

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.105

ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル

Poly(oxyethylene) octylphenyl ether

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-308

CAS 登録番号：9036-19-5

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	2
2.3 不純物	2
2.4 添加剤又は安定剤.....	2
2.5 現在の我が国における法規制	2
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量等.....	3
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	5
4.4 環境媒体別排出量の推定	5
4.5 排出シナリオ.....	6
5. 環境中運命	6
5.1 大気中での安定性.....	6
5.2 水中での安定性.....	6
5.2.1 非生物的分解性.....	6
5.2.2 生分解性.....	6
5.2.3 下水処理による除去.....	7
5.3 環境中分布推定.....	7
5.4 環境水中での動態.....	7
5.5 生物濃縮性	8

6. 環境中の生物への影響.....	8
6.1 水生生物に対する影響.....	8
6.1.1 微生物に対する毒性.....	8
6.1.2 藻類に対する毒性.....	8
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	9
6.1.4 魚類に対する毒性.....	10
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	11
6.2 陸生生物に対する影響.....	11
6.2.1 微生物に対する毒性.....	11
6.2.2 植物に対する毒性.....	11
6.2.3 動物に対する毒性.....	12
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	12
7. ヒト健康への影響.....	14
7.1 生体内運命.....	14
7.2 疫学調査及び事例.....	17
7.3 実験動物における毒性.....	17
7.3.1 急性毒性.....	17
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	18
7.3.3 感作性.....	20
7.3.4 反復投与毒性.....	20
7.3.5 生殖・発生毒性.....	22
7.3.6 遺伝毒性.....	25
7.3.7 発がん性.....	28
7.3.8 その他の影響.....	29
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	30
文 献.....	32
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	37
有害性評価書外部レビュー一覧.....	37

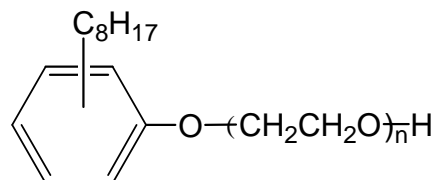
1. 化学物質の同定情報

ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルは、オクチルフェノールとエチレンオキシドを原料として合成されている。原料のオクチルフェノールは、フェノールとイソブチレン 2 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。オクチルフェノールは、オクチル基の分岐や置換位置の違いにより、数多くの異性体が存在する。本物質の一般的な原料は、4-オクチ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-オクチ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、分岐鎖オクチ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)オクチルフェニルエーテルを指す。なお、ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルのエチレンオキシドの付加モル数については、化学物質排出把握管理促進法では規定されていない。

本評価書では、ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルを OPE、OPE におけるエチレンオキシドの付加モル数 n のものを OPE n と表記する。

- 1.1 物質名 : ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル
- 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 7-172
- 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令番号 : 1-308
- 1.4 CAS登録番号 : 9036-19-5
- 1.5 構造式



注：付加モル数 n は、最も一般的な製品では 9~10 であり、他に 40 程度の製品などもある。
(化学物質評価研究機構, 2004)

- 1.6 分子式 : C_{14+2n}H_{22+4n}O_{1+n}
C₃₂H₅₈O₁₀ (OPE₉)
C₉₄H₁₈₂O₄₁ (OPE₄₀)
- 1.7 分子量 : 602.8 (OPE₉)
1,968 (OPE₄₀)

2. 一般情報

2.1 別名

オクチルフェノールエトキシレート、ポリエチレングリコールオクチルフェニルエーテル

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.3 不純物

ポリエチレングリコール (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.5 現在の我が国における法規制

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 (非イオン界面活性剤として) 注¹⁾

農薬取締法：登録農薬注²⁾

建築物衛生法：水質基準 0.02 mg/L (非イオン界面活性剤として)注¹⁾

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：展着剤として使用 (4.2 参照)

3. 物理化学的性状

外観：液体(OPE₉、OPE₄₀) (化学物質評価研究機構, 2004)

融点：-5°C(OPE₉、流動点) (化学物質評価研究機構, 2004)

沸点：データなし

引火点：296°C(OPE₉、開放式) (化学物質評価研究機構, 2004)

発火点：データなし

爆発限界：データなし

比重：1.039 (OPE₉、20°C/4°C) (化学物質評価研究機構, 2004)

1.105 (OPE₄₀、20°C/4°C) (化学物質評価研究機構, 2004)

蒸気密度：20.8 (OPE₉、空気 = 1)

蒸気圧：データなし

分配係数：データなし

解離定数：解離基なし

スペクトル：主要マススペクトルフラグメント データなし

吸脱着性：土壌吸着係数 データなし

溶解性：水：易溶 (OPE₉、OPE₄₀) (化学物質評価研究機構, 2004)

13.2 mg/L (20.5°C、OPE₂)、18.4 mg/L (20.5°C、OPE₃)、

24.5 mg/L (20.5°C、OPE₄) (Ahel and Giger, 1993)

エタノール：可溶 (OPE₉、OPE₄₀)

アセトン：可溶 (OPE₄₀) (化学物質評価研究機構, 2004)

ハンリー定数: データなし

換算係数: (気相、20°C) $1 \text{ ppm} = 25.1 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.040 \text{ ppm (OPE}_9)$

その他: pH = 4~6 (OPE₉ 5%水溶液) (化学物質評価研究機構, 2004)

臨界ミセル濃度 (CMC): $2 \times 10^{-4} \text{ mol/L (OPE}_{9,5})$ (Liu, 1992)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE) の 2001 年度の製造・輸入量は 100~1,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

また、別途調査したところ、2001 年及び 2002 年の製造量、輸入量等は表 4-1 の通りであった (製品評価技術基盤機構, 2004)。なお、この調査におけるエチレンオキシドの付加モル数は不明である。

表 4-1 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの製造・輸入量等 (トン)

年	2001	2002
製造量	3,172	1,446
輸入量	0	0
輸出量	347	190
国内供給量 ¹⁾	2,825	1,256

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 国内供給量=製造量+輸入量-輸出量とした。

4.2 用途情報

OPE は、非イオン界面活性剤として、ゴム・プラスチック工業、農薬・肥料・飼料工業、染料・顔料・塗料・インキ工業及び機械・金属工業など多岐にわたる業界において使用されている (製品評価技術基盤機構, 2004)。角田によると、ポリ(オキシエチレン)アルキルフェニルエーテル (OPE を含む) は、ゴム・プラスチック工業においては、帯電防止剤・防曇剤として樹脂へ練り込まれるほか、農薬用途では農薬の展着剤 (乳化剤・分散剤)、染料等の用途では顔料を分散させる目的で顔料・塗料添加剤として、また機械・金属用途では洗浄のために使用される (角田, 2000)。

また、OPE は乳化剤として、医薬品、医薬部外品及び化粧品にも使用されている (日本医薬品添加剤協会, 1994; 日本化粧品工業連合会, 2004)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2004a) (以下、2002 年度 PRTR データ) によると、OPE は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 2 トン、公共用水域へ 4 トン排出され、廃棄物とし

て 107 トン、下水道に 278 kg 移動している。土壌へは排出されていない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 195 トン、非対象業種から 133 トン、家庭から 14 トンの排出量が推計されている。移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2002 年度 PRTR データに基づき、OPE の届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-2 に示した(経済産業省, 環境省, 2004a,b)。

届出対象業種からの OPE の排出量は少なく、ほとんどは届出外対象業種からの排出量推計値である。また、廃棄物としての移動量も相対的に多い。

表 4-2 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2002年度実績) (トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ²⁾	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
繊維工業	<0.5	1	0	<0.5	<0.5	82	83	41
電気機械器具製造業	—	—	—	—	—	35	35	17
鉄鋼業	—	—	—	—	—	19	19	10
輸送用機械器具製造業	—	—	—	—	—	15	15	7
パルプ・紙・紙加工品製造業	0	3	0	0	0	11	14	7
窯業・土石製品製造業	0	0	0	2	0	13	13	6
一般機械器具製造業	—	—	—	—	—	7	7	4
ゴム製品製造業	—	—	—	—	—	6	6	3
金属製品製造業	—	—	—	—	—	4	4	2
プラスチック製品製造業	1	<0.5	0	3	0	0	1	1
その他 ¹⁾	<0.5	<0.5	0	101	<0.5	3	3	2
合計 ²⁾	2	4	0	107	<0.5	195	200	100

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

—: 届出なし

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

「平成 14 年度届出外排出量の推計方法等」による、OPE の非対象業種及び家庭からの排出

量を表 4-3 に示した (経済産業省, 環境省, 2004b)。

OPE は、非対象業種の事業者及び家庭から農薬の補助剤の用途として、それぞれ環境中へ 124 トン、5 トンの排出量があると推計されている。また、非対象業種の事業者の洗浄剤の用途から 9 トン、家庭における化粧品用途から 8 トンの排出量が推計されている。なお、移動体からの排出については推計対象となっていない。

表 4-3 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの非対象業種及び家庭からの排出量 (2002年度実績) (トン/年)

排出区分		排出量
非対象業種	農薬	124
	洗浄剤	9
家庭	農薬	5
	化粧品	8
合計		146

(経済産業省, 環境省, 2004b)

4.3.2 その他の排出源

調査した範囲では、2001 年度 PRTR データ及び 2002 年度 PRTR データで対象としている以外の排出源に関する情報は得られていない。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源における OPE の環境媒体別排出量を表 4-4 に示す (製品評価技術基盤機構, 2005)。

その際、2002 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

また、非対象業種及び家庭からの排出量のうち、農薬からの排出については、農薬の使用量の多くが土壌に散布され付着すると考えられることから、ここでは、すべて土壌への排出と仮定した。また、洗浄剤及び化粧品からの排出については、その使用形態から、すべて公共用水域への排出と仮定した。

以上のことから、OPE は、1 年間に全国で、大気へ 59 トン、公共用水域へ 158 トン、土壌へ 129 トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの環境媒体別排出量 (2002年度実績) (トン/年)

排出区分		大気	公共用水域	土壌
対象業種届出		2	4	0
対象業種届出外 ¹⁾		57	138	0
非対象業種 ²⁾	農薬	0	0	124
	洗浄剤	0	9	0
	小計	0	9	124
家庭 ²⁾	農薬	0	0	5

排出区分		大気	公共用水域	土壌
	化粧品	0	8	0
	小計	0	8	5
合計		59	158	129

(製品評価技術基盤機構, 2005)

- 1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。
- 2) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、用途から推定した。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 4 トンのうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 3 トンであった (経済産業省, 2004)。届出以外の公共用水域への排出についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 157 トン強となる。

4.5 排出シナリオ

日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施している調査によると、2002 年において、OPE は国内で 1,446 トン製造される (表 4-1) が、その排出原単位は 0 (日本化学工業協会, 2003) であるので、OPE の製造段階での排出はないものと推定できる (製品評価技術基盤機構, 2005)。

また、OPE の使用段階での排出については、界面活性剤として使用されているという用途情報及び 2002 年度 PRTR データ等から判断して、その主な排出経路は、各種洗浄工程からの公共用水域への排出、農薬散布による土壌への排出と考えられる。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE) の蒸気圧は、具体的なデータはないが、類似構造のポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル (NPE) の蒸気圧が 3.2×10^{-8} Pa (NPE₆) と推定されている (U.S.NLM:HSDB, 2003) ことから、極めて低いと類推される。ミストなどで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付着や雨滴への溶解などにより沈降されると推定される。

調査した範囲内では、OPE の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

OPE は分子内に加水分解性のエーテル結合を含むが、エーテル結合は一般環境水中では加水分解され難い (U.S.NLM: HSDB, 2003) ので、OPE は加水分解され難いと推定される。

5.2.2 生分解性

OPE_{7~11} は化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 22% であり、難分解性と判定されている。また、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率

は 28%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 74%であった。なお、OPE は生分解性試験中に変化し、*p*-オクチルフェノキシポリエトキシ酢酸及び OPE を生成して残留した (経済産業省, 2002)。残量した OPE は、生分解の過程で脱エチレンオキシドが起きるので、試験に用いた OPE よりもエチレンオキシドの付加モル数は少ない。

一方、分岐鎖 OPE₁₀ は活性汚泥を用いた連続活性汚泥装置による実験により 1 日間で 36.8% が、6 日間で 55.3%、14 日間で 96.7% が分解されたとの報告もある (Booman et al., 1965)。また、都市下水処理場の放流水を用い、OPE₁₀ 20 mg/L の条件でフラスコ振とう法により 20°C で 5 日間行った好氣的生分解性試験では、比色分析による分解率は 95% であった。5 日後再度被験物質を 20 mg/L 添加して実験を行い、2 日間で 100% が分解されたとの報告もある (Baleux and Caumette, 1974)。

また、好氣的な環境下では OPE はポリオキシエチレンのオキシエチレン (EO) 鎖が順次取れてジ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE₂)、モノ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE₁) となり、嫌氣的な環境下では更に EO 鎖が取れてオクチルフェノールになるとの報告がある (小島・渡辺, 1998)。

以上のことから、OPE は馴化などの条件が調べば生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

OPE (アルキル基の炭素数 8) についての報告はないが、類似構造の NPE (アルキル基の炭素数 9) についての国内の報告があるので参考に示す。国土交通省が行った 1998~2000 年度の 3 年間の調査によると、活性汚泥法による 47 か所の都市下水処理場において、NPE_{1~4} の場合、濃度の中央値は流入下水では 28 μ/L であったものが処理水では 0.7 μg/L となり、約 97% の除去率が示されている。一方、NPE₅ の場合、濃度の中央値は流入下水では 81 μ/L であったものが処理水では 0.4 μg/L となり、99% を超える除去率が示されている (国土交通省, 2001)。このことから、NPE と類似構造の OPE は活性汚泥法による下水処理により高い効率で除去されることが類推される。

5.3 環境中分布推定

OPE はミストとして大気に排出された場合には、雨滴や浮遊している微粒子に付着して沈降すると推定される。

一方、OPE は農薬に展着剤として含まれており土壌への排出が想定される。OPE については、NPE の生分解性の研究結果 (Mihaich et al., 2001) から類推して、土壌中では OPE は 1 か月程度で生分解されると推定される。

5.4 環境水中での動態

OPE は、河川水を用いた NPE の生分解性の研究結果 (Jonkers et al., 2001) から類推して、河川水中では 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考えられる。生じたモノ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE₁) は底質などの嫌氣的な環境下では更に EO 鎖が取れてオクチルフェノールを生じると推定される (5.2.2 参照)。

OPE の蒸気圧は、NPE の蒸気圧が 3.2×10^{-8} Pa (NPE₆)と推定されている (U.S.NLM:HSDB, 2003) ことから極めて低いと類推される。水中に OPE が排出された場合には、大気中へは移行せず、水中に留まると推定される。NPE₆ の土壌吸着係数 K_{oc} が 6.1 (U.S.NLM:HSDB, 2003)であることから、OPE₉ の土壌吸着係数も小さいと推定され、OPE₉ は懸濁物質に吸着され難いと推定される。しかし、OPE は、生分解によりエチレンオキシドの付加モル数が少なくなるに従い、水に溶解難くなり (3章参照) 懸濁物質に吸着され易くなると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に OPE が排出された場合は、馴化などの条件が調べば生分解により除去され、揮散によっては除去され難いと推定される。

5.5 生物濃縮性

OPE_{7~11} は、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 4 週間の濃縮性試験では、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定による次の結果から、低濃縮性と判定されている。OPE₁₁ 及び OPE₁₀ に由来するピークから算出した生物濃縮係数 (BCF) は、水中濃度が 0.2 mg/L 及び 0.02 mg/L の場合、それぞれ 3 未満及び 30 未満であった。また、OPE₉ に由来するピークから算出した BCF は、水中濃度が 0.2 mg/L 及び 0.02 mg/L の場合、それぞれ 3 未満及び 31 未満であった (経済産業省, 2002)。

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 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE) の微生物に関する試験報告は得られていない。

6.1.2 藻類に対する毒性

OPE の藻類に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

淡水種では、緑藻、紅藻類、黄金色藻類及び藍藻、海産種では珪藻類に対する試験報告がある。このうち、公定法により実施された生長阻害試験は、OPE₁₀ の緑藻のセレンストラムと藍藻のミクロシスティスに対するものであり、96 時間 EC₅₀ はそれぞれ 0.21 mg/L 及び 7.4 mg/L であった (Lewis and Hamm, 1986)。同じ OPE₁₀ のセレンストラムに対する 3 週間 EC₅₀ が 100~500 mg/L であったという報告もある (Nyberg, 1988)。試験水温 25°C と 15°C での毒性の違いを、海産珪藻ニッチアを用いて調べた結果、5 日間で 100% 生長阻害を起こす濃度はそれぞれ 25 mg/L 及び 15 mg/L であり、大きな違いはなかった (Nyberg, 1976)。

表 6-1 ポリ(オキシエチレン)オクチ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	OPE 組成	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、セナストラム)	OPE ₁₀	止水	25	3 週間 EC ₁₀₀ 3 週間 EC ₅₀	生長阻害	100-500 100-500 (n)	Nyberg, 1988
	OPE ₁₀	ASTM ²⁾ 止水	24±2	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.21 (n)	Lewis & Hamm, 1986
<i>Chlorella fusca</i> (緑藻、クロレラ)	OPE ₁₀	止水 閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	200 (n)	Wong, 1985
<i>Porphyridium purpureum</i> (紅藻類、チリモ目)	OPE _{9,5}	止水	ND	5 日間閾値 ³⁾	生長阻害	5-10 (n)	Nyberg, 1985
<i>Poteriochromonas malhamensis</i> (黄金色藻類、オ モナス目)	OPE ₁₀	止水	ND	72 時間閾値 ³⁾	生長阻害	124 (n)	Roderer, 1987
	OPE ₄₀	止水	ND	72 時間閾値 ³⁾	生長阻害	17,784 (n)	
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステイス)	OPE ₁₀	ASTM ²⁾ 止水	24±2	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	7.4 (n)	Lewis & Hamm, 1986
海水							
<i>Nitzschia actinastroides</i> (珪藻、ニッチア)	OPE _{9,5}	止水	ND	5 日間閾値 ³⁾	生長阻害	10-15 (n)	Nyberg, 1985
<i>Nitzschia holsatica</i> (珪藻、ニッチア)	OPE _{9,5}	止水	25	5 日間 EC ₀ 5 日間 EC ₄₅ 5 日間 EC ₁₀₀	生長阻害	10 15 25 (n)	Nyberg, 1976
			15	5 日間 EC ₅₇ 5 日間 EC ₁₀₀		5 15 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata* 2) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、3) 生長阻害が認められた濃度

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

OPE の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

甲殻類、貝類及び多毛類に対する OPE の急性毒性が調べられているが、淡水種に関する試験報告は得られていない。

海産甲殻類のミシッドシュリンプに対する急性毒性における 48 時間 LC₅₀ は、OPE_{1,5} で 6.51 ~7.07 mg/L、OPE₅ では 1.83 mg/L であった (Hall et al., 1989)。甲殻類のトヤマエビに対する OPE₁₁ の 48 時間 LC₅₀ は 10.8 mg/L、ブラウンシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ は 63 mg/L、貝類のヨーロッパザルに対する 48 時間 LC₅₀ は 19.6 mg/L であった (Portman and Wilson, 1971)。また、2 種の多毛類を用いて試験水温の違いによる毒性の変動を調べた結果、水温が高いほど毒性は強まる傾向であったが、大きな差ではなかった (Stora, 1972)。

OPE の長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 ポリ(オキシエチレン)オクチ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	OPE 組成	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
海水									
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミッドシュリンプ)	OPE _{1.5}	3-8 日齢	U.S. EPA 600/4-85/013 半止水	25 ± 1	24-29 (%)	7.7 - 8.0	48 時間 LC ₅₀	6.51-7.07 (n)	Hall et al., 1989
	OPE ₅							1.83 (n)	
<i>Pandalus montagui</i> (甲殻類、トヤマエビ、ホタテ科)	OPE ₁₁	成体	止水	15	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	10.8 (n)	Portman & Wilson, 1971
<i>Crangon crangon</i> (甲殻類、アラウシユリフ、エビシヤコ科)	OPE ₁₁	成体	半止水	15	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	> 100 63 (n)	
<i>Carcinus maenas</i> (甲殻類、ミカニ)	OPE ₁₁	成体	止水	15	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	> 100 (n)	
<i>Cerastoderma edule</i> (貝類、ヨーロッパサザル)	OPE ₁₁	成体	止水	15	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	19.6 (n)	
<i>Capitella capitata</i> (多毛類、トコカイ)	OPE	ND	止水	17-18	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	8.75 (n)	Stora, 1972
	EO 鎖長不明			22-23				3.59 (n)	
<i>Scolelepis fuliginosa</i> (多毛類、スビオ目)	OPE	ND	止水	17-18	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	16.68 (n)	
				EO 鎖長不明				22-23	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

6.1.4 魚類に対する毒性

OPE の魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

OPE の淡水魚のメダカ、ブルーギル、ニジマス、海水魚のヌマガレイ類に対する試験報告がある。その結果、OPE の 48~96 時間 LC₅₀ は 2.8~33 mg/L であった (Kikuchi and Wakabayashi, 1984; Macek and Krzeminski, 1975; Portman and Wilson, 1971; Reiff et al., 1978)。

OPE の毒性に対する EO 鎖長の影響をブルーギルにより調べた実験で、EO 鎖が 4~5 では 96 時間 LC₅₀ は 2.8~3.2 mg/L であったが、10 では 12.0 mg/L、30 では 531 mg/L であり (Macek and Krzeminski, 1975)、OPE の EO 鎖長が長くなると、毒性は低減することを示している。

魚類の長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 6-3 ポリ(オキシエチレン)オクチ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	OPE 組成	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
淡水									
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	OPE ₁₀	稚魚	JIS 止水	21- 22	25	6.7- 7.1	48 時間 LC ₅₀	27 (n)	Kikuchi & Wakabayashi, 1984
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	OPE ₄₋₅	平均体重 1.0 g	ASTM ¹⁾ 止水	18 ±0.5	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	2.8-3.2	Macek & Krzeminski, 1975
	OPE ₁₀							12.0	
	OPE ₃₀							531 (m)	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニマス)	OPE ₈₋₉	5-6 cm	止水 通気	15	278	7.8	96 時間 LC ₅₀	7.2 (n)	Reiff et al., 1978
海水									
<i>Platichthys flesus</i> (ヌカレイ類、カイ科)	OPE ₁₁	成魚	止水	15	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	33 (n)	Portman & Wilson, 1971

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、OPE のその他水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) に対する EO 鎖が 5 及び 10 の OPE の影響が調べられ、それぞれ 24 μ g/L と 103 μ g/L で生長阻害がみられ、それ以上の濃度では 6 時間で完全に阻害した (Lamikanra and Allwood, 1976)。Hislop らはリンゴ黒星病菌 (*Venturia inaequalis*) について EO 鎖が 5~70 の OPE の毒性を調べた。各 OPE の 50,000 mg/L 溶液に浸漬したリンゴの葉では EO 鎖 5 では子嚢胞子の放出を 97.3%、EO 鎖 12~13 では 67.4% 阻害し、EO 鎖が長くなると毒性が低減した。しかし、EO 鎖 70 では、EO 鎖 5 と同じ毒性を示した (Hislop et al., 1977)。

6.2.2 植物に対する毒性

OPE の植物に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

OPE は植物に直接噴霧する農薬などの展着剤として用いられる。リンゴ (*Malus domestica*) 5 種、ブドウ (*Vitis* sp.) 2 種、モモ (*Prunus persica*) とナシ (*Pyrus* sp.) 各 1 種の発芽前の切枝を水培養し、OPE₁₀ の 0、1、3、5% 水溶液を単回直接噴霧した後、発芽率と発芽時期への影響を 3 週間調べた。3% 以上の噴霧によって、リンゴではマッキントッシュ種及びロームビューティ種で発芽が 2~5 日遅れ、また発芽率は 33~92% 減少した。また、ぶどうではオロール種よりコンコード種の方が毒性による影響は大きかった。発芽期間についてはバラツキが大きく、傾向は明らかではなかった。1~5% 水溶液の噴霧により、OPE₁₀ はモモの発芽率を 67~84% 阻害し

たが、ナシの発芽率には影響しなかった (Spotts and Ferree, 1979)。

ハタササゲ (*Vigna unguiculata*) 葉表面に OPE₃、OPE₅、OPE_{9.5}、OPE₃₀、OPE₄₀ の 0.01~1.0% (w/v) を散布して影響を調べた結果、EO 鎖が長くなるほど毒性は弱まる傾向を示した。また、毒性は濃度、散布量、温度が増すほど強まり、湿度が高くなるほど弱まった (Lownds and Bukovac, 1988)。

キャベツ (*Brassica oleracea*) の葉に OPE₅、OPE_{7.5}、OPE_{9.5}、OPE₁₆、OPE₃₀ の 0.2% (w/v) 水溶液を滴下し、葉の損傷を比較観察した実験で、OPE_{9.5} が液滴と葉の界面周辺 50% を変色させ、また壊死も生じさせるなど、最も強い損傷を与えた (Knoche et al., 1992)。

表 6-4 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの植物に対する毒性試験結果

生物種	OPE 組成	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (% w/v)	文献
リンゴ ^o Cortland Delicious Golden Delicious McIntosh Rome Beauty	OPE ₁₀	発芽前の枝	直接噴霧 1回 (0、 1、3%)	23 ±2	3週間 NOEC	発芽阻害 発芽遅延	3	Spotts & Ferree, 1979
3								
3								
1								
ブドウ ^u Aurore Concord							3	
モモ							<1	
ナシ							<1	
<i>Vigna unguiculata</i> (ハタササゲ ^o)	OPE ₃ OPE ₅ OPE _{9.5} OPE ₃₀ OPE ₄₀	10日	0.01-1.0% (w/v) を 葉表面に 散布	ND	ND	葉表面の 壊死を伴 う色落ち 面積	EO 鎖が 長くな るほど 毒性は 弱まる 傾向	Lownds & Bukovac, 1988
<i>Brassica oleracea</i> (キャベツ ^o)	OPE ₅ OPE _{7.5} OPE _{9.5} OPE ₁₆ OPE ₃₀	2-4 か月	0.2%(w/v) 水溶液を 葉表面に 滴下	24 ±2	24時間	葉損傷	OPE _{9.5} が最も 強く作 用	Knoche et al., 1992

ND: データなし

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、OPE の動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

OPE ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、生長阻害などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、OPE ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

藻類については、OPE₁₀ の緑藻のセテナストラムと藍藻のマイクロシスティスの生長阻害試験での 96 時間 EC₅₀ はそれぞれ 0.21 mg/L 及び 7.4 mg/L であり、セテナストラムの値は 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。

無脊椎動物については、海産の甲殻類、貝類及び多毛類に対する急性毒性が調べられており、淡水種に関する試験報告は得られていない。48～96時間のLC₅₀はEO鎖が1.5～11では1.83～100 mg/L超であった。最小値は、OPE₅でのミシッドシュリンプに対する48時間LC₅₀の1.83 mg/Lであり、この値はGHS急性毒性有害性区分Ⅱに相当し、強い毒性を示す。

魚類に対する種々のOPEの急性毒性に関しては、淡水魚のメダカ、ブルーギル、ニジマス、海水魚のヌマガレイ類を用いた試験報告があり、EO鎖長が4～11では48～96時間LC₅₀は2.8～33 mg/Lであった。最小値はOPE_{4.5}でのブルーギルに対する2.8 mg/Lであり、この値はGHS急性毒性有害性区分Ⅱに相当し、強い毒性を示す。

陸生生物について、微生物ではリンゴ黒星病菌(*Venturia inaequalis*)について、各OPEの50,000 mg/L溶液に浸漬したリンゴの葉ではEO鎖5では子嚢胞子の放出を97.3%、EO鎖12～13では67.4%阻害し、EO鎖が長くなると毒性が低減した。

植物に対して、OPE₁₀の3%以上の水溶液はリンゴ、ブドウ、モモの発芽を阻害したが、ナシの発芽には影響しなかった。また、キャベツの葉にOPE₅、OPE_{7.5}、OPE_{9.5}、OPE₁₆、OPE₃₀の0.2% (w/v) 水溶液を滴下した実験で、OPE_{9.5}が葉に最も強い損傷を与え、OPEの種類によって毒性の強さが異なることを示した。

以上から、ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルOPEの水生生物に対する急性毒性は、藻類に対して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。長期毒性についての試験報告は得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセレナストラムの生長阻害を指標としたOPE₁₀での96時間EC₅₀の0.21 mg/Lである。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

調査した範囲内では、ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE) のヒトに対する生体内運命に関する試験報告は得られていないので、以下、実験動物に対する生体内運命の試験結果を表 7-1、OPE₆ の動物における推定代謝経路を図 7-1 に示す。

p-tert-OPE のフェニル基に隣接するオキシエチレン基の β-炭素を ¹⁴C で標識したヘキサ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニルエーテル (OPE₆) (図 7-1, (1)) を雄の SD ラットに単回経口投与し、代謝・排泄を調べた実験で、投与後 96 時間までに投与放射能の 89% が糞中に、6% が尿中に、2% が二酸化炭素として呼気中に排泄された。カニューレ (挿入管) を胆管に挿入したラットに単回投与した後、48 時間以内に投与放射能の 3% が糞中に、3% が尿中に、79% が胆汁に排泄された。一方、96 時間後の各器官中の放射能測定から、小腸に投与放射能の 1.7%、肝臓に 0.3%、肺に 0.15% が分布し、合計して 3% が体内に残留していた。カニューレを用いて胆管から回収した胆汁中に 18 種類の代謝物が検出された。そのうちの 12 種類の代謝物が同定された (同定された化合物については図 7-1, (2)~(13)を参照)。代謝物の構造の特徴として、①オクチルフェニル基とオキシエチレン基に分離した代謝物はなかった。②アルキル基とオキシエチレン基はそれぞれ酸化反応を受け、カルボン酸体 ((2)~(5)、(10)、(11)) あるいはアルコール体 ((6)~(8)) 及びアルコール・カルボン酸体 ((12)、(13)) を形成した。③オキシエチレン鎖長の短縮は生じたものの、アルキル基の短縮は生じていなかった。④酸化された代謝物の中には抱合体を形成した代謝物 ((2)、(6)、(11)、(13)) が推定された (Gardner et al., 1980)。

オクチルフェニル基を ³H で標識した *p-tert*-OPE₄₀ 84 mg/匹 (比放射能 5.85 mCi/g) をラット (4 匹) に単回経口投与した実験で、投与 72 時間後に糞中に投与放射能の 92.2%、尿中に 2.0% が排泄された。胃腸管とその内容物中に 0.22%、肝臓中に 0.06%、残りの体内に 4.0% が検出された。投与後 72 時間以内に尿及び糞中に排泄された放射能の合計は 94.2%であった (Larson et al., 1963)。

また、イヌ (4 匹) に ³H-OPE₄₀ 1.54 g/匹を単回経口投与した実験で、糞中には 24 時間で投与放射能の 92.0%が、72 時間までに 97.2%が排泄された。尿中には、24 時間までに 1.2%、72 時間までに 1.4%が排泄され、糞及び尿中に計 98.6%排泄された。ラット及びイヌは投与放射能の 92~97%を糞中に排泄することから、OPE₄₀ の体内吸収率は低いと著者らは推察している (Larson et al., 1963)。

表 7-1 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの生体内運命

動物種等	投与物質	投与条件	投与量	結果	文献																								
ラット SD 雄 体重 350 g 4-5 匹/実験	^{14}C -OPE ₆	経口 単回強制	2 μCi /匹 100 mg/kg	代謝: 胆汁と尿中から 18 種の代謝物を 検出。そのうち 12 代謝物を同定。 抱合体を含むと推定。 排泄: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">投与後の放射能回収率 (%)</th> </tr> <tr> <th>(時間)</th> <th>0-24</th> <th>0-48</th> <th>0-96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糞中</td> <td>67.2</td> <td>83.7</td> <td>89.0</td> </tr> <tr> <td>尿中</td> <td>5.1</td> <td>5.6</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td>呼気中</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>体内残留</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>3.0</td> </tr> </tbody> </table>	投与後の放射能回収率 (%)				(時間)	0-24	0-48	0-96	糞中	67.2	83.7	89.0	尿中	5.1	5.6	6.0	呼気中	—	—	2.2	体内残留	—	—	3.0	Gardner et al., 1980
投与後の放射能回収率 (%)																													
(時間)	0-24	0-48	0-96																										
糞中	67.2	83.7	89.0																										
尿中	5.1	5.6	6.0																										
呼気中	—	—	2.2																										
体内残留	—	—	3.0																										
ラット 4 匹	^3H -OPE ₄₀	経口 単回強制	84 mg/匹 (81.5 μCi /匹)	吸収: 糞中の高い放射能回収率から 体内吸収率は低いと推定。 分布: 経口投与 72 時間後の 放射能回収率 (%) ¹⁾ 胃腸管+内容物 0.22 肝臓 0.06 その他の器官 4.0 排泄: 糞中に 92.2 尿中 2.0 ¹⁾ 1 匹の結果を示す。	Larson et al., 1963																								
イヌ 4 匹	^3H -OPE ₄₀	経口 単回強制	1.54 g/匹 (1,650 または 1,790 μCi /匹)	吸収: 糞中の高い放射能回収率から 体内吸収率は低いと推定。 排泄: 放射能回収率 (%) ¹⁾ 糞中 0-24 時間 92.0 24-48 時間 4.5 48-72 時間 0.7 尿中 0-24 時間 1.2 24-48 時間 0.1 48-72 時間 0.07 ¹⁾ 3 匹の平均値 (本評価書計算)。	Larson et al., 1963																								

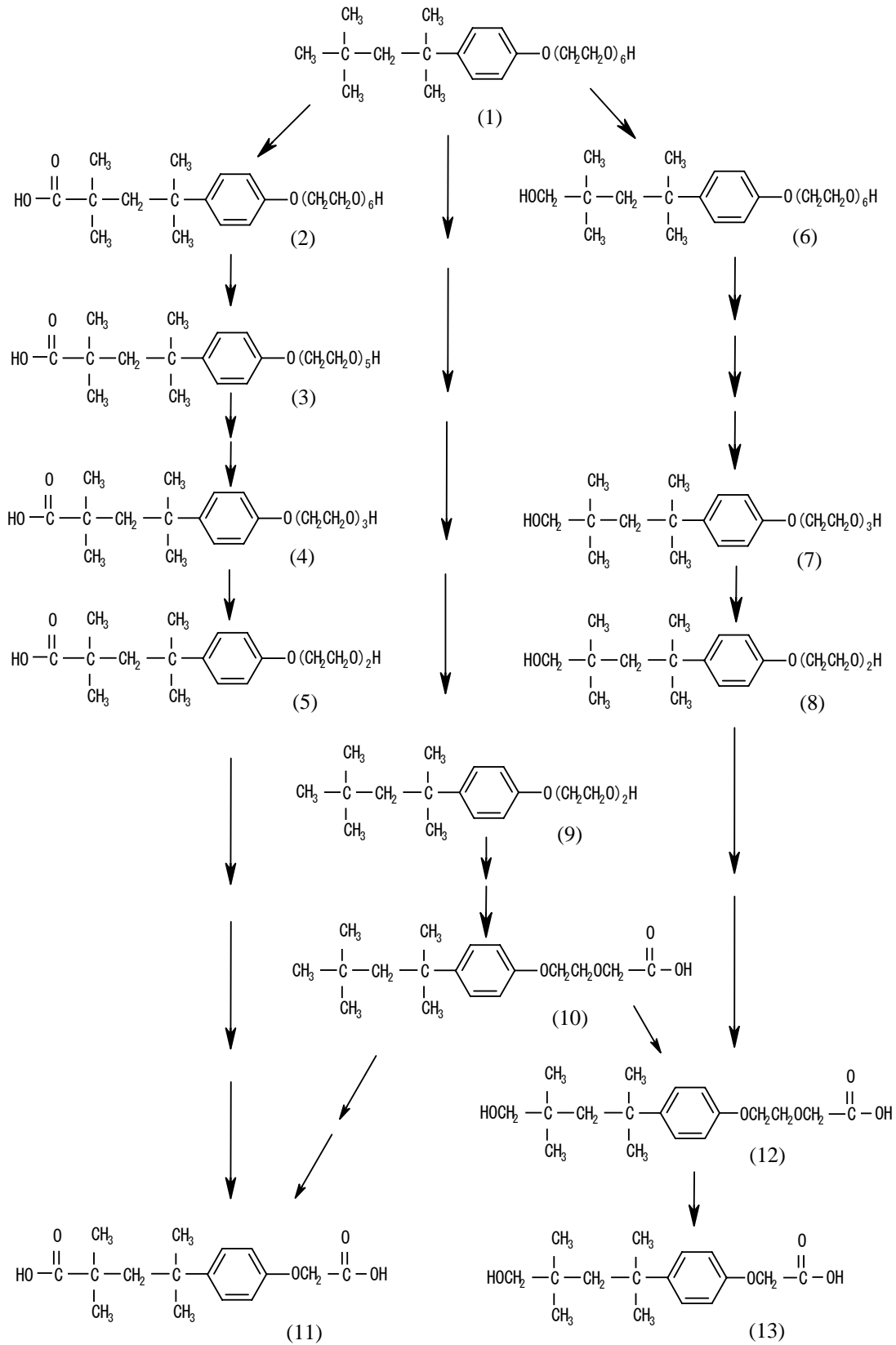


図 7-1 ヘキサ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの推定代謝経路
 (Gardner et al., 1980より作成)

- (1) ヘキサ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニルエーテル: OPE₆
- (2) ヘキサ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチル-3-カルボキシプロピル)フェニルエーテル (カルボン酸体)
- (3) ペンタ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチル-3-カルボキシプロピル)フェニルエーテル (カルボン酸体)
- (4) トリ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチル-3-カルボキシプロピル)フェニルエーテル (カルボン酸体)
- (5) ジ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチル-3-カルボキシプロピル)フェニルエーテル (カルボン酸体)
- (6) ヘキサ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチル-4-ヒドロキシブチル)フェニルエーテル (アルコール体)
- (7) トリ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチル-4-ヒドロキシブチル)フェニルエーテル (アルコール体)
- (8) ジ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチル-4-ヒドロキシブチル)フェニルエーテル (アルコール体)
- (9) ジ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニルエーテル
- (10) エチレングリコール[*p*-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル]カルボキシメチルエーテル (カルボン酸体)
- (11) *p*-(1,1,3,3-テトラメチル-4-ヒドロキシブチル)フェノキシ酢酸 (ジカルボン酸体)
- (12) エチレングリコール[*p*-(1,1,3,3-テトラメチル-4-ヒドロキシブチル)フェニル]カルボキシメチルエーテル
(アルコール・カルボン酸体)
- (13) *p*-(1,1,3,3-テトラメチル-3-カルボキシプロピル)フェノキシ酢酸 (アルコール・カルボン酸体)

7.2 疫学調査及び事例

OPE の疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

a. 疫学調査

調査した範囲内では、OPE に関する疫学調査報告は得られていない。

b. 事例報告

ボランティア 50 人による皮膚一次刺激性と皮膚感作性に関する試験が行われた。EO 鎖の平均鎖長が 1、3、5、8~10、12~13 の OPE (OPE₁、OPE₃、OPE₅、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃) 原液を前腕内側に 48 時間閉塞貼付し、一次刺激性反応を観察した。その結果、5 種の OPE は皮膚一次刺激性を生じなかった。引き続き、皮膚感作性を調べるために、貼付開始 2 週間後に他方の腕に対して 48 時間惹起のパッチテストを行った。50 人中 2 人が EO 鎖長 1 の OPE に陽性を示し、EO 鎖長が 3 以上の OPE にはすべての被験者は陰性であった (Finnegan and Dienna, 1953)。

表 7-2 ポリ(オキシエチレン)オクチ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	暴露状況/暴露量	結 果		文献	
健常ボランティア 性別不明 50 人/群	OPE ₁ 、OPE ₃ 、OPE ₅ 、 OPE ₈₋₁₀ 、OPE ₁₂₋₁₃ 原液 <u>皮膚一次刺激性</u> 48 時間閉塞貼付 <u>皮膚感作性</u> 2 週間後にパッチ テスト (惹起 48 時間)	<u>OPE</u>	<u>皮膚刺激性</u>	<u>皮膚感作性</u>	Finnegan & Dienna, 1953
		OPE ₁	なし	あり (2 人/50 人)	
		OPE ₃	なし	なし	
		OPE ₅	なし	なし	
		OPE ₈₋₁₀	なし	なし	
		OPE ₁₂₋₁₃	なし	なし	

7.3 実験動物における毒性

7.3.1 急性毒性

OPE の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す。

経口投与における OPE の LD₅₀ は、ラットでは EO 鎖長が 1~40 において 1,700~28,000 mg/kg 超であった (Larson et al., 1963)。EO 鎖長が 1 から 10 に増加すると、LD₅₀ が 7,200 mg/kg から 1,700 mg/kg に減少し、急性毒性の強さは増加した。EO 鎖長が 12 から 40 に増加すると、LD₅₀ は 1,800 mg/kg から 28,000 mg/kg 超と増加し、急性毒性の強さは減弱した (Finnegan and Dienna, 1953; Larson et al., 1963)。モルモットでは、OPE₈ の LD₅₀ は 1,650 mg/kg であった (Shick, 1967)。

経口投与による急性症状として、Wistar ラットでは自発運動の低下がみられた (Larson et al., 1963)。

表 7-3 ポリ(オキシエチレン)オクチ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 ₅₀ (mg/kg)	ND	1,700 (OPE ₈₋₁₀)- >28,000 (OPE ₄₀)	ND	1,650 (OPE ₈)
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	ND	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

OPE の実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-4 に示す。

OPE の皮膚一次刺激性がウサギ、モルモットを用いて調べられた。雌雄の白色ウサギ (4 匹/群) の剪毛した背部に OPE_{8,9} あるいは OPE₁₅ の 0、0.1、1% 水溶液 1 mL を 1 日 6 時間の頻度で 3 日間閉塞適用し、7 日目まで紅斑、浮腫などの皮膚反応を観察した試験で、OPE_{8,9} と OPE₁₅ の皮膚刺激性は認められなかった。また、雌雄のモルモット (5 匹/群) の剪毛した背部に OPE_{8,9} あるいは OPE₁₅ の 0、1% 水溶液 0.5 mL を 4.5 週間 (1 回/日、5 日/週) 開放適用し、毎日皮膚反応を観察した結果、OPE_{8,9} と OPE₁₅ はともに皮膚刺激性を示さなかった (Brown, 1971)。

ウサギに対する OPE の皮膚累積刺激性試験が報告されている。ウサギ (6 匹/群) の剪毛した背部皮膚に、OPE₁、OPE₃ の 0、1% (溶媒: オリーブ油)、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃ の 0、0.1% の 2 mL を 4 週間 (1 回/日、5 日/週) 塗布したところ、OPE₁ と OPE₃ の投与群に局所的な軽度の紅斑反応がみられたが、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃ の投与群には刺激性反応はなかった (Finnegan and Dienna, 1953)。

OPE の眼刺激性に関して、刺激性閾値法とドレイズ法によって EO 鎖長の異なる 5~6 種の OPE のウサギに対する眼刺激性が調べられた。ウサギ (5 匹/群) の結膜嚢に被験液を滴下し、1 時間後に浮腫、紅斑、滲出物の増加を観察した。閾値濃度は 5 匹中 3 匹以上に刺激反応が認められない最高濃度と定めた。閾値濃度から刺激性の強度を判定すると、OPE₁ と OPE₃ は軽度の刺激性、OPE₅、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃ は中等度の刺激性を示した。他に、ドレイズ法に従って、0.1 mL の被験液を適用あるいは滴下後 4 秒で 20 mL の温水で洗眼した後、1、2、3、7 日目に角膜、虹彩、結膜の傷害反応を観察して評点をつけ、その平均値を算出した。また、この評点法を用いて、閾値法と同様に最高許容濃度を求めた。結果は、閾値法で得られた結果と同じ傾向を示し、OPE₁ と OPE₃ は軽度の刺激性を、OPE₅、OPE₆₋₈、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃ は中等度の刺激性を示した (Finnegan and Dienna, 1953)。

以上の結果から、皮膚一次刺激性に関して、EO鎖長が1~15のOPEのうち、OPE₁とOPE₃はウサギに対して累積適用で軽度の刺激性を示すが、鎖長が3を超えるOPEはウサギあるいはモルモットに対して累積適用しても刺激性を示さない。眼刺激性に関して、OPE₁とOPE₃はウサギに対して軽度の刺激性、OPE₅、OPE₆₋₈、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃は中等度の刺激性を示す。

表 7-4 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	投与物質	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ 雌雄 4匹/群	OPE ₈₋₉ OPE ₁₅	皮膚一次刺激性 剪毛した背部に閉塞適用	3日間 (6時間/日) 閉塞適用、 7日目まで 紅斑、浮腫 などの皮膚 反応を 観察	0、0.1、1% 水溶液、 1 mL	OPE ₈₋₉ とOPE ₁₅ 皮膚刺激性なし	Brown, 1971
モルモット 雌雄 5匹/群	OPE ₈₋₉ OPE ₁₅	皮膚一次刺激性 剪毛した背部に開放適用	4.5週間 (6時間/日) 開放適用、 毎日皮膚 反応を 観察	0、1%水溶 液、 0.5 mL	OPE ₈₋₉ とOPE ₁₅ 皮膚刺激性なし	Brown, 1971
ウサギ 雌雄不明 6匹/群	OPE ₁ OPE ₃ OPE ₈₋₁₀ OPE ₁₂₋₁₃	皮膚累積刺激性 剪毛した背部に塗布	4週間 1回/日 5日/週	2 mL/匹 0、1% 0、1% (溶媒: オリ ーブ油) 0、0.1% 0、0.1%	投与濃度(%) 皮膚刺激性 OPE ₁ 1 軽度 OPE ₃ 1 軽度 OPE ₈₋₁₀ 0.1 なし OPE ₁₂₋₁₃ 0.1 なし OPE ₁ 、OPE ₃ : 軽度の刺激性	Finnegan & Dienna, 1953
ウサギ 雌雄 5匹/群	OPE ₁ OPE ₃ OPE ₅ OPE ₈₋₁₀ OPE ₁₂₋₁₃	眼刺激性 閾値法: 結膜囊に滴 下	滴下 1時間後に 浮腫、紅 斑、滲出物 の増加を 観察	0-100%	OPE 閾値濃度(%) ¹⁾ OPE ₁ 15 OPE ₃ 15 OPE ₅ 5 OPE ₈₋₁₀ 0.5 OPE ₁₂₋₁₃ 1 OPE ₁ 、OPE ₃ : 軽度の刺激性 OPE ₅ 、OPE ₈₋₁₀ 、OPE ₁₂₋₁₃ : 中等度の刺激性	Finnegan & Dienna, 1953
ウサギ 雌雄 5匹/群	OPE ₁ OPE ₃ OPE ₅ OPE ₈₋₁₀ OPE ₁₂₋₁₃	眼刺激性 ドレイズ法:	0.1 mL 滴下 あるいは 滴下後4 秒で20 mL の温水で 洗眼、 1、2、3、7 日目に角 膜、虹彩、 結膜の傷 害反応を 観察・評点	0-100%	OPE 最高許容濃度(%) ²⁾ 洗眼なし あり OPE ₁ 30-50 100 OPE ₃ 10-20 100 OPE ₅ 10 50-100 OPE ₆₋₈ 5 >10 OPE ₈₋₁₀ <5 >10 OPE ₁₂₋₁₃ 5 >10 OPE ₁ 、OPE ₃ : 軽度の刺激性 OPE ₅ 、OPE ₆₋₈ 、OPE ₈₋₁₀ 、OPE ₁₂₋₁₃ : 中等度の刺激性 (但し、OPE ₆₋₈ 、OPE ₁₂₋₁₃ < OPE ₈₋₁₀)	Finnegan & Dienna, 1953

- 1) 閾値濃度: 5 匹中 3 匹以上に刺激反応が認められない最高濃度
- 2) 最高許容濃度: 5 匹中 3 匹以上に刺激反応が認められない最高濃度

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、OPE の実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

7.3.4 反復投与毒性

OPE の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

a. 経口投与

SDラットの雌雄 (10匹/群) にOPE₉ 0、40、200、1,000 mg/kg/日を90日間経口 (混餌) 投与した試験で、200 mg/kg/日以上で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められたが、1,000 mg/kg/日での体重、行動、血液検査、一般状態、腎臓と精巣の器官重量、肝臓を含む33組織の病理組織学的検査において、対照群と比べて有意な変化はなかった。これらの結果から、投与による肝臓の絶対及び相対重量増加は、OPE₉ を代謝する酵素群の活性亢進に由来する肝臓実質組織の増加であると、著者らは推察し、LOELは200 mg/kg/日であると結論している (Smyth and Calandra, 1969)。しかしながら、本評価では、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加は肝臓の適応反応であり、毒性影響ではないと考え、この試験でのNOAELは最高投与量の1,000 mg/kg/日であると判断する。

Wistarラットの雌雄 (15匹/群) にOPE₄₀ 0、5% (0、2,500 mg/kg/日相当: Talmage, 1994から引用) を含む飼料を3か月間経口投与した試験で、投与群に体重、摂餌量、器官重量、血液学的検査に変化はなかった。また、心臓、肺、肝臓、腎臓など15の組織の病理組織学的検査においても被験物質投与に関連した変化は認められなかった (Larson et al., 1963)。

Wistarラットの雌雄 (30匹/群) にOPE₄₀を0、0.035、0.35、1.4% (0、17.5、175、700 mg/kg/日相当: Talmage, 1994から引用) を含む飼料を2年間経口投与した。すべての投与群で、成長、生存率、摂餌量、血液学的検査、尿タンパク質検査、器官重量、病理組織学的検査において有意な変化は認められなかった (Larson et al., 1963)。最高用量まで毒性影響が認められていないのでNOAELは求められないが、本評価書では、最高用量の1.4% (700 mg/kg/日相当) をNOAELと考える。

Beagleイヌの雌雄 (1匹/群) にOPE₂₀ 0、1,000 mg/kg/日を含むカプセルを14日間経口投与した。投与群の2匹に体重減少、嘔吐を生じ、病理組織学的検査で心筋の巣状壊死が認められた (Smyth and Calandra, 1969)。1投与量試験で毒性影響が認められている。しかし、この結果からではNOAELもLOAELも求められないが、本評価書では、1,000 mg/kg/日をLOAELと考える。

Beagleイヌの雌雄 (2匹/群) にOPE₄₀の0、0.35、5.0% (0、88、1,250 mg/kg/日相当: Talmage, 1994から引用) を含む飼料を3か月間経口投与した試験で、5.0%群で大腸内容物の軟化がみられた以外には、体重、摂餌量、器官重量、血液学的検査に変化はなく、心臓、肺、肝臓、腎臓など15の組織の病理組織学的検査においても被験物質投与に関連した変化は認められなかった (Larson et al., 1963)。

b. 経皮投与

ウサギ (6匹/群) の剪毛した背部皮膚に、OPE₁、OPE₃ 0、1%溶液の2 mL (溶媒: オリーブ油) (0、10 mg/kg/日相当: 本評価書換算)、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃ 0、0.1%溶液の2 mL (0、1 mg/kg/日相当: 本評価書換算) を4週間 (1回/日、5日/週) 塗布した試験で、OPE₁とOPE₃の投与群に局所的な軽度の皮膚刺激反応がみられたが、OPE₈₋₁₀とOPE₁₂₋₁₃の投与群には皮膚刺激性はみられなかった。全身的な毒性症状は4種のOPE投与群のいずれにも認められなかった (Finnegan and Dienna, 1953)。OPE₈₋₁₀とOPE₁₂₋₁₃の1投与量試験ではあるが、毒性影響は認められていない。しかし、これらの結果からではNOAELは求められないが、本評価書では、0.1% (1 mg/kg/日相当) をOPE₈₋₁₀及びOPE₁₂₋₁₃のNOAELと考える。

以上の結果から、経口投与では、OPE₉はラットに対して200 mg/kg/日以上で、毒性影響ではない適応反応として肝臓の絶対及び相対重量の増加を生じ、OPE₂₀はイヌに対して1,000 mg/kg/日で体重減少、嘔吐、心筋の巣状壊死の毒性影響を生ずる。OPE₄₀は、ラットに対して700 mg/kg/日、イヌに対して1,250 mg/kg/日まで毒性変化を生じていない。経皮投与では、OPE₁、OPE₃はウサギに対して1% (10 mg/kg/日相当) の皮膚塗布で局所的な皮膚刺激症状以外に、EO鎖長が1～13のOPEは0.1% (1 mg/kg/日相当) で全身的な毒性症状を惹き起こしていない。

反復投与毒性の全身毒性に関するNOAELの最小値は、経口投与では、OPE₉のラットに対する90日間投与の1,000 mg/kg/日 (Smyth and Calandra, 1969)、OPE₄₀のラットに対する2年間投与の700 mg/kg/日である (Larson et al., 1963)。OPE₂₀のイヌに対する14日間投与の1,000 mg/kg/日がLOAELに相当する (Smyth and Calandra, 1969)。経皮投与では、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃のウサギに対する4週間NOAELの0.1% (1 mg/kg/日相当) である (Finnegan and Dienna, 1953)。しかし、経口、経皮投与のいずれの試験でも最高用量に相当し、NOAELの上限値及びLOAELの下限値は得られていない。

表 7-5 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与物質	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 10匹/群	OPE ₉	経口 (混餌)	90日間	0、40、200、 1,000 mg/kg/日	200 mg/kg/日以上: 肝臓の絶対及び相対重量の 増加 1,000 mg/kg/日: 肝臓の病理組織学的検査に おいて、変化なし NOAEL: 1,000 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Smyth & Calandra, 1969
ラット Wistar 雌雄 平均体重 71、79 g 15匹/群	OPE ₄₀	経口 (混餌)	3か月間	0、5% (0、2,500 mg/kg/日相当: Talmage,1994 から引用)	5%投与群: 体重、摂餌量、器官重量、 血液学的検査、病理組織学 的検査において、変化なし	Larson et al., 1963
ラット	OPE ₄₀	経口	2年間	0、0.035、0.35、	0.035%以上:	Larson et al.,

動物種等	投与物質	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
Wistar 雌雄 30匹/群		(混餌)		1.4% (0、17.5、175、 700 mg/kg/日 相当: Talmage,1994 から引用)	成長、生存率、摂餌量、血 液学的検査、尿タンパク質 検査、器官重量、病理組織 学的検査において、変化な し NOAEL: 1.4% (700 mg/kg/日 相当) (本評価書の判断)	1963
イヌ Beagle 雌雄 1匹/群	OPE ₂₀	経口 (カプセル)	14 日間	0、1,000 mg/kg/日	1,000 mg/kg/日群: 体重減少、嘔吐、病理組織 学的検査で心筋の巣状壊死 LOAEL: 1,000 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Smyth & Calandra, 1969
イヌ Beagle 雌雄 6-7か月齢 2匹/群	OPE ₄₀	経口 (混餌)	3 か月間	0、0.35、5% (0、88、1,250 mg/kg/日相当: Talmage, 1994 から引用)	5%群: 大腸内容物の軟化、 但し、体重、摂餌量、器官 重量、血液学的検査、病理 組織学的検査において、変 化なし	Larson et al., 1963
ウサギ 系統不明 雌雄不明 6匹/群	OPE ₁ OPE ₃ OPE ₈₋₁₀ OPE ₁₂₋₁₃	経皮	4 週間 1 回/日 5 日/週	2 mL/匹/日 0、1% 0、1% (溶媒: オリー ブ油) (0、10 mg/kg/日相当: 本評価書換算 ¹⁾) 0、0.1% 0、0.1% (0、1 mg/kg/日 相当: 本評価 書換算)	投与群: 皮膚刺激性 全身毒性 OPE ₁ 軽度 なし OPE ₃ 軽度 なし OPE ₈₋₁₀ なし なし OPE ₁₂₋₁₃ なし なし NOAEL: 0.1% (1 mg/kg/日 相当) (本評価書の判断)	Finnegan & Dienna, 1953

1) ウサギの体重として、2.0 kgを用いて換算した (初期リスク評価書作成マニュアルより)

7.3.5 生殖・発生毒性

OPEの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-6に示す。

妊娠した ICR マウス (50 匹/群) に OPE₉ (溶媒: コーン油) 0、800 mg/kg/日を妊娠 6~13 日目に強制経口投与した発生毒性試験が行われた。この試験は、通常の発生毒性試験の予備的なスクリーニング試験として実施された試験である。投与量は LD₁₀ 相当量とし、母動物毒性として死亡率、妊娠 6 日目から分娩後 3 日目までの体重変化、生存児を分娩した母動物数が、また、発生毒性の指標として児動物の同腹生存児数、生存率、出生時体重、生後 3 日間の体重増加が調べられた。すべての指標について、投与群では有意な変化はなかった (Hardin et al., 1987)。この結果、OPE₉ がマウスに対して 800 mg/kg/日で発生毒性を示さないことが示唆されているので、本評価書では、1 投与量試験ではあるが、800 mg/kg/日が NOAEL であると判断する。

ラットに対する OPE₉ の経口及び経皮投与による発生毒性試験報告がある (Leung and Ballantyne, 1999)。妊娠した SD ラット (14~19 匹/群) に OPE₉ 0、0.06、0.3% (0、70、340 mg/kg/

日相当)を含む飼料を妊娠 6~16 日目に経口投与し、20 日目に帝王切開した発生毒性試験を行った。投与群の母動物の体重、体重増加量、摂餌量、子宮重量に有意な変化はなく、黄体数、一腹あたりの着床数に影響はなかった。児動物に関して、70 mg/kg/日以上で胎児の体重のわずかな増加 (7~8%) がみられた。340 mg/kg/日で外表異常はなかったが、精巣位置異常例の頻度の有意な増加や対照群・背景データと比べて頸肋、腰肋などの過剰肋骨の有意な増加が観察された。当試験報告に関して、被験物質の分析結果から、試験で用いられた OPE₉ の純度が 86% 以上、ポリエチレングリコール 12% を含むといった OPE₉ の純度が低い点を除いて、試験方法に問題はなく、結果は信頼できると判断する。

妊娠した SD ラット (22~25 匹/群) の剪毛した背部に OPE₉ 0、12.5、37.5、100% の 4 mL/kg/日 (0、530、1,600、4,270 mg/kg/日相当) を妊娠 6~16 日目 (6 時間/日) に閉塞皮膚適用し、20 日目に帝王切開した発生毒性試験を行った。530 mg/kg/日以上で、児動物に第 14 過剰肋骨例の有意な増加、1,600 mg/kg/日以上で無気肺例の有意な増加が認められた。4,270 mg/kg/日で、母動物では呼吸音異常、鼻周囲の痂皮形成、適用部位の落屑、紅斑、有意な体重増加抑制、肝臓と腎臓の相対重量の増加を生じたが、黄体数、一腹あたりの着床数に変化はなかった。児動物では第 14 過剰胸椎弓と肋骨及び第 15 過剰肋骨例の増加傾向、頬骨・舌骨・上後頭骨の骨化遅延例の有意な減少がみられた。これらの結果、530 mg/kg/日以上でみられた児動物の第 14 過剰肋骨例は正常発生で認められる骨格変異 (対照群で 30%、背景データとして 0~22% の発現率) であって、生理的機能に影響しないので、毒性影響ではないと、著者らは考察している。

上記の経口、経皮投与の発生毒性試験結果を合わせた結論として、OPE₉ は母動物毒性と頸肋、腰肋などの過剰肋骨の骨格変異を生ずる胎児毒性を有し、母動物毒性の NOAEL は 1,600 mg/kg/日であり、発生毒性の NOAEL は 70 mg/kg/日であると、著者らは判断している。

これらの結論を受けて、本評価書では、経口と経皮投与の NOAEL を別々に判定することとし、経口投与における NOAEL は、母動物毒性では 340 mg/kg/日、発生毒性では 70 mg/kg/日であり、経皮投与における NOAEL は、母動物毒性では 1,600 mg/kg/日、発生毒性では 530 mg/kg/日であると判断する。

OPE₉ は殺精子作用をもち、米国では墮用避妊剤として用いられていたため、OPE₉ の膈内投与による催奇形性が調べられた。ヒトの適用量は通常 0.8 mg/kg であったので、SD ラットの妊娠雌 (25 匹/群) に OPE₉ 0、0.5、5.0 mg/kg/日を妊娠 6~15 日目に膈内に適用し、20 日目に帝王切開した発生毒性試験で、母動物の体重増加は対照群、投与群ともに同程度であった。妊娠率は 96、92、96% であり、投与群の生存胎児数、着床数、胎児の平均体重は対照群と有意な差はなかった。118 匹の母動物から得られた 1,691 匹の児動物の奇形観察では、0.5 mg/kg/日群に 2 匹の奇形が観察された。1 匹に索状尾、もう 1 匹に口蓋裂、口唇裂、無舌などの異常が認められたが、これらの奇形の出現率はバックグラウンドレベルであり、投与に無関係であると考察された。頭骨、舌骨、胸骨などの骨化遅延、過剰肋骨などの骨格異常がすべての群に認められたが、内臓異常は観察されなかった。以上の結果から、OPE₉ はラットの器官形成期に最大 5 mg/kg/日膈内投与しても、胎児毒性及び催奇形性を示さないと著者らは結論している (Saad et al., 1984)。

以上の結果、OPE₉ は、マウスに対して 800 mg/kg/日の経口投与で母動物毒性、発生毒性を示

さないが、ラットに対して 340 mg/kg/日で精巢の位置異常及び頸肋と腰肋の過剰肋骨の有意な増加を生じ、発生毒性を示す。経皮投与では、ラットに対して 1,600 mg/kg/日以上で胎児に無気肺の有意な増加などの発生毒性を示し、4,270 mg/kg/日で体重増加抑制、肝臓と腎臓の相対重量増加の母動物毒性を示す。経口経路において、OPE₉の母動物毒性の NOAEL は、マウスでは最高投与量の 800 mg/kg/日、ラットでは 340 mg/kg/日であり、OPE₉の生殖・発生毒性の NOAEL は、マウスでは最高用量の 800 mg/kg/日 (Hardin et al., 1987)、ラットでは 70 mg/kg/日 (Leung and Ballantyne, 1999) である。経皮経路における OPE₉の NOAEL は、母動物毒性では 1,600 mg/kg/日、発生毒性では 530 mg/kg/日である (Leung and Ballantyne, 1999)。

表 7-6 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与物質	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 妊娠雌 50 匹/群	OPE ₉	経口 (強制)	妊娠 6-13 日目	0、800 mg/kg/日	800 mg/kg/日: 母動物: 死亡率、体重変化、 正常分娩動物数 児動物: 同腹生存児数、生存 率、出生時体重、生後3 日間の体重増加 について影響なし NOAEL: 母動物毒性: 800 mg/kg/日 (本評価書の判断) 発生毒性: 800 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Hardin et al., 1987
ラット SD 妊娠雌 14-19 匹/群	OPE ₉	経口 (混餌)	妊娠 6-16 日目、 20 日目に 帝王切開	0、0.06、0.3% (0、70、340 mg/kg/日相 当)	70 mg/kg/日以上: 胎児体重のわずかな増加 340 mg/kg/日: 母動物: 体重、体重増加、摂 餌量、子宮重量に変化な し 児動物: 精巣位置異常及び過 剰肋骨(頸肋・腰肋)の増 加 NOAEL: 母動物毒性: 340 mg/kg/日(本 評価書の判断) 発生毒性: 70 mg/kg/日	Leung & Ballantyne, 1999
ラット SD 妊娠雌 22-25 匹/群	OPE ₉	経皮 (閉塞適 用)	妊娠 6-16 日目(6時 間/日)、 20 日目に 帝王切開	4 mL/kg/日 0、12.5、37.5、 100% (0、530、 1,600、4,270 mg/kg/日相 当)	530 mg/kg/日以上: 児動物: 痕跡状の第14肋骨の 増加 1,600 mg/kg/日以上: 児動物: 無気肺の増加 4,270 mg/kg/日: 母動物: 体重増加抑制、肝臓と 腎臓の相対重量の増加 児動物: 第14と第15過剰肋骨 の増加傾向、頬骨・舌 骨・上後頭骨の骨化遅 延の減少 NOAEL: 母動物毒性: 1,600 mg/kg/日	Leung & Ballantyne, 1999

動物種等	投与物質	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
					発生毒性: 530 mg/kg/日(本評価書の判断)	
ラット SD 妊娠雌 25 匹/群	OPE ₉	膈内	妊娠 6-15 日目 (1回/日)、 20日目に 帝王切開	0、0.5、 5.0 mg/kg/日	0.5 mg/kg/日以上: 母動物: 体重増加、妊娠率、 生存胎児数、着床数に有 意差なし 児動物: 胎児の平均体重、外 形・骨格・内臓異常に有 意差なし NOAEL: 発生毒性: 5.0 mg/kg/日	Saad et al., 1984

7.3.6 遺伝毒性

OPE の遺伝毒性試験結果を表 7-7、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-8 に示す。

a. *in vitro*

突然変異

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で OPE₁、OPE₄、OPE₂₀ は S9 添加の有無にかかわらず陰性 (Procter & Gamble, 1979)、マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK^{+/+}を用いた前進突然変異試験で OPE₉ は 1~45 μg/L、4 時間、S9 無添加で陰性 (Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988)、ラット肝細胞株 T51B を用いた HGPRT (ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ) 遺伝子の前進突然変異試験で、OPE₉ は 5~40 μg/mL、24 時間、S9 無添加で陰性を示した (Buttar et al., 1986)。

染色体異常

OPE₉ によるコウジカビ属の一種である糸状菌 *Aspergillus nidulans* の染色体異常試験が行われた。異型接合性倍数体の *A. nidulans* は染色体の数的異常を生ずると、コロニーの形態異常を示す。試験の結果、OPE₉ は 50~300 μg/mL でコロニーの形態異常を生じなかった。したがって、OPE₉ は染色体異常誘発性に関して陰性である (Assinder and Upshall, 1985)。

DNA 損傷

OPE₉ によるマウスリンフォーマ L5178Y の DNA 鎖切断検出実験が行われている。培養細胞に OPE₉ を 3 時間添加し、その後アルカリ変性・液体カラムクロマトグラフィー法によって 1 本鎖 DNA と 2 本鎖 DNA を分離・定量した。31 μg/mL の濃度以下では細胞死 12% 以下、1 本鎖 DNA 含有率 9.8% 以下であり、DNA 鎖切断は陰性であった。しかし、104 μg/mL で細胞死 98%、DNA 切断率 40% であり、細胞死に伴って DNA 切断が生じた (Garberg et al., 1988)。

同様な結果が、ヒト肺上皮細胞株 A549 を用いた DNA 断片検出実験から得られている。培養細胞に OPE₉ を 8 時間添加し、その後 DNA 断片をパルスフィールド電気泳動法で検出した。この実験では、OPE₉ の濃度を増加すると、DNA 断片化は細胞死が生ずる濃度より高い濃度で生じた。この結果から、OPE₉ による DNA 断片化は細胞死に伴う事象であり、OPE₉ は細胞毒性物質であって、DNA に直接作用して断片化する遺伝毒性物質ではないと著者らは結論している

(Vock et al., 1998)。

ラット肝臓から調製した初代培養肝細胞に OPE₉ 0、10、25、50 μ g/mL と ³H-チミジン を 18 時間同時添加した不定期 DNA 合成試験で、OPE₉ は陰性であった (Buttar et al., 1986)。

その他

DNA 修復機能の低下が発がんを誘導するとの考えから行われたマウス脾臓白血球及びヒトリンパ球を用いた不定期 DNA 合成阻害実験で、OPE₉ は ⁶⁰Co のガンマ線照射によって生じた不定期 DNA 合成を有意に阻害した (Tuschl et al., 1975)。この結果は、⁶⁰Co のガンマ線によって生じた DNA 鎖切断の修復を TDI が阻害し、⁶⁰Co による DNA 損傷を間接的に惹き起すことを示している。

細胞形質転換に関して、マウス線維芽細胞株 BALB/3T3/A31-11 またはラット肝細胞株 T51B を用いた OPE₉ による形質転換試験が行われた。マウス 3T3 細胞に OPE₉ 0.1~10 μ g/mL、48 時間あるいは 0.1 μ g/mL、3 週間添加したが、フォーカスは生じなかった (Long et al., 1982)。また、対数増殖しているラット T51B 細胞に OPE₉ 50 μ g/mL、24 時間添加したが、低カルシウム濃度抵抗性を示すコロニーは生じなかった (Buttar et al., 1986)。OPE₉ は両細胞株の形質転換に対して陰性であった。

b. *in vivo*

染色体異常

OPE₁ を SD ラットの雌雄に腹腔内 (雄: 870~960 mg/kg、雌: 580~750 mg/kg) または経口 (雄: 9,100~11,000 mg/kg、雌: 2,200~3,700 mg/kg) 投与し、20 時間後に骨髓細胞の染色体異常を調べた試験で、OPE₁ は陰性を示した (Thompson and Gibson, 1984)。

DNA 損傷

OPE₁ によるラットの精巣 DNA の 1 本鎖切断をアルカリ溶出法で検出する実験が行われた。SD ラット雄の腹腔内に OPE₁ を 0.088~0.88 mL/kg を単回投与し、2、6、24 時間後、あるいは 0.044~0.44 mL/kg/日を 5 日間投与した後に、精巣 DNA を抽出して、アルカリ溶出法で 1 本鎖 DNA 溶出量を測定した。投与群に DNA 溶出率増加の有意差が認められず、OPE₁ による 1 本鎖 DNA 切断は陰性であった (Skare and Schrotel, 1984)。

以上から、OPE は、*in vitro* 試験では、不定期 DNA 合成阻害試験での陽性結果を除いて、DNA 切断、不定期 DNA 合成、突然変異、染色体異常、形質転換試験など多くの試験で、EO 鎖長の長短にかかわらず陰性を示した。また、DNA 切断、染色体異常の *in vivo* 試験でも陰性を示した。OPE の不定期 DNA 合成阻害は、OPE の遺伝毒性を直接示した結果ではないので、OPE は遺伝毒性を有しないと判断する。

表 7-7 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの遺伝毒性試験結果

	試験系	被験物質	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
						- S9	+ S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	OPE ₁ OPE ₄ OPE ₂₀	ネズミチフス菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537 TA1538	不明	不明 μ g/plate	-	-	Procter & Gamble, 1979 (Talmage)
	前進突然変異	OPE ₉	マウスリンパ腫 細胞 L5178Y TK ^{+/-2})	細胞培養 4 時間	1-45 μ g/L	-	ND	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988
		OPE ₉	ラット肝細胞株 T51B HGPRT ⁺³)	細胞培養 24 時間	5-40 μ g/mL	-	ND	Buttar et al., 1986
	染色体異常	OPE ₉	糸状菌 <i>Aspergillus nidulans</i> (コウジカビ属 の一種)	細胞培養	50-300 μ g/mL	-	ND	Assinder & Upshall, 1985
	DNA 鎖切断	OPE ₉	マウスリンパ腫 細胞 L5178Y	細胞培養 3 時間	3.1-31 104 μ g/mL	細胞死 - ND + ND	DNA 断片化 - ND + ND	Garberg et al., 1988
					3.1-31 104 μ g/mL	- ND + ND		
	DNA 鎖切断	OPE ₉	ヒト肺上皮細胞 株 A549	細胞培養 8 時間	15-30 80-200 μ M	細胞死 - ND + ND	DNA 断片化 - ND + ND	Vock et al., 1998
					15-80 100-200 μ M	- ND + ND		
	不定期 DNA 合成	OPE ₉	ラット初代培養 肝細胞	細胞培養 18 時間	10-50 μ g/mL	-		Buttar et al., 1986
	不定期 DNA 合成阻害	OPE ₉	マウス 脾臓、白血球	細胞培養 30 分間処 理後、 ⁶⁰ Co 照射	5-10 μ g/mL	+		Tuschl et al., 1975
ヒト 末梢血リンパ球			細胞培養	5 μ g/mL	+			
細胞形質転換	OPE ₉	マウス BALB/3T3/A31- 11 細胞	細胞培養	0.1-10 μ g/mL	-		Long et al., 1982	
		ラット肝細胞株 T51B	細胞培養 24 時間	50 μ g/mL	-		Buttar et al., 1986	
<i>in vivo</i>	染色体異常	OPE ₁	ラット SD、雌雄 骨髓細胞	投与経路 腹腔内: 雄 雌 経口: 雄 雌 20 時間後	870-960 580-750	- -	Thompson & Gibson, 1984	
					9,100-11,000 2,200-3,700 mg/kg	- -		

	試験系	被験物質	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
						- S9	+ S9	
	DNA 鎖切断	OPE ₁	ラット SD、雄 精巣 DNA	腹腔内 単回投与 5日間投与	0.088-0.88 0.044-0.44 mL/kg	—	—	Skare & Schrotel, 1984

1) +, 陽性; —, 陰性. ND: データなし

2) TK: チミジンキナーゼ

3) HGPRT: ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ

表 7-8 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	突然変異誘発性	染色体異常誘発性	DNA 損傷性	その他
バクテリア	—	ND	ND	ND
カビ/酵母/植物	—	ND	ND	ND
昆虫	ND	ND	ND	ND
培養細胞	—	—	—	+/- ¹⁾
ほ乳動物 (<i>in vivo</i>)	ND	—	—	ND

+ : 陽性、— : 陰性、ND : データなし

1) + は不定期 DNA 合成阻害が陽性であることを示す

7.3.7 発がん性

OPE の実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

Wistarラットの雌雄 (30匹/群) にOPE₄₀ 0、0.035、0.35、1.4% (0、17.5、175、700 mg/kg/日相当: Talmage, 1994から引用) を含む飼料を2年間経口投与した。すべての投与群で、成長、生存率、摂餌量、血液学的検査、尿タンパク質検査、器官重量、病理組織学的検査 (15組織) において有意な変化はなく、有害影響は認められなかった (Larson et al., 1963)。この試験報告に腫瘍に関する記載がないことから、腫瘍はなかったと考え、OPE₄₀は発がん性を有しないと判断する。

以上の結果、OPE₄₀はラットに対して700 mg/kg/日の経口投与によって腫瘍を生じていない。しかし、発がん性に関する知見は現在までのところ1件に限られているので、現在汎用されているOPE₉₋₁₀を含めて、多様なEO鎖長をもつOPEの発がん性については判断できない。

国際機関等ではOPEの発がん性を評価していない (ACGIH, 2004; IARC, 2004; U.S. EPA, 2004; U.S. NTP, 2002; 日本産業衛生学会, 2004)。

表 7-9 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの発がん性試験結果

動物種等	投与物質	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雌雄 30 匹/群	OPE ₄₀	経口 (混餌)	2 年間	0、0.035、 0.35、1.4% (0、17.5、 175、700 mg/kg/日相 当: Talmage 換算 ¹⁾)	雌雄: すべての投与群で腫瘍 発生の増加なし	Larson et al., 1963

1) Talmage, 1994 から引用

7.3.8 その他の影響

7.3.8.1 内分泌系及び生殖系への影響

OPEの内分泌系及び生殖系への影響に関する試験結果を表7-10に示す。

OPEのエストロゲン様活性がラットエストロゲン受容体ER α とコアクチベーターTIF2を導入した酵母ツーハイブリッドアッセイ系を用いて調べられた。17 β -エストラジオール10⁻⁷Mの受容体結合活性を基準にして、その10%結合活性に相当する濃度 (REC10) を測定した結果、OPE₂は1 \times 10⁻³M、OPE₅は1 \times 10⁻⁵M超、OPE₁₀3 \times 10⁻⁵M超、OPE₁₅は2 \times 10⁻⁵M超、OPE₂₃は1 \times 10⁻⁵M超であった (Nishihara et al., 2000)。17 β -エストラジオールのREC10は3 \times 10⁻¹⁰Mであったので、17 β -エストラジオールに対する相対活性は、OPE₂では330万分の1 (1/3,300,000) であると算出された。その他のOPEの相対活性は3万分の1未満であったが、確定値は不明である。

OPEに暴露された母動物から出生・成長した雄児ラットの精巣形成に及ぼす影響が調べられた。Wistarラットの雌にOPE₉ 0、1.0 mg/Lを ①交配前2週間から授乳期間3週間までと、②更に引き続いて2回目の妊娠、分娩、授乳期間までの2通りの期間にわたって飲水投与した。それぞれの児動物をF_{1a}、F_{1b}と表す。雄の精巣の重量と形態が生後22日目と90~95日目に調べられた。F_{1a} (32匹/群) に関して、生後22日目の体重に影響はなかったが、95日目には対照群 (26匹/群) と比べて体重の有意な減少を示した。95日目の精巣の絶対及び相対重量は有意な低値を示したが、腎臓及び前立腺腹葉の絶対及び相対重量に変化はみられなかった。精子形成のすべての発生段階を含む第VII~VIII期の段階の精細管と精上皮の形態に異常は認められなかった。同様の結果が、F_{1b}の雄においても得られた。これらの結果は、雄児ラットが胎児期、授乳期間を通して母動物からOPE₉に暴露されると、精巣の生後発達が影響を受け、性成熟遅延を生ずることを示唆しているという報告がある (Sharpe et al., 1995)。報告結果に関して疑問が提出され、著者らは陽性対照物質としてジエチルスチルベストロール (DES) を用いて再試を行った。報告後9か月目では対照群の精巣重量の減少、DESによる精巣重量無変化を示し、再現性が得られなかったが、18か月目には対照群の精巣重量は回復し、DESの効果が再現された。このような変化の原因を説明できないが、最初の実験結果の信頼性には確信があると報告している (Sharpe et al., 1998)。しかし、OPEの再試は行っていないので、OPEに関して結論できないと考える。

以上の結果から、OPEの*in vitro*エストロゲン受容体結合に関して、17 β -エストラジオールに対するOPEの相対活性は、OPE₂では330万分の1 (1/3,300,000) であるが、その他のOPEの相対活

性は3万分の1未満であり、現時点で確定値は得られていない。生殖系への影響を調べた*in vivo*試験に関して、雄児ラットが母動物から胎児期、授乳期間を通してOPE₉に暴露されると、成長後に精巣の絶対及び相対重量は有意な低値を示し、OPE₉は精巣の生後発達遅延を生ずるという報告がある。

表 7-10 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの内分泌系及び生殖系への影響に関する試験結果

動物種等	投与物質	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
<i>in vitro</i> ER α 受容体結合活性試験 (酵母ツーハイブリッドアッセイ)	OPE ₂ OPE ₅ OPE ₁₀ OPE ₁₅ OPE ₂₃				ER α 受容体結合活性 REC10 ¹⁾ (M) E2 ²⁾ 3×10 ⁻¹⁰ OPE ₂ 1×10 ⁻³ OPE ₅ >1×10 ⁻⁵ OPE ₁₀ >3×10 ⁻⁵ OPE ₁₅ >2×10 ⁻⁵ OPE ₂₃ >1×10 ⁻⁵	Nishihara et al., 2000
<i>in vivo</i> ラット Wistar 妊娠雌 25 匹/群	OPE ₉	経口 (飲水)	交配前2週間から授乳期間3週間まで	0、1.0 mg/L	投与群: 児動物: 生後90-95日目で体重の有意な低値、精巣の絶対及び相対重量の有意な低値	Sharpe et al., 1995

1) 17β-エストラジオール 10⁻⁷M の受容体結合活性を基準にして、その 10% 結合活性に相当する濃度

2) E2: 17β-エストラジオール

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

OPE の生体内運命に関して、ヒトにおける生体内運命に関する知見は得られていないが、実験動物のラットでは、OPE₆は経口投与により吸収、代謝され、4 日目までに投与量の 89%が糞中に、6%が尿中に、2%が二酸化炭素として呼気中に排泄される。

OPE のヒトに対する皮膚一次刺激性と皮膚感作性に関して、EO 鎖長が 1、3、4、8~10、12~13 の 5 種の OPE 原液は皮膚一次刺激性を示さなかった。OPE₁は皮膚感作性を示したが、EO 鎖長 3 以上の OPE は感作性を示さなかった。したがって、EO 鎖長が 3 以上のポリオキシエチレン鎖をもつ OPE はヒトに対して皮膚一次刺激性及び皮膚感作性を有しないと判断する。

以下は実験動物から得られた結果であるが、急性毒性に関して、経口投与で、OPE の LD₅₀は、ラットでは EO 鎖長が 1~40 において 1,700~28,000 mg/kg 超であり、モルモットでは OPE₈の LD₅₀は 1,650 mg/kg であった。吸入、経皮投与の LD₅₀に関する報告はない。

刺激性及び感作性について、EO 鎖長が 1~15 の OPE (1%水溶液) のうち、OPE₁と OPE₃はウサギに対して累積適用で軽度の皮膚一次刺激性を示すが、鎖長が 3 を超える OPE はウサギあるいはモルモットに対して累積適用しても刺激性を示さない。眼刺激性に関して、OPE₁と OPE₃はウサギに対して軽度の刺激性、OPE₅、OPE₆₋₈、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃は中等度の刺激性を示す。しかし、皮膚感作性に関する知見はない。

反復投与毒性に関して、経口投与では、OPE₉はラットに対して200 mg/kg/日以上で異物に対する適応反応と考えられる肝臓の絶対及び相対重量の増加を生じ、OPE₂₀はイヌに対して1,000

mg/kg/日で体重減少、嘔吐、心筋の巣状壊死の毒性影響を示した。OPE₄₀はラットに対して700 mg/kg/日、イヌに対して1,250 mg/kg/日の用量まで毒性変化を生じていない。経皮投与では、OPE₁、OPE₃はウサギに対して実験最高用量である1% (10 mg/kg/日相当)、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃は最高用量の0.1% (1 mg/kg/日相当) で全身的な毒性症状を惹き起こしていない。反復投与毒性のNOAELあるいはLOAELに関して、経口投与のNOAELの最小値は、OPE₉のラットに対する90日間投与の1,000 mg/kg/日、OPE₄₀のラットに対する2年間投与の700 mg/kg/日である。OPE₂₀のイヌに対する14日間投与の1,000 mg/kg/日がLOAELに相当する。経皮投与のNOAELの最小値は、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃のウサギに対する4週間NOAELの1 mg/kg/日である。しかし、経口、経皮投与のいずれの試験でも最高用量に相当し、NOAELの上限値及びLOAELの下限值は得られていない。特に、経皮投与では、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃のウサギに対する4週間NOAELの1 mg/kg/日が最小値に相当するが、投与群が低用量の1用量しか設定されておらず、投与期間も14日間と短いことから、経皮投与のNOAELの最小値に該当しないと判断する。

生殖・発生毒性に関して、OPE₉は、マウスに対して800 mg/kg/日の経口投与で母動物毒性、発生毒性を示さないが、ラットに対して340 mg/kg/日で精巢の位置異常及び頸肋と腰肋の過剰肋骨の有意な増加を生じ、発生毒性を示す。経皮投与では、ラットに対して1,600 mg/kg/日以上で胎児に無気肺の有意な増加などの発生毒性を示し、4,270 mg/kg/日で体重増加抑制、肝臓と腎臓の相対重量増加の母動物毒性を示す。経口経路におけるOPE₉の母動物毒性のNOAELは、マウスでは最高投与量の800 mg/kg/日、ラットでは340 mg/kg/日であり、OPE₉の生殖・発生毒性のNOAELは、マウスでは最高用量の800 mg/kg/日、ラットでは70 mg/kg/日である。経皮経路におけるOPE₉の母動物毒性のNOAELは1,600 mg/kg/日、発生毒性では530 mg/kg/日である。

遺伝毒性に関して、OPEは、*in vitro*試験では、不定期DNA合成阻害試験での陽性結果を除いて、DNA切断、不定期DNA合成、突然変異、染色体異常、形質転換試験など多くの試験で、EO鎖長の長さにかかわらず陰性を示した。また、DNA切断、染色体異常の*in vivo*試験でも陰性を示した。したがって、OPEは遺伝毒性を有しないと判断する。

発がん性に関して、OPE₄₀をラットに700 mg/kg/日経口投与した試験で、腫瘍性の変化はみられていない。しかし、発がん性に関する知見は現在までのところ1報告だけに限られているので、現在汎用されているOPE₉₋₁₀を含めて、多様なEO鎖長をもつOPEの発がん性については判断できない。国際機関等ではOPEの発がん性を評価していない。

その他、内分泌系及び生殖系への影響に関して、OPEの*in vitro*エストロゲン受容体結合試験で、17β-エストラジオールに対する相対活性は、OPE₂では330万分の1 (1/3,300,000) であるが、その他のOPEの相対活性は3万分の1未満であり、現時点で確定値は得られていない。生殖系への影響を調べた*in vivo*試験では、雄児ラットが母動物から胎児期、授乳期間を通してOPE₉に暴露されると、成長後に精巢の絶対及び相対重量は有意な低値を示し、OPE₉は精巢の生後発達遅延を生ずるという報告がある。この研究報告はOPEの低用量作用を調べた実験報告であり、現在、化学物質の内分泌及び生殖系への影響に関する低用量問題が論議され、未だ決着を見ていないので、本評価書では報告紹介に留める。

文 献 (文献検索時期：2004年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Ahel, M. and Giger, W. (1993) Aqueous solubility of alkylphenols and alkylphenol polyethoxylates. *Chemosphere*, 26, 1461-1470.
- Assinder, S.J. and Upshall, A. (1985) Paramorphogenic and genotoxic activity of Triton X-100 and sodium dodecyl sulphate in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, 142, 179-181.
- Bagley, D.M., Gardner, J.R., Holland, G., Lewis, R.W., Vrijhof, H. and Walker, A.P. (1999) Eye irritation: updated reference chemicals data bank. *Toxicol. in Vitro*, 13, 505-510.
- Baleux, B. and Caumette, P. (1974) *Rev. Inst. Pasteur, Lyon*, 7, 279-297. (日本界面活性剤工業会技術委員会, 1990 から引用)
- Booman, K.A., Daugherty, J.D. and Hagler, A.T. (1965) Branched chain EO surfactants. *Soap and Chemical Specialties*, 60-63, 116, 118-120.
- Brown, V.K.H. (1971) A comparison of predictive irritation tests with surfactants on human and animal skin. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 22, 411-420.
- Buttar, H.S. (1982) Transvaginal absorption and disposition of nonoxynol-9 in gravid rats. *Toxicol. Lett.*, 13, 211.
- 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.
- Finnegan, J.K. and Dienna, J.B. (1953) Toxicological observations on certain surface-active agents. *Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc.*, 20, 16-19. (Talmage, 1994 から引用)
- Garberg, P., Akerblom, E.L. and Bolcsfoldi, G. (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat. Res.*, 203, 155-176.
- Gardner, K.D., Paulson, G.D. and Larsen, G.L. (1980) Metabolism of the nonionic surfactant ¹⁴C-labeled α [(p-1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol]-w-hydroxyhexa(oxyethylene) in rats. *Pest. Biochem. Physiol.*, 14, 129-138. (Talmage, 1994 から引用)
- 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.
- 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.
- Hardin, B.D., Schuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M., Hazelden, K.P., MacKenzie, K.M., Piccirillo, V.J. and Smith, K.N. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, 7, 29-48.
- Hislop, E.C., Barnaby, V.M. and Burchill, R. T. (1977) Aspects of the biological activity of surfactants that are potential eradicators of apple mildew. *Ann. Appl. Biol.*, 87, 29-39. (Talmage, 1994 から引用)

¹⁾ データベースの検索を 2004 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。

- 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.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Kikuchi, M. and Wakabayashi, M. (1984) *Bull. Japan Soc. Fish.*, 50, 1235-1240.
- Knoche, M., Noga, G. and Lenz, F (1992) Surfactant-induced phytotoxicity: evidence for interaction with epicuticular wax fine structure. *Crop Protect.*, 11, 51-56.
- Lamikanra, A. and Allwood, M.C. (1976) The antibacterial activity of non-ionic surface-active agents. *Microbios Lett.*, 1, 97-101. (Talmage, 1994 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.
- Leung, H-W. and Ballantyne, B. (1999) Development toxicity evaluation of rats dosed orally or cutaneously with octoxynol-9. *J. Appl. Toxicol.*, 19, 267-273.
- Lewis, M.A. and Hamm, B.G. (1986) Environmental modification of the photosynthetic response of lake plankton to surfactants and significance to a laboratory-field comparison. *Water Res.*, 20, 1575-1582.
- Lichtman, A.S., Davajan, V. and Tucker, D. (1973) C-film; a new vaginal contraceptive. *Contraception*, 8, 291-297.
- Liu, Z., Edwards, D.A. and Luthy, R.G. (1992) Sorption of non-ionic surfactants onto soil. *Wat. Res.*, 26, 1337-1345.
- 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.
- Lownds, N.K. and Bukovac, M.J. (1988) Studies on octylphenoxy surfactants. V. Toxicity to cowpea leaves and effects of spray application factors. *J. Am. Soc. Hort. Sci.*, 113, 205-210. (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.
- Matsuoka, A., Sofuni, T. and Ishidate, M., Jr. (1986) Effect of surfactants on the induction of chromosomal aberrations in Chinese hamster cells in culture. *Mutat. Res.*, 164, 273-274.
- 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 Conshohchken, PA.
- 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. (1976) The effects of some detergents on the growth of *Nitzschia holsatica* Hust.(Diatomeae). Ann. Bot. Fennici, 13, 65-68. (Talmage, 1994 から引用)
- Nyberg, H. (1985) Physiological effects of four detergents on the growth of *Nitzschia actinastroides* and *Porphyridium purpureum*. Publication 12, Department of Botany, University of Helsinki. (Talmage, 1994 から引用).
- 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, 469-479.
- Paulson, G.D., Mansager, E.R. and Larsen, G.L. (1980) Metabolism of the nonionic surfactant ¹⁴C-labeled α [(p-1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol]-w-hydroxyhexa(oxyethylene) in the goat. Pest. Biochem. Physiol., 14, 111-128. (Talmage, 1994 から引用)
- Portmann, J.E. and Wilson, K.W. (1971) The toxicity of 140 substances to the brown shrimp and other marine animals. Shellfish Information Leaflet No.22 (2nd Ed.), Ministry of Agric.Fish.Food, Fish.Lab.Burnham-on-Crouch, Essex, and Fish Exp.Station Conway, North Wales :12 p.
- Procter & Gamble (1979) Unpublished data. (Talmage, 1994 から引用)
- Reiff, B (1978) The effect of biodegradation of three nonionic surfactants on their to rainbow trout. Tr.Mezhdunar.Kongr.Poverkhn.- Akt.Veshchestva m:163-176.
- Roderer, G. (1987) Toxic effects of tetraethyl lead and its derivertives on the chrysophyte *Poteriochromonas malhamensis*. VIII. Comparative students with surfactants. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16, 291-301.
- Saad, D.J.C., Kirsch, R.M., Kaplan, L.L. and Rodwell, D.E. (1984) Teratology of intravaginally administered contraceptive jelly containing octoxynol-9 in rats. Teratology, 30, 25-30.
- Sharpe, R.M., Fisher, J.S., Millar, M.M., Jobling, S. and Sumpter, J.P. (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. Environ. Health Perspec., 103, 1136-1143.
- Sharpe, R.M., Turner, K.J. and Sumpter, J.P. (1998) Endocrine disruptors and testis development. Environ. Health Perspect., 106, A220-A221.
- Shick, M.J. (ed.) (1967) Nonionic Surfactants, Vol. 1, Surfactant Science Series. Marcel Dekker, Inc., NY. (Talmage, 1994 から引用)
- Skare, J.A. and Schrotel, K.R. (1984) Alkaline elution of rat testicular DNA: detection of DNA strand breaks after *in vivo* treatment with chemical mutagens. Mutat. Res., 130, 283-294.
- 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 o f a dormant application of surfactants on bud development and disease control in selected deciduous fruit plants. HortScience, 14, 38-39.
- 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.
- Stora, G (1972) Median lethal concentration (CL 50) of detergents on marine invertebrates. Tethys, 4,

597-644.

- Swisher, R. D. (1987) Surfactant Biodegradation, 2nd ed. Surfactant Science Series, Vol.18. Marcel Dekker, Inc., New York, USA.
- Talmage, S.S. (1994) Environmental and Human Safety of Major Surfactants: Alcohol Ethoxylates and Alkylphenol Ethoxylates. The Soap and Detergent Association, Lewis Publishers, Tokyo.
- Thompson, E.D. and Gibson, D.P. (1984) A method for determining the maximum tolerated dose for acute *in vivo* cytogenetic studies. *Fd. Chem. Toxic.*, 22, 665-676.
- Tuschl, H., Klein, W., Kocsis, F., Bernat, E. and Altmann, H. (1975) Investigations into the inhibition of DNA repair processes by detergents. *Environ. Physiol. Biochem.*, 5, 84-91.
- U.S. EPA, United State Environmental Protection Agency (2004) Integrated Risk Information System, U.S. EPA, National Library of Medicine.
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. FDA Panel, United State Food and Drug Administration Panel (1980) Vaginal contraceptive drug products for over-the-counter human use. U.S. FDA Panel on Review of Contraceptives, Federal Register 45:241, December 12, 1980. (Talmage, 1994 から引用)
- U.S. NTP, United State National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, U.S. NTP, 10th Report on Carcinogens.
- Vock, E.H., Lutz, W.K., Hormes, P., Hoffmann, H.D. and Vamvakas, S. (1998) Discrimination between genotoxicity and cytotoxicity in the induction of DNA double-strand breaks in cells treated with etoposide, melphalan, cisplatin, potassium cyanide, Triton X-100, and γ -irradiation. *Mutat. Res.*, 413, 83-94.
- Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, 3, 193-205.
- Wong, S.L. (1985) Algal assay evaluation of trace contaminants in surface water using the noionic surfactants, Triton X-100. *Aquatic Toxicol.* 6, 115-131. (Talmage, 1994 から引用)
- 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.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home ; http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/date_sheet_list/list_sideindex_cot.html に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).
- 角田光雄 監修 (2000) 機能性界面活性剤～基本特性と効果的な利用技術～, シーエムシー, 東京.
- 経済産業省 (2002) 経済産業公報 (2002年11月8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)
- 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年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
- 経済産業省 (2004) 特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律第11条に基づく開示(排出年度:平成14年度、平成13年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2003) 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〉

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka2.htm に記載あり).

経済産業省、環境省（2004a）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14年度〉
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省、環境省（2004b）平成14年度PRTR届出外排出量の推計方法等
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutu_data.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 委託事業）.

製品評価技術基盤機構（2005）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16年度研究報告書（新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業）.

日本医薬品添加剤協会（1994）医薬品添加物事典，薬事日報社，東京.

日本界面活性剤工業会技術委員会（1990）界面活性剤の安全性および生分解性に関するデータシート集（第6集），日本界面活性剤工業会，東京.

日本化学工業協会（2003）（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－2003年度化学物質排出量調査結果－（2002年度実績）.

日本化粧品工業連合会（2004）成分表示名称リスト (<http://www.jcia.org/>から引用).

日本産業衛生学会（2004）許容濃度等の勧告（2004年度）. 産衛誌，46，124-148.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	浦谷 善彦 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	浦谷 善彦

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

大嶋 雄治 九州大学 農学研究院生物機能科学部門

ヒト健康への影響 (7章)

今井 清 食品農医薬品安全性評価センター

改訂記録

2005年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成

2005年 12月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2006年 3月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会

第25回安全評価管理小委員会審議了承