有　害　性　評　価　書

Ver. 1.0

No.96

ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル

Poly(oxyethylene)nonylphenylether

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-309**

CAS 登録番号：**9016-45-9**

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 1
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 排出経路の推定 5

5.　環境中運命 5
5.1 大気中での安定性 5
5.2 水中での安定性 5
5.2.1 非生物的分解性 5
5.2.2 生分解性 5
5.2.3 下水処理による除去 6
5.3 環境水中での動態 7
5.4 生物濃縮性 7

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 11
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 13
6.2 陸生生物に対する影響 13
6.2.1 微生物に対する毒性 13
6.2.2 植物に対する毒性 14
6.2.3 動物に対する毒性 15
6.3 その他の影響 15
6.3.1 内分泌系及び生殖系への影響 15
6.4 環境中の生物への影響 (まとめ) 18

7. ヒト健康への影響 19
7.1 生体内運命 19
7.2 疫学調査及び事例 22
7.3 実験動物に対する毒性 26
7.3.1 急性毒性 26
7.3.2 刺激性及び腐食性 27
7.3.3 感作性 28
7.3.4 反復投与毒性 28
7.3.5 生殖・発生毒性 33
7.3.6 遺伝毒性 35
7.3.7 発がん性 36
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 37

文 献 39

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 46

有害性評価報告書外部レビュア一覧 46

1. 化学物質の同定情報

ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルは、ノニ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。原料のノニルフェノールは、フェノールとプロピレン 3 量体との反応で合成され、4-異性体が最も多く生成するが 2-異性体や 3-異性体も生成する。ノニルフェノールはノニル基の分岐や置換位置の違いにより、理論上 170 種の異性体が存在する。本物質の一般的な原料は 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。なお、ポリ(オキシエチレン)ノニ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)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 NPEn と表記する。

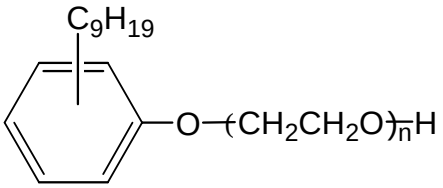
1.1 物質名 ： ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル

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号番号 ： 1-309

1.4 CAS登録番号 ： 9016-45-9

1.5 構造式



注：一般的な製品では、エチレンオキシドの付加モル数は、10 程度
(化学物質評価研究機構, 2003a)

1.6 分子式 ： $C_{15+2n}H_{24+4n}O_{1+n}$
$C_{35}H_{64}O_{11}$ (NPE_{10})

1.7 分子量 ： 661.2 (NPE_{10})

2. 一般情報

2.1 別　名

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

2.2 純　度

99%以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2003a)

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, 2003a)

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, 2003a)

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 [注 1)]

海洋汚染防止法：有害液体物質 B 類[注 2)]

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 [注 1)]

注 1 :510 nm の吸光度測定でヘプタオキシエチレンドデシルエーテルの濃度として検水中の非イオン界面活性剤の濃度を算出する。

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

外　　観: 透明液体 ($NPE_{9.5}$) (化学物質評価研究機構, 2003a)

エチレンオキシドの付加モル数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℃ ($NPE_{9.5}$、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℃ ($NPE_{9.5}$) (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 ($NPE_{9.5}$、20℃) (化学物質評価研究機構, 2003a)

蒸 気 密 度: 16.7 (NPE_6、空気 = 1)

蒸　気　圧: 3.2×10^{-8} Pa (NPE_6、25℃、推定値) (U.S. NLM: HSDB, 2003)

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 Koc = 6.1 (NPE_6、測定値) (U.S. NLM: HSDB, 2003)

溶　解　性: 水：可溶 ($NPE_{9.5}$) (化学物質評価研究機構, 2003a)

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)

有機溶媒：不明

ヘンリー定 数: 4.2×10^{-7} Pa･m^3/mol (4.1×10^{-12} atm･m^3/mol) (NPE_6、推定値)

(U.S. NLM: HSDB, 2003)

換 算 係 数: (気相、20℃) 1 ppm = 20.2 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.050 ppm (NPE_6)

そ の 他：臨界ミセル濃度 (CMC)：5.4 mM (NPE_9、平衡法) (Heinze et al, 1999)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル (NPE) の 2001 年度の製造・輸入量等は、10,000～100,000 トンの範囲となってる (経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、NPE の 2001 年の製造・輸入量等は、製造量が 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）。

4.2 用途情報

NPE は、界面活性剤として多岐に亘る業界において使用されている。具体的には、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）。

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 13 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, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、NPE は、2001 年度 1 年間に全国で、大気に 11 トン、公共用水域に 295 トン排出され、下水道に 283 トン、廃棄物として 606 トン移動している。土壌への排出届出はない。

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 729 トン、非対象業種の事業者から 947 トン、家庭から 84 トン排出されたと推計されている。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

2001 年度 PRTR データに基づき、NPE の対象業種別の環境媒体 (大気、水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-1 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は、環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの環境媒体別配分は、届出データと同じ配分と仮定し、排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

それによると、繊維工業、洗濯業、パルプ・紙・紙加工品製造業からの排出がそれぞれ全体の約 20%を占めている。

表 4-1　ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの届出対象業種別の環境媒体への排出量等（トン/年）

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		推計（裾切り）排出量 1)				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計	割合(%)
繊維工業	＜0.5	62	0	235	38	7	189	＜0.5	258	25
洗濯業	0	3	0	27	92	9	220	＜0.5	232	22
パルプ・紙・紙加工品製造業	1	202	0	＜0.5	2	＜0.5	4	＜0.5	207	20
プラスチック製品製造業	＜0.5	＜0.5	0	0	14	3	80	＜0.5	83	8
衣服・その他繊維製品製造業	0	＜0.5	0	1	＜0.5	2	51	＜0.5	54	5
石油製品・石炭製品製造業	0	＜0.5	0	0	12	1	19	＜0.5	20	2
電気機械器具製造業	＜0.5	12	0	0	10	＜0.5	3	＜0.5	15	1
金属製品製造業	0	＜0.5	0	0	37	1	14	＜0.5	15	1
輸送用機械器具製造業	＜0.5	1	0	＜0.5	7	＜0.5	12	＜0.5	13	1
その他 2)	10	15	＜0.5	20	394	4	110	＜0.5	140	15
合計	11	295	0	283	606	27	702	＜0.5	1,037	100

（製品評価技術基盤機構, 2004）
1)大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推定した。
2)「その他」には、残りの届出対象業種の合計排出量を示した。
0.5 トン未満の排出量はすべて「＜0.5」と表記した。

また、NPE の製造量及び製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002) から、製造段階における排出量はないと推定される (製品評価技術基盤機構, 2004)。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からの排出量は、NPE の製造段階ではなく、配合原料としての使用段階、あるいは配合製品の使用段階における排出量と考えられる。

b.　非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データに基づき、NPE の非対象業種及び家庭からの排出量を表 4-2 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による排出推定量は環境媒体別とはなっていないため、用途から環境媒体別の排出量を推定した。

その結果、NPE の非対象業種からの排出は、業務用洗浄剤用途から水域へ 552 トン、農薬用途から土壌へ 395 トンと推定され、家庭からの排出は、化粧品用途から水域へ 73 トン、農薬用途から土壌へ 11 トンと推定される (製品評価技術基盤機構, 2004)。なお、移動体からの排出については、NPE は推定対象となっていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

表 4-2　ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの非対象業種及び家庭からの環境媒体別排出量　（トン/年）

	大気	水域	土壌
非対象業種 1)	0	552	395
家庭 1)	0	73	11
非点源合計	0	625	406

（製品評価技術基盤機構, 2004）
1)大気、水域、土壌への配分は、用途及び物理化学的性状から判断した。

4.3.2　その他の排出源

調査した範囲においては、NPE について、2001 年度 PRTR データによる推計以外の排出源に関する情報は、入手できなかった。

4.4　排出経路の推定

NPE は、そのほとんどが界面活性剤として製品に配合される形態で使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断し、NPE の製造段階からの排出はなく、その主たる排出経路は、事業者による NPE を含む製品の使用段階からの排出及び一般家庭における NPE を含む製品の使用段階からの排出と考えられる。

NPE の放出シナリオとしては、1 年間に全国で、大気へ 38 トン、水域へ 1,622 トン、土壌へ 406 トンと推定される。ただし、下水道への移動分及び廃棄物としての移動分については、各処理施設での処理後の環境への排出は考慮していない。

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)ノニルフェニルエーテル (NPE) の大気中での安定性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

NPE の非生物的分解性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2.2　生分解性

$NPE_{30\text{-}50}$ は、化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 30 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 3 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 1%であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 2%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 2%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 0%であった (通商産業省, 1982)。

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、二酸化炭素生成量

測定での分解率は 14～65％であった (Hughes et al., 1989; Kravetze et al., 1991)。また、EO 9 モル付加体 (NPE_9)、EO 1.5 モル付加体 ($NPE_{1.5}$) 及びノニルフェノールを用いた生分解性試験を行い、二酸化炭素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、ノニルフェノールも生分解されることを示唆している。

さらに、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 ($NPEC_2$) 及びノニルフェノキシ酢酸 ($NPEC_1$) を用いた生分解性試験を行い、二酸化炭素発生量での分解率は、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) によって異なり、条件が調えば 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_1) となり、嫌気的な環境下では更に EO 鎖が取れてノニルフェノール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、農耕地の土壌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 日間で検出されなくなるとの報告もある (Mihaich et al., 2001)。

5.2.3　下水処理による除去

NPE は活性汚泥法による下水処理によって除去される。1998、1999 及び 2000 年度の国土交通省の調査によると都市下水処理場で NPE は 99％以上除去されることが示されている。この調査においては 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、国土交通省の調査結果 (表 5-1) では、$NPE_{1\text{-}4}$ (EO 鎖の付加モル数 1～4) の $NPE_{\geqq 5}$ (EO 鎖の付加モル数 5 以上) に対する比が流入下水に比べて処理水では高くなっており (国土交通省, 2001)、下水処理により EO 鎖の短縮が起きていると推定される。

表 5-1　ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの
下水処理場への流入下水と処理水の濃度 (中央値) 比較

NPE	流入下水 (μg/L)		処理水 (μg/L)	
	平成 10 年度	平成 11 年度	平成 10 年度	平成 11 年度
NPE_{1-4}	25	29	1.3	0.7
$NPE_{\geqq 5}$	150	81	1.6	tr (0.3)

tr: 定量下限値未満かつ検出下限値以上
(国土交通省, 2001)

また、カナダの漂白クラフト製紙工場の排水、下水処理場での一次処理水及び二次処理水に含まれるノニルフェノール及び NPE_{1-19} の濃度測定から、下水処理により NPE_1、NPE_2 等の短鎖の NPE が増加することが報告されている (Afonso et al., 2002)。

さらに、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)。

5.3　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)、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)ノニルフェニルエーテル(NPE_1)となり、更に、底質などの嫌気的な環境では EO 鎖が取れてノニルフェノールを生じると推定される (5.2.2 参照)。

NPE は、土壌吸着係数 Koc の値 6.1 (NPE_6、3 章参照) 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。NPE は水に溶解 ($NPE_{9.5}$) し、NPE の蒸気圧は 3.2×10^{-8} Pa (NPE_6、25℃) と極めて小さく、NPE のヘンリー定数も 4.2×10^{-7} Pa・m^3/mol (NPE_6) と極めて小さい (3 章参照)。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。

以上及び 5.2 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考えられ、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る。揮散によっては除去され難いと推定される。

5.4　生物濃縮性

NPE_{30-50} は、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 2 mg/L 及び 0.2 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 0.2 未満及び 1.4 未満であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (経済産業省, 1982)。

タラ (*Gadus morhua*) を 5 mg/L の NPE_{10} (EO 鎖を ^{14}C 標識) に暴露させて濃縮性と排泄性を検討した。8 時間後に平衡に達し、エラと血液中では約 100 mg/L、肝臓と腎臓では約 500 mg/L、胆嚢では約 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。

ノニルフェノール、NPE_1、NPE_2 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_1 及び NPE_2 の BCF は明らかでないが、ノニルフェノールの場合、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、3 章参照) から濃縮性は低下すると考えられる。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_{10} では濃縮されるが、分子量が 1,542～2,423 である NPE_{30-50} では殆ど濃縮されないと考えられる。

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 微生物に対する毒性

ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル (NPE) の微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

NPE の細菌シュードモナス *Pseudomonas* sp.の増殖に対する影響を調べた実験で、NPE は増殖を阻害し、オキシエチレン (EO) の平均付加モル数 (以下、EO 鎖長と称する) が 4 から 30 と増加すると、毒性閾値が 50 mg/L から 1,000 mg/L と増加し、毒性が弱くなる傾向を示した (Janicke et al., 1969)。また、シュードモナス (*Pseudomonas fluorescens*) に対する NPE_{12} (EO 鎖長 12 をもつ NPE の略称) の増殖阻害の 16 時間 EC_{50} は 2,000 mg/L 超であった (Torslov, 1993)。

海洋性発光細菌 (*Photobacterium phosphoreum*) に対する NPE_9 (EO 鎖長: 9) の発光阻害を指標とした 5 分間 EC_{50} は 60.6 mg/L であった (Dorn et al., 1993)。

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

生物種	NPE 組成	温度(℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Pseudomonas* sp. (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	NPE_4 NPE_6 NPE_7 NPE_{10} NPE_{20} NPE_{30}	ND	毒性閾値	増殖阻害	50 500 63-500 1,000 1,000 1,000	Janicke et al., 1969
Pseudomonas fluorescens (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	NPE_{12}	20	16 時間 EC_{50}	増殖阻害	>2,000	Torslov, 1993
Photobacterium phosphoreum (海洋性発光細菌)	NPE_9	ND	5 分間 EC_{50}	発光阻害	60.6 (n)	Dorn et al., 1993

ND: データなし、 (n): 設定濃度

6.1.2 藻類に対する毒性

NPE の藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水藻類セレ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_{50} は、NPE_8 では 20 mg/L、NPE_9 では 50 mg/L であった (Yamane et al., 1984)。NPE_9 のセレ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_{50} は 12 mg/L、NOEC は 8 mg/L であった (Dorn et al., 1993)。一方、NPE_{30} 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、淡水藻類セレ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_{50} の最小値は NPE_9 のセレナストラムに対する 96 時間 EC_{50} 12 mg/L であり、最小の NOEC は NPE_9 の 96 時間 NOEC 8 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 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水							
Selenastrum capricornutum [1)] (緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	NPE_8 NPE_9	止水 閉鎖系	24±2	48 時間 EC_{50}	生長阻害 生長速度	20 50	Yamane et al., 1984
	NPE_6 NPE_9 NPE_{30}	止水 (合成培地)	25	3 週間 LOEC 3 週間 EC_{50} 3 週間 EC_{100}	生長阻害 生長阻害 生長促進 細胞数	100 100-500 100-500	Nyberg, 1988
	NPE_9	U.S. EPA TG 止水	25	96 時間 EC_{50} 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*

6.1.3　無脊椎動物に対する毒性

NPE の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

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_{50} 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)。昆虫のネッタイシマカに対する NPE_{11} の 24 時間 LC_{50} は 500 mg/L であった (Van Emden et al., 1974)。

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_{50} 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_{10} の 48 時間 LC_{50} 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_{50} は 0.15 mg/L であった (Andersen et al., 2001)。貝類のザルガイでは、NPE_{10} の 96 時間 LC_{50} は 5 mg/L であった (Swedmark et al., 1971)。

オオミジンコの成長に対する NPE の長期毒性について、NPE_9 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_{50} 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_{50} の最小値は、甲殻類のミシッドシュリンプに対する $NPE_{1.5}$ の 48 時間 LC_{50} の 0.11 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(℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性　淡水									
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	NPE_2	生後 12 時間以内	ISO6341-1982	20	ND	ND	48 時間 LC_{50}	0.148	Maki et al., 1998
	NPE_9	生後 12 時間以内	半止水	25	150	ND	48 時間 LC_{50}	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_{50}	8.6	Baldwin et al., 1998
Daphnia pulex (甲殻類、ﾐｼﾞﾝｺ)	NPE_{10}	ND	U.S. EPA TG	20 -21	25-40	7-8	48 時間 LC_{50}	12.5	Moore et al., 1987
	NPE_9	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 EC_{50} 遊泳阻害	2.87	Salanitro et al., 1988
Daphnia sp. (甲殻類、ﾐｼﾞﾝｺ属の一種)	NPE_4 NPE_6 NPE_7 NPE_{10} NPE_{20} NPE_{30}	ND	ND	ND	ND	ND	毒性閾値	5 5 10 10 1,000 10,000	Janicke et al., 1969
Ceriodaphnia dubia (甲殻類、ﾈｺｾﾞﾐｼﾞﾝｺ属の一種)	NPE_{1-2}	ND	U.S. EPA TG	25	ND	ND	48 時間 LC_{50}	1.04	Ankley et al., 1990
Aedes aegypti (昆虫類、ﾈｯﾀｲｼﾏｶ)	NPE_{11}	ND	ND	25	ND	ND	24 時間 LC_{50}	500	Van Emden et al., 1974
急性毒性　海水									
Americamysis bahia (甲殻類、ﾐｼｯﾄﾞｼｭﾘﾝﾌﾟ)	NPE_9	ND	半止水	ND	ND	ND	48 時間 LC_{50}	1.23	Patoczka & Pulliam, 1990
	n-$NPE_{1.5}$ [1)] n-NPE_9 n-NPE_{50} $NPE_{1.5}$ NPE_9 NPE_{15} NPE_{40}	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_{50}	1.66 1.59 4,148 0.11 0.7-2.2 2.57 >100	Hall et al., 1989

生物種	NPE 組成	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
Acartia tonsa (甲殻類、ｱｶﾙﾁｱ、ｶｲｱｼ類の一種)	NPE_{10}	10-12 日齢	止水 閉鎖系	20	塩分濃度: 18‰	ND	48 時間 LC_{50}	2.8 (n)	Andersen et al., 2001
		卵	半止水	20	塩分濃度: 18‰	ND	5 日間 EC_{50} 幼生 (ﾉｰﾌﾟﾘｳｽ) 発生阻害	0.15 (n)	
Leander adspersus (甲殻類、ﾃﾅｶﾞｴﾋﾞ科の一種)	NPE_{10}	ND	流水	6-8 又は 15 -17	塩分濃度: 32-34‰	ND	96 時間 LC_{50} (6-8℃) (15-17℃)	>100 10-50	Swedmark et al., 1971
Mytilus edulis (貝類、ﾑﾗｻｷｲｶﾞｲ)	NPE_{10}	ND	流水	6-8	塩分濃度: 32-34‰	ND	96 時間 LC_{50}	12	Swedmark et al., 1971
Cardium edule (貝類、ｻﾞﾙｶﾞｲ科の一種)	NPE_{10}	ND	流水	6-8	塩分濃度: 32-34‰	ND	96 時間 LC_{50}	5	Swedmark et al., 1971
長期毒性　淡水									
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	NPE_9	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

6.1.4　魚類に対する毒性

NPE の魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚のファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル、キンギョ、ブラウンマス、ゴールデンオルフェ、ニジマスなどに対する NPE の急性毒性について調べられた。その結果、EO 鎖長が 10 以下の NPE の 48～96 時間 LC_{50} 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_{10} の 96 時間 LC_{50} は、水温が 6～8℃で 6.0 mg/L、水温が 15～17℃で 2.5 mg/L であった。冷水魚のタラに対する NPE_{10} 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ーの成長を指標にした NPE_9 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_{50} 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_{50} は、ブラウンマスにおける $NPE_{9\text{-}10}$ の 96 時間 LC_{50} 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_9 の 7 日間 NOEC は 1.0 mg/L である。

表 6-4　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(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
急性毒性　淡水									
Pimephales promelas (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	NPE_9	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	1.6	Salanitro et al., 1988
	NPE_9	7-27 日齢	U.S. EPA 600/4 -85-014 半止水	25	150	ND	96 時間 LC_{50}	4.6 (m)	Dorn et al., 1993
	NPE_9	稚魚 1 日齢	U.S. EPA 600/4 -85-014 半止水	25	150	ND	7 日間 LC_{50} 7 日間 NOEC 致死 成長	2.9 1.8 1.0 (m)	
Oryzias latipes (ﾒﾀﾞｶ)	NPE_9	平均体重 0.2 g	JIS K0102-1971	25	ND	ND	24 時間 LC_{50} 48 時間 LC_{50}	18 18	富山, 1974
	NPE_1 $NPE_{3.3}$ NPE_5 $NPE_{6.4}$ $NPE_{8.4}$ $NPE_{8.9}$ NPE_{13} $NPE_{16.6}$	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_{50}	3.0 2.5 3.6 5.4 11.6 11.2 48 110	Yoshimura, 1986
Lepomis macrochirus (ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ)	NPE_4 NPE_5 NPE_9 NPE_{30}	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_{50}	1.3 2.4-2.8 7.6-7.9 >1,000 (m)	Macek & Krzeminski, 1975
	NPE_9		流水	21 ±1	38	7.1	8 日間 LC_{50}	6.3 (m)	
Carassius auratus (ｷﾝｷﾞｮ)	NPE_{9-10}	体長 5.0-6.0 cm	止水	20	100	ND	6 時間 LC_{50}	6.9	Reiff et al., 1979
	NPE_{10}	体長 5.0±0.5 cm	JIS K0102 止水	ND	ND	ND	48 時間 LC_{50}	5.4	倉田ら, 1977
Rasbora heteromorpha (ﾊｰﾚｸｲﾝﾌｨｯｼｭ、ｺｲ科)	NPE_{9-10}	体長 1.3-3.0 cm	半止水	20	20	ND	96 時間 LC_{50}	8.6	Reiff et al., 1979
Salmo trutta (ﾌﾞﾗｳﾝﾏｽ)	NPE_{9-10}	2.8, 5.8 cm	半止水	15	26-30	ND	96 時間 LC_{50}	1.0	Reiff et al., 1979
Leuciscus idus (ｺﾞｰﾙﾃﾞﾝｵﾙﾌｪ、ｺｲ科)	NPE_{9-10}	体長 5.0-7.0 cm	止水 流水	20	268	ND	96 時間 LC_{50}	11.2 7.0	Reiff et al., 1979
Oncorhynchus mykiss (ﾆｼﾞﾏｽ)	NPE_8	体長 12-16 cm	流水	15.0 -15.6	290-310	7.3 -7.4	96 時間 LC_{50} 14 日間 LC_{50}	4.7 4.25	Calamari & Marchetti, 1973

生物種	NPE 組成	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
	NPE_{10}	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	10-14	240-260	7.3-7.4	6 時間 LC_{50}	 42 22 5.2 2.1 5.2 5.2	Marchetti, 1965
急性毒性　海水									
Gadus morhua (大西洋ﾀﾗ)	NPE_{10}	30 cm	流水	6-8 15-17	塩分濃度: 32-34‰	ND	96 時間 LC_{50}	6.0 2.5	Swedmark et al., 1971

ND: データなし、(m): 測定濃度

6.1.5　その他の水生生物に対する毒性

NPE のその他の水生生物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

NPE_8 の両生類に属するアフリカツメガエルとヒキガエル *Bufo marinus* の幼生 (オタマジャクシ) に対する急性毒性が調べられている。急性毒性として、軽度の昏睡 (遊泳停止した後、尾に接触刺激を与えると 1 秒以内に泳ぎを回復する状態) 及び強度の昏睡 (接触刺激を与えても停止したままの状態) の 2 つの昏睡状態を指標として調べられた。NPE_8 のアフリカツメガエルに対する軽度あるいは強度の昏睡を指標にした 48 時間 EC_{50} は、それぞれ、1.1 と 2.8 mg/L であり、ヒキガエルに対しては、それぞれ、2.8、5.1 mg/L であった。この結果、アフリカツメガエルの方がヒキガエルより NPE_8 の毒性をより強く受けることを示した (Mann and Bidwell, 2001)。

表 6-5　ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの
その他の水生生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(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
両生類 *Xenopus laevis* (ｱﾌﾘｶﾂﾒｶﾞｴﾙ)	NPE_8	幼生 (オタマジャクシ)	ASTM TG (1993) 半止水	18.9-21.4	40-48	7.0-7.9	48 時間 EC_{50} 軽度の昏睡 重度の昏睡	 1.1 2.8	Mann & Bidwell, 2001
Bufo marinus (ﾋｷｶﾞｴﾙ)		幼生 (オタマジャクシ)					48 時間 EC_{50} 軽度の昏睡 重度の昏睡	 2.8 5.1	

6.2　陸生生物に対する影響

6.2.1　微生物に対する毒性

NPE の微生物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

土壌細菌であるバチルス属細菌 *Bacillus subtilis*、*Bacillus megaterium* と窒素固定細菌アゾトバクター*Azotobacter chroococcum* に対する NPE の毒性を、寒天培地上での増殖阻害実験で調べた。植菌した寒天培地に直径 9 mm の孔をつくり、EO 鎖が 4～30 の NPE 20～800 mg/L を 40 μL 加

え、30℃、48 時間培養し、NPE の拡散による細菌の増殖阻害を観察した。*B. subtilis*、*B. megaterium* の増殖は阻害された。しかし、NPE の増殖阻害作用は EO 鎖が長くなると低減した。一方、*A. chroococcum* の増殖は 800 mg/L 添加でも影響されなかった (Cserhati et al., 1991)。

表 6-6　ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの微生物に対する毒性試験結果

生物種	AE 組成	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌		30	48 時間	増殖阻害		Cserhati et al., 1991
Bacillus subtilis (枯草菌)	NPE_4		LOEC		20	
	NPE_6		LOEC		20	
	NPE_9		NOEC		200	
	NPE_{10}		NOEC		>800	
	NPE_{15}		NOEC		>800	
	NPE_{30}		NOEC		>800	
Bacillus megaterium (ﾊﾞﾁﾙｽ)	NPE_{10}	ND	48 時間 LOEC	増殖阻害	20	
	NPE_{11}		NOEC		50	
Azotobacter chroococcum (ｱｿﾞﾄﾊﾞｸﾀｰ)	NPE_{10}	ND	48 時間 NOEC	増殖阻害	>800	
	NPE_{11}		NOEC		>800	

ND: データなし

6.2.2　植物に対する毒性

NPE の植物に対する毒性試験結果を表 6-7 に示す。

NPE 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。そこで、NPE 自体の果実樹の発芽に対する影響が調べられた。リンゴ (*Malus domestica*) 5 種、ブドウ (*Vitis* sp.) 2 種、モモ (*Prunus persica*)、ナシ(*Pyrus* sp.)各 1 種の発芽前の切枝を水培養し、NPE_5 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 (噴霧量不明)。3%以上の噴霧によって、リンゴは、ゴールデンデリシャス種を除いて、発芽が 2～5 日遅れ、また発芽率が 30～50%減少した。また、1%以上で、オロール種のブドウの発芽時期には影響しなかったが、発芽率を 10～30%減少し、3%以上でコンコード種の発芽率を 100%阻害した。モモ (*Prunus persica*) の発芽率を 75～84%阻害したが、ナシ (*Pyrus* sp.) の発芽率には影響しなかった (Spotts and Ferree, 1979)。

キャベツの葉に NPE_7、NPE_{10}、NPE_{14}、NPE_{20}、NPE_{30} 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、NPE_{10} が液滴と葉の界面周辺 50%を変色また壊死を生ずるなど、最も強い損傷を与えた (Knoche et al., 1992)。

表 6-7　ポリ(オキシエチレン)ノニ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	NPE 組成	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	エンドポイント		濃度(%w/v)	文献
ﾘﾝｺﾞ Cortland Delicious Golden Delicious McIntosh Rome Beauty ﾌﾞﾄﾞｳ Aurore Concord ﾓﾓ ﾅｼ	NPE_5	発芽前の枝	直接噴霧1回	23±2	3 週間 NOEC	発芽阻害 発芽遅延	 <1 3 5 1 1 <1 <1 <1 5	Spotts & Ferree, 1979
Brassica oleracea (ｷｬﾍﾞﾂ)	NPE_7 NPE_{10} NPE_{14} NPE_{20} NPE_{30}	2-4 か月齢	0.2%(w/v)水溶液を葉表面に滴下	24±2	24 時間	葉損傷	NPE_{10} が最も強く作用	Knoche et al., 1992

6.2.3　動物に対する毒性

調査した範囲内では、NPE の動物に関する試験報告は得られていない。

6.3　その他の影響

6.3.1　内分泌系及び生殖系への影響

NPE の内分泌系及び生殖系への影響に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果を表 6-8 に示す。

a.　*in vitro* 試験

NPE のエストロゲン様活性について、ニジマスの肝細胞を用いて調べられた。肝細胞は、天然エストロゲンである 17β-エストラジオール (E2) の作用を受け、卵黄前駆体タンパク質ビテロゲニンを発現して、細胞外に分泌する。そこで、NPE を肝細胞に投与し、4 日間で分泌されたビテロゲニン量をラジオイムノアッセイ法で定量した。ビテロゲニン合成の EC_{50} (NPE 濃度とビテロゲニン濃度との用量反応曲線から得られるビテロゲニン濃度を 50%上昇させる NPE 濃度) は、E2 で 1.8 nM、NP、NPE_2、NPE_9 で、それぞれ、16、17、82 μM であった。NPE_{40} はビテロゲニンを発現誘導しなかった。NPE_2 のエストロゲン様活性は、E2 の 1/10,000 であり、NP と同程度であった。また、NPE_9 の活性は E2 の 1/44,000 であった (Jobling and Sumpter, 1993)。

この結果は、NPE_2 と NPE_9 がニジマス肝細胞に対して弱いエストロゲン様活性を有することを示している。

【参考】

ヒトのエストロゲン受容体に対する結合活性について、酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ法を用いて調べられた。受容体結合活性の LOEC (結合活性が検出される最低の濃度) は、E2 で 3 ng/L、NPE_2 で 1,500 μg/L であり、E2 に対する NPE_2 の相対結合活

性は、1/500,000 であった。NPE_{12} は結合活性を示さなかった (Routledge and Sumpter, 1996)。また、ラットエストロゲン受容体に対する結合活性の REC_{10} (E2 100 nM のアゴニスト活性の 10%に相当する濃度) は、E2 で 0.3 nM、NPE_2 で 1 mM であり、E2 に対する NPE_2 の相対結合活性は 1/3,300,000 であった (Nishihara et al., 2000)。

b. *in vivo* 試験

甲殻類のオオミジンコの繁殖能力とテストステロン代謝物の排泄に対する NPE の影響が調べられた。生後 24 時間以内のオオミジンコに NPE (EO 鎖長不明) 0、0.31、0.62、1.2、2.5、5.0 mg/L を 3 週間流水暴露した。雌の生存率と全産仔数は、5.0 mg/L 群を除いて有意な変化はなかったが、5.0 mg/L 群ではそれぞれ 30%、35%の減少を生じた。また、3 週間暴露最後の 1 日間では産仔はなかった。別に 0、2.5、5.0 mg/L を暴露した実験で、排泄されたテストステロン代謝物が定量分析された。5.0 mg/L でグルコース抱合体、硫酸抱合体の排泄率は有意に低下したが、還元誘導体、ヒドロキシ体の排泄率は変化しなかった。高暴露濃度で生じたテストステロンの代謝排泄の阻害と 3 週間最後の繁殖阻害は 4-ノニルフェノールが示す影響と同じであることから、これらの阻害は NPE の生体内代謝物の影響によっているだろうと、著者は考察している (Baldwin et al., 1998)。

淡水魚ファットヘッドミノーの生殖腺に対する NPE の影響を調べるために、成魚の雌雄に流水状態で NPE_9 の 0、0.15、0.43、1.45、5.5 μg/L を 42 日間暴露した。雄のセルトリ細胞の増殖率、精細管の障害率、精巣の大きさ、また、雌の卵胞細胞の発生への影響が調べられたが、暴露による有意な変化は認められなかった (Miles-Richardson et al., 1999)。

ファットヘッドミノーの繁殖能力への影響を調べるために、成魚の雌雄に流水状態で $NPE_{9.5}$ の 0、0.21、0.65、2.1、7.9 μg/L を 42 日間暴露した実験が行なわれた。生存率、産卵率を調べるとともに、血漿中のビテロゲニン、17β-エストラジオール、テストステロン濃度を免疫酵素法で測定した。NPE に対する雌の産卵率、雄のビテロゲニン濃度、雄のテストステロン濃度の用量依存性を調べた結果、それぞれ、NPE 濃度が 0.21、0.21、0.65 μg/L で最大となったが、これらの変化は対照群と比べて有意差を示さなかった。これらの結果から、$NPE_{9.5}$ の繁殖を指標とした NOEC は 7.9 μg/L であると、著者らは結論している (Nichols et al., 2001)。

ニジマスの精子形成に対する NPE_2 の影響が調べられた。13 か月齢の雄の成魚に NPE_2 0、0.45、1.80 μM を 3 週間流水暴露し、暴露終了 4.5 週間後に精巣組織を観察した。体重あたりの精巣の相対重量は 0、18、40%と減少した。精細胞及び精子の発生段階にある生殖細胞の割合は、60.5、48、31.8%であり、濃度に依存した精子形成の遅延を示した。また、血漿中ビテロゲニン濃度は、21 日間の暴露で 23、27、4,750 ng/mL と高濃度暴露で高値を示した (Le Gac et al., 2001)。

表 6-8　ポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテルの内分泌系及び生殖系への影響

a.　*in vitro* 試験

生物種	試験方法・暴露期間	結果	文献
魚類 *Oncorhynchus mykiss* (ﾆｼﾞﾏｽ)	雄初代培養肝細胞 NPE 存在下で 4 日間培養 ビテロゲニン合成量のラジオイムノアッセイ法測定	ビテロゲニン合成の EC_{50} E2　1.8 nM NP　16 μM NPE_2　17 μM NPE_9　82 μM NPE_{40}　－	Jobling ＆ Sumpter, 1993
【参考】	エストロゲン受容体 (ER) を介するレポーター遺伝子アッセイ法	ヒト ER: 遺伝子転写活性の LOEC　相対遺伝子転写活性 E2 [1)]　3 ng/L　1 NPE_2　1,500 μg/L　1/500,000 NPE_{12}　－	Routledge & Sumpter, 1996
		ラット ER: 遺伝子転写活性の REC_{10}　相対遺伝子転写活性 E2　0.3 nM　1 NPE_2　1 mM　1/3,300,000	Nishihara et al., 2000

b.　*in vivo* 試験

生物種	試験方法・暴露期間	結果	文献
甲殻類 *Daphnia magna* (ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後 24 時間以内、雌 NPE (EO 鎖長不明) 0、0.31、0.62、1.2、2.5、5.0 mg/L 3 週間流水暴露	5.0 mg/L: 雌の生存率と全産仔数 30%、35%減少 3 週間暴露最後の 1 日間産仔なし	Baldwin et al., 1998
	0、2.5、5.0 mg/L 3 週間流水暴露	5.0 mg/L: テストステロン代謝物の排泄率 グルコース抱合体　有意な低値 硫酸抱合体　有意な低値 酸化還元体　変化なし ヒドロキシ体　変化なし	
魚類 *Pimephales promelas* (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	成魚、雌雄 NPE_9: 0、0.15、0.43、1.45、5.5 μg/L 流水下で 42 日間暴露	雄: セルトリ細胞の増殖率、精細管の障害率、精巣の大きさ 雌: 卵胞細胞の発生 暴露による有意な変化なし	Miles-Richardson et al., 1999
	成魚、雌雄 $NPE_{9.5}$: 0、0.21、0.65、2.1、7.9 μg/L 流水下で 42 日間暴露 生存率、産卵率測定 血漿中ビテロゲニン、17β－エストラジオール (E2)、テストステロン濃度の測定	0.21 μg/L 以上: 生存率、産卵率に有意差なし 血漿中のビテロゲニン、E2、テストステロン濃度に有意差なし	Nichols et al., 2001
Oncorhynchus mykiss (ﾆｼﾞﾏｽ)	13 か月齢の雄の成魚 NPE_2 0、0.45、1.80 μM 3 週間流水暴露 暴露終了 4.5 週間後に精巣	NPE_2 (μM)　0　0.45　1.80 精巣の相対重量減少(%)　0　18　40 精細胞/精子の 生殖細胞の割合(%)　60.5　48　31.8	Le Gac et al., 2001

生物種	試験方法・暴露期間	結果	文献
	組織を観察 血漿ビテロゲニン濃度測定	血漿ビテロゲニン濃度 (ng/mL) 23　27　4,750	

1) E2, 17β-エストラジオール.

6.4　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)ノニルフェニルエーテル (NPE_1) となり、更に、底質などの嫌気的な環境では EO 鎖が取れてノニルフェノールを生じると推定される (5.3 参照)。そのような環境中にあって、NPE は、水生細菌、藻類セレナストラム、甲殻類ミジンコ、ミシッドシュリンプ、魚類のメダカ、ブルーギルなどの水生生物に対して、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。

以下、NPE の環境中の生物への影響を生物種別にまとめる。

NPE は、細菌のシュードモナスの増殖を阻害する。NPE_{12} の増殖阻害の 16 時間 EC_{50} は 2,000 mg/L 超である。NPE_9 は海洋性発光細菌の発光を阻害し、発光阻害の 5 分間 EC_{50} は 60.6 mg/L である。

藻類に対する NPE の毒性影響は淡水藻類セレナストラムに対して調べられている。種々の NPE による EC_{50} の最小値は、NPE_9 の生長阻害を指標とした 96 時間 EC_{50} の 12 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、NPE_9 は有害性を示す。最小の NOEC は NPE_9 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 の急性毒性が、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*)、海水甲殻類のミシッドシュリンプに対して調べられている。48 時間 LC_{50} 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 $NPE_{1.5}$ の 48 時間 LC_{50} 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。他に、昆虫のネッタイシマカに対する NPE_{11} の 24 時間 LC_{50} は 500 mg/L、海水貝類のザルガイに対する NPE_{10} の 96 時間 LC_{50} は 5 mg/L であった。

魚類に対する種々の NPE の急性毒性が、淡水魚のファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル、キンギョ、ブラウンマス、ゴールデンオルフェ、ニジマス、海水魚の大西洋マダラに対して調べられている。EO 鎖長が 10 以下の NPE での 48～96 時間 LC_{50} 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 $NPE_{9\text{-}10}$ の 96 時間 LC_{50} 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ーの成長を指標にした NPE_9 の 7 日間 NOEC は 1.0 mg/L であった。

その他の水生生物として、両生類に対する NPE の急性毒性が調べられている。NPE_8 はアフリカツメガエルとヒキガエルの幼生 (オタマジャクシ) に昏睡状態を引き起こす。その 48 時間 EC_{50} は、1.1～5.1 mg/L であった。

陸生生物に対する NPE の毒性が、微生物、植物について調べられているが、動物に対する報告は得られていない。EO 鎖が 4～30 の NPE は、20～800 mg/L の濃度範囲で微生物である土壌細菌の枯草菌などバチルスの増殖で阻害するが、窒素固定細菌アゾトバクターの増殖を阻害し

なかった。

植物に対して、NPE は農薬などの展着剤として用いられるので、NPE 自体の果実樹の発芽に対する影響が調べられた。NPE_5 の 5%水溶液は休眠中のリンゴ、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 NPE_7、NPE_{10}、NPE_{14}、NPE_{20}、NPE_{30} の 0.2% (w/v) 水溶液のうちでは、NPE_{10} が最も強い損傷を与え、NPE の種類と使用濃度によって毒性の強さが異なることを示した。

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_2 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_9 は E2 の 1/44,000 に相当し、NPE_2 と NPE_9 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_{50} 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_2 は血漿中ビテロゲニン濃度の亢進、精巣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、$NPE_{1.5}$ の甲殻類ミシッドシュリンプに対する 48 時間 LC_{50} の 0.11 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

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。以下、NPE の実験動物に対する生体内運命の試験結果を表 7-1 に示す。

a. 吸収・分布

NPE のフェニル基、またはオキシエチレン (EO) 鎖を ^{14}C 標識した NPE を用いて、吸収が調べられた。

雄の Carworth-Elias ラットにフェニル基を ^{14}C で均一に標識した $N[^{14}C]PE_9$ の 10 mg/匹、又は EO 鎖を ^{14}C 均一標識した $NP[^{14}C]E_9$ の 10 mg/匹を強制経口投与し、放射能の吸収・排泄を調べた。$NP[^{14}C]E_9$ 投与後、7 日目までに投与放射能の約 52%が糞中に、40%が尿中に、1.2%が CO_2 として呼気中に排泄された。また、$N[^{14}C]PE_9$ は、投与放射能の 78%が糞中に、20%が尿中に排泄されたが、CO_2 として呼気中には検出されなかった。いずれの NPE も 7 日目までに投与放射能の 90～95%が、尿及び糞中に排泄され、体内残留はなかった (Knaak et al., 1966)。尿中排泄放射能から判断して、少なくとも投与した NPE_9 の 40%が体内吸収されることを示している。

EO 鎖を ^{14}C 標識した NPE_7、NPE_{10}、NPE_{12}、NPE_{15} を経口投与し、EO 鎖長が排泄経路に及ぼす影響を調べた実験で、EO 鎖が長くなると、尿、呼気中への排泄放射能が減り、糞中の放射

能が増加した。いずれの NPE も 7 日目までに投与放射能の 90～95%が、尿及び糞中に排泄された。この結果は、NPE の EO 鎖が長くなると、NPE の腸管吸収が減り、糞中に排泄される量が増えるのだろうと著者は考察している (Knaak et al., 1966)。

NPE_7 は殺精子作用をもつ避妊剤として用いられてきた (7.2 参照) ことから、膣壁からの吸収が調べられた。妊娠 15 日目の雌 Wistar ラットにノニルフェニル基を ^{14}C 標識した NPE_9 の水溶液を膣内に投与し、血中の放射能を測定した。適用 10 分後、血中に放射能が検出された。1 時間後に血中放射能濃度は最大となり、3 時間後まで徐々に減少し、その後一定となった。6 時間後、適用量の約 56%が体内に吸収されずに膣内に残留した (Buttar, 1982)。

妊娠 15 日目の雌 Wistar ラットにノニルフェニル基を ^{14}C 標識した NPE_9 の水溶液を膣壁に適用し、6 時間後の組織分布を調べた実験で、組織 1 g あたりの放射能濃度は、肝臓で最も高く、次いで腎臓、副腎、甲状腺、心臓、脾臓の順であった。調べた組織の内では、脳が最小であった。また、膀胱中濃度は、血漿中濃度の 12 倍であった。子宮と胎盤の放射能濃度は、組織の比重を 1 と仮定した場合、母体の血漿中濃度と同程度であった。一方、羊水と胎児中の放射能濃度は母体血漿中濃度の 1/3 に留まった (Buttar, 1982)。

日本白色種ウサギの雌に NPE_9 水溶液 2 mg/mL、5 mL を耳介静脈に注射し、血漿、尿中の NPE_9 の経時変化を調べた実験で、投与直後の血漿中濃度は 1.48 μg/mL であり、1 時間後に 0.30 μg/mL と減少した (南ら, 2000)。

また、日本白色種ウサギの雌に NPE フィルム製剤 (EO 鎖長不明) を単回膣内投与し、血液中 NPE 濃度の経時変化測定と血漿中のノニルフェノール (NP) の定量分析を行った。NPE100 mg/匹を膣内投与したところ、血漿中 NPE 濃度は投与後 2.25 時間で最大濃度 1.28 μg/mL となり、6 時間後には定量下限 (0.2 μg/mL) 以下となった。血漿中消失半減期は 1.50 時間であった。一方、血漿中 NP 濃度は 24 時間までの測定ですべて定量下限 (10 ng/mL) 以下であった (南ら, 2000)。

b. 代謝

雄ラットにフェニル基を ^{14}C で均一に標識した $N[^{14}C]PE_9$、又は EO 鎖を ^{14}C 均一標識した $NP[^{14}C]E_9$ を経口投与した後、1 日以内の尿中に排泄された代謝物の同定が行われた。主な代謝物は中性物質であり、次いで酸性物質であった。前者はノニルフェノール (NP) のグルクロン酸抱合体であり、後者はポリエチレングリコールのモノカルボン酸とジカルボン酸であった。また、$NP[^{14}C]E_9$ の約 1.2%が CO_2 に代謝された (Knaak et al., 1966)。これらの結果は、NPE の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_2 を生ずること、生成した NP がグルクロン酸抱合化されることを示している。

日本白色種ウサギの雌に NPE フィルム製剤 (EO 鎖長不明) を用いて、NPE100 mg/匹を膣内投与したところ、尿中には、投与後 24 時間までに、NP が投与量の 0.02%、NP のグルクロン酸抱合体が 0.20%検出された (南ら, 2000)。この結果は、NPE が膣粘膜を通して体内に吸収され、血液循環後、NP とそのグルクロン酸抱合体に代謝されることを示している。

c.　排泄

雄ラットにフェニル基を ^{14}C で均一に標識した $N[^{14}C]PE_9$、又は EO 鎖を ^{14}C 均一標識した $NP[^{14}C]E_9$ の 10 mg を経口投与し、放射能の排泄が調べられた。$N[^{14}C]PE_9$ の投与では、7 日目までに投与放射能の 78%が糞中に、20%が尿中に排泄された。呼気中から放射能は検出されなかった。一方、$NP[^{14}C]E_9$ 投与では、投与放射能の約 52%が糞中に、39%が尿中に、1.2%が呼気中に排泄された。両 NPE ともに、7 日目までに投与放射能の 90～95%が尿及び糞中に排泄された。。投与 1 日以内の尿中にだけ、1%の未変化体の NPE が排泄された (Knaak et al., 1966)。

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	$N[^{14}C]PE_9$ [1)] 又は $NP[^{14}C]E_9$ [2)]	経口	単回 10 mg/匹	吸収 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 NPE が胃腸管で吸収を示す 代謝 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_2 排泄 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 排泄率 (%) 糞　尿　呼気中 $N[^{14}C]PE_9$　78　20　0 $NP[^{14}C]E_9$　52　40　1.2	Knaak et al., 1966
	$NP[^{14}C]E_7$ $NP[^{14}C]E_{10}$ $NP[^{14}C]E_{12}$ $NP[^{14}C]E_{15}$	経口	単回 各 10 mg/匹	吸収 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 EO 鎖の長い NPE の胃腸管からの吸収の減少を示唆 排泄 EO 鎖長の増加に伴い、 尿、呼気中の放射能減少、糞中増加 EO 鎖の長い NPE の胃腸管からの吸収の減少を示唆	
ラット Wistar 雌、妊娠 5 匹	$[^{14}C]NPE_9$ [3)]	経膣	単回適用 妊娠 15 日目 25 mg/kg	吸収 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 6 時間後、投与量の約 56%が膣内に残留	Buttar, 1982

動物種等	NPE 組成	経路	暴露条件	結果	文献
				分布 投与 6 時間後の放射能の組織分布: 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 脳　0.26 血漿中　1.25 μg/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_9	静脈内投与	単回 10 mg/匹	血漿中濃度 投与直後　1.48 μg/mL 1 時間後　0.30 μg/mL 尿中 NPE 未変化体 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)	膣内投与	100 mg/匹	血漿中濃度 投与後 2.25 時間で最大 最大濃度　1.28 μg/mL 6 時間後　定量下限以下 血漿中消失半減期は 1.50 時間 ノニルフェノール(NP)濃度 (24 時間以内) 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) $N[^{14}C]PE_9$: フェニル基を標識、 2) $NP[^{14}C]E_9$: オキシエチレン鎖を標識、 3) $[^{14}C]NPE_9$: ノニルフェニル基を標識

7.2　疫学調査及び事例

疫学調査及び使用事例に加えて、ボランティアを対象とした試験報告がある。NPE の疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

妊娠前に NPE_9 を含む殺精子剤を使用した後に高頻度の流産、出産した子供達に数多くの先天異常が認められたとの疫学調査報告がある (Jick et al., 1981; Smith et al., 1977; Warburton et al., 1980)。その後、避妊処置をしなかった群、他の避妊法を用いた群を対照群として置いた調査で、NPE 使用群に認められた先天異常の事例数は、未処置及び他の避妊方法を用いた場合の発生数を超えていないと報告された (Huggins et al., 1982; Linn et al., 1983; Louik et al., 1987; Warburton

et al., 1987)。これらの報告結果から、NPE に起因する先天異常の可能性はないと判断する。

なお、NPE_9 は殺精子剤として現在も米国では使用されているが、わが国では避妊薬としての NPE の製造を中止している (Ortho-McNeil Pharmaceutical, 2001; 大鵬薬品工業, 2001)。

NPE_2 の皮膚刺激性及び感作性試験が 102 名の男女ボランティアに対して行われた。5% NPE_2 の 0.2 mL を頸後部に 3 回/週、3 週間閉塞塗布して、感作した。14 日間の非適用期間後、48 時間閉塞塗布して惹起し、48、96 時間後に皮膚反応を調べた。感作終了 48 時間後に 3 名の被験者に軽微から中等度の紅斑が認められた。また、惹起後に 3 名に皮膚反応が観察されたが、アレルギー性接触皮膚炎とは判定されなかった (Jordan, 1994)。

次に、10%の NPE_2 を用いた上と同様の試験が 103 名の男女に対して行われた。感作終了後に 15 名が軽度から中等度の紅斑、1 名が強度の紅斑を生じた。惹起後では、23 名が皮膚反応を示し、そのうちの 9 名がアレルギー性接触接触皮膚炎を生じた。その後、30 分間の惹起による 7 名の再検査で、2 名が軽度のアレルギー反応を示した (Jordan, 1995)。

10%NPE_4 を用いた皮膚刺激性及び感作性試験が 107 名の男女ボランティアに対して行われた。10%NPE_4 の 0.2 mL を頸後部に 3 回/週、3 週間閉塞塗布して、感作した。14 日間の非適用期間後、48 時間閉塞塗布して惹起し、48、96 時間後に皮膚反応を調べた。感作終了後に 36 名が軽度から中等度の紅斑を生じた。惹起後では、31 名が皮膚反応を示し、そのうちの 3 名がアレルギー性接触皮膚炎と判定された。その後、30 分間の惹起による 3 名の再検査で、1 名が軽度のアレルギー反応を示した (Jordan, 1995)。

NPE_4、NPE_9、又は NPE_{12} (1.75～20%) を含む化粧用配合剤をボランティア (20 名/群) の前腕内側に 24 時間閉塞塗布した皮膚刺激性試験で、軽微あるいは軽度の皮膚刺激性を示した (CIR Expert Panel, 1983)。

男女 25 名ずつのボランティアの背部に NPE_4 の原液を 48 時間閉塞塗布し、その後 24 時間毎に 14 回感作した。2 週間の非適用期間後、惹起を行った皮膚感作性試験で、感作性反応は認められなかった。また、男女各 50 名に対して NPE_9 を用いた同様の感作性試験で、感作性皮膚反応は認めらず、NPE_4、NPE_9 は皮膚感作性を有しないことが示された (CIR Expert Panel, 1983)。

NPE を含む消毒剤を使用し、アレルギー性接触皮膚炎に罹った患者 12 名に対して NPE のパッチテストを行った。10 名は NPE_9 を含む消毒剤を、2 名は $NPE_{8.3}$ と NPE_{10} を含む消毒剤を使用していた。パッチテストでは、消毒液成分、$NPE_{8.3}$、NPE_9、NPE_{10} の 2%水溶液を用いて、48 時間閉塞適用し、48、72、96 時間後に皮膚反応を評価した。結果は、12 名のうち 1 名を除いて消毒液成分に陰性反応を示したが、それぞれ含有・使用した NPE に対して、全員が強度の浮腫あるいは小水疱性反応を示した。その結果、アレルギー性接触皮膚炎は NPE に起因していると著者らは結論した (Dooms-Goossens et al., 1989)。

NPE_{15}、NPE_{50} の皮膚感作性及び光感作性が調べられている。各 50%溶液を男性 53 名の男性、115 名の女性の背部皮膚に 48 時間、3 回/週、3 週間閉塞塗布して感作し、3 週間の間隔を置いて、惹起した結果、皮膚感作性は認められなかった。また、光感作性試験では、28 名のボランティアの前腕に各 50%溶液を 48 時間閉塞塗布し、洗浄後 UV-A (320～400 nm) 又は UV-B (280～320 nm)の紫外線を照射した。この手順を 3 回/週、3 週間繰り返し、その後 3 週間の間隔を置いて、光惹起したが、光感作性は認められなかった (CIR Expert Panel, 1983)。

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るので、30 名の女性に 10%NPE_4 を含む殺精子剤の膣刺激性試験を行った結果、2 名の膣に軽度の局部的刺激反応、1 名に掻痒症状が認められた (Lichtman et al., 1973)。

EO 鎖長が 3～16 の NPE あるいはポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE) を含む 2 種類のアルカリ性洗浄剤を用いて、金属部品の洗浄作業に従事した女性労働者 2 名に白斑症が発症したという報告がある。洗浄の際には、80℃に加温した NPE_3 を含む 10%洗浄剤水溶液を使用した。継続的に洗浄作業するようになった作業者 1 名に、両手及び両前腕の外側に掻痒を伴った腫脹性紅斑を生じた。使用量が増加するにつれて、紅斑が落屑し、その後皮膚の脱色素化が生じて白斑症を発症した。NPE_{10} 又は OPE_{10} を含む別種の洗浄剤に変えた後にも、肘から腹部、腰部などと発症部位が広がった。また、後者の洗浄剤を常時用いるようになったもう一人の作業者には、作業後掻痒性紅斑が両手に現れ、手爪の両側に、加えて左前腕及び左肩に白斑症状が認められた。ヒト及び実験動物に対してオクチルフェノールなどアルキルフェノールが白斑症を生ずるという報告があり (Hara and Nakajima, 1969)、罹患者が使用した洗浄剤にノニルフェノールまたオクチルフェノールが検出されたことから、著者らは白斑症の原因物質は NPE、OPE というより未反応物として含まれていた又は分解生成物のノニルフェノールまたオクチルフェノールではないかと考察している (Ikeda et al., 1970)。

以上の結果から、NPE はヒトに対して皮膚一次刺激性を示すが、その強さの程度は EO 鎖長によって異なる。感作性に関して、NPE_2 は 5%で感作性を示さないが、10%では感作性を示している。また、NPE_4、NPE_9 には、少数例であるが、感作性が認められている。加えて、$NPE_{8.3}$、NPE_9 あるいは NPE_{10} を含む消毒剤を使用したアレルギー性接触皮膚炎患者がそれぞれの NPE に感作性反応を示している。一方、EO 鎖長が 15 及び 50 の NPE は皮膚感作性と光感作性を示さない。したがって、EO 鎖長が 10 以下の NPE が皮膚感作性を示す可能性は高いと考える。他に、$NPE_{3\text{-}16}$ を含む洗浄剤は、アルカリ性、80℃の条件下で常時使用すると、白斑症を生ずることを示している。

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_2	皮膚刺激性及び感作性試験 感作: 頸後部に 5% NPE_2 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_2 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_2	皮膚刺激性及び感作性試験 感作: 頸後部に 10%NPE_2 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_2 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_4	皮膚刺激性及び感作性試験 感作: 頸後部に 10%NPE_4 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_4 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_4 NPE_9 NPE_{12}	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_4 NPE_9	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_4、NPE_9 ともに皮膚反応陰性 判定結果: NPE_4、NPE_9 とも感作性なし	CIR Expert Panel, 1983
アレルギー性接	$NPE_{8.3}$	パッチテスト	$NPE_{8.3}$、NPE_{10} に対して:　2 名	Dooms-Goossens

対象集団性別・人数	NPE 組成	暴露状況/暴露量	結　　果	文献
触皮膚炎患者 12 名 (NPE_9 を含む消毒剤使用: 10 名、 $NPE_{8.3}$/NPE_{10} を含む消毒剤使用: 2 名)	NPE_9 NPE_{10}	$NPE_{8.3}$、NPE_9、NPE_{10}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_9 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。	et al., 1989
ボランティア 男性 53 名、 女性 115 名	NPE_{15} NPE_{50}	<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_{15}、NPE_{50} 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_{15} NPE_{50}	<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_4	<u>膣刺激性試験</u> 10%NPE_4 含有殺精子剤 膣内に投与	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
金属洗浄作業者 女性 2 名	NPE_{3-16}	<u>2 種類のアルカリ性洗浄剤</u> <u>A. 10%NPE_3 含有</u> <u>B. 10% NPE_{10} 又は OPE_{10} 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 の使用作業者: 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 使用作業者: 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

NPE の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す (Talmage, 1994)。

経口投与で、ラットにおける NPE の LD_{50} は EO 鎖長が 2～15 では 1,300～7,400 mg/kg であり (CIR Expert Panel, 1983)、20 では 15,900 mg/kg 以上であった (Schick, 1967)。マウスの LD_{50} は EO 鎖長が 9 で 4,290 mg/kg (CIR Expert Panel, 1983)、ウサギでは EO 鎖長が 9 で 620～4,400 mg/kg (CIR Expert Panel, 1983)、モルモットでは EO 鎖長が 4 で 2,000 mg/kg、9 で 840～5,000 mg/kg であった (CIR Expert Panel, 1983; Schick, 1967)。

吸入暴露では、LC_{50}のデータはない。ラットにNPE_4のエアロゾル 213 mg/m^3、NPE_7のエアロゾル 250 mg/m^3、NPE_9の濃縮蒸気 (濃度不明) を 8 時間暴露した後 14 日間観察したが、体重増加は正常であり、死亡もなかった (CIR Expert Panel, 1983)。

経皮投与によるLD_{50}は、ウサギで EO 鎖長が 4～40 では 1,800～10,000 mg/kg 超であった (CIR Expert Panel, 1983; Monsanto Chemical, 1975)。

腹腔内、静脈内又は皮下投与した EO 鎖長 9 のNPE_9のマウス雌に対するLD_{50}は、それぞれ、210、44、1,000 mg/kg であった (CIR Expert Panel, 1983)。

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の皮膚に紅斑と壊死、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_{50} (mg/kg)	4,290 (NPE_9)	1,300->15,900 (NPE_{10})　(NPE_{20})	620-4,400 (NPE_9)	840-5,000 (NPE_9)
吸入 LC_{50} (mg/m^3)	ND	ND	ND	ND
経皮 LD_{50} (mg/kg)	ND	ND	1,800->10,000 (NPE_7)　(NPE_{40})	ND
腹腔内 LD_{50} (mg/kg)	210 (NPE_9)	ND	ND	ND
静脈内 LD_{50} (mg/kg)	44 (NPE_9)	ND	ND	ND
皮下 LD_{50} (mg/kg)	1,000 (NPE_9)	ND	ND	ND

ND: データなし

7.3.2　刺激性及び腐食性

New Zealand White ウサギの刈毛された背部に EO 鎖長が 2～9 の NPE 原液を閉塞塗布した皮膚一次刺激性試験で、これらの NPE は中等度から強度の刺激性を示した。一方、10 以上の EO 鎖をもつ NPE は無刺激性または軽度の刺激性を示した (CIR Expert Panel, 1983; Talmage, 1994)。

New Zealand White ウサギの眼の結膜嚢に NPE 原液 0.1 mL を点眼し、症状を観察した眼刺激性試験で、EO 鎖長が 2～15 の NPE は中等度から強度の刺激性を示した。30 以上の EO 鎖をもつ NPE は無刺激であった (CIR Expert Panel, 1983; Talmage, 1994)。NPE 溶液を点眼後、直ちに洗眼すると、刺激性は軽減した (Gershbein and McDonald, 1977; Olson et al., 1962)。

以上の結果から、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_6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_6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_6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_6投与による有意差はなかった。その結果、NPE_6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

NPE の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-4 に示す。

種々の系統のラットにNPEを含む飼料を90日間経口投与した反復投与試験が行われた。

SDラットの雌雄 (10匹/群) にNPE_4、NPE_6、NPE_{15}の0、40、200、1,000 mg/kg/日、NPE_{20}、NPE_{30}の0、200、1,000、5,000 mg/kg/日を90日間経口 (混餌) 投与した試験で、40 mg/kg/日以上で、NPE_6投与群に肝臓の相対重量の有意な増加、200 mg/kg/日以上で、NPE_4投与群に肝臓の相対重量の有意な増加、NPE_6投与群に肝臓の絶対重量の有意な増加、NPE_{15}群に体重増加抑制が認められた。1,000 mg/kg/日のNPE_4、NPE_6群に体重増加抑制、NPE_4群に肝臓の絶対重量増加を生じた。5,000 mg/kg/日のNPE_{20}群に体重増加抑制は認められたが、NPE_{30}群には変化はなかった。NPE_4、NPE_6群の肝臓に病理組織学的変化が観察されなかったことから、肝臓の重量増加は代謝酵素活性の亢進による肝細胞の肥大に起因すると、著者らは考察している (Smyth and Calandra, 1969)。33組織の病理組織学的検査で、NPE_{20}群で心臓に異常がみられたとの報告はない (イヌでは心筋の巣状壊死が観察されている: 後述)。

Wistarラットの雌雄 (30匹/対照群、15匹/投与群) にNPE_9 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, 1994から引用した換算値。以下、Talmage換算と記す) を90日間経口 (混餌) 投与した試験で、0.64%以上で雌雄の摂餌量の減少傾向、有意な体重増加抑制、肝臓、腎臓、脳の相対重量の増加傾向、雄の精巣相対重量の増加傾向、5%では56日間投与で雌雄の体重減少と死亡率の増加 (11匹死亡/15匹) を生じた。一方、雌雄の19組織の病理組織学的検査で毒性影響を示す病理組織学的な変化はすべての投与群で認められず、また、血液検査で赤血球、白血球数、ヘモグロビン値はすべて正常であった。その結果、有意な体重増加抑制は嗜好性の低下に由来していると著者らは判断している (Smyth and Calandra, 1969)。しかし、試験データから、2.5%群の摂餌量の減少と体重増加抑制の平均値は、それぞれ、雄では対照群の78、25%、雌では92、22%であった。摂餌量の減少以上に雌雄に顕著な体重増加抑制を生じており、体重増加抑制は摂餌量の減少だけでは説明しがたく、NPE_9の毒性も影響していると考える。

CFEラットの雌雄 (10匹/群) にNPE_9 0、10、50、250、1,250 mg/kg/日を含む飼料を90日間与えた試験で、統計学的に有意な所見として、10 mg/kg/日以上で雌の摂餌量の減少、250 mg/kg/日以上で雌雄の体重増加抑制、雌の肝臓の相対重量増加がみられた。また、病理組織学的検査で、雌雄の肝細胞の脂肪変化が観察された。1,250 mg/kg/日で雄の摂餌量の減少、肝臓相対重量

の増加を生じたが、腎臓の相対重量は雌雄とも変化しなかった。雌雄の肝細胞の巣状壊死と腎尿細管の壊死が認められた (Smyth and Calandra, 1969)。

ラット (系統不明) の雌雄 (10匹/群) にNPE_9 0、0.1、0.3、1.0% (0、50、150、500 mg/kg/日相当: Talmage換算) を含む飼料を90日間与えた試験が行われた。NPE_9 0.1%以上で、雌雄の生存率、最初の30日間の平均摂餌量は変化しなかった。0.3%以上で、雌雄の肝臓相対重量の有意な増加、1.0%で雄の有意な体重増加抑制、腎臓相対重量の増加、雌の脾臓相対重量の増加を生じた。また、8組織の病理組織学的検査で、雄の腎尿細管上皮の軽微な混濁腫脹、雌雄の肝中心小葉の軽微な顆粒変性と壊死がみられた。しかし、これらの変化は対照群にも観察されることから、可逆的な適応反応であり、有意な変化ではないと、著者らは考察している (Smyth and Calandra, 1969)。

ラット (系統不明) の雌雄 (10匹/群) にNPE_{40} 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) を含む飼料を90日間与えた試験で、すべての投与群で、雌雄ともに生存率、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に変化しなかった。病理組織学的検査で、1%以上の雄の肝臓において、肝中心小葉の軽微な顆粒変性と壊死がみられた (Smyth and Calandra, 1969)。

SDラットに対するNPE_4の2年間長期投与毒性試験が行われた。雌雄 (35匹/群) にNPE_4を0、40、200、1,000 mg/kg/日で2年間経口 (混餌) 投与した。200 mg/kg/日以上で、雌の摂餌量の減少、12か月間後の体重増加抑制と24か月間時点では回復して、対照群と体重差なし、1,000 mg/kg/日群で雄の摂餌量の減少、体重増加抑制と回復を生じた。この体重増加抑制は、摂餌量制限試験で体重増加抑制がみられたことから、嗜好性低下による摂餌量の減少に起因すると結論された。血液検査、肝臓、腎臓、精巣の器官重量測定、28組織の病理組織学的検査の結果、唯一用量に依存した所見は、1,000 mg/kg/日で雌雄に認められた肝臓の相対重量の増加傾向であった。しかし、病理組織学的検査で肝臓に異常はなかった。この結果、著者らはこの反応は毒性影響ではないと考察している (Smyth and Calandra, 1969)。

また、Carworth-Eliasラットの雌雄 (36匹/群) にNPE_9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) 以上であると判断する。

純粋種のBeagleイヌの雌雄 (2匹/群) にEO鎖長が4、6、9、15、20、30のNPEを 0、40、200、1,000 mg/kg/日含む飼料を90日間与えた試験で、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、脾臓、心臓、脳、精巣重量測定、38組織の病理組織学的検査を行った。40 mg/kg/日以上で、NPE_9投与では嘔吐と流涎 (投与後1～3週間毎日発症)、NPE_{20}投与群では顕微鏡観察で心筋の巣状壊死を生じた。200 mg/kg/日以上で、NPE_4投与では嘔吐と流涎 (投与後1～3週間毎日)、肝臓の相対重量増加、NPE_6投与では嘔吐と流涎 (投与期間中時々)、NPE_{15}投与では嘔吐と流涎 (投与後1～3週間時々)、NPE_{20}投与群では嘔吐と流涎 (投与後1～3週間毎日から期間中激発)、肝臓の相対重量増加、1,000 mg/kg/日で、NPE_4投与では摂餌量の減少と体重増加抑制 (最初～4週間)、NPE_6投与では肝臓の相対重量増加、NPE_{15}投与では嘔吐と流涎

(投与期間中)、NPE_{20}投与群では激しい嘔吐と流涎、摂餌量の減少と体重増加抑制 (投与期間中)、投与終了後の肉眼観察で心筋の巣状壊死が認められた。NPE_{30}投与群では、すべての用量群で対照群との有意な変化はなかった (Smyth and Calandra, 1969)。NPEによる心筋の巣状壊死はNPE_{20}を含む飼料を与えた時に観察されたが、それ以外のNPEの投与では観察されていない。

Beagleイヌの雌雄 (1匹/群) にNPE_9の0、0.04、0.64、5% (0、10、160、1,250 mg/kg/日相当: Talmage換算) を90日間経口 (混餌) 投与した試験で、体重及び摂餌量測定、血液検査、投与終了後に剖検、8器官重量測定と19組織の病理組織学的検査を行った。統計学的に有意な所見は、0.64%以上で認められた体重増加抑制であった。その結果、無影響量 (NOEL) は0.04%であると、著者らは判断している (Smyth and Calandra, 1969)。

Beagleイヌの雌雄 (3匹/群) にNPE_4の0、40、200、1,000 mg/kg/日の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、脾臓、心臓、脳、精巣重量測定、28組織の病理組織学的検査を行った。40 mg/kg/日以上で、投与開始後1週間、すべての投与群で嘔吐を生じたが、その後、次第に頻度が減った。200 mg/kg/日以上で、肝臓の相対重量増加、血清中アルカリホスファターゼ活性の亢進が認められた。、1,000 mg/kg/日で、嘔吐が期間中持続した。また、期間中数回摂餌量と体重が減少したが、その都度、高タンパク質含有飼料を与えたところ、摂餌量が増加し、体重が増加・回復した。以上の結果、無影響量 (NOEL) は40 mg/kg/日であると、著者らは判断している (Smyth and Calandra, 1969)。

イヌ (系統不明) の雌雄 (3匹/群) にNPE_9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。

以上の結果から、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_{20}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る。経口投与によるNPEの最小のNOAEL は、Carworth-Eliasラットに対するNPE_9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_9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_4 NPE_6 NPE_{15} NPE_{20} NPE_{30}	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_6　肝臓の相対重量増加 200 mg/kg/日以上: NPE_4　肝臓の相対重量増加 NPE_6　肝臓の絶対重量増加 NPE_{15}　体重増加抑制 1,000 mg/kg/日: NPE_4　肝臓の絶対重量増加、体重増加抑制 NPE_6　体重増加抑制 5,000 mg/kg/日: NPE_{20}　体重増加抑制	Smyth & Calandra, 1969
ラット Wistar 雌雄 95-210 g 30 匹/対照群 15 匹/投与群	NPE_9	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 [1)])	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_9	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_9	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_{40}	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	

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 35 匹/群	NPE_4	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	
ラット Carworth-Elias 雌雄 60 g 36 匹/群	NPE_9	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_4 NPE_6 NPE_{15} NPE_{20} NPE_{30}	経口 (混餌)	90 日間	0、40、200、1,000 mg/kg/日	40 mg/kg/日以上: NPE_9 嘔吐と流涎 (投与後 1～3 週間) NPE_{20} 顕微鏡観察で心筋の巣状壊死 200 mg/kg/日以上: NPE_4 嘔吐と流涎 (投与後 1～3 週間)、肝臓の相対重量増加 NPE_6 嘔吐と流涎 (投与期間中) NPE_{15} 嘔吐と流涎 (投与後 1～3 週間) NPE_{20} 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_4 摂餌量の減少と体重増加抑制 (最初～4 週間) NPE_6 肝臓の相対重量増加、 NPE_{15} 嘔吐と流涎 (投与期間中) NPE_{20} 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)、肉眼観察で心筋の巣状壊死 NPE_{30} 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_9	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_4	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 週間嘔吐その後軽減 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_9	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

NPEの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-5に示す。

妊娠 Mol: WIST ラット (19～25 匹/群) に NPE_9 の 0、50、250、500 mg/kg/日を妊娠 6～15 日目まで強制経口投与、別の群には 500 mg/kg/日を妊娠 1～20 日目まで強制経口投与し、21 日目に帝王切開した生殖・発生毒性試験を行った。250 mg/kg/日以上の経口投与群で母動物の有意な体重増加抑制、同腹児数の有意な減少を生じた。胎児に過剰肋骨の有意な増加、500 mg/kg/日の妊娠 1～20 日目投与群の胎児に骨盤腔拡張の有意な増加を生じた。一方、NPE_{30} の 0、50、250、1,000 mg/kg/日を強制経口投与した同様の実験で、母動物毒性及び発生毒性は認められなかった。NPE_9 の催奇形性の NOAEL は 50 mg/kg/日であると、著者らは結論している (Meyer et al., 1988)。

NPE_9 は避妊薬剤として用いられるので、NPE_9 の子宮内投与による生殖・発生毒性が調べられた。妊娠 1 日目の雌 SD ラット (6 匹/群) の子宮角に NPE_9 の 0、0.05、0.10、0.25、0.50 mg/匹を注入し、8～12 日目に帝王切開した実験で、0.50 mg 群で妊娠率と妊娠ラットあたりの平均生存胚数が有意に低下した (Stolzenberg et al., 1976)。

雌 Wistar ラット (5 匹/群) の着床前後にあたる妊娠 3 日目又は 7 日目に NPE_9 0、50 mg/kg を膣内投与し、それぞれ、6～15 日目、8～15 日目に帝王切開した生殖・発生毒性試験で、生理食塩水を投与した対照群では、3、7 日目注入で着床数は、それぞれ、12.5、13.8 であり、吸収胚数は 0.72、0.32 であった。50 mg/kg の 3 日目の投与群では胚着床数は 1 以下、吸収胚数は 11.5 であった。7 日目では正常着床数は 9.2、吸収胚数は 4.2 であった。投与群では胚着床数の減少及び吸収胚数の増加が有意に認められた。すべての投与群の母動物全例に一過性の急性膣炎を

生じ、数匹に急性子宮内膜炎が認められた。膣内投与した NPE_9 は、子宮内膜、胎盤、胚に作用することで胚毒性を示し、妊娠 3 日目の投与の方が 7 日目より毒性が強く現れると著者は結論している (Tryphonas and Buttar, 1986)。

妊娠 Long-Evans ラット (30 匹/群) に NPE_9 の 0、4、40 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 15 日目まで膣内投与し、20 日目に帝王切開した。その結果、対照群と投与群との間に膣の所見、胎児毒性、催奇形性において有意な差は認められなかった (Abrutyn et al., 1982)。

以上の結果、経口あるいは膣内投与した NPE_9 は生殖・発生毒性を示すが、経口投与した NPE_{30} 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_9 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_9	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、500 mg/kg/日 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
	NPE_{30}	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_9	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_9	膣内投与	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

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 Long-Evans 妊娠雌 30 匹/群	NPE_9	膣内投与	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

NPE の遺伝毒性試験結果を表 7-6 に、遺伝毒性試験結果（まとめ）を表 7-7 に示す。

試験結果は、BALB/3T3 細胞、マウス線維芽細胞株 10T1/2 を用いた NPE_9 の *in vitro* 形質転換試験 (Long et al., 1982)、ヒト末梢リンパ球細胞を用いた NPE_4 の DNA 鎖切断検出試験 (Harreus et al., 2002) が陽性を示した。しかし、NPE_4、NPE_9、$NPE_{9.5}$、NPE_{12} の 4 種類の NPE は、*in vitro* でネズミチフス菌の復帰突然変異 (Meyer et al., 1988; Shibuya et al., 1985; Texaco Chemical, 1983a, 1991e)、ラット肝培養細胞の前進突然変異 (Buttar et al., 1986)、ラット肝細胞の不定期 DNA 合成 (Buttar et al., 1986; Texaco Chemical, 1984, 1992h,i)、マウス、ラットの培養細胞を用いた細胞形質転換試験 (Buttar et al., 1986; Sheu et al., 1988) で陰性、*in vivo* でマウス骨髄細胞の小核 (Texaco Chemical, 1991f, 1992j,k)、マウス優性致死試験 (Buttar et al., 1986) で陰性と、すべての試験で陰性を示した。

その後、陽性を示した試験と同様の形質転換試験が行われたが、結果は陰性を示し (Buttar et al., 1986; Sheu et al., 1988)、先の陽性結果は再現されなかった。また、DNA 鎖切断検出試験は陽性を示したと著者らは判断しているが、濃度依存性データからは有意差が認められないので、実験結果は陽性であるとはいえず、再試が必要であると考える。

以上の結果、NPE_4 の DNA 鎖切断検出試験で陽性を示した以外、NPE_4、NPE_9、$NPE_{9.5}$、NPE_{12} の 4 種類の NPE は、*in vitro* で復帰突然変異、前進突然変異、不定期 DNA 合成、細胞形質転換試験で陰性、*in vivo* で小核、優性致死試験で陰性と、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_4、NPE_9、$NPE_{9.5}$、NPE_{12} 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 1)		文献
						－S9	+S9	
in vitro	復帰突然変異	NPE_9	ネズミチフス菌 TA98、TA100	プレインキュベーション	100-10,000 μg/plate	－	－	Shibuya et al., 1985
		NPE_9	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレート添加	40-2,000 μg/plate	－	－	Meyer et al., 1988
		NPE_4 $NPE_{9.5}$	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 TA1538	プレート添加	167-10,000 μg/plate 100-10,000 μg/plate	－ －	－ －	Texaco Chemical, 1983a,1991e

	試験系	NPE 組成	試験材料	処理条件	用量	結果 1)	文献
						－S9　+S9	
	前進突然変異	NPE_9	ラット肝細胞株 T51B	細胞培養	0-25 μg/mL	－	Buttar et al., 1986
	不定期 DNA 合成	NPE_9	ラット肝細胞	初代培養	0-50 μg/mL	－	Buttar et al., 1986
		NPE_4 $NPE_{9.5}$ NPE_{12}	ラット肝細胞	初代培養	0.1-5,000 0-10 0.005-1.0 μg/mL	－ － －	Texaco Chemical, 1984, 1992h, i
	細胞形質転換	NPE_9	BALB/3T3 細胞 マウス線維芽細胞 10T1/2	細胞培養	0.1-10 0.1 μg/mL	＋ ＋	Long et al., 1982
		NPE_9	ラット肝細胞株 T51B	細胞培養	25 μg/mL	－	Buttar et al., 1986
		NPE_9	BALB/3T3 細胞	細胞培養	0.01-10 μg/mL	－	Sheu et al., 1988
	DNA 鎖切断	NPE_4	ヒト末梢リンパ球	細胞培養	0.15-150 μg/mL	＋	Harreus et al., 2002
in vivo	小核	NPE_4 $NPE_{9.5}$ NPE_{12}	ICR マウス 骨髄細胞	腹腔内投与	200 75 40 mg/kg	－ － －	Texaco Chemical, 1991f, 1992j, k
	優性致死	NPE_9	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

表 7-7　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 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常
バクテリア	ND	－	ND
カビ/酵母/植物	ND	ND	ND
昆虫	ND	ND	ND
培養細胞	－	－	ND
哺乳動物 (*in vivo*)	ND	ND	－

－: 陰性、ND : データなし

7.3.7　発がん性

NPE の実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-8 に示す。

NPE_4をSDラットとBeagleイヌの雌雄に1,000 mg/kg/日まで、NPE_9をCarworth-Eliasラットの雌雄に140 mg/kg/日まで、Beagleイヌの雌雄に88 mg/kg/日までの用量を含む飼料を2年間経口投与した発がん性試験で、用量に依存した発がんは認められなかった (Smyth and Calandra, 1969)。

NPEの発がん物質との同時投与による発がんに対する効果を調べる実験が行われた。強力な変異原物質として知られているN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) を発がん物質として用いた。Wistarラットの雄 (13匹/対照群、15匹/投与群) にMNNG100 mg/LとNPE (EO鎖長不明) 2,000 mg/Lを含む飲料水を36週間投与した。対照群にMNNG 100 mg/Lのみを与えた。MNNGのみの対照群では、8/13 (62%) の頻度で腺胃腫瘍が発現したのに対して、MNNGとNPEの同時投与群では12/15 (80%) の頻度で発生した。小腸腫瘍の発生率は、対照群では1/13であり、

投与群では7/15であった。これらの結果は、NPEがMNNGによる腺胃と小腸の腫瘍を促進することを示した。このNPEの腫瘍促進作用は、強力な膜透過能をもつNPEが、発がん物質の運搬手となって発がん物質の障壁となっている胃粘膜層と標的細胞の細胞膜の透過を亢進した結果であるだろうと、著者らは考察している (Takahashi et al., 1975)。

以上の結果、NPE_4、NPE_9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。

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)。

表 7-8　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_4 NPE_9	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 13 匹/対照群 15 匹/投与群	NPE (EO 鎖長不明)	経口 (飲料水)	36 週間	MNNG [1]: 100 mg/L ±NPE 2,000 mg/L	腫瘍発生率 MNNG　MNNG/NPE 腺胃腫瘍　8/13　12/15 小腸腫瘍　1/13　7/15	Takahashi et al., 1975
イヌ　雌雄 Beagle 3 匹/群 3 匹/群	NPE_4 NPE_9	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 7 日目までに尿及び糞中に排泄される。

ボランティア実験から、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。

また、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。しかし、出産した子供に先天異常があったという催奇形性に関する報告は、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いることから、避妊用薬

剤として通常の使用範囲では NPE の催奇形性は否定されたと考える。

以下、実験動物から得られた結果であるが、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_{50} 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_{20}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_9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_9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_9 は生殖・発生毒性を示すが、経口投与した NPE_{30} 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_9 が示した 50 mg/kg/日である。

遺伝毒性に関して、NPE_4 の DNA 鎖切断検出試験で陽性を示した以外、NPE_4、NPE_9、$NPE_{9.5}$、NPE_{12} の 4 種類の NPE は、*in vitro* で復帰突然変異、前進突然変異、不定期 DNA 合成、細胞形質転換試験で陰性、*in vivo* で小核、優性致死試験で陰性と、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_4、NPE_9、$NPE_{9.5}$、NPE_{12} 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_4、NPE_9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[1])

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., Deveylder, 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

[1] 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。

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 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 rainbouw 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 Conshohchken, 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 etoxylates (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 o f 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 incorporaton 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/todokedegaisanshutudata.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撹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撹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, 飯田憲ニ, 田嶋晴彦 (2000) 膣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) のウサギにおける膣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.

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	三浦　千明、窪田　清宏
6.　生態影響評価	浦谷　善彦
7.　ヒト健康影響評価	浦谷　善彦

有害性評価報告書外部レビュア一覧

環境中の生物への影響 (6 章)

小林　邦男　　九州大学名誉教授

ヒト健康への影響 (7 章)

真板　敬三　　財団法人残留農薬研究所

改訂記録

2004 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 2 月　Ver.1.0　経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
21 回安全評価管理小委員会審議了承

2007 年 6 月　語句の修正（正誤表参照）

正誤表

修正日時：2007 年 6 月

頁・行	該当部分	修正後
29 頁、第 4 段落下から 2 行目	本評価書では、NOAEL は 0.27% (135 mg/kg/日相当)であると判断する。	本評価書では、NOAEL は 0.27% (135 mg/kg/日相当) 以上であると判断する。
33 頁、表 7-4 1 段目	嘔と	嘔吐