	—	—	Meyer et al., 1988

試験系	NPE 組成	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>1)</sup>		文献
					-S9	+S9	
	NPE <sub>4</sub>	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 TA1538	プレート 添加	167-10,000 μ g/plate	-	-	Texaco Chemical, 1983a,1991e
	NPE <sub>9,5</sub>			100-10,000 μ g/plate	-	-	
前進突然変異	NPE <sub>9</sub>	ラット肝細胞株 T51B	細胞培養	0-25 μ g/mL	-	-	Buttar et al., 1986
不定期 DNA 合成	NPE <sub>9</sub>	ラット肝細胞	初代培養	0-50 μ g/mL	-	-	Buttar et al., 1986
	NPE <sub>4</sub> NPE <sub>9,5</sub> NPE <sub>12</sub>	ラット肝細胞	初代培養	0.1-5,000 0-10 0.005-1.0 μ g/mL	-	-	Texaco Chemical, 1984, 1992h, i
細胞形質転換	NPE <sub>9</sub>	BALB/3T3 細胞 マウス線維芽細胞 10T1/2	細胞培養	0.1-10 0.1 μ g/mL	+	+	Long et al., 1982
	NPE <sub>9</sub>	ラット肝細胞株 T51B	細胞培養	25 μ g/mL	-	-	Buttar et al., 1986
	NPE <sub>9</sub>	BALB/3T3 細胞	細胞培養	0.01-10 μ g/mL	-	-	Sheu et al., 1988
DNA 鎖切断	NPE <sub>4</sub>	ヒト末梢リンパ 球	細胞培養	0.15-150 μ g/mL	+	+	Harreus et al., 2002
<i>in vivo</i>	小核	NPE <sub>4</sub> NPE <sub>9,5</sub> NPE <sub>12</sub>	ICR マウス 骨髄細胞	腹腔内投 与	200	-	Texaco Chemical, 1991f, 1992j, k
	75				-		
	優性致死	NPE <sub>9</sub>	マウス生殖細胞	腹腔内投 与	0-60 mg/kg	-	Buttar et al., 1986

1) +: 陽性、 -: 陰性

### 7.3.7 発がん性 (表 7-7)

国際機関等ではNPEの発がん性を評価していない (ACGIH, 2003; IARC, 2003; U.S. EPA, 2003; U.S. NTP, 2002; 日本産業衛生学会, 2003)。

NPE<sub>4</sub>、NPE<sub>9</sub>はラット及びイヌに対して発がん性を示さなかった。しかし、発がん性を調べたNPEは2種類と少ないので、NPEの発がん性について判断できない。一方、EO鎖長が不明であるが、NPEが発がん物質による消化管発がんを促進する作用を有するという報告がある。

表 7-7 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの発がん性試験結果

動物種等	NPE 組成	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット雌雄 SD 35 匹/群 Carworth-Elias 36 匹/群	NPE <sub>4</sub> NPE <sub>9</sub>	経口 (混餌)	2 年間	0-1,000 0-140 mg/kg/日	用量に依存した発がんなし	Smyth & Calandra, 1969
ラット Wistar 雄	NPE (EO 鎖長 不明)	経口 (飲料水)	36 週間	MNNG <sup>1)</sup> : 100 mg/L	腫瘍発生率 MNNG MNNG/NPE 腺胃腫瘍 8/13 12/15	Takahashi et al., 1975

動物種等	NPE 組成	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
13 匹/対照群 15 匹/投与群				±NPE 2,000 mg/L	小腸腫瘍 1/13 7/15	
イヌ 雌雄 Beagle 3 匹/群 3 匹/群	NPE <sub>4</sub> NPE <sub>9</sub>	経口 (混餌)	2 年間	0-1,000 0-88 mg/kg/日	用量に依存した発がんなし	Smyth & Calandra, 1969

1) MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

NPE の生体内運命に関して、経口投与された NPE は胃腸管から体内に吸収される。吸収後 NPE は代謝され、ノニルフェノールとポリエチレングリコールを生成し、EO 鎖の短縮と末端のカルボン酸化を生ずる。EO の鎖長組成によって排泄分布が異なるが、鎖長の相違に関わらず投与された NPE の大部分が尿及び糞中に排泄される。

NPE はヒトに対して皮膚一次刺激性を示し、また、皮膚感作性を示す可能性がある。しかし、光感作性を示さないことが示唆される。NPE は殺精子作用をもつことから避妊用薬剤として用いられてきた。使用によって、女性の膣粘膜に軽度の局部的刺激性を示す可能性がある。

急性毒性に関して、動物種、経口・経皮の経路を通じて得られた NPE の最小の LD<sub>50</sub> は、ウサギの経口投与で 620 mg/kg、経皮投与では 1,800 mg/kg、吸入暴露ではデータはない。動物種、経口と経皮の投与経路に共通する急性症状は、振戦、嗜眠であり、肝臓のうっ血である。

刺激性について、NPE は EO 鎖長によって無刺激から強度の皮膚及び眼刺激性を示す。皮膚刺激性は、EO 鎖長が 2~9 では中等度から強度、10 以上で無刺激から軽度であり、眼刺激性は EO 鎖長が 2~15 では中等度から強度、30 以上で無刺激から軽度である。

感作性に関して、EO 鎖長 6 の NPE は感作性を示していない。

反復投与毒性に関して、NPE は、EO 鎖長によって毒性影響の現れ方は異なるが、ラット及びイヌに対する経口投与によって、摂餌量の減少、体重増加抑制、肝臓の相対重量増加などを生ずる。NPE<sub>20</sub> の投与に限って、イヌに心筋の巣状壊死を生ずるが、ラットでは生じない。NPE の主な標的器官は肝臓である。経口投与による NPE の最小の NOAEL は、ラットに対する NPE<sub>9</sub> の 2 年間投与から得られた NOAEL 135 mg/kg/日以上であり、イヌに対する NPE<sub>9</sub> の 2 年間投与から得られた NOAEL 88 mg/kg/日である。

生殖・発生毒性に関して、経口あるいは膣内投与した NPE<sub>9</sub> は生殖・発生毒性を示すが、経口投与した NPE<sub>30</sub> は生殖・発生毒性を示さない。妊娠ラットへの経口投与では、同腹児数の有意な減少、胎児に過剰肋骨、骨盤腔拡張の有意な増加を生じ、膣内投与では投与群では胚着床数の減少及び吸収胚数の増加を生ずる。経口投与による NPE の生殖・発生毒性の NOAEL は、NPE<sub>9</sub> が示した 50 mg/kg/日である。

遺伝毒性に関して、NPE<sub>4</sub>、NPE<sub>9</sub>、NPE<sub>9.5</sub>、NPE<sub>12</sub> の 4 種類の NPE は、*in vitro* では復帰突然変異、前進突然変異、不定期 DNA 合成、細胞形質転換試験の多くで陰性を示し、*in vivo* では小

核、優性致死試験のすべての試験で陰性を示した。したがって、調べられた NPE は NPE<sub>4</sub>、NPE<sub>9</sub>、NPE<sub>9.5</sub>、NPE<sub>12</sub> の 4 種類と多くはないが、現時点では NPE は遺伝毒性を有する可能性は低いと判断する。

発がん性に関して、NPE<sub>4</sub>、NPE<sub>9</sub>はラット及びイヌに対して発がん性を示さない。しかし、発がん性を調べたNPEは2種類と少ないので、NPEの発がん性について判断できない。一方、EO鎖長が不明であるが、NPEが発がん物質による消化管発がんを促進する作用を有するという報告がある。国際機関等ではNPEの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期 : 2003 年 4 月<sup>1)</sup>)

- Abrutyn, D., McKenzie, B.E. and Nadaskay, N. (1982) Teratology study of intravaginally administered nonoxynol-9-containing contraceptive cream in rats. *Fertil. Steril.*, **37**, 113-117.
- Afonso, L.O.B., Smith, J.L., Ikonomou, M.G. and Devlin, R.H. (2002) Y-chromosomal DNA markers for discrimination of chemical substance and effluent effects on sexual differentiation in salmon. *Environ. Health Perspect.*, **110**, 881-887.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.
- Ahel, M., Giger, W. and Koch, M. (1994) Behaviour of alkylphenol polyethoxylate surfactants in the aquatic environment - I. Occurrence and transformation in sewage treatment. *Wat. Res.*, **28**, 1131-1142.
- Andersen, H.R., Wollenberger, L., Halling-Sorensen, B. and Kusk, K.O. (2001) Development of copepod nauplii to copepodites- a parameter for chronic toxicity including endocrine disruption. *Environ. Toxicol. Chem.*, **20**, 2821-2829.
- Ankley, G.T., Peterson, G.S., Lukasewycz, M.T. and Jensen, D.A. (1990) Characteristics of surfactants in toxicity identification evaluations. *Chemosphere*, **21**, 3-12.
- Baldwin, W.S., Graham, S.E., Shea, D. and LeBlanc, G.A. (1998) Altered metabolic elimination of testosterone and associated toxicity following exposure of *Daphnia magna* to nonylphenol polyethoxylate. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **39**, 104-111.
- Buttar, H.S. (1982) Transvaginal absorption and disposition of nonoxynol-9 in gravid rats. *Toxicol. Lett.*, **13**, 211-216.
- Buttar, H.S., Swierenga, S.H.H. and Matula, T.I. (1986) Evaluation of the cytotoxicity and genotoxicity of the spermicides nonoxynol-9 and octoxynol-9. *Toxicol. Lett.*, **31**, 65-73.
- Calamari, D. and Marchetti, R. (1973) The toxicity of mixtures of metals and surfactants to rainbow trout (*Salmo gairdneri* Rich.). *Wat. Res.*, **7**, 1453-1464.
- Cserhati, T., Illes, Z. and Nemes, I. (1991) Effect of non-ionic tensides on the growth of some soil bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **35**, 115-118.
- CIR Expert Panel, Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (1983) Final report on the safety assessment of nonoxynols -2, -4, -8, -9, -10, -12, -14, -15, -30, -40, and -50. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **2**, 35-60.
- Dooms-Goossens, A., Deveyder, H., De Alam, A.G., Lachapelle, J.M., Tennstedt, D. and Degreef, H. (1989) Contact sensitivity to Nonoxynols as a cause of intolerance to antiseptic preparations. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **21**, 723-727.
- Dorn, P.B., Salanitro, J.P., Evans, S.H. and Kravetz, L. (1993) Assessing the aquatic hazard of some branched and linear nonionic surfactants by biodegradation and toxicity. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 1751-1762.
- Franska, M., Franski, R., Szymanski, A. and Lukaszewski, Z. (2003) A central fission pathway in alkylphenol ethxylate biodegradation. *Water Res.*, **37**, 1005-1014.
- Gershbein, L.L. and McDonald, J.E. (1977) Evaluation of the corneal irritancy of test shampoos and detergents in various animal species. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **15**, 131-134.
- Granmo, A.R. and Kollberg, S. (1976) Uptake pathway and elimination of a nonionic surfactant in cod (*Gadus morhua* L.). *Water Res.*, **10**, 189-194.
- Hall, W.S., Patoczka, J.B., Mirenda, R.J., Porter, B.A. and Miller, E. (1989) Acute toxicity of industrial surfactants to *Mysidopsis bahia*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **18**, 765-772.
- Hara, I. and Nakajima, T. (1969) Studies on the leucoderma caused by alkylphenols. XVI. *Int. Cong. Occup. Health*, 635-637.
- Harreus, U.A., Wallner, B.C., Kastenbauer, E.R. and Kleinsasser, N.H. (2002) Genotoxicity and cytotoxicity of 4-nonylphenol ethoxylate on lymphocytes as assessed by the Comet assay. *Intern. J. Environ. Anal. Chem.*, **82**, 395-401.
- Heinze, J.E., Casterton, P.L. and Al-Atrash, J. (1999) Relative eye irritation potential of nonionic surfactants : Correlation to dynamic surface tension. *J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol.*, **18**, 359-374.
- Huggins, G., Vessey, M., Flavel, R., Yeates, D. and McPherson, K. (1982) Vaginal spermicides and outcome of pregnancy: findings in a large cohort study. *Contraception*, **25**, 219-230.
- Hughes, H.W., Peterson, D.R. and Markarian, R.K. (1989) Comparative biodegradability of linear and branched alcohol ethoxylates. Presented at the American Oil Chemists' Society Annual Meeting, May 3-7, Cincinnati. (Talmage, 1994 から引用).
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2003 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。

- to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Ikeda, M., Ohtsuji, H. and Miyahara, S. (1970) Two cases of leucoderma, presumably due to nonyl- or octylphenol in synthetic detergents. *Ind. Health*, **8**, 192-195.
- Janicke, W., Bringmann, G. and Kuhn, R. (1969) Aquatic toxicological studies of the harmful action of ethoxylate nonionic surfactants. *Gesund. Ing.*, **90**, 133-138. (in German)
- Jick, H., Walker, A.M., Rothman, K.J., Hunter, J.R., Holmes, L.B., Watkins, R.N., D'Ewart, D.C., Danford A. and Madsen, S. (1981) Vaginal spermicides and congenital disorders. *J. Am. Med. Assoc.*, **245**, 1329. (Talmage, 1994 から引用)
- Jobling, S. and Sumpter, J.P. (1993) Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: An in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquat. Toxicol.*, **27**, 361-372.
- Johnson, W. (1999) Amended final report on the safety assessment of nonoxynol-1, -2, -3, -4, -5, -6, -7, and -8. Review by the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. *Int. J. Toxicol.*, **18**, 11-31.
- Jonkers, N., Knepper, T.P. and Voogt, P.D. (2001) Aerobic biodegradation studies of nonylphenol ethoxylates in river water using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 335-340.
- Jordan, W.P. (1994) Jordan/King modification of the Draize repeat insult patch test. Clairol Study No.94046. Clairol, Dermatology Research Inc. Unpublished data. (Johnson, 1999 から引用)
- Jordan, W.P. (1995) Jordan/King modification of the Draize repeat insult patch test. Clairol Study No.94115. Clairol, Dermatology Research Inc. Unpublished data. (Johnson, 1999 から引用)
- Knaak, J.B., Eldridge, J.M. and Sullivan, L.J. (1966) Excretion of certain polyethylene glycol ether adducts of nonylphenol by the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **9**, 331-340.
- Knoche, M., Noga, G. and Lenz, F. (1992) Surfactant-induced phytotoxicity: evidence for interaction with epicuticular wax fine structure. *Crop Protect.*, **11**, 51-56.
- Kravetze, L., Salanitro, J.P., Dorn, P.B. and Guon, K.F. (1991) Influence of hydrophobe type and extent of branching on environmental response factors of nonionic surfactants. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **67**, 400-405.
- Kvestak, R. and Ahel, M. (1994) *Ecotoxicol. Environ. Safety*, **28**, 25-34. (US..nlm:hsdb, 2003 から引用)
- Larson, P.S., Borzelleca, J.F., Bowman, E.R., Crawford, E.M., Smith, R.B., Jr. and Hennigar, G.R. (1963) Toxicologic studies on a preparation of *p*-tertiary octylphenoxy-polyethoxy ethanols (Triton X-405). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **5**, 782-798.
- Le Gac, F., Thomas, J.L., Mourot, B. and Loir, M. (2001) In vivo and in vitro effects of prochloraz and nonylphenol ethoxylates on trout spermatogenesis. *Aquat. Toxicol.*, **53**, 187-200.
- Lichtman, A.S., Davajan, V. and Tucker, D. (1973) C-film; a new vaginal contraceptive. *Contraception*, **8**, 291-297.
- Linn, S., Schoenbaum, S.C., Monson, R.R., Rosner, B., Stubblefield, P.G. and Ryan, K.J. (1983) Lack of association between contraceptive usage and congenital malformations in offspring. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **147**, 923-928. (Talmage, 1994 から引用)
- Long, S.D., Warren, A.J. and Little, J.B. (1982) Effect of nonoxynol-9, a detergent with spermicidal activity, on malignant transformation *in vitro*. *Carcinogenesis*, **3**, 553-557.
- Louik, C., Mitchell, A.A., Werler, M.M., Hanson, J.W. and Shapiro, S. (1987) Maternal exposure to spermicides in relation to certain birth defects. *N. Engl. J. Med.*, **317**, 474-478. (Talmage, 1994 から引用)
- Macek, K.J. and Krzeminski, S.F. (1975) Susceptibility of bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*) to nonionic surfactants. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 377-384.
- Maki, H., Okamura, H., Aoyama, I. and Fujita, M. (1998) Halogenation and toxicity of the biodegradation products of a nonionic surfactant, nonylphenol ethoxylate. *Environ. Toxicol. Chem.*, **17**, 650-654.
- Mann, R.M. and Bidwell, J.R. (2001) The acute toxicity of agricultural surfactants to the tadpoles of four Australian and two exotic frogs. *Environ. Pollut.*, **114**, 195-205.
- Marchetti, R. (1965) The toxicity of nonyl phenol ethoxylate to the developmental stages of the rainbow trout, *Salmo gairdnerii* Richardson. *Ann. Appl. Biol.*, **55**, 425-430.
- Meyer, O., Haubro Anderson, P., Hansen, E.V. and Larsen, J.C. (1988) Teratogenicity and *in vitro* mutagenicity studies on nonoxynol-9 and -30. *Pharmacol. Toxicol.*, **62**, 236-238.
- Mihaich, E.M., Naylor C.G. and Staples, C.A. (2001) Environmental management strategies for biodegradable nonylphenol ethoxylates in agricultural products, Pesticide formulations and application systems: A new century for agricultural formulations, Twenty First Volume, ASTM STP 1414, Mueninghoff, J.C., Viets, A.K. and Downer, R.A. Eds., American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, PA.
- Miles-Richardson, S.R., Pierens, S.L., Nichols, K.M., Kramer, V.J., Snyder, E.M., Snyder, S.A., Render, J.A., Fitzgerald, S.D. and Giesy, J.P. (1999) Effects of waterborne exposure to 4-nonylphenol and nonylphenol ethoxylate on secondary sex characteristics and gonads of fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environ. Res.*, **80**, S122-S137.
- Moeller, J. and Reeh, U. (2003) Degradation of nonylphenol ethoxylates (NPE) in swage sludge and source separated

- municipal solid waste under bench-scale composting condition. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **70**, 248-254.
- Monsanto Chemical (1975) Unpublished data.. (Talmage, 1994 から引用)
- Moore, S.B., Diehl, R.A., Barnhardt, J.M. and Avery, G.B. (1987) Aquatic toxicities of textile surfactants. *Text. Chem. Col.*, **19**, 29-32.
- Naylor, C.G. (1995) Environmental fate and safety of nonylphenol ethoxylates. *Textile Chemist colorist*, **27**, 29-33.
- Nethercott, J.R. and Lawrence, M.J. (1984) Allergic contact dermatitis due to nonylphenol ethoxylate (Nonoxynol-6). *Contact Dermatitis*, **10**, 235-239.
- Nichols, K.M., Snyder, E.M., Snyder, S.A., Pierens, S.L., Miles-Richardson, S.R. and Giesy, J.P. (2001) Effects of nonylphenol ethoxylate exposure on reproductive output and bioindicators of environmental estrogen exposure in fathead minnows, *Pimephales promelas*. *Environ. Toxicol., Chem.*, **20**, 510-522.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S. and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, **46**, 282-298.
- Nyberg, H. (1988) Growth of *Selenastrum capricornutum* in the presence of synthetic surfactants. *Wat. Res.*, **22**, 217-223.
- Olson, K.J., Dupree, R.W., Plomer, E.T. and Rowe, V.K. (1962) Toxicological properties of several commercially available surfactants. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **13**, 469-476.
- Ortho-McNeil Pharmaceutical (2004) Statement by Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. (Women in the Know, 2001 から引用) (<http://www.womenintheknow.com/birthcontrol/spermicides.jsp> から引用)
- Patoczka, J. and Pulliam, G.W. (1990) Biodegradation and secondary effluent toxicity of ethoxylated surfactants. *Wat. Res.*, **24**, 965-972.
- Reiff, B., Lloyd, R., How, M.J., Brown, D. and Alabaster, J.S. (1979) The acute toxicity of eleven detergents to fish: results of an interlaboratory exercise. *Wat. Res.*, **13**, 207-210.
- Routledge, E.J. and Sumpter, J.P. (1996) Estrogenic activity of surfactants and some of their degradation products assessed using a recombinant yeast screen. *Environ. Toxicol. Chem.*, **15**, 241-248.
- Salanitro, J.P., Langston, G.C., Dorn, P.B. and Kravetz, L. (1988) Activated sludge treatment of ethoxylate surfactants at high industrial use concentrations. *Wat. Sci. Tech.*, **20**, 125-130.
- Schick, M.J. (1967) Nonionic Surfactants. *Surfactant Science Series*, vol. 1, Marcel Dekker, Inc., New York. (Talmage, 1994 から引用)
- Sheu, C.W., Morland, F.M., Lee, J.K. and Dunkel, V.C. (1988) *In vitro* BALB/3T3 cell transformation assay of nonoxynol-9 and 1,4-dioxane. *Environ. Mol. Mutagen.*, **11**, 41-48.
- Shibuya, T., Tanaka, N., Katoh, M., Matsuda, Y. and Morita, K. (1985) Mutagenicity testing of ST-film with the Ames test, chromosome test *in vitro* and micronucleus test in female mice. *J. Toxicol. Sci.*, **10**, 135-141.
- Smith, E.S.O., Dafve, C.S. and Miller, J.R. (1977) An epidemiological study of congenital reduction deformities of the limbs. *Br. J. Prev. Soc. Med.*, **31**, 39-41. (Talmage, 1994 から引用)
- Smyth, H.F., Jr. and Calandra, J.C. (1969) Toxicologic studies of alkylphenol polyoxyethylene surfactants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **14**, 315-334.
- Spotts, R.A. and Ferree, D. (1979) Effect of a dormant application of surfactants on bud development and disease control in selected deciduous fruit plants. *HortScience*, **14**, 38-39.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- Staples, C.A., Naylor, C.G., Williams, J.B. and Gledhill, W.E. (2001) Ultimate biodegradation of alkylphenol ethoxylate surfactants and their biodegradation intermediates. *Environ. Toxicol. Chem.*, **20**, 2450-2455.
- Staples, C.A., Williams, J.B. Blessing, R.L. and Varineau, P.T. (1999) Measuring the biodegradability of nonylphenol ether carboxylates and nonylphenol. *Chemosphere*, **38**, 2029-2039.
- Stolzenberg, S.J., Parkhurst, R.M. and Reist, E.J. (1976) Blastocidal and contraceptive actions by an extract and compounds from endod (*Phytolacca dodecandra*). *Contraception*, **14**, 39-51.
- Swedmark, M., Braaten, B., Emanuelsson, E. and Granmo, A. (1971) Biological effects of surface active agents on marine animals. *Marine Biol.*, **9**, 183-201.
- Swisher, R D. (1987) *Surfactant Biodegradation*, 2nd ed. *Surfactant Science Series*, Vol.18. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Takahashi, M., Fukushima, S. and Hananouchi, M. (1975) Induction of undifferentiated adenocarcinoma in the stomach of rats by *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine with various kinds of surfactant. *GANN*, **17**, 255-267.
- Talmage, S.S. (1994) *Environmental and Human Safety of Major Surfactants: Alcohol Ethoxylates and Alkylphenol Ethoxylates*. The Soap and Detergent Association, Lewis Publishers, Boca Raton.
- Texaco Chemical (1983a) Ames *Salmonella*/microsome plate test. Unpublished data. (Talmage, 1994 から引用)
- Texaco Chemical (1984) The hepatocyte primary culture/DNA repair assay on compound 5601-29-20 using rat hepatocytes in culture. Unpublished data. (Talmage, 1994 から引用)

- Texaco Chemical (1991e) Ames/Salmonella incorporation assay; Surfonic N-40. Unpublished data. (Talmage, 1994 から引用)
- Texaco Chemical (1991f) *In vivo* micronucleus test: Surfonic N-120. Unpublished data. (Talmage, 1994 から引用)
- Texaco Chemical (1992h) Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test: Surfonic N-40. Unpublished data. (Talmage, 1994 から引用)
- Texaco Chemical (1992i) Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test: Surfonic-120. Unpublished data. (Talmage, 1994 から引用)
- Texaco Chemical (1992j) *In vivo* micronucleus test: Surfonic N-40. Unpublished data. (Talmage, 1994 から引用)
- Texaco Chemical (1992k) *In vivo* micronucleus test: Surfonic N-95. Unpublished data. (Talmage, 1994 から引用)
- Torslov, J. (1993) Comparison of bacterial toxicity tests based on growth, dehydrogenase activity, and esterase activity of *Pseudomonas fluorescens*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **25**, 33-40.
- Tryphonas, L. and Buttar, H.S. (1986) Effects of the spermicide nonoxynol-9 on the pregnant uterus and the conceptus of rat. *Toxicology*, **39**, 177-186.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Van Emden, H.M., Kroon, C.C.M., Schoeman, E.N. and Van Seventer, H.A. (1974) The toxicity of some detergents tested on *Aedes aegypti* L., *Lebistes reticulatus* Peters, and *Biomphalaria glabrata* (Say). *Environ. Pollut.*, **6**, 297-308.
- Warburton, D., Neugut, R.H., Lustenberger, A., Nicholas, A.G. and Kline, J. (1987) Lack of association between spermicide use and trisomy. *N. Engl. J. Med.*, **317**, 478-482.
- Warburton, D., Stein, Z. and Kline, J. (1980) Environmental influences on rates of chromosome anomalies in spontaneous abortions. *Am. J. Hum. Genet.*, **32**, 92. (Abstract)
- Yamane, A.N., Okada, M. and Sudo, R. (1984) The growth inhibition of planktonic algae due to surfactants used in washing agents. *Wat. Res.*, **18**, 1101-1105.
- Yoshimura, K. (1986) Biodegradation and fish toxicity of nonionic surfactants. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **63**, 1590-1596.
- 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 (2003a) 調査資料 (未公表).
- 化学物質評価研究機構 (2003b) 「化学物質の初期リスク評価手法の開発及び初期リスク評価の実施」平成14年度 河川モニタリング報告書.
- 倉田直次, 越田和男, 藤井敏弘 (1977) 界面活性剤の河川水中での生分解と魚毒性. *油化学*, **26**, 31-34.
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成13年度) の確報値. (<http://www.meti.go.jp/policy/chemical-management/sitei/kakuhou.htm> から引用)
- 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/todokedegaisanshutodata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutodata.htm) に記載あり)
- 国土交通省 (2001) 平成12年度 下水道における内分泌攪乱化学物質に関する調査.
- 小島節子・渡辺正敏 (1998) 名古屋市内の水環境中のアルキルフェノールポリエトキシレート (APE) 及び分解生成物の分布, *水環境学会誌*, **21**, 302-309.
- 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 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託研究).
- 大鵬薬品工業 (2001) 避妊用フィルム「マイルーラ」製造中止のご案内 (平成13年3月9日).
- 通商産業省 (1982) 通商産業広報 (1982年12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)
- 東京都 (1999) 平成10年度 水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果, 平成11年5月31日, 東京都河川局河川環境課.
- 富山新一 (1974) 界面活性剤の魚に対する作用について. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **40**, 1291-1296.
- 日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002年度化学物質排出量調査結果— (2001年度実績).

日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告(2003 年度), 産衛誌, **45**, 147-171.

南慶典, 飯田憲二, 田嶋晴彦 (2000) 膈用避妊薬ノノキシノール (ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル) のウサギにおける膈吸収及びノニルフェノールへの代謝. YUKAGAKU ZASSHI, **120**, 298-303.

若林明子 (2003) 化学物質と生態毒性 改訂版, 丸善, 東京.

**CERI 有害性評価書 ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル**

---

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。