

**化学物質の初期リスク評価書**

**Ver. 1.0**

**No. 1**

**ノニルフェノール**

**Nonylphenol**

**化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-242**

**CAS 登録番号: 25154-52-3, 84852-15-3, 104-40-5**

**2005 年 5 月**

**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**

## 序 文

### 目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

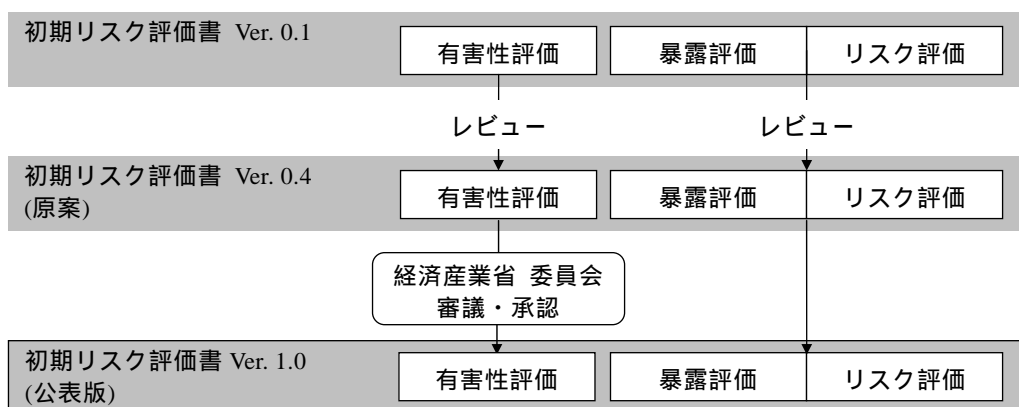
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

### 初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

### 公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

## 要 約

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。本評価書では特に断りがない限り、分岐型ノニルフェノールの異性体混合物を対象としている。

ノニルフェノールには、界面活性剤であるノニルフェノールエトキシレート、ゴムへの酸化防止剤であるトリス(ノニルフェニル)フォスファイトの合成原料やインキ用バインダー等の用途がある。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」によると、ノニルフェノールの届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気へ 538 kg、公共用水域へ 2 トン、土壌へ 4 kg 排出され、廃棄物として 157 トン、下水道に 20 kg 移動している。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 11 トンの排出量が推計され、非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。

**環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価:** ノニルフェノールの河川水中濃度は、環境庁による 2000 年度の調査結果によると、AA~C 類型の河川水中濃度の 95 パーセンタイルは  $0.40 \mu\text{g/L}$  であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、 $0.40 \mu\text{g/L}$  を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、藻類であるセネデスムスの生長阻害 (バイオマス) に対する 72 時間  $\text{EC}_{10}$  の  $0.0033 \text{ mg/L}$  を採用した。暴露マージン (MOE) 8.3 は本評価における不確実係数積 10 より小さく、現時点ではノニルフェノールが、環境中の水生生物に悪影響を及ぼしていることが示唆され、優先的に詳細な調査・解析及び評価等を行う必要がある候補物質である。したがって、発生源、環境中運命及び環境中濃度の詳細な解析をする必要がある。また、内分泌かく乱作用に関する試験結果もあるが、そのことが本評価書で採用する指標である繁殖や成長等への影響とどのような関係があるかが明確になっていないため、今後も内分泌系への影響についての評価手法を検討する必要がある。

**ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価:** 大気 ( $0.00054 \mu\text{g/m}^3$  (推定値))、飲料水 ( $0.05 \mu\text{g/L}$ )、食物 (魚類:  $0.009 \mu\text{g/g}$ ) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入、経口経路として  $0.00022$  及び  $0.024 \mu\text{g/kg/日}$  と推定した。ノニルフェノールのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。吸入経路では、調査した範囲では影響を適切に評価できる試験結果は得られなかった。経口経路では、ラットの 3 世代繁殖毒性試験において、 $F_0$  に 15 週間混餌投与した結果の腎尿管上皮の変性等を指標とした LOAEL 200 ppm ( $15 \text{ mg/kg/日}$  相当) を採用した。生殖・発生毒性試験では、ラットの 2 世代繁殖試験において混餌投与した結果、 $F_1$  に卵巣重量の減少、膈開口の早期化、着床数及び生存児数の減少がみられ、次世代の生殖能に対する NOAEL として  $10 \text{ mg/kg/日}$  を採用した。経口経路での MOE 630,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 5,000 よりも大きいため、ノニルフェノールは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断し、また、生殖・発生毒性に対する MOE 420,000 も不確実係数積 100 よりも大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

## 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 .....	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
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.....	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 環境水中での動態.....	7
5.4 生物濃縮性 .....	8
6. 暴露評価 .....	9

6.1 環境中分布予測.....	9
6.2 環境中濃度 .....	9
6.2.1 環境中濃度の測定結果 .....	9
6.2.2 環境中濃度の推定 .....	13
6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度.....	15
6.4 ヒトへの暴露シナリオ .....	15
6.4.1 環境経由の暴露.....	15
6.4.2 消費者製品経由の暴露 .....	15
6.5 推定摂取量 .....	16
7. 環境中の生物への影響.....	17
7.1 水生生物に対する影響.....	17
7.1.1 微生物に対する毒性.....	17
7.1.2 藻類に対する毒性.....	17
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性 .....	18
7.1.4 魚類に対する毒性.....	21
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性 .....	23
7.2 陸生生物に対する影響.....	24
7.2.1 微生物に対する毒性.....	24
7.2.2 植物に対する毒性.....	24
7.2.3 動物に対する毒性.....	24
7.3 その他の影響.....	25
7.3.1 内分泌系への影響.....	25
7.4 環境中の生物への影響 (まとめ).....	30
8. ヒト健康への影響.....	31
8.1 生体内運命 .....	31
8.2 疫学調査及び事例.....	32
8.3 実験動物に対する毒性.....	32
8.3.1 急性毒性.....	32
8.3.2 刺激性及び腐食性.....	33
8.3.3 感作性 .....	34
8.3.4 反復投与毒性.....	34
8.3.5 生殖・発生毒性.....	37
8.3.6 遺伝毒性.....	39
8.3.7 発がん性.....	40
8.3.8 その他の影響.....	40
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	47

9. リスク評価 .....	49
9.1 環境中の生物に対するリスク評価 .....	49
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度 .....	49
9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度 .....	49
9.1.3 暴露マージンの算出 .....	49
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果 .....	50
9.2 ヒト健康に対するリスク評価 .....	50
9.2.1 ヒトの推定摂取量 .....	50
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量 .....	50
9.2.3 暴露マージンの算出 .....	51
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果 .....	52
文 献 .....	53

## 1. 化学物質の同定情報

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

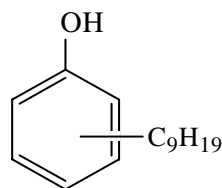
- 1.1 物質名 : ノニルフェノール  
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-503  
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-242  
1.4 CAS登録番号 : 25154-52-3 (異性体混合物)

注) ノニル基の分岐の違い及び置換位置の違いにより各種異性体が存在し、それぞれ CAS 登録番号が異なる。

84852-15-3 (分岐型 4-NP)

104-40-5 (直鎖型 4-NP)

## 1.5 構造式



- 1.6 分子式 :  $C_{15}H_{24}O$   
1.7 分子量 : 220.35

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

4-ノニルフェノール、NP

### 2.2 純度

90% 以上 (4-異性体混合物) (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.3 不純物

2-異性体 (5%)、ジノニルフェノール、フェノール (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 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, 2002)

## 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

消防法：危険物第四類第三石油類

海洋汚染防止法：有害液体物質 A 類

船舶安全法：腐食性物質

航空法：腐食性物質

港則法：腐食性物質

## 3. 物理化学的性状

外 観: 淡黄色粘稠液体 (Merck, 2001)

融 点: -10 (凝固点) (U.S.NLM: HSDB, 2001)

沸 点: 293 ~ 297 (Merck, 2001; IPCS, 2000)

引 火 点: 140 (密閉式) (IPCS, 2000)

発 火 点: 370 (IPCS, 2000)

爆 発 限 界: データなし

比 重: 0.950 (20 /4 ) (Merck, 2001)

蒸 気 密 度: 7.59 (空気 = 1)

蒸 気 圧:  $3.2 \times 10^{-3}$  Pa (25 )、1.9 kPa (200 ) (U.S.NLM: HSDB, 2001)

分 配 係 数: オクタン-1/水分配係数  
 $\log Kow = 5.76$  (*p-n*-ノニルフェノール、実測値)、  
 $5.99$  (*p-n*-ノニルフェノール、推定値) (SRC: KowWin, 2002)

解 離 定 数:  $pKa = 10.25$  ( U.S.NLM: HSDB, 2001 )

スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント  
 $m/z$  149 (基準ピーク= 1.0)、107 (0.80)、121 (0.27)、77 (0.10) (NIST, 1998)

吸 脱 着 性: 土壌吸着係数  $Koc = 60,000$  (U.S.NLM: HSDB, 2001)

溶 解 性: 水: 6.35 mg/L (25 ) (SRC: PhysProp, 2002)  
ベンゼン、ヘプタンなどの有機溶媒及び塩素系有機溶媒: 可溶 (Merck, 2001)

ハンリー定数:  $2.23 \times 10^{-4}$  Pa $\cdot$ m<sup>3</sup>/mol ( $2.20 \times 10^{-9}$  atm $\cdot$ m<sup>3</sup>/mol)  
(*p-n*-ノニルフェノール、25 )、推定値) (SRC: HenryWin, 2002)

換 算 係 数: (気相、20 ) 1 ppm = 9.17 mg/m<sup>3</sup>、1 mg/m<sup>3</sup> = 0.109 ppm



## 4. 発生源情報

### 4.1 製造・輸入量等

ノニルフェノールの1997年から2001年までの5年間の製造量及び輸入量等は表4-1の通りである（製品評価技術基盤機構/ノニルフェノールリスク評価管理研究会, 2003）。

表4-1 ノニルフェノールの製造・輸入量等（トン）

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

（製品評価技術基盤機構/ノニルフェノールリスク評価管理研究会, 2003）

### 4.2 用途情報

ノニルフェノールの用途及びその使用割合は表 4-2の通りである（製品評価技術基盤機構/ノニルフェノールリスク評価管理研究会, 2003）。ノニルフェノールは、界面活性剤であるノニルフェノールエトキシレート（ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル）やゴムへの酸化防止剤であるトリス（ノニルフェニル）フォスファイト（TNPP）の合成原料として、また、フェノール樹脂用積層板の合成原料やインキ用バインダー、エポキシ樹脂等への安定剤として用いられる。

なおノニルフェノールに関連し、プラスチック製食器や食品の包装材料であるラップフィルムに使用された TNPP が食品中に溶出する可能性が指摘されたことを受け、現在、TNPP を国産のプラスチック樹脂に用いることは、産業界によって自主的に中止されている（製品評価技術基盤機構/ノニルフェノールリスク評価管理研究会, 2003）。

表 4-2 ノニルフェノールの用途別使用量の割合

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

（製品評価技術基盤機構/ノニルフェノールリスク評価管理研究会, 2003）

### 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、ノニルフェノールは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 538 kg、公共用水域へ 2 トン、土壌へ

4 kg 排出し、廃棄物として 157 トン、下水道に 20 kg 移動している。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 11 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭及び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、ノニルフェノール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 4-3 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、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表4-3 ノニルフェノー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		排出量（推計） <sup>1)</sup>			排出計 <sup>3)</sup>	割合（%）
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌		
繊維工業	0	2.4	0	0	31	1	3	<0.5	6	40
衣服・その他の繊維製品製造業	-	-	-	-	-	1	2	<0.5	3	21
プラスチック製品製造業	<0.5	0	0	0	2	<0.5	1	<0.5	1	7
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	<0.5	1	<0.5	1	7
洗濯業	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	<0.5	1	7
化学工業	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	111	-	-	-	<0.5	4
ゴム製品製造業	<0.5	0	0	0	0	<0.5	<0.5	0	<0.5	4
輸送用機械器具製造業	<0.5	0	0	0	3	<0.5	<0.5	0	<0.5	4
その他 <sup>2)</sup>	<0.5	0	0	0	10	<0.5	<0.5	0	1	7
合計 <sup>3)</sup>	1	2	<0.5	<0.5	157	2	9	<0.5	14	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、推計した。

2) 「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。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

-: 届出なし又は推計されていない。

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。

なお、2001 年のノニルフェノールの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会, 2002）からノニルフェノールの製造段階における排出量は、水域へ 3 kg、大気及び土壌への排出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ノニルフェノールの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、

使用段階での排出と考えられる。

#### b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、ノニルフェノールの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省，環境省，2003b）。

#### 4.3.2 その他の排出源

ノニルフェノールは、ノニルフェノールエトキシレート等の界面活性剤が環境中で分解することで生成することが知られている（磯部ら，1998）。なお、2001 年度 PRTR データによるとノニルフェノールエトキシレート（ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル）は 1 年間に全国合計で大気に 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（経済産業省，環境省，2003a）。

また、ノニルフェノールから合成された TNPP を酸化防止剤として用いた樹脂製品から、ノニルフェノールが溶出することが知られている（河村ら，2000）。

しかし、ノニルフェノールエトキシレートからのノニルフェノールの分解生成及びノニルフェノールを含んだ樹脂製品からの溶出に関わる環境への排出についての詳細な情報は調査した範囲では得られていない。

#### 4.4 排出経路の推定

ノニルフェノールは、主に界面活性剤の合成原料として使用されているという用途情報及び界面活性剤であるノニルフェノールエトキシレートから分解生成するという情報、そして 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、界面活性剤であるノニルフェノールエトキシレートを扱う事業所等からの排出と考えられる。また、樹脂製品からの排出は、定量的データが得られていないため、考慮しない。

ノニルフェノールの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 3 トン、水域へ 11 トン、土壌へ 19 kg 排出されると推定し、その他に界面活性剤であるノニルフェノールエトキシレートを扱う事業所等からも水域へ排出があると推定した。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。

### 5. 環境中運命

#### 5.1 大気中での安定性

ノニルフェノールの蒸気圧は  $3.2 \times 10^{-3}$  Pa (25 ) であり、土壌吸着係数  $K_{oc}$  は 60,000 である。ノニルフェノールが大気中に排出されると、大部分は大気中に浮遊する微粒子への吸着や雨水への溶解などにより沈降される (US. NLM: HSDB, 2002)。残ったノニルフェノールは OH ラジカルなどと反応すると推定される。

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ノニルフェノールと OH ラジカルとの反応速度定数が  $5.17 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}\cdot\text{秒}$  (25、推定値) である (SRC: AopWin, 2001)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は 4 ~ 8 時間と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

ノニルフェノールとオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

ノニルフェノールと硝酸ラジカルとの反応性については、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

ノニルフェノールには加水分解を受けやすい化学結合はないので、一般的な水環境中では加水分解されない。

#### 5.2.2 生分解性

ノニルフェノール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 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定では分解率は 0% であり、難分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 9% で、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 3% であった (通商産業省, 1976)。

また、ノニルフェノールは標準活性汚泥を用いた OECD テストガイドライン 301C による生分解性試験及び下水処理場の活性汚泥を用いた修正 Strum 法 (OECD テストガイドライン 301B) による生分解性試験では分解されなかった。下水処理場汚泥を用いた OECD テストガイドライン 301B 及び 301F による生分解性試験では分解が認められるが、いずれも易分解性の基準である 10 days window (分解が始まって 10 日以内に 60% 以上分解する) を満たしていない (表 5-1)。

一方、ノニルフェノールで馴化した汚泥を用いた場合には、ノニルフェノールは 40 日間で 78% が分解される (Huls, 1996c)。

なお、ノニルフェノールの嫌氣的生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。

以上のことから、ノニルフェノールは容易には分解されないが、馴化された場合などの特定の好氣的条件では生分解されると考えられる。

表 5-1 ノニルフェノールの生分解性試験結果

試験法	試験物質濃度	植種源	試験期間	結果	文献
OECD 301C	100 mg/L	標準活性汚泥 30 mg/L	14 日間	0%	経済産業省公表
OECD 301B (修正 Strum 法)	22.8 mg/L	下水処理場活性汚泥 18 × 10 <sup>5</sup> CFU/mL	32 日間	0%	Huls, 1996b
OECD 301B (修正 Strum 法)	12.2 mg/L	下水処理場汚泥	10 日間 28 日間	10% 53%	Williams and Varineau, 1996
OECD 301F	31 mg/L	下水処理場汚泥 10 <sup>5</sup> CFU/mL	10 日間 28 日間	19% 62%	Staples et al., 1999
OECD 301B (修正 Strum 法)	22.8 mg/L	下水処理場活性汚泥馴化 18 × 10 <sup>5</sup> CFU/mL	40 日間	78%	Huls, 1996c

CFU : colony forming units

### 5.2.3 下水処理による除去

ノニルフェノールは、国土交通省において 1998 年度から 3 年間にわたって全国 47 処理場において測定がなされており、下水処理場を介した除去率は 76～99%となっている（国土交通省, 2001a）。好氣的条件下で比較的長時間の処理など条件が適切に維持される場合には、ベンゼン環の部分およびアルキル基の直鎖部分まで微生物によって分解されることも報告されている（Hesseloe et al., 2001; Tanghe et al., 1998）。ノニルフェノールのアルキル基には極めて多くの異性体が存在し、直鎖のノニル基は微生物によって分解されるが、分岐、特に四級構造の炭素鎖は生物的には分解されにくい。

また、ノニルフェノールエトキシレートは好氣的な環境下で生分解されてポリオキシエチレン鎖の酸化による短鎖化を受け（Jonkers et al., 2001）、活性汚泥を用いた下水処理による分解と汚泥への吸着により 52～99%の割合で除去される（国土交通省, 2001a）。活性汚泥に吸着されたノニルフェノールエトキシレート又はその酸化分解生成物は、下水処理場での汚泥の消化など嫌気条件下で処理すると還元されてノニルフェノールを生じる（Ahel et al., 1994a, b; Isobe et al., 2001; 国土交通省, 2001a）。

我が国においては嫌気消化の有無にかかわらず、下水汚泥は焼却（発生量の 76%）または脱水後建設資材や緑農地等での利用など 58%が有効利用され、38%が埋め立てられている（日本下水道協会, 2002）。下水処理場の汚泥に吸着されたノニルフェノール関連化合物が還元されてノニルフェノールを生じることが予測されるが、土壌に吸着されたノニルフェノールは脱着し難く、環境に流出する可能性は低いと考えられる。

### 5.3 環境水中での動態

ノニルフェノール関連化合物はノニルフェノールそのものとしてより、誘導体として使用される際に環境中に放出される。誘導体としては、その用途からノニルフェノールエトキシレートが最も多いと推定される。また、合成樹脂からの油性成分等によって溶出される少量の亜リン酸エステルも存在するものと推測される。この亜リン酸エステルは水中で加水分解を受けてノニルフェノールとなる。これらの物質が嫌氣的な環境に到達した場合、汚泥の嫌気消化での例と

同様にノニルフェノールを生成すると考えられる。嫌氣的条件の環境は、自然界でも河川の底質や高度な有機物汚染などにより、酸素の供給を上回る消費（蓄積した有機物を微生物が分解するのに伴って酸素を消費する）等によって起る。実際に河川水中においてもノニルフェノールエトキシレートは下水処理場と同様にポリオキシエチレン鎖の酸化を伴う短鎖化を受けることが観察されている（宇都宮, 2001）。

ノニルフェノールは加水分解などの物理化学的作用による変化は受け難く、比較的安定に存在し、変化はおもに微生物の作用（生分解）によって生じるものと考えられる。

#### 5.4 生物濃縮性

ノニルフェノールは化学物質審査規制法のコイを用いた 8 週間の濃縮度試験で、水中濃度が 0.1 mg/L 及び 0.01 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 250 ~ 330 及び 90 ~ 220 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, 1976）。

## 6. 暴露評価

### 6.1 環境中分布予測

ノニルフェノールが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km × 100 km を想定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001a)。

ノニルフェノールは、大気に放出された場合は、主として土壌に分布、水域に放出された場合は主として底質に、また、土壌に放出された場合は、主として土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 ノニルフェノールのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	2.4	1.5	80.2	15.9
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	0	8.3	0.2	91.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	0	0	99.9	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001a)

## 6.2 環境中濃度

### 6.2.1 環境中濃度の測定結果

#### a. 大気中の濃度

ノニルフェノールの大気中濃度として、環境省による 2001 年度の内分泌かく乱化学物質における環境実態調査結果があり、測定結果は全国 22 地点 22 検体中 1 検体が欠測、残り 21 検体いずれにおいても不検出 (検出限界:  $0.0021 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) であった (環境省, 2002)。

#### b. 公共用水域中の濃度

環境庁による 1976 年度、1977 年度及び 1997 年度の一般環境における水質と底質の調査結果を表 6-2、表 6-3 に整理する (環境庁, 1977, 1978, 1998)。どちらの媒体も 1970 年代に比べ、検出限界が下がったことにより、1997 年度には検出されるようになっている。

表 6-2 ノニルフェノールの水質及び底質中の濃度 (1)

調査年度	水質				底質			
	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/L}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/L}$ )	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/g-dry}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/g-dry}$ )
1976	0/1	0/8	nd	5	0/1	0/8	nd	0.25
1977	0/1	0/3	nd	0.4	1/1	3/3	0.05-0.07	

(環境庁, 1977,1978)

nd: 不検出

表 6-3 ノニルフェノールの水質及び底質中の濃度 (2)

年度	調査地点	水質				底質			
		検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/L}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/L}$ )	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/g-dry}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/g-dry}$ )
1997	河川	1/9	2/27	nd- 0.26	0.2-1.9	2/9	7/27	nd-1.3	0.01-0.49
	湖沼	0/5	0/15	nd	1.0-1.1	0/5	0/15	nd	0.11-0.20
	海域	0/42	0/126	nd	0.05-2.0	15/42	38/126	nd-1.2	0.0031-0.4

(環境庁, 1998)

nd: 不検出

またノニルフェノールは、環境庁及び建設省（現 国土交通省）において1998年から2000年度に国内各地の水域の濃度調査が行われている。環境庁の結果を表 6-4に(環境庁, 1998,1999,2000, 環境省, 2001a)、建設省の結果を表 6-5に整理する（建設省, 1999,2000, 国土交通省, 2001b）。

公共用水域中のノニルフェノール濃度は、海域よりも河川において高い値が検出されており、D、E 類型の河川で比較的高い値が観測された。また、ノニルフェノールの検出頻度も AA～C 類型の河川では1998年から1999年の間に減少しており、濃度の幾何平均値も経年的に低下している。2000年度での AA～C 類型の河川水中濃度の95パーセンタイルを求めると、環境庁  $0.40\mu\text{g/L}$ 、建設省  $0.10\mu\text{g/L}$  であった。



表 6-4 ノニルフェノールの公共用水域中濃度 (1)

調査年度	水域		検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/L)	算術平均 (μg/L)	幾何平均 (μg/L)	95パーセンタイル (μg/L)	検出限界 (μg/L)	文献
1998	河川	AA-C	121/150	142/234	nd-2.7	0.19	0.088	0.62	0.05-0.1	環境庁, 1999
		D, E, 無指定	49/59	62/75	nd-21	1.5	0.44	5.8		
	河川及び湖沼		175/215	213/320	nd-21	0.51	0.13	2.1		
	地下水		7/12	7/20	nd-0.34	0.084	0.049	0.33	0.05	
	海域		22/48	25/65	nd-0.83	0.12	0.068	0.48	0.05-0.1	
1999	河川	AA-C	25/101	25/101	nd-3.9	0.13	0.073	0.30	0.1	環境庁, 2000
		D, E, 無指定	15/23	15/23	nd-4.6	0.54	0.22	1.7		
	河川及び湖沼		40/130	40/130	nd-4.6	0.20	0.087	0.56		
	地下水		3/23	3/23	nd-0.3	0.065	0.057	0.10		
	海域		2/17	2/17	nd-0.2	0.062	0.057	0.12		
2000	河川	AA-C	21/100	21/100	nd-2.6	0.12	0.068	0.40	0.1	環境省, 2001a
		D, E, 無指定	17/24	17/24	nd-7.1	0.79	0.27	2.6		
	河川及び湖沼		38/130	38/130	nd-7.1	0.24	0.087	0.86		
	地下水		0/24	0/24	nd					
	海域		1/17	1/17	nd-0.1	0.053	0.052	0.060		

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

表 6-5 ノニルフェノールの公共用水域中濃度 (2)

調査年度	水域		検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/L)	算術平均 (μg/L)	幾何平均 (μg/L)	95パーセンタイル (μg/L)	検出限界 (μg/L)	文献
1998	河川	AA-C	154/254	233/503	nd-3.0	0.099	0.054	0.30	0.03-0.1	建設省, 1999
		D, E, 無指定	7/7	12/14	nd-2.7	0.52	0.24	1.6		
	全体		161/261	245/517	nd-3.0	0.11	0.056	0.33		
1999	河川	AA-C	39/254	44/389	nd-1.5	0.069	0.057	0.20	0.1	国土交通省, 2001b
		D, E, 無指定	6/7	10/12	nd-3.3	0.60	0.25	2.6		
	全体		45/261	54/401	nd-3.3	0.084	0.060	0.20		
2000	河川	AA-C	14/113	14/113	nd-0.2	0.059	0.043	0.10	0.1	
		D, E, 無指定	3/4	3/4	nd-1.0	0.31	0.084	0.87		
	全体		17/117	17/117	nd-1.0	0.067	0.044	0.10		

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

底質についても環境庁並びに建設省において 1998 年から 2000 年度に測定されている (環境庁, 1999, 2000; 環境省, 2001a; 建設省, 1999, 2000; 国土交通省, 2001b)。その結果を表 6-6、表 6-7 に整理する。底質中濃度は海域よりも河川及び湖沼において高い濃度を示しており、1999 年度に河川において最大 12 μg/g-dry の濃度が検出された。

表 6-6 ノニルフェノールの底質中の濃度 (1)

調査年度	水域	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/g-dry}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/g-dry}$ )
1998	河川及び湖沼	32/133	32/133	nd-4.9	0.050
	海域	4/19	4/19	nd-0.39	
1999	河川及び湖沼	29/36	29/36	nd-12	0.015
	海域	8/12	8/12	nd-0.44	
2000	河川及び湖沼	25/37	25/37	nd-5.6	0.015
	海域	8/11	8/11	nd-0.12	

(環境庁, 1999,2000; 環境省, 2001a)

nd: 不検出

表 6-7 ノニルフェノールの底質中の濃度 (2)

調査年度	水域	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/g-dry}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/g-dry}$ )
1998	河川	18/20	18/20	nd-0.88	0.003
1999	河川	18/20	25/31	nd-2.7	0.003
2000	河川	14/10	14/10	nd-1.1	0.003

(建設省, 1999,2000; 国土交通省, 2001b)

nd: 不検出

### c. 水道水中の濃度

ノニルフェノールの水道水中の濃度については、水道技術研究センターにおいて 1999 年度から 2001 年度の 3 年間調査されている (水道技術研究センター, 2002)。その結果を表 6-8 に整理する。浄水ではいずれの検体においても不検出であった (検出限界:  $0.1 \mu\text{g/L}$ )。

表 6-8 ノニルフェノールの原水及び浄水中の濃度 (1)

調査年度	種類	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	測定範囲 ( $\mu\text{g/L}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/L}$ )
1999	原水	0/45	0/90	nd	0.1
	浄水	0/45	0/45	nd	0.1
2000	原水	2/6	2/6	nd-0.2	0.1
	浄水	0/12	0/12	nd	0.1
2001	原水	1/4	1/4	nd-0.14	0.1
	浄水	0/5	0/5	nd	0.1

(水道技術研究センター, 2002)

nd: 不検出

また、東京都では 1999 年度から 2001 年度において、水道水等における内分泌かく乱化学物質の実態調査の一環として、最大 12 か所の浄水場の原水及び浄水をそれぞれ年 2 回調査している (東京都, 2000,2001,2002)。その結果を表 6-9 に整理する。浄水ではいずれの検体においても不検出であった (検出限界:  $0.1 \mu\text{g/L}$ )。

表 6-9 ノニルフェノールの原水及び浄水中の濃度 (2)

調査年度	種類	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/L}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/L}$ )
1999	原水	3/12	3/24	nd-0.2	0.1
	浄水	0/12	0/24	nd	0.1
2000	原水	1/12	1/24	nd-0.1	0.1
	浄水	0/12	0/24	nd	0.1
2001	原水	0/7	0/14	nd	0.1
	浄水	0/7	0/14	nd	0.1

(東京都, 2000,2001,2002)

nd: 不検出

#### d. 食物中の濃度

ノニルフェノールの食物中の濃度については、日本食品分析センターにおいて 1997 年度に陰膳方式で全国 9 自治体各 5 世帯 (計 45 検体) の食物について調査が行われた (日本食品分析センター, 1998)。その結果、すべての検体で不検出であった (検出限界:  $0.1 \mu\text{g/g}$ )。

また、ノニルフェノールの魚類中濃度については、環境庁において 1998 年度に調査が行われた (環境庁, 1999)。淡水魚では 124 検体のうち 41 検体から検出され、最大  $0.78 \mu\text{g/g-wet}$  であった。海水魚では 17 検体のうち 1 検体から  $0.015 \mu\text{g/g-wet}$  検出された (表 6-10)。

表 6-10 ノニルフェノールの魚類中濃度

採取場所	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/g-wet}$ )	算術平均 ( $\mu\text{g/g-wet}$ )	幾何平均 ( $\mu\text{g/g-wet}$ )	95 <sup>th</sup> -センチル ( $\mu\text{g/g-wet}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/g-wet}$ )
河川及び湖沼	41/124	41/124	nd-0.78	0.032	0.013	0.096	0.015
海域	1/17	1/17	nd-0.015	0.0079	0.0078	0.0090	0.015

(環境庁, 1999)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセントイルを算出

### 6.2.2 環境中濃度の推定

#### a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、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」という。) をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者 (裾切り) からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

ノニルフェノールの全国における環境媒体別排出量を表 6-11に整理した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 6-11 ノニルフェノールの全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

排出区分	大気	水域	土壌
届出	1	2	< 0.5
対象業種届出外 <sup>1)</sup>	2	9	< 0.5
合計	3	11	< 0.5

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。0.5 トン未満の排出量はすべて「< 0.5」と表記した。

## b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0（産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003）を用いて、5 kmメッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域（北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄）のうち、大気への排出密度（2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積）が最も高い地域の濃度とする。

ノニルフェノールの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-12に示した。ノニルフェノールは、東海地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、東海地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、0.00054  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 6-12 ノニルフェノールの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 ( $\text{km}^2$ )	大気への排出密度 (トン/ $\text{km}^2$ /年)	排出密度 順位
北海道	0.0114	83,500	0.000000137	11
東北	0.302	64,000	0.00000472	8
北陸	0.175	17,900	0.00000978	5
関東	0.38	32,100	0.0000118	3
中部	0.259	21,000	0.0000083	6
<b>東海</b>	<b>0.389</b>	<b>28,400</b>	<b>0.0000214</b>	<b>1</b>
近畿	0.328	27,200	0.0000121	2
中国	0.37	31,800	0.0000116	4
四国	0.0857	18,800	0.00000456	9
九州	0.131	39,900	0.00000328	10
沖縄	0.0109	2,270	0.0000048	7
全国	2.44	378,000 <sup>1)</sup>	0.00000646	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。  
太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

### c. 河川水中濃度の推定

ノニルフェノールの 2001 年度 PRTR データから推定した全国における水域への排出量 11.7 トン/年のうち、河川への排出量は 11.7 トン/年と推定され、海域への排出は殆ど無い。なお、河川への排出量は届出外排出量を含み、届出外排出量は公共用水域への排出をすべて河川への排出と仮定している。

ノニルフェノールは、その用途である界面活性剤であるノニルフェノールエトキシレート等の分解によって環境中で生成される (5.参照)。しかし、本評価書で用いる対象数理モデルではその生成成分を考慮できないため、本評価書では 2001 年度 PRTR データを用いた河川水中濃度の推定を行わない。

### 6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

ノニルフェノールの最新の公共用水域中の濃度としては、環境庁による 2000 年度の調査結果と建設省による 2000 年度の調査結果 (表 6-4, 表 6-5 参照) があり、それぞれの AA~C 類型における河川水中濃度の 95 パーセンタイルは 0.40、0.10  $\mu\text{g/L}$  であった。

また、数理モデルによる河川水中濃度の推定は行わなかった。

そこで、本評価書では EEC として、最新年度の公共用水域中濃度の測定結果を比較し、幾何平均、算術平均、最大濃度ともに大きい、環境庁の 2000 年度の測定結果が適切であると判断し、AA~C 類型における河川水中濃度の 95 パーセンタイル 0.40  $\mu\text{g/L}$  を採用する。

### 6.4 ヒトへの暴露シナリオ

#### 6.4.1 環境経由の暴露

ノニルフェノールの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として飲料水及び食物からの経口暴露が考えられ、またわずかに呼吸からの吸入暴露が考えられる。

#### 6.4.2 消費者製品経由の暴露

ノニルフェノールに関するプラスチック容器類からの溶出についての報告があるが、2000 年に我が国においては原則としてプラスチック樹脂にはトリス (ノニルフェニル) フォスファイト (TNPP) の添加がノニルフェノールの製造企業によって自主的に中止された (製品評価技術基盤機構/ノニルフェノールリスク評価管理研究会, 2003) ことから、本評価書では考慮しない。

また、ノニルフェノールの主な用途である界面活性剤ノニルフェノールエトキシレートは、すでに家庭用の製品には用いない方針が工業会によって示されているため (日本界面活性剤工業会, 2001)、本評価書では家庭用洗剤等からのノニルフェノールの直接暴露はないと考える。

食品用包装材料に TNPP が使用されていた当時の溶出量についての検討例を参考までに以下に示す。

ノニルフェノールに関連し、1999年及び2000年における研究報告においてプラスチック製食器や食品の包装材料であるラップフィルムに使用されたノニルフェノールから合成されたTNPPが食品中に溶出する可能性があり、特に油性の条件での溶出量が多いことが指摘された(河村ら, 2000; 高田ら, 2000; 根本ら, 2000)。また、ポリエチレン、AS樹脂、ポリ塩化ビニリデンからは検出されていないが、ポリ塩化ビニル製のラップや手袋、ポリスチレン製のディスプレイカップなどから温湯(60℃)や熱湯(95℃)によって15~47 ng/cm<sup>2</sup>のノニルフェノールの溶出がみられた(河村ら, 2000)。このような状況下においてTNPPが添加されたラップに包装された魚類から最大で800 ng/gのノニルフェノールが検出されたことが報告されている(根本ら, 2000)。

## 6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を20 m<sup>3</sup>/人/日、飲料水摂取量を2 L/人/日、魚類摂食量を120 g/人/日、食物摂食量を2,000 g/人/日とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

ノニルフェノールの大気中の測定濃度としては、環境省における2001年度の調査結果があり、22検体中1検体が欠測、残り21検体いずれにおいても不検出であった(検出限界: 0.0021 µg/m<sup>3</sup>)。また、ノニルフェノールのAIST-ADMERモデルを用いた東海地域の推定大気中濃度の最大値は、0.00054 µg/m<sup>3</sup>であった。ここでは、2001年度PRTRデータを用いた推定大気中濃度の最大値0.00054 µg/m<sup>3</sup>でさえ、環境省における2001年度の調査結果の検出限界0.0021 µg/m<sup>3</sup>を下回ることから、モデル推定値である0.00054 µg/m<sup>3</sup>を用いる。

飲料水については、ノニルフェノールの浄水中濃度としては、水道技術研究センター及び東京都による2001年度の調査結果があり、いずれにおいても不検出であった(検出限界: 0.1 µg/L)。また、環境庁における2000年度の地下水の調査でもいずれも不検出であった(検出限界: 0.1 µg/L)。そこで浄水中濃度として、浄水中濃度についての両調査結果の検出限界の1/2である0.05 µg/Lを用いる。

ノニルフェノールの食物からの摂取については、食物と海域に生息する魚類からの摂取量を比較して考える。日本食品分析センターによる1997年度の食物中濃度の調査では、45検体いずれも不検出であった(検出限界: 0.1 µg/g)。また、ノニルフェノールの魚体内濃度については、環境庁による1998年の調査があり、海水魚では17検体中1検体が検出され、それら魚体内濃度の95パーセンタイルは0.009 µg/gであった。食物中濃度での検出限界の1/2である0.05 µg/gを1日2,000 g摂取すると考えると100 µg/人/日となる。一方、魚体内濃度の95パーセンタイルは0.009 µg/gであり1日120 g摂取するとすると1.1 µg/人/日となる。本評価書ではノニルフェノールの食物からの摂取として、食物中濃度の検出限界の1/2を用いた場合、摂取量が過大評価となると考え、魚体内濃度の95パーセンタイルである0.009 µg/gを用いる。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量 :  $0.00054 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 0.011 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水からの摂取量 :  $0.05 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.1 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

魚類からの摂取量：0.009 (μg/g) × 120 (g/人/日) = 1.1 (μg/人/日)

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量：0.011 (μg/人/日) / 50 (kg/人) = 0.00022 (μg/kg/日)

経口摂取量：(0.1 + 1.1) (μg/人/日) / 50 (kg/人) = 0.024 (μg/kg/日)

合計摂取量：0.00022 (μg/kg/日) + 0.024 (μg/kg/日) = 0.024 (μg/kg/日)

## 7. 環境中の生物への影響

### 7.1 水生生物に対する影響

#### 7.1.1 微生物に対する毒性

ノニルフェノールの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1に示す。

最小毒性値は、細菌ではバチルスに対する 2 時間 EC<sub>50</sub> が 10 mg/L (Lewis and Jurd, 1972)、原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) の増殖阻害を指標とした 24 時間 EC<sub>50</sub> の 0.46 mg/L (Yoshioka et al., 1985) であった。

表 7-1 ノニルフェノールの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 ( )	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュドモナス)	ND	30 分間 EC <sub>10</sub>	酸素消費	> 10 (4-NP)	Knie et al., 1983
<i>Bacillus megaterium</i> (バチルス)	ND	2 時間 EC <sub>50</sub>	孢子発芽	10	Lewis & Jurd, 1972
原生動物 <i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	ND	24 時間 EC <sub>50</sub>	増殖阻害	0.46	Yoshioka et al., 1985
その他 活性汚泥	20±2	3 時間 EC <sub>50</sub>	呼吸阻害	950	Huls, 1999

ND: データなし

#### 7.1.2 藻類に対する毒性

ノニルフェノールの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

淡水緑藻としてのセレナストラム、セネデスムス及びクロレラ、水生植物としてコウキクサ、海産珪藻であるスケルトネマなどを用いた毒性試験結果が報告されている。

急性的な毒性指標としての 72 時間または 96 時間の EC<sub>50</sub> (生長阻害) は、0.027 ~ 1.3 mg/L の範囲であり (Huls, 1996a; Kopf, 1997; Ward and Boeri, 1990a, b)、最小の EC<sub>50</sub> は海産珪藻であるスケルトネマでの 0.027 mg/L である (Ward and Boeri, 1990b)。

長期毒性とみなされる生長阻害を指標とした 96 時間 NOEC は、セレナストラムでの 0.092 mg/L である (Ward and Boeri, 1990a)。また、ドイツ標準試験法 (DIN 38412) に準じたセネデスムスの生長阻害試験において NOEC とほぼ同等な 72 時間 EC<sub>10</sub> として 0.0033 mg/L (バイオマス) と 0.0251 mg/L (生長速度) も報告されている (Kopf, 1997)。

表 7-2 ノニルフェノールの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ( )	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セリナストラム)	ND 助剤 <sup>2)</sup>	23.2- 23.7	96 時間 EC <sub>50</sub> 96 時間 NOEC	生長阻害	0.41 0.092 (95% 4-NP)	Ward & Boeri, 1990a
	止水 助剤 不使用	25.2- 26.0	96 時間 NOEC 96 時間 LOEC	生長阻害	0.694 1.480 (m,4-NP)	Brooke, 1993a
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスマス)	ND 助剤 <sup>2)</sup>	ND	72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	1.3	Huls, 1996a
	DIN 38412-9 止水 <sup>3)</sup> 助剤 <sup>4)</sup>	ND	72 時間 EC <sub>50</sub>  72 時間 EC <sub>10</sub>	生長阻害 バイオマス 生長速度 バイオマス 生長速度	0.0563 0.323 <b>0.0033</b> 0.0251 (4-NP)	Kopf, 1997
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、 コウキクサ)	流水 助剤 不使用	22.8- 24.2	96 時間 NOEC 96 時間 LOEC	生長阻害	0.901 2.08 (m,4-NP)	Brooke, 1993a
<b>海水</b>						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	ND 助剤 <sup>2)</sup>	21-22	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	0.027 (m, 95% 4-NP)	Ward & Boeri, 1990b

ND: データなし、(m): 測定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 使用未確認、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、4) 有機溶剤  
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

### 7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ノニルフェノールの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3に示す。

無脊椎動物としては、甲殻類、昆虫類、貧毛類、貝類などを用いた毒性試験の報告がある。

無脊椎動物に対する急性毒性としては、96 時間の LC<sub>50</sub> (EC<sub>50</sub>) が、0.0127 ~ 3.0 mg/L の範囲で報告されているが、ほとんどのデータは 1 mg/L 以下を示している。淡水種と海産種ではほぼ同等な有害性を示している。最小の急性毒性値 (96 時間 EC<sub>50</sub>) は、ヨコエビに対する 0.0127 mg/L である (Sims et al., 1997)。またミシッドシュリンプの成長を指標とした 96 時間 NOEC が、0.018 mg/L と報告されている (Ward and Boeri, 1990c)。

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



表 7-3 ノニルフェノールの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ( )	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 ダフニウ)	生後 24 時間 以内	止水 助剤 <sup>1)</sup>	20±1	180±20	8.25 ±0.25	24 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 LC <sub>50</sub>	0.30 0.19 (m, 91.8% NP, 86.1% 4-NP)	Comber et al., 1993
		半止水 助剤 不使用	21.0- 23.0	175.6-195.1	7.66- 8.04	48 時間 EC <sub>50</sub>	0.0848 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
		止水 助剤 <sup>2)</sup>	20±1	294	7.5	24 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.218 0.14 (n)	Huls, 1992c
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 セリオダフィニア属の 一種)	生後 24 時間 以内	止水 助剤 <sup>2)</sup>	24-25	144-172	8.3- 8.6	96 時間 LC <sub>50</sub> 96時間EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.276 0.069 (m, >95% 4-NP)	England, 1995
<i>Gammarus pulex</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の一 種)	ND	止水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub> 96 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.0246 0.0127 (m)	Sims et al., 1997
<i>Hyalella azteca</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の一 種)	体長 約 2mm	流水 助剤 不使用	23.7- 25.6	46.0-60.0	7.69- 8.01	96 時間 EC <sub>50</sub> 活動度低下	0.0207 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
	幼生、 2-3 mm	流水 助剤 <sup>2)</sup>	21	152-158	7.9- 8.7	96 時間 LC <sub>50</sub> 96 時間 EC <sub>50</sub>	0.17 0.15 (m)	England & Bussard, 1994
<i>Ophiogomphus</i> sp. (昆虫類、ヤブ コバエ科の一 種)	幼生、 285±126 mg	流水 助剤 不使用	21.5- 25.0	50.7-54.6	7.82- 8.52	96時間EC <sub>50</sub> 平衡喪失	0.596 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
<i>Ischnura elegans</i> (昆虫類、 イトトンボ科の一 種)	ND	止水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96時間LC <sub>50</sub> 96 時間 EC <sub>50</sub> 活動度低下	0.108 0.057 (m)	Sims et al., 1997
<i>Lumbriculus variegates</i> (貧毛類、 ヨコエビ科の一 種)	成体、 0.005 g	流水 助剤 不使用	22.2- 25.9	50.7-54.6	6.63- 6.90	96 時間 LC <sub>50</sub> 96 時間 EC <sub>50</sub> 活動度低下	0.342 0.268 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
<i>Anodonta cataractae</i> (貝類、 二枚貝の一 種)	成体、 15 g	半止水 助剤 <sup>2)</sup>	10	ND	ND	6 日間 LC <sub>50</sub>	1.7 (m)	McLeese et al., 1980
<i>Physella virgata</i> (貝類、カマキ ガイ科の一 種)	成体、 476±218 mg	流水 助剤 不使用	22.8- 24.5	50-60	7.73- 8.02	96 時間 LC <sub>50</sub> 96 時間 EC <sub>50</sub> 活動度低下	0.774 0.378 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
<b>急性毒性 海水</b>								
<i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、 ハイショリンゴ、 ヒシヤコ科)	成体、 約 2 g	半止水 助剤 <sup>2)</sup>	10	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.3 (m)	McLeese et al., 1981

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ( )	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシュリフ°)	生後 24 時間 以内	流水 助剤 <sup>2)</sup>	23.8- 25.3	塩分濃度 20‰	7.3- 8.2	96 時間 LC <sub>50</sub> 96 時間 NOEC	0.043 0.018 (m, 分岐 4-NP)	Ward & Boeri, 1990c
<i>Leptocheirus plumulosus</i> (甲殻類、 端脚目の一種)	ND	流水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.062 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、 ク'ラシュリフ°、 テガ'ヒ'科)	ND	流水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.059 (4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Homarus americanus</i> (甲殻類、 アメリカンロ'スター)	450 g	半止水 助剤 <sup>3)</sup>	10	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.17 (m, 4-NP)	McLeese et al., 1980
	ND	止水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.071 (n, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Dyspanopeus sayi</i> (甲殻類、加類 の一種)	ND	流水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.2 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Mytilus edulis</i> (貝類、 ム'サ'イ'イ)	成体、 40-50 mm	半止水 助剤 <sup>4)</sup>	17±1	塩分濃度 32±2‰	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	3.0 (n)	Granmo, 1989
<i>Mulinia lateralis</i> (貝類、二枚貝 の一種)	ND	止水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.038 (n, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材ジ'ン'コ)	生後 24 時間 以内	半止水 助剤 <sup>2)</sup>	20±1	ND	ND	21 日間 NOEC 繁殖	0.1 (n)	Huls, 1992a
		半止水 助剤 <sup>2)</sup>	20±1	ND	ND	21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	0.1 0.14 (n)	Huls, 1992b
		半止水 助剤 <sup>5)</sup>	20±1	180±20	8.25 ±0.25	7 日間 LC <sub>50</sub>	0.12	Comber et al., 1993
						14 日間 LC <sub>50</sub>	0.12	
						21 日間 LC <sub>50</sub>	0.10	
						21 日間 NOEC 繁殖	0.024	
				21 日間 NOEC 成長	0.039 (m, 91.8% NP, 86.1% 4-NP)			
半止水 助剤 不使用	19.7- 21.8	156.0-188.0	8.14- 8.65	21 日間 NOEC 繁殖	0.116 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a		
半止水 助剤 <sup>3)</sup>	22±1	ND	8.0	21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	0.050 0.1	Baldwin et al., 1997		
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネセ'シ'ン'コ属の 一種)	生後 24 時間 以内	止水 助剤 <sup>2)</sup>	24-25	144-172	8.3- 8.6	7 日間 LC <sub>50</sub>	0.258	England, 1995
						7 日間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.992	
						7 日間 NOEC 7 日間 LOEC 致死	0.202 0.377	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ( )	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
						7日間 NOEC 7日間 LOEC 繁殖	0.0887 0.202 (m, >95% 4-NP)	
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、1スリカ科の一種)	幼生	流水 助剤 <sup>2)</sup>	20±1	138-158	7.7- 8.3	14日間 LC <sub>50</sub>	0.119	England & Bussard, 1993
		ND 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	14日間 NOEC 成長、致死	20 mg/kg	
	幼生、 (24時間 以内)	半止水 助剤 不使用	23±1	ND	7.73 ±0.13	20日間 NOEC 20日間 LOEC 致死	0.042 0.091 (m)	Kahl et al., 1997
<i>Mya arenaria</i> (貝類、材ガイ、 二枚貝)	成体、 20 g	半止水 助剤 <sup>3)</sup>	10	ND	ND	15日間 LC <sub>50</sub>	> 0.7 (m)	McLeese et al., 1980
<b>長期毒性 海水</b>								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドユリソフ)	生後 24時間 以内	ASTM <sup>6)</sup> 止水 助剤 <sup>2)</sup>	23.3- 26.4	塩分濃度: 20-21‰	7.5- 8.2	28日間 NOEC 28日間 LOEC 成長	0.0039 0.0067 (m, 分岐 4-NP)	Ward & Boeri, 1991b
<i>Mytilus edulis</i> (貝類、 ムササガイ)	成体、 40-50 mm	半止水 助剤 <sup>4)</sup>	17±1	塩分濃度: 32±2‰	ND	15日間 LC <sub>50</sub> 32日間 LC <sub>50</sub>	0.5 0.14 (n)	Granmo, 1989

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) アセトン (56 µL/L)、2) 使用未確認、3) エタノール、4) アセトン、5) アセトン (90 µL/L)、6) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン  
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

#### 7.1.4 魚類に対する毒性

ノニルフェノールの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、ブルーギル、ニジマス及び大西洋サケ等を用いた毒性試験が行われている。

急性毒性としては、96時間 LC<sub>50</sub> 値は 0.128 ~ 0.221 mg/L の範囲で報告されており、その中で最小の LC<sub>50</sub> 値は、ファットヘッドミノーに対する 0.128 mg/L である (Brooke, 1993a)。また、最も低い 96時間 EC<sub>50</sub> 値は、ファットヘッドミノーの平衡感覚喪失を指標とした 0.096 mg/L、NOEC は同じファットヘッドミノーの致死を指標とした 0.0831 mg/L である (Brooke, 1993b)。さらに、長期毒性試験としては、致死や成長を指標とした試験報告がある。その中で最小の NOEC は、ニジマスの受精卵から 91日間暴露した試験での成長を指標とした 0.006 mg/L である (Brooke, 1993b)。また、ファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験での生存を指標とした 33日間の NOEC が 0.0074 mg/L という報告もある (Ward and Boeri, 1991a)。

一方、海水魚に関しては、シープスヘッドミノー、カレイ及びトウゴロウイワシ等を用いた急性毒性試験が行われている。96時間 LC<sub>50</sub> 値は 0.017 ~ 0.31 mg/L の範囲で報告されており、最小の LC<sub>50</sub> 値はカレイの 0.017 mg/L である (Lussier et al., 1996)。96時間の致死を指標とした NOEC としては、シープスヘッドミノーでの 0.24 mg/L が報告されている。長期毒性では、メ

ダカ科広塩性のマミチヨグの受精卵からふ化後 10 週間までの初期生活段階毒性試験が報告されており、成長を指標とした NOEC は 0.146 mg/L 以上であったが、0.146 mg/L 区では生残数の低下が著しかった。なお、この試験では助剤として界面活性剤が用いられている。(Kakuno et al., 2001)。

表 7-4 ノニルフェノールの魚類に対する毒性試験結果

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

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ( )	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	ND	流水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.142 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Pleuronectes americanus</i> (カレイ科の一種)	ND	止水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.017 (n, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Menidia berylina</i> (トウゴロウイシ科 の一種)	ND	流水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.069 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<b>長期毒性 - 淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド <sup>1)</sup> ミノ)	受精卵、 24 時間以内	流水 助剤 <sup>2)</sup>	25 ±1.5	160-180	7.1- 8.2	33 日間 NOEC 33 日間 LOEC 致死	0.0074 0.014 (m,分岐 4-NP)	Ward & Boeri 1991a
	ふ化 4 週齢	流水 助剤 不使用	23.2- 26.3	45.8-52.2	6.91- 7.92	28 日間 NOEC 28 日間 LOEC 致死	0.0775 0.193 (m)	Brooke, 1993b
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	ふ化 4 週齢	流水 助剤 不使用	23.3- 26.0	46.8-51.2	6.80- 7.78	28 日間 NOEC 28 日間 LOEC 致死	0.0595 0.126 (m)	Brooke, 1993b
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精卵	ASTM <sup>3)</sup> 流水 助剤 不使用	<b>8.9- 14.4</b>	<b>39.0-66.3</b>	<b>6.34- 7.84</b>	<b>91 日間 NOEC 91 日間 LOEC 成長</b>	<b>0.006 0.0103 (m, 4-NP)</b>	<b>Brooke, 1993a</b>
<b>長期毒性 - 海水</b>								
<i>Fundulus heteroclitus</i> (マシヨウ <sup>1)</sup> 、メダカ 科)	受精卵	流水 助剤 <sup>4)</sup>	20	ND	ND	10 週間 NOEC 成長	0.146 (m, 4-NP)	Kakuno et al., 2001

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

### 7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

ノニルフェノールの両生類に対する毒性試験結果を表 7-5に示す。

アフリカツメガエルの幼生による 14 日間の発生を指標とした実験では、LOEC 及び NOEC はそれぞれ 0.050 mg/L、0.025 mg/L であると報告されている (Fort and Stover, 1997)。ウシガエルの幼生に対するノニルフェノールを含有する底質の 30 日間の毒性試験では、LC<sub>50</sub> 値は 260 mg/kg、成長を指標とした NOEC は 155 mg/kg と報告されている (Ward and Boeri, 1992)。

表 7-5 ノニルフェノールの両生類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ( )	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツカガイル)	幼生 (ステージ 60)	半止水	24	ND	7.8- 8.0	14 日間 NOEC 14 日間 LOEC 発生	0.025 0.050	Fort & Stover, 1997
<i>Rana catesbiana</i> (ウシガイル)	幼生	流水 (底質)	ND	ND	ND	30 日間 LC <sub>50</sub> 30 日間 NOEC 生存、成長	260 mg/kg 155 mg/kg	Ward & Boeri, 1992

ND: データなし

## 7.2 陸生生物に対する影響

### 7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内ではノニルフェノールの微生物（土壌中の細菌や菌類等）に対する試験報告は得られていない。

### 7.2.2 植物に対する毒性

ノニルフェノールの植物に対する毒性試験結果を表 7-6 に示す。単子葉植物（ホウキモロコシ）や双子葉植物（レタス、ヒマワリ、ダイズ）の生長を指標に毒性が検討されており、毒性値は 100 ~ 1000 mg/kg の範囲で報告されている (Hulzebos et al., 1993; Windeatt and Tapp, 1987)。

表 7-6 ノニルフェノールの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験 条件	エンドポイント	濃度 (mg/kg)	文献
<i>Lactuca sativa</i> (双子葉植物、レタス)	農業用 粘土	7 日間 EC <sub>50</sub> 14 日間 EC <sub>50</sub> 生長阻害	599 625	Hulzebos et al., 1993
<i>Sorghum bicolor</i> (単子葉植物、杓苳)	砂/粘土 土壌	21 日間 EC <sub>50</sub> 21 日間 NOEC 生長阻害	1,000 100	Windeatt & Tapp, 1987
<i>Helianthus rodeo</i> (双子葉植物、ヒマワリ)	砂/粘土 土壌	21 日間 EC <sub>50</sub> 21 日間 NOEC 生長阻害	1,000 100	Windeatt & Tapp, 1987
<i>Glycine max</i> (双子葉植物、大豆)	砂/粘土 土壌	21 日間 EC <sub>50</sub> 21 日間 NOEC 生長阻害	1,000 100	Windeatt & Tapp, 1987

### 7.2.3 動物に対する毒性

ノニルフェノールの動物に対する毒性試験結果を表 7-7 に示す。ノニルフェノールの動物に対する毒性がトビムシやミミズで繁殖や成長を指標に検討されている。EC<sub>50</sub> は 13.7 ~ 151 mg/kg の範囲で報告されている (Holm; Krogh et al., 1996)。

表 7-7 ノニルフェノールの動物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/kg)	文献
<i>Folsomia fimetaria</i> (昆虫類、フォルムトビムシ、ツチビムシ科)	砂土壌	21 日間 EC <sub>50</sub> 繁殖	39 59	Holm 発行年不明
	LUFA 土壌	21 日間 EC <sub>50</sub> 繁殖 致死	66 151	Holm 発行年不明
<i>Apporectodea caliginosa</i> (貧毛類、ツミミズ科の一種)	LUFA 土壌	21 日間 EC <sub>50</sub> 成長 繁殖	23.9 13.7	Krogh et al., 1996

### 7.3 その他の影響

#### 7.3.1 内分泌系への影響

ノニルフェノールの環境中の生物に対する内分泌かく乱作用に関する *in vitro* 試験結果を表 7-8 に、*in vivo* 試験結果を表 7-9 に示す。

*in vitro* 試験においては、エストロゲン受容体 (ER) との反応によるビテロゲニン (卵黄タンパク質の前駆体) 生成の有無や ER との結合性が検討されている。ニジマスの雄初代培養肝細胞を用いてビテロゲニンの生成を調べた試験では、10  $\mu$ M 以上でビテロゲニン誘導がみられ、活性は 17  $\beta$ -エストラジオール (E2) の 1/500 ~ 1/111,000 である (Flouriot et al., 1995; Islinger et al., 1999; Jobling and Sumpter, 1993; White et al., 1994)。またアトランティッククローカーの ER を用いた結合試験では、17  $\beta$ -エストラジオールの約 1/3,000 の活性がみられている (Loomis and Thomas, 1999)。

*in vivo* 試験においても、エストロゲンに反応して生成されるビテロゲニンを指標としたスクリーニング試験が多くの魚類を用いて行われており、ビテロゲニン産生が大西洋サケ、カレイ、メダカ、ソードテール、マミチョグ、シープスヘッドミノー、ニジマス等で観察されている (Christensen et al., 1999; Harries et al., 1995; Hemmer et al., 2001; Jobling et al., 1996; Kakuno et al., 2001; Kwak et al., 2001; Pedersen et al., 1999; Tabata et al., 2001; Thorpe et al., 2000; Yadetie et al., 1999)。これらの試験結果から、雄でのビテロゲニン誘導の閾値は 4 ~ 10  $\mu$ g/L 程度であると考えられる。

これらのスクリーニング試験に加え、魚類を用いた内分泌かく乱作用を検討した報告がある。ファットヘッドミノーに 0、0.05、0.16、0.4、1.6、3.4  $\mu$ g/L のノニルフェノールを 42 日間暴露したところ、1.6  $\mu$ g/L 以上の群で精子形成中の様々なステージで精細胞の壊死や雄の精細管に貪食細胞が観察された (Miles-Richardson et al., 1999)。

雄のメダカに 0、0.03、0.1、0.3  $\mu$ M のノニルフェノールを 2 週間暴露した後に雌とペアリングさせて繁殖の影響を調べた。その結果、いずれの濃度区においても産卵数やふ化数の有意な変化は認められなかったが、0.3  $\mu$ M (68.5  $\mu$ g/L) ではふ化仔魚数が減少傾向であった (Shioda and Wakabayashi, 2000)。

メダカの受精卵からふ化後、1 世代目では 103 日、次世代では 60 日までノニルフェノールに暴露したフルライフサイクル試験 (0、4.2、8.2、17.7、51.5、183  $\mu$ g/L)において、17.7  $\mu$ g/L では、雌の 70 ~ 103 日齢まで総産卵数に影響はなかったが、それらのふ化率に減少傾向がみられ

た。次世代では性分化異常及び1世代目でみられなかった精巣卵が8.2 µg/Lでもみられており、次世代のメダカの繁殖能力は、1世代目でみられるより低濃度で影響を受ける可能性のあることが推察された (Yokota et al., 2001)。また、海産魚のマミチヨグ (メダカ科) の受精卵を0、9.1、24.2、146 µg/L のノニルフェノールに10週間暴露してふ化率、ふ化仔魚の生残率、成長、生殖巣の組織等を調べた。その結果、いずれの濃度区においてもふ化率、性比、成長等には影響はみられなかったが、146 µg/L 区では死亡率は高く (生残率: 開始時の26%)、精巣卵や卵母細胞の数が少ない萎縮した卵巣がみられた (Kakuno et al., 2001)。

以上の結果から、ノニルフェノールは内分泌系に影響を及ぼし、精子形成を阻害したり、次世代の性分化異常や雄での精巣卵を引き起こし、さらに多くの魚種で卵黄タンパクの前駆体であるピテロゲニン合成を誘導させており、ノニルフェノールはエストロゲン様作用を持つことを示している。その中で、セネデスムスの生長阻害試験で得られた最小毒性値 (72 時間 EC<sub>10</sub>: 0.0033 mg/L) より低い濃度で魚類のセルトリ細胞の形態異常や精子形成阻害など内分泌系に影響を及ぼす試験結果もある (Miles-Richardson et al., 1999) が、そのことが個体群さらには群集にどのように影響するのか現時点では明確になっていない。

表 7-8 ノニルフェノールの環境中の生物に対する内分泌かく乱作用に関する *in vitro* 試験結果

生物種	試験方法・暴露期間	結果	文献
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ジマス)	雄初代培養肝細胞 4-NP (分岐型) 1、10、50、100 µM 2日または4日間暴露	10 µM 以上ピテロゲニンの生成 (ED <sub>50</sub> = 16.15 µM) 活性は 17 -エストラジオール (E2) の 1/111,000	Jobling & Sumpter, 1993
	雄初代培養肝細胞 4-NP (分岐型) 0.1、1、10 µM	1 µM 以上でピテロゲニン誘導	White et al., 1994
	雄初代培養肝細胞 4-NP (異性体種類不明) 0.1 µM、24 時間暴露	培養肝細胞にピテロゲニン mRNA と ERmRNA の発現がみられている 活性は E2 の 1/500 - 1/5,000	Flouriot et al., 1995
	血漿中の性ステロイド結合蛋白と E2 の結合置換量の検討 4-NP (97%、分岐型) 1 - 3,000 µM	結合が認められた 活性は E2 の 1/10,000 以下	Milligan et al., 1998
	初代培養肝細胞 4-NP (分岐型) 1、10、100 µM、96 時間暴露	1 µM 以上で培養肝細胞にピテロゲニン mRNA の発現がみられている 活性は E2 の 1/2,000 - 1/3,000	Islinger et al., 1999
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	ER リガンド結合ドメインに対する結合能を [ <sup>3</sup> H] E2 との競合結合により調べた結合試験 4-NP	相対結合強度は E2 の約 1/10 ER では E2 の約 1/110	環境省, 2001b <sup>1)</sup>
<i>Salmo salar</i> (大西洋サケ)	肝顆粒体の反応 4-NP (85%) 1、5、25、125 mg/kg 腹腔内投与	1 mg/kg: 顆粒体中の 6 -水酸化酵素活性の増加 1 mg/kg 以上: CYP1A 蛋白質の減少 125 mg/kg: CYP2K, CYP3A 様蛋白質の減少 低濃度ではステロイド代謝酵素の増加 高濃度では低下することを示唆 Zrp- (卵膜タンパク) がピテロゲニンよりも高感度で検出	Arukwe et al., 1997



生物種	試験方法・暴露期間	結果	文献
	初代肝培養細胞 4-NP (85% 分岐型) 1、5、10 $\mu$ M 48、96 時間暴露	48 時間：5 $\mu$ M 以上で卵膜蛋白発現 96 時間：10 $\mu$ M でピテロゲニンの誘導	Celius et al., 1999
<i>Mixropogonias undulatus</i> (アトランティックワカ、ニハ科)	精巣及び肝由来 ER との結合親和性 4-NP (97%、分岐型) 1 - 100 $\mu$ M	精巣由来 ER：EC <sub>50</sub> = 1.3 × 10 <sup>-6</sup> (E2 の 1/3,000) 肝由来 ER：EC <sub>50</sub> = 1.5 × 10 <sup>-5</sup> (E2 の 1/2,000)	Loomis & Thomas, 1999

1) 論文未発表データ

表 7-9 ノニルフェノールの環境中の生物に対する内分泌かく乱作用に関する *in vivo* 試験結果  
< 魚類 >

生物種	暴露方法・暴露期間	結果	文献
<i>Salmo salar</i> (大西洋サケ)	4-NP (85%) 腹腔内投与 (EXP ; 25 mg/kg) 2、4、7 日後に測定、(EXP ; 5、25、125 mg/kg) 1、4 日後に測定、仔魚	濃度依存的に肝臓中 ER の mRNA 合成が誘導、続いて、Zrp (卵膜タンパク) 及びピテロゲニン mRNA 合成が誘導	Yadette et al., 1999
<i>Platichthys flesus</i> (ヌマガレイ類、カレイ科)	分岐型 4-NP 雄腹腔内投与 (10、50、100、150、200 $\mu$ g/g/week)、2 週間飼育	濃度依存的にピテロゲニン誘導 肝指数 (HSI) <sup>1)</sup> の増加及び肝臓中の全 RNA 量の増加、肝毒性の指標である血漿 GTP 濃度の増加	Christensen et al., 1999
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミニ)	4-NP、42 日間流水暴露 EX1 (0.05、0.16、0.4、1.6、3.4 $\mu$ g/L 実測平均) EX2 (0.09、0.1、0.33、0.93、2.4 $\mu$ g/L 実測平均) 電子顕微鏡検査	4-NP ; 1.6 $\mu$ g/L 以上でセルトリ細胞の大きさ及び量の変化、生殖細胞シンチウムの出現、精子形成中の様々なステージで精細胞が壊死、暴露した雄の精細管に貪食細胞が存在、雌の卵発達には影響なし	Miles-Richardson et al., 1999
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	4-NP (標準品) (10、50、100 $\mu$ g/L 設定)、ふ化後から 3 か月間	50 $\mu$ g/L 以上で、雄に精巣卵が観察され、精巣卵がみられた個体は 50 $\mu$ g/L で 50%、100 $\mu$ g/L で 86%	Gray & Metcalfe, 1997
	NP (0.5、0.8、1.9 $\mu$ g/L 設定)、ふ化後 1 か月	性比及び繁殖には影響なし	Nimrod & Benson, 1998
	NP (90% 4-NP、10% 2-NP) に 2 週間半止水で雄暴露後 (0.03、0.1、0.3 $\mu$ mol/L 設定濃度)、清水中で雌と 1 週間飼育して繁殖能を調べた。	全処理区において産卵数及びふ化共に有意差はなかったが、0.3 $\mu$ mol/L ではふ化仔魚数が減少傾向	Shioda & Wakabayashi, 2000
	4-NP (7.40、12.8、22.5、56.2、118 $\mu$ g/L 実測平均)、成熟魚、3 週間流水暴露、24 ± 1	雄メダカ 22.5 $\mu$ g/L 以上で肝臓ピテロゲニン誘導 NOEC : 12.8 $\mu$ g/L	Nozaka et al., 2004
	4-NP (3.30、6.08、11.6、23.5、44.7 $\mu$ g/L 実測平均)、受精卵、60 日間流水暴露、24 ± 1	11.6 $\mu$ g/L 以上の雄で精巣卵の出現、肝臓ピテロゲニン誘導 23.5 $\mu$ g/L 以上で成長阻害、性比に異常 NOEC : 6.08 $\mu$ g/L	Seki et al., 2003

生物種	暴露方法・暴露期間	結果	文献
	4-NP (4.2、8.2、17.7、51.5、183 $\mu\text{g/L}$ 実測平均)、受精卵流水暴露、 $F_0$ -ふ化後 103 日間、 $F_1$ -ふ化後 60 日間	$F_0$ -ふ化後 60 日まで 17.7 及び 51.5 $\mu\text{g/L}$ で精巣卵の出現、総産卵数は影響ないが、ふ化率やや低下 51.5 $\mu\text{g/L}$ で性比に異常 51.5 $\mu\text{g/L}$ 以上死亡率有意に増加、成長影響なし $F_1$ -4.2 - 17.7 $\mu\text{g/L}$ でふ化、ふ化後の死亡及び成長には影響なし、8.2 及び 17.7 $\mu\text{g/L}$ で精巣卵を観察	Yokota et al., 2001
	4-NP、成熟雄-0.1ppb、胚-50、100 ppb、半止水 200 - 230 日間	メス特有タンパクの誘導、50 ppb で生存率低下、100 ppb で生殖巣及び尻鰭の異常	Tabata et al., 2001
<i>Xiphophorus maculatus</i> (フナテ、カダヤシ科)	NP、アセトン原液	濃度依存的に生殖腺指数 (GSI) <sup>2</sup> が減少 精巣中におけるシストの減少及び肥大したセルトリ細胞の増加	Kinnberg et al., 2000
<i>Xiphophorus helleri</i> (ソドテ、カダヤシ科)	NP、成魚雄及び 60 日齢、3 日間及び 60 日間	ピテロゲニン mRNA の発現、急性で繁殖影響及び 100 ppb で細精管に変性及び壊死細胞が観察 変性した精巣は精子形成を抑制。長期で成長阻害	Kwak et al., 2001
<i>Zoarcetes viviparus</i> (ケソケ科の一種)	NP (10 及び 100 $\mu\text{g/g}$ 週、腹腔内投与、25 日間飼育、雄 70.7 $\pm$ 2.1 g	腹腔内投与後 25 日に濃度依存的に血漿中ピテロゲニン濃度が上昇 ピテロゲニン濃度上昇と共に GSI の低下 精巣組織の異常(セルトリ細胞中に捕食された精細胞が多くみられる等)	Christiansen et al., 1998
<i>Fundulus heteroclitus</i> (マシヨク、メダカ科)	NP (標準品) (10、25、50、100 $\mu\text{M}$ 設定)、半止水 96 時間、胚エタノール原液	等モルのタモキシフェン (エストロゲンレセプターアンタゴニスト) 添加で胚の致死毒性を阻害	Kelly & Di Giulio, 2000
	4-NP (9.1、24.2、146 $\mu\text{g/L}$ 実測平均)、受精卵、ふ化後 10 週間流水暴露、20	ふ化率、成長、GSI は影響なし、生残率は 146 $\mu\text{g/L}$ で 10 週後 26%、性比は統計的には差はなかったが、146 $\mu\text{g/L}$ で精巣卵等異常な生殖巣を持つ個体がみられた 腹水中のピテロゲニンは濃度依存的に誘導された	Kakuno et al., 2001
<i>Cyprindon variegates</i> (シブスハットミノ)	4-NP (0.64、5.4、11.8、23.3、42.7 $\mu\text{g/L}$ )、42 日間、成魚雄	5 日間の暴露で 5.4 $\mu\text{g/L}$ 以上の暴露により血漿中ピテロゲニン濃度上昇	Hemmer et al., 2001
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカマス)	NP (79、237 mg/kg)、腹腔内投与と投与 7 日後に血清中ピテロゲニン濃度測定、仔魚 (65 - 95 g)	237 mg/kg で血清中ピテロゲニン濃度上昇 (対照、79、237 mg/kg ; 0.3、3.6、9.5 mg/ml)	Nimrod & Benson, 1996
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニマス)	NP (0.24-54.3 $\mu\text{g/L}$ )、3 週間	20.3 $\mu\text{g/L}$ 以上で有意にピテロゲニン誘導	Harries et al., 1995
	4-NP (分岐型) 0.24、1.06、1.85、5.02、20.3、54.3 $\mu\text{g/L}$ 実測平均)、3 週間	20.3 $\mu\text{g/L}$ 以上でピテロゲニン誘導、54.3 $\mu\text{g/L}$ で GSI 低下 ピテロゲニン誘導の閾値は 10 $\mu\text{g/L}$	Jobling et al., 1996
	Technical NP (4-NP、分岐型の含有率 90%、76 $\mu\text{g/L}$ 実測平均)、未成熟魚、9 日間暴露	血漿中のピテロゲニン増加	Pedersen et al., 1999
	Technical NP または 4-n-NP (50 mg/kg) を 0 及び 6 日目に腹腔内投与、12 日目まで飼育	Technical NP 投与群は 12 日後に有意に血漿中ピテロゲニン誘導、4-n-NP 投与群は変化なし	

生物種	暴露方法・暴露期間	結果	文献
	4NP(分岐型) (0.25、0.66、1.9、6.7、16.3、52.7 µg/L 実測平均)、平均 15.8 g の幼魚、2 週間流水暴露	16.3 µg/L 以上で有意に血漿ピテロゲニン誘導、52.7 µg/L で HSI 有意に増加	Thorpe et al., 2000
<i>Lepomis macrochirus</i> (フールキル)	分岐型 4-NP 流水暴露、雌、200 匹/群 (EXP 1; 1、10、50 µg/L)、22 日、86 日観察	1 µg/L 以上で体重減少	Ashfield et al., 1998
	(EXP 2; 1、10、30 µg/L)、35 日、431 日観察	30 µg/L で体重減少	
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	NP (1 - 15 µg/L)、70 日間	貧血症状、肝臓、腎臓及び脾臓異常なし	Schwaiger et al., 2000
	NP、4 µg/L、28 日間	血漿中ピテロゲニン有意に増加	Huang & Wang, 2001

1) 体重に対する肝臓重量の割合を示す指数、2) 体重に対する生殖巣重量の割合を示す指数

< 無脊椎動物 >

生物種	暴露方法・暴露期間	結果	文献
<i>Daphnia magna</i> (オミジノコ)	4-NP (25、50、100 µg/L) 48 時間 [ <sup>14</sup> C]テストステロン 16 時間 10 日齢	100 µg/L で [ <sup>14</sup> C]テストステロンの蓄積量が増加し、テストステロンのグルコース及び硫酸抱合による代謝排出の抑制がみられた	Baldwin et al., 1997
	4-NP (25、50、100 µg/L) 3 週間、 [ <sup>14</sup> C]テストステロン 16 時間	親ミジンコに影響なし 50 µg/L 以上で仔虫数の減少	
<i>Daphnia galeata mendotae</i> (カトミジノコ)	4-NP (10、50、100 µg/L) 30 日間	50、100 µg/L で雌の産仔数の増加。 100 µg/L で卵かく包 (ephippia) の数増加、 10 µg/L で奇形 (曲がった尾骨、触角の末端の欠陥) 仔数の増加	Shurin & Dodson, 1997
<i>Chironomus tentans</i> (ユスリカ科の一種)	4-NP (8、18、36、84、138 µg/L 実測値)、半止水 20 日間 全生涯試験	設定濃度区において成長、性比、産卵等の影響なし 最高濃度区で 20 日齢までの生存率の低下及び卵の変形が観察された	Kahl et al., 1997
<i>Chironomus riparius</i> (ユスリカ科の一種)	4-NP (10、50、100 µg/L)	生存に影響なし 下唇異状の増加	Meregalli et al., 2001
<i>Capitella</i> sp. (イトコカイ科の一種)	直鎖型 4-NP 底質中 (14、52、174 µg/g 底質乾燥重量、実測平均) 78 日間	174 µg/g で 1 産卵当たりの卵数減少、親ゴカイの単位体積 (mm <sup>3</sup> ) 当たりの卵数減少、初産日の遅れ	Hansen et al., 1999
淡水産動物 プランクトン	4-NP メソコスム (Mesocosm) 試験 (5、23、76、243 µg/L 反復投与後の実測平均) 20 日間	5 µg/L で影響なし、動物プランクトンの 4-NP 最大許容濃度は約 10 µg/L と評価	O'Halloran et al., 1999
淡水産動物 プランクトン (貧毛類、軟体動物、ユスリカ)	4-NP (5、23、76、243 µg/L) 20 日間	76 µg/L 以上で貧毛類とユスリカの生存率の低下 243 µg/L で軟体動物の生存率の低下 NOEC = 23 µg/L LOECs = 76 µg/L	Schmude et al., 1999
<i>Corophium volutator</i> (端脚目、トウタムシ科の一種)	4-NP 幼生から暴露 (10、50、100、200 µg/L 設定)、半止水 120 日間	4-NP 暴露による雌産仔数の増加や性比への影響はなし、暴露した雄の触角 (Second antenna) の長さが有意に上昇 4-NP が甲殻類で雄性ホルモンの生殖腺に作用している可能性を示唆	Brown et al., 1999
<i>Lymnaea stagnalis</i> (モリアガイ科の一種)	4-NP (1、10、100 µg/L)、 半止水 7 - 12 週間	産卵及びふ化率にわずかに影響 肺や足の上皮組織に変化	Czech et al., 2001
<i>Tisbe battagliai</i> (カイアシ類の一種)	4-NP (85%)、(31、62、125、500 µg/L 設定)、半止水 53 日間	31 µg/L で増加率及び性比に影響なし	Bechmann, 1999

7.4 環境中の生物への影響 (まとめ)

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

微生物に対する最小毒性値は、原生動物である繊毛虫類の成長を指標とした 24 時間 EC<sub>50</sub> の 0.46 mg/L である。

藻類の生長阻害試験における最小の毒性値は、淡水種では緑藻のセネデスムスでの 0.0563

mg/L (72 時間 EC<sub>50</sub>) 及び海産種では珪藻のスケルトナマでの 0.027 mg/L (96 時間 EC<sub>50</sub>) である。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。また、セネデスムスでの生長阻害試験では 72 時間 EC<sub>10</sub> 値が 0.0033 mg/L とさらに強い阻害がみられている。

無脊椎動物に対する急性毒性としては、96 時間の LC<sub>50</sub>(EC<sub>50</sub>)が、0.0127 ~ 3.0 mg/L の範囲で報告されており、特に甲殻類に対しては全て 1 mg/L 以下であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性での最小毒性値は、ミシッドシュリンブの成長を指標とした 28 日間 NOEC の 0.0039mg/L である。

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

なお、内分泌系への影響については、魚類及び無脊椎類動物に対するエストロゲン様作用に関する多くの試験が行われており、精子形成の阻害、次世代の性分化異常や雄での精巣卵を引き起こし、さらに多くの魚種で卵黄タンパクの前駆体であるビテロゲニン合成を誘導するという報告がある。その中で今回、セネデスムスの生長阻害試験で得られた最小値 (72 時間 EC<sub>10</sub>: 0.0033 mg/L) より低い濃度で魚類のセルトリ細胞の形態異常や精子形成阻害など内分泌系に影響を及ぼす試験結果もあるが、そのことが個体群さらには群集にどのように影響するのか明確になっていないため、現時点では当該データは採用しない。

以上から、ノニルフェノールの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。また、環境中分布予測から、水経由で底質中へ分布することも示されており、実環境中の底質においてもノニルフェノールは検出されている。しかし、底質中での生物の影響を評価するためのデータは非常に少なく (ユスリカでの 14 日間及びウシガエル幼生での 30 日間の試験のみ)、今後さらにデータの集積が必要であろう。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセネデスムスの生長阻害を指標とした 72 時間 EC<sub>10</sub> の 0.0033 mg/L である。

## 8. ヒト健康への影響

### 8.1 生体内運命

ノニルフェノールの代謝経路を図 8-1 に示す。

ヒト、ブタ、ラットの皮膚を用いて <sup>14</sup>C で標識したノニルフェノール (標識部位不明)の皮膚透過性及び吸収性を調べた実験では、動物種に関わらず投与 8 時間後の皮膚透過性は 5% 未満、経皮吸収性は 1% 未満である。皮膚組織では主に角質層に存在している (Monteiro-Riviere, 2000)。

ラットにベンゼン環を <sup>14</sup>C で標識したノニルフェノールを経口または腹腔内投与した実験では、いずれの場合でも放射能の 19% 及び 70% が各々尿中及び糞中で検出されているが、呼気中の二酸化炭素からは検出されていない。尿中代謝物は主にグルクロン酸及び硫酸抱合体である

(Knaak et al., 1966)。

*in vitro* の実験で、ヒト硫酸転移酵素によってノニルフェノールが硫酸抱合を受けることが示されている。また、ヒト肝癌由来 HepG2 細胞にノニルフェノールと <sup>35</sup>S で標識した硫酸ナトリウムを添加した実験でもノニルフェノールの硫酸抱合体の形成が認められ、生体内で硫酸抱合されることが示唆されている (Suiko et al., 2000)。

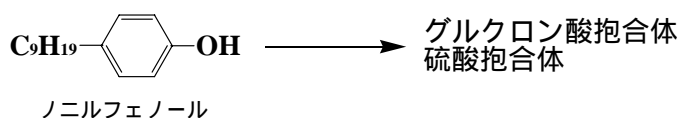


図 8-1 ノニルフェノールの代謝経路

## 8.2 疫学調査及び事例

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

ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル及びポリオキシエチレンノニルフェニルエーテルを約 10% 含有する界面活性剤を使用していた 2 名の作業員では両手、前腕部に痒疹を生じた後に両手、前腕部、足甲部、腹部、腰部の皮膚に白斑が生じている。この症状は、*p-tert*-ブチルフェノール、オクチルフェノールなどのアルキルフェノール類による皮膚の脱色について報告例があることから、使用した界面活性剤に残留していた、あるいは分解で生じたノニルフェノール、オクチルフェノールが原因と考えられている (Ikeda et al., 1970)。

以上の様な知見があるものの、現時点では NP のヒトに対する有害性及び量 反応関係に関する信頼できる報告はない。

## 8.3 実験動物に対する毒性

### 8.3.1 急性毒性

ノニルフェノールの急性毒性試験結果を表 8-1 に示す (Berol Kemi AB, 1982; De Jager et al., 2001; Gaworski et al., 1979; Monsanto, 1978; Smyth et al., 1962; 1969)。

実験動物に対する経口投与による LD<sub>50</sub> はマウスで 1,231 mg/kg、ラットで 1,300~2,462 mg/kg、ウサギで 2,000 mg/kg 以上であった。

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

表 8-1 ノニルフェノールの急性毒性試験結果

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

ND : データなし。

### 8.3.2 刺激性及び腐食性

ノニルフェノールの刺激性及び腐食性試験結果を表 8-2に示す。ウサギに対する1～4 時間の皮膚への適用では、24時間以内に強い反応を示し、8日目の観察でも回復性は認められていない (EU, 2001; Union Carbide, 1992a, b)。ノニルフェノールは、ウサギを用いた眼刺激性試験で刺激性を示すことが報告されている (Monsanto, 1978; Smyth et al., 1962, 1969)。

表 8-2 ノニルフェノールの刺激性及び腐食性試験結果

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

TG: 試験法ガイドライン; ND: データなし.

### 8.3.3 感作性

ノニルフェノールの感作性試験結果を表 8-3に示す。

モルモットに対するノニルフェノールの感作性試験では、ほとんどの試験において感作性を示さない (Gaworski et al., 1979; Huls, 1986; ICI, 1979; 1980 Texaco, 1985)。20 匹中 18 匹で感作性が認められた唯一の試験 (Gaworski et al., 1979) はコントロール群がないので信頼性は低い。

表 8-3 ノニルフェノールの感作性試験結果

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

ND：データなし。

### 8.3.4 反復投与毒性

ノニルフェノールの反復投与毒性試験結果を表 8-4に示す。

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

28日間反復投与毒性試験では、雌雄のSDラット (6週齢) にノニルフェノール 0、25、100、400 mg/kg/日を混餌投与した実験で、100 mg/kg以下の群では影響はみられず、400 mg/kg群の雄で摂餌量の低下、体重増加抑制、コレステロール値の低下、グルコース量の増加及び腎臓、肝臓及び精巣の相対重量の増加がみられ、雌で摂餌量の低下と体重増加抑制がみられた。著者は雌雄のSDラットに対するNOAELを100 mg/kg/日相当としている (Richards, 1989)。

一群20匹の雄のSDラット (12週齢) に4-ノニルフェノール 0、100、250、400 mg/kg/日を10週間強制経口投与した実験では、全てのノニルフェノール投与群で死亡がみられ、100 mg/kg群で3匹、250 mg/kg群で15匹、400 mg/kg/日群で18匹であった (De Jager et al., 1999a)。

一群 15 匹の雌雄の SD ラット (6 週齢) にノニルフェノール 0、200、650、2,000 ppm (0、15、50、150 mg/kg/日 相当) を 90 日間混餌投与した実験で、雄の 2,000 ppm 群で摂餌量の低下と体



重増加抑制の他、腎臓重量の増加（ただし、投与後4週間の回復試験で正常値）、腎尿管上皮における硝子滴の減少が、雌で摂餌量の減少と体重増加抑制がみられた。また、本実験では内分泌器官の重量、性周期検査、精子検査を行っているが、いずれにも異常は認められなかった。著者らはNOAELを650 ppm (50 mg/kg/日相当) としている (Cunny et al., 1997)。

さらに、3世代にわたる生殖毒性試験の結果がNTPにより報告されている。一群30匹の雌雄のSDラットを用い、ノニルフェノール0、200、650、2,000 ppm (0、15、50、160 mg/kg/日相当) をF<sub>0</sub>には15週間、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>には哺乳期から生後20週目まで、さらにF<sub>3</sub>には哺乳期から生後8週目まで混餌投与した実験で、いずれの世代でも200 ppm群以上で雄に腎尿管上皮の変性及び尿管の拡張がみられた。NTPは本実験でのLOAELを200 ppm (15 mg/kg/日相当) としている (NTP, 1997)。

以上の結果から、ノニルフェノールの反復投与毒性は、肝臓及び腎臓が標的器官であり、NOELはSDラットによる28日間強制経口試験の15 mg/kg/日 (厚生省、1996)、LOAELはSDラットによる3世代生殖毒性試験15 mg/kg/日相当 (EU換算) (Chapin et al., 1999; NTP, 1997) である。

表 8-4 ノニルフェノールの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 6週齢 6匹/群	強制 経口	28日間  (0、60、250 mg/kg/日群 は別に14 日間の回復 群を設け た)	NP (三井東圧 (株)製) 0、4、15、60、 250 mg/kg/日	60 mg/kg/日： 雄：肝臓相対重量の増加 250 mg/kg/日： 雌雄：流涎、尿量増加、尿比重低下、肝臓 相対及び絶対重量増加、盲腸の拡張 (雄：全例、雌：5例) 小葉中心性 の肝細胞肥大 (雄：全例、雌：5例) 腎臓の皮髄境界部の近位尿管の 好塩基性化 (雄：4例、雌：2例) 集合管の好塩基性化と拡張 (雄：全 例、雌：全例) 雄：体重増加抑制 (投与期間のみ) 尿素 窒素及び無機リンの増加、塩素減少、 腎臓相対及び絶対重量増加、膀胱の 移行上皮の過形成 (2例) 雌：ヘモグロビン量及びヘマクリット値 の減少、総タンパク及びグリセライド の増加、腎臓の散在性白色点 (1 例)、腫大及び腎盂拡張 (1例)、膀 胱の移行上皮の過形成 (全例) 皮髄 境界部の近位尿管上皮細胞の単細 胞壊死 (2例) 間質の炎症細胞浸潤 (2例) 尿管柱 (1例) 腎盂粘膜の 過形成 (2例) 及び腎盂拡張 (1例)  雄：NOEL=15 mg/kg/日 雌：NOEL=60 mg/kg/日	厚生省、 1996
ラット SD 雌雄	混餌	28日間	NP 0、25、100、400 mg/kg/日	400 mg/kg/日： 雄：摂餌量低下、体重増加抑制、コレス テロール値低下、グルコース値増加、	Richards, 1989

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				腎臓、肝臓及び精巣の相対重量増加 雌：摂餌量の低下、体重増加抑制 雌雄：NOAEL= 100 mg/kg/日	
ラット SD 雌雄 6週齢 15匹/群	混餌	90日間  回復期間： 4週間	NP (Schenectady International Inc.) 0、200、650、 2,000 ppm (0、15、50、150 mg/kg/日 相当)	2,000 ppm： 雄：体重増加抑制、摂餌量の減少、腎臓重量の増加（ただし、投与後4週間回復期間後には正常値）、腎臓尿細管上皮における硝子滴の減少 性周期、精子検査で異常は認められていない 雌：体重増加抑制、摂餌量減少  雌雄：NOAEL= 650 ppm (50 mg/kg/日 相当)	Cunney et al., 1997
ラット SD 雌雄 30匹/群	混餌	3世代  F <sub>0</sub> :15週間 F <sub>1</sub> 、F <sub>2</sub> : 20週間 F <sub>3</sub> :8週間	4-NP 0、200、650、 2,000 ppm (0、9 - 35、30 - 100、100 - 350 mg/kg/日 相当著者換算) (0、15、50、160 mg/kg/日 相当 EU換算) (EU, 2001)	F <sub>0</sub> ： 200 ppm以上： 雄：腎尿細管上皮の変性及び腎尿細管の拡張 650 ppm以上： 雄：腎臓相対重量増加 2,000 ppm： 雌雄：体重増加抑制 F <sub>1</sub> ： 200 ppm以上： 雄：腎尿細管上皮の変性及び腎尿細管の拡張 650 ppm以上： 雄：腎臓相対重量増加 雌：体重増加抑制 2,000 ppm： 雄：体重増加抑制 雌：腎臓相対重量増加、腎尿細管上皮の変性及び腎尿細管の拡張 F <sub>2</sub> ： 200 ppm以上： 雄：腎尿細管上皮の変性及び腎尿細管の拡張 650 ppm以上： 雄：体重増加抑制、腎臓相対重量増加 2,000 ppm： 雌：体重増加抑制、腎尿細管上皮変性及び腎尿細管の拡張 F <sub>3</sub> ： 200 ppm以上： 雌雄：腎尿細管上皮の変性及び腎尿細管の拡張 650 ppm以上： 雌：体重増加抑制 2,000 ppm： 雄：体重増加抑制  雌雄：LOAEL=200 ppm (15 mg/kg/日 相当)	NTP, 1997; Chapin et al., 1999
ラット SD 雄 12週齢	強制 経口	10週間	4-NP (Aldrich Chemical社製) 0、100、250、 400 mg/kg/日	100 mg/kg/日： 投与期間中に3匹死亡 250 mg/kg/日： 投与期間中に15匹死亡	De Jager et al., 1999a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
20匹/群				400 mg/kg/日 投与期間中に18匹死亡	

NP: nonylphenol

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

### 8.3.5 生殖・発生毒性

ノニルフェノールの生殖・発生毒性試験結果を表 8-5に示す。

ノニルフェノール 0、25、500、2,000 ppmを雌のSDラットに妊娠7日から出産後21日まで、  
 児動物に生後21-77日混餌投与した生殖毒性試験で、親動物では25 ppm以上で摂餌量減少がみ  
 られたが、いずれの群においても妊娠期間、F<sub>1</sub>の出生時体重、性比、同腹生児数に影響はみられ  
 なかった。児動物では雄25 ppm以上及び雌2,000 ppmで体重増加抑制、雄2,000 ppmで摂餌量減  
 少、雄雌2,000 ppmで水及び食塩水の摂取量増加がみられた (Ferguson et al., 2000)。

雌雄のSDラットにノニルフェノール 0、200、650、2,000 ppm (0、15、50、160 mg/kg/日 相  
 当) を混餌投与した3世代生殖毒性試験では、F<sub>0</sub>では雌雄いずれの投与群にも影響は見られてい  
 ない。F<sub>1</sub> ~ F<sub>3</sub>では200 ppm群では影響はないが、650 ppm以上の群で子宮重量の増加、膣開口の  
 早期化、卵巣重量の減少、精巣上体精子濃度の低下、2,000 ppmで精巣精子細胞の減少等のエス  
 トロゲン作用を示唆する変化が観察されている (Chapin et al., 1999; NTP, 1997)。著者らはこの  
 実験での生殖毒性に対するNOAELは200 ppm (15 mg/kg/日相当 EU換算) としている。

雌雄のSDラットにノニルフェノール 0、2、10、50 mg/kg/日を雄は交配前12週間、雌は交  
 配前2週間及び妊娠、出産、授乳期を通じて強制経口投与した実験で、F<sub>0</sub>雄50 mg/kg/日以上  
 の群で肝臓、腎臓及び下垂体重量の増加、胸腺重量の減少、TSH (甲状腺刺激ホルモン) 濃度の  
 上昇、雌50 mg/kg/日群で卵巣重量の減少、雌雄50 mg/kg/日群でF<sub>1</sub>生存率の低下 (生後0-4日)  
 がみられた。またF<sub>1</sub>雄50 mg/kg/日群で肝臓及び腎臓重量の増加、血清中FSH (卵胞刺激ホルモン)  
 濃度の上昇、T<sub>3</sub> (トリヨードサイロニン) 濃度の低下 (生後22日)、雌50 mg/kg/日群で卵巣重  
 量の減少、膣開口の早期化、LH (黄体化ホルモン) 及びTSH濃度の低下、T<sub>3</sub>濃度の上昇 (生  
 後22日)、雌雄50 mg/kg/日で着床数及び生存児 (F<sub>2</sub>) 数の減少がみられた (Nagao et al., 2001)。  
 なお、著者らは本実験の一般毒性及び次世代の生殖能に対するNOAELを10 mg/kg/日としてい  
 るが、母動物50 mg/kg/日群でみられた卵巣重量の減少は病理組織学的に影響がみられておらず、  
 雌雄50 mg/kg/日群でみられたF<sub>1</sub>生存率の低下 (生後0-4日) はそれ以降の成長に影響がな  
 かったことから、親動物の生殖能に対するNOAELは50 mg/kg/日以上としている。

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

表 8-5 ノニルフェノールの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 9-11匹/群	混餌 (大豆フリ ー)	F <sub>0</sub> :妊娠7日- 離乳(出産後21日) F <sub>1</sub> : 生後21日-77日	NP (Schenectady International Inc.) 0、25、500、2,000 ppm	F <sub>0</sub> : 25 ppm以上： 摂餌量減少 いずれの群においても妊娠期間、F <sub>1</sub> の出生時体重、性比、同腹生児数に影響なし F <sub>1</sub> : 雄25 ppm以上及び雌2,000 ppm： 体重増加抑制 雄2,000 ppm： 摂餌量減少 雄雌2,000 ppm： 水及び食塩水の摂取量増加  母動物：LOEL=25 ppm 次世代：(雄) LOEL=25 ppm (雌) LOEL=2,000 ppm	Ferguson et al., 2000
ラット SD 雌雄	混餌	3世代	4-NP (混合物) 0、200、650、2,000 ppm  (0、9 - 35、30 - 100、100 - 350 mg/kg/日 相当著者換算) (0、15、50、160 mg/kg/日 相当 EU換算) (EU, 2001)	F <sub>0</sub> ： 雌雄：影響なし F <sub>1</sub> ： 650 ppm以上： 雌：子宮重量増加 2,000 ppm： 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、腔開口6日早期化 F <sub>2</sub> ： 650 ppm以上： 雄：体重増加抑制、精巢上体精子濃度低下 雌：体重増加抑制、腔開口2日早期化、卵巣相対重量減少 2,000 ppm： 雄：精巢精子細胞数減少 雌：腔開口6日早期化 F <sub>3</sub> ： 650 ppm以上： 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、腔開口2日早期化 2,000 ppm： 雌：腔開口6日早期化  次世代：(雌雄) NOAEL=200 ppm (15 mg/kg/日 相当 EU換算)	NTP, 1997; Chapin et al., 1999

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

NP: nonylphenol

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

### 8.3.6 遺伝毒性

ノニルフェノールの遺伝毒性試験結果を表 8-6に示す。*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験並びにチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞株 (CHL)を用いる染色体異常試験で代謝活性化の有無に関わらず陰性と報告されている (GDCh BUA, 1988; Shimizu et al., 1985; 厚生省, 1996)。

調査した範囲内では *in vivo* 試験の報告はない。

表 8-6 ノニルフェノールの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	用量 μg/plate	結果		文献
			S9 添加	S9 無添加	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98	- 5,000	-	-	GDCh BUA, 1988
	ネズミチフス菌 TA100	- 5,000	-	-	
	ネズミチフス菌 TA1535	- 5,000	-	-	
	ネズミチフス菌 TA1537	- 5,000	-	-	
	ネズミチフス菌 TA98	0.78 - 12.5 6.25 - 200	-	-	厚生省, 1996
	ネズミチフス菌 TA100	0.78 - 12.5 1.56 - 50	-	-	
	ネズミチフス菌 TA1535	0.78 - 12.5 1.56 - 50	-	-	
	ネズミチフス菌 TA1537	0.78 - 12.5 1.56 - 50	-	-	
	大腸菌 WP2uvrA	1.56 - 50 6.25 - 200	-	-	
	ネズミチフス菌 TA98	0.05 - 100	-	-	
	ネズミチフス菌 TA100	0.05 - 100	-	-	
	ネズミチフス菌 TA1535	0.05 - 100	-	-	
	ネズミチフス菌 TA1537	0.05 - 100	-	-	
	ネズミチフス菌 TA1538	0.05 - 100	-	-	
	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)			
48 時間処理法		3.13、6.25、12.5、 25 (μg/plate)	-	-	
24 時間処理法		6.25、12.5、25、50 (μg/plate)	-	-	
短時間処理法		7.5、15、30、60 (μg/plate)	-	-	

- : 陰性 + : 陽性

### 8.3.7 発がん性

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

### 8.3.8 その他の影響

#### 8.3.8.1 内分泌系への影響

ノニルフェノールの内分泌かく乱作用に関する *in vitro* 試験結果を表 8-7 に、*in vivo* 試験結果を表 8-8 に示す。

#### (1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

ヒト及びラットのエストロゲン受容体 (ER) に対する結合試験では、いずれの試験でもノニルフェノールは ER との結合性を示す。特に、ヒト ER に対する結合試験では、被験物質の異性体組成で異なる結果が得られ、直鎖型ノニルフェノールでは分岐型より弱い、結合性の強さは 17β-エストラジオール (E2) の 1/680 ~ 1/71,000 であることが示されている (化学物質評価

研究機構, 2001)。

酵母ツーハイブリッドアッセイでも、ER 結合試験と同様に直鎖型では活性を示さないが、分岐型ではその転写活性化能はエストラジオールの 1/670 であることが報告されている (Nishihara et al., 2000)。

組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイでは、いずれの試験においても遺伝子を介する転写活性化がみられている (Balaguer et al., 1999; Legler et al., 1999; White et al., 1994; Yamasaki et al., 2001; 化学物質評価研究機構, 2001)。特にヒト ER 発現遺伝子及び ER 応答配列を導入した HeLa 細胞を用いた試験では、その転写活性化能は 17 $\beta$ -エストラジオールの 1/16,000 (分岐型) ~ 1/1,000,000 (直鎖型) であることが示されている (化学物質評価研究機構, 2001)。

ヒト乳がん細胞増殖アッセイでは、いずれの試験でも弱いながらも細胞増殖活性を認めている (Soto et al., 1991; White et al., 1994)。

内因性エストロゲン応答性遺伝子 (pS2, TGF $\beta$ 3, モノアミンオキシダーゼ A,  $\beta$ -アンチキモトリプシン) の発現を指標とした試験では、ゲニスタインと同程度の強度で pS2 及び TGF $\beta$ 3 の発現がみられ、遺伝子発現に変化はみられていない (Jorgessen, 2000)。

以上の内分泌系への影響に関する *in vitro* 試験結果を総括すると、多くの試験系でエストロゲン作用が検出されている。しかしその活性は受容体結合性で E2 の 1/680 ~ 1/71,000、転写活性化能で E2 の 1/670 以下である。

また、ノニルフェノールの組成の違いで結果は大きく異なり、直鎖型ノニルフェノールは分岐型ノニルフェノールより弱い活性を示すことが明らかにされている。

表 8-7 ノニルフェノールの内分泌かく乱作用に関する *in vitro* 試験結果

試験方法及び条件	結果	結論	文献
[ <sup>3</sup> H]-E2 をリガンドとした競争結合試験、受容体：ラット子宮細胞質由来 ER	IC50 : 直鎖型 NP: $2.8 \times 10^{-5}$ M NP混合物: $2.4 - 4.73 \times 10^{-6}$ M (E2: $8.99 \times 10^{-10}$ M)	ER 結合性を示す 直鎖型 NP: (結合性は E2 の 1/31,000) NP 混合物: (結合性は E2 の 1/5,300 - 1/2,700)	Blair et al., 2000
ヒト ER に対する結合試験 (組換え ER リガンドドメイン)	NP混合物: IC50: $9.5 \times 10^{-7}$ M (E2: $1.4 \times 10^{-9}$ M) RBA : 0.14% 直鎖型 4-NP : IC50: $>10^{-4}$ M (E2: $1.4 \times 10^{-9}$ M) 4-NP混合物: IC50: $1.3 \times 10^{-6}$ M (E2: $1.4 \times 10^{-9}$ M) RBA : 0.11%	ER 結合性を示す NP 混合物: (結合性は E2 の 1/680) 直鎖型 4-NP: (結合性は E2 の 1/71,000) 4-NP混合物: (結合性は E2 の 1/930)	化学物質評価研究機構, 2001
細胞 : Gal4 DNA結合ドメイン / ラット ER リガンド結合ドメイン 遺伝子、Gal4 活性化ドメイン / コアクチベーター TIF2 遺伝子及び $\beta$ -ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10 : 直鎖型 NP: $>10^{-3}$ M 分岐型 NP: $2 \times 10^{-7}$ M (E2: $3 \times 10^{-10}$ M)	直鎖型 NP : ER を介する転写活性化を示さない 分岐型 NP : ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E2 の 1/670)	Nishihara et al., 2000

試験方法及び条件	結果	結論	文献
細胞：レポータープラスミド pEREbLcAT遺伝子、ルシフェラーゼ遺伝子、マウスER遺伝子を導入したMCF-7細胞	$10^{-6}$ - $10^{-5}$ MでER遺伝子の発現を誘導	ERを介する転写活性化を示す	White et al., 1994
ER遺伝子を導入したMCF-7細胞、HeLa細胞を用いるレポーター遺伝子アッセイ	NP混合物、直鎖型4-NPともに転写活性が認められた。活性はNP混合物が直鎖型4-NPより強い	ERを介する転写活性化を示す	Balaguer et al., 1999
ERを介するレポーター遺伝子アッセイ 細胞：エストロゲン応答配列及びルシフェラーゼ遺伝子を導入したT47D細胞	EC50: $2.6 \times 10^{-7}$ M (E2: $6 \times 10^{-12}$ M)	ERを介する転写活性化を示す (活性化能はE2の1/43,000)	Legler et al., 1999
細胞：ヒトER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度: $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M	PC50: NP混合物: $1.6 \times 10^{-7}$ M 直鎖型4-NP: $>10^{-5}$ M 4-NP混合物: $1.6 \times 10^{-7}$ M (E2: $<10^{-11}$ M)	ERを介する転写活性化を示す NP混合物: (活性化能はE2の1/16,000以下) 直鎖型4-NP: (活性化能はE2の1/1,000,000以下) 4-NP混合物: (活性化能はE2の1/16,000以下)	化学物質評価研究機構, 2001
細胞：ラットER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度: $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M	PC10: NP混合物: $6.0 \times 10^{-4}$ M (E2: $<10^{-9}$ M) 直鎖型4-NPは $10^{-11}$ - $10^{-5}$ Mの範囲でアゴニスト活性は陰性	NP混合物: ERを介する転写活性化を示す(活性化能はE2の1/600,000以下) 直鎖型4-NP: 転写活性を示さない	Yamasaki et al., 2001
内因性エストロゲン応答性遺伝子発現レベルに対する影響を検討した実験(pS2, TGF $\beta$ 3, モノアミンオキシダーゼ A (MAO-A), 1-アンチキモトリプシン (1-ACT)の発現レベルをPCR法で定量化)	NPはpS2及びTGF $\beta$ 3遺伝子の誘導はゲニスタイン (GS)と同程度、MAO-Aの誘導はGSよりも10倍高く、1-ACTの誘導はGSよりも低い。	遺伝子発現に変化はみられていない	Jorgensen, 2000
細胞：ヒト乳ガン細胞 (MCF-7細胞, E-SCREEN アッセイ)	ポリスチレンチューブに保存したヒト血清の使用により細胞増殖活性がみられ、チューブから抽出された4-NPによる活性であることが確認された。さらにその系においてプロゲステロン受容体の誘導が認められた。	細胞増殖活性あり	Soto et al., 1991
細胞：ヒト乳ガン細胞 (MCF-7及びZR-75細胞)	4-NPの添加により $10^{-5}$ M以上でMCF-7の増殖が認められた。ZR-75では弱い増殖活性が認められた。	細胞増殖活性あり	White et al., 1994

ER: エストロゲン受容体; E2: 17 $\beta$ -エストラジオール; REC10:  $10^{-7}$  M E2 による活性値の10%に相当する濃度; PC50: E2 による最大活性値の50%に相当する濃度; IC50: E2 による50%阻害に相当する濃度; RBA: 相対結合強度(%); EC50: 転写活性化能の50%に相当する濃度。



## (2) ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響

エストロゲン作用を検出するスクリーニング手法である子宮増殖アッセイ (OECD テストガイドライン案に準拠) の結果を表 8-8(1) に示す。

Long Evans ラット (21 日齢) に 4-ノニルフェノール (85%以上、分岐型混合物) 0、25、50、100、200 mg/kg/日を 3 日間経口及び皮下投与した試験では、各々 50 及び 100 mg/kg/日以上の群で子宮重量の増加がみられた (Laws et al., 2000)。

卵巣摘出した Long Evans ラット (60 日齢) に 4-ノニルフェノール (85%以上、分岐型混合物) 0、25、50、100 mg/kg/日を 3 日間経口投与した試験で 100 mg/kg/日群で子宮重量の増加がみられた (Laws et al., 2000)。

Alpk ラット (22~23 日齢) に 4-ノニルフェノール 0、37.5、75、150、225 mg/kg/日を 3 日間経口投与した試験で、75 mg/kg/日以上の群で子宮重量の増加がみられ、別の試験で 0、250 mg/kg/日を Alpk ラット及び SD ラット (22~23 日齢) に 3 日間投与した結果、両系統の投与群に子宮重量の増加がみられた。さらに 4~5 週齢で卵巣摘出した Alpk ラット (6~7 週齢) に 4-ノニルフェノール 0、100 mg/kg/日を 11 日間経口投与した試験で 100 mg/kg/日群で子宮重量の増加がみられているが、同週齢に同様な処置をした Alpk ラット (6~7 週齢) に 4-ノニルフェノール 0、0.037、27.2 mg/kg/日を 11 日間皮下 (埋込みミニポンプで持続投与) 投与した試験では子宮重量の増加はみられなかった。また、Alpk ラット (5~6 週齢) に 4-ノニルフェノール 0、100 mg/kg/日を 11 日間経口投与した試験で、100 mg/kg/日群で乳腺小葉の増加及び S 期細胞数の非常にわずかな増加がみられた。ラットの子宮に対する影響は系統間差、投与期間の差、投与経路の差はなく、また乳腺に対する影響は子宮にみられたものに比べて軽度であったと報告されている (Odum et al., 1999)。

ポリスチレンチューブ抽出成分 (4-ノニルフェノールの含有を確認) を 1~50 mg/匹で SD ラットに卵巣摘出後 19 日目及び 20 日目に 2 回皮下投与した試験で、20 mg/匹以上の群で子宮内膜の分裂指数の有意な増加がみられた (Soto et al., 1991)。

SD ラット (20 日齢) に 3 日間 4-ノニルフェノール 0、2、20、200 mg/kg/日を 3 日間皮下投与した試験で、200 mg/kg/日群で子宮重量の増加がみられた (Yamasaki et al., 2001)。

新生児 SD ラットに 4-ノニルフェノール 0、500 mg/kg/日を生後 1~5 日に皮下投与した試験で、500 mg/kg/日で性周期異常、繁殖能低下、卵巣での閉鎖卵胞の増加、黄体数減少がみられた (Nagao et al., 2000)。

SD ラット (20-21 日齢) にノニルフェノールを 0、1、2、4 mg/匹で単回腹腔内投与した試験で、子宮の重量、蛋白含量、DNA 含量、ペルオキシダーゼ活性がいずれも用量に相関して増加しており、E2 に対してそれらの活性は 1/1,000~1/2,000 であると報告されている。一方、SD ラット (20~21 日齢) にノニルフェノールを 0、1、2、4 mg/匹と同時にエストロゲン受容体アンタゴニストの ICI 182,780 を腹腔内投与した試験では影響がみられなかった (Lee and Lee, 1996)。

以上のように、子宮増殖アッセイ等の試験において、経口投与では 50 mg/kg/日以上の用量でエストロゲン作用が認められている。

次に、雄ラットに対するノニルフェノールの内分泌系への毒性試験結果を表 8-8 (2)に示す。SDラット (12週齢) に4-ノニルフェノール 0、100、250、400 mg/kg/日を10週間経口投与した

試験で100 mg/kg/日以上で精細管の萎縮、250 mg/kg/日以上で精巢上体重量の減少、400 mg/kg/日群で精巢重量減少及び精子数減少がみられている (De Jager et al., 1999a)。雌のSDラットに4-ノニルフェノール 0、100、250、400 mg/kg/日 を妊娠7日目から出産後10週まで投与し、離乳後のF<sub>1</sub>雄に生後10週まで混餌投与した試験では、100 mg/kg群で細精管の萎縮、腔の直径及び精上皮の厚みの減少が、250 mg/kg群で精巢上体精子数の減少がみられた (De Jager et al., 1999b)。

新生児 SD ラットに 4-ノニルフェノール 0、500 mg/kg/日を生後 1～5 日に皮下投与した試験で 500 mg/kg/日群で精細管中の生殖細胞の減少がみられるが、精子の運動性、血漿中のテストステロン濃度には影響はみられなかった (Nagao et al., 2000)。

雄の新生児 Alpk ラットに 4-ノニルフェノール 0、8 mg/kg/日を生後 1～10 日に腹腔内投与した試験で 8 mg/kg/日群で精巢上体、前立腺腹葉、精巢重量に影響はみられなかった (Odum et al., 2000)。

新生児 SD ラットにノニルフェノール 0、0.08、0.8、8.0 mg/kg/日を生後 1～15 日に腹腔内投与し、31 日齢で剖検した試験で 0.8 mg/kg/日以上で精巢、精巢上体、精囊、前立腺腹葉の重量減少、8.0 mg/kg/日で肛門-生殖突起間距離の短縮がみられた。また、8.0 mg/kg/日群で 1 日齢、6 日齢、13 日齢からそれぞれ 18 日間投与し、31 日齢で剖検した場合は、1～18 日齢投与、6～24 日齢投与群は精巢、精巢上体、精囊、前立腺腹葉の重量減少がみられたが、13～30 日齢投与群では影響はみられなかった (Lee, 1998)。

さらに、新生児 SD ラットにノニルフェノール 8.0 mg/kg/日と、さらにノニルフェノール 8.0 mg/kg/日とエストロゲン受容体アンタゴニストの ICI 182,780 (0.5 mg/kg/日) を生後 1～5 日に腹腔内投与すると、ノニルフェノール単独投与でみられる精巢、精巢上体、精囊、前立腺腹葉重量の減少がみられないことから、ノニルフェノールによるこれらの影響がエストロゲン受容体を介した影響であることが示されている (Lee, 1998)。

新生児 SD ラットにノニルフェノール 8.0 mg/kg/日で生後 1～10 日に腹腔内投与した試験において、萎縮を伴う停留精巢がみられ (54～62%)、特に左側での発症が顕著であった (22～41%)。両側性の発症頻度は低かった (11～15%)。また、ICI 182,780 を併合投与 (0.5 mg/kg) するとこれらの影響はみられなかった (Lee, 1998)。

以上、ノニルフェノールの内分泌系への影響に関しては、ほとんどの *in vitro* 及び *in vivo* 試験でエストロゲン活性を有することが示されているが、その活性は E2 よりもかなり弱い。

表 8-8 ノニルフェノールの内分泌かく乱作用に関する*in vivo*試験結果

(1) 子宮増殖アッセイの結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Long Evans 21日齢	経口	3日間 投与6時間後に 子宮を摘出し、 重量を測定	4-NP (85%以上、 分岐型混合物) 0、25、50、100、 200 mg/kg/日	25 mg/kg/日 影響なし	Laws et al., 2000
	皮下			50 mg/kg/日以上 子宮重量の増加	
ラット Long Evans 60日齢 (3週間前に 卵巣摘出)	経口		4-NP (85%以上、 分岐型混合物) 0、25、50、100 mg/kg/日	25、50 mg/kg/日 影響なし 100 mg/kg/日以上 子宮重量の増加	
ラット Alpk 22-23日齢	経口	3日間 投与24時間後 に子宮を摘出 し、重量を測定	4-NP(分岐型混合 物) 0、37.5、75、150、 225 mg/kg/日	37.5 mg/kg/日 影響なし 75 mg/kg/日以上 子宮重量の増加	Odum et al., 1999
ラット SD 22-23日齢			4-NP(分岐型混合 物) 0、250 mg/kg/日	250 mg/kg/日 子宮重量の増加	
ラット Alpk 6-7週齢 (4-5週齢で 卵巣摘出)	皮下	11日間 投与24時間後 に子宮を摘出 し、重量を測定	4-NP(分岐型混合 物) 0、100 mg/kg/日	100 mg/kg/日 子宮重量の増加	
ラット Alpk 5-6週齢	経口	11日間	4-NP(分岐型混合 物) 0、100 mg/kg/日	100 mg/kg/日 乳腺小葉の増加及び小葉でのS 期細胞数の増加	
	皮下	11日間 皮下埋込みミ ニポンプで持 続投与	4-NP(分岐型混合 物) 0、0.052、37.4 mg/kg/日	0.037、27.2 mg/kg/日 影響なし	
ラット SD 週齢記載な し	皮下	2回 卵巣摘出後19 日目及び20日 目に投与	ポリスチレンチ ューブ抽出成分 (4-NP混合物) 0、1-50 mg/匹	20 mg/匹以上 子宮内膜の分裂指数の有意な 増加	Soto et al., 1991
ラット SD 20日齢	皮下	3日間	0、2、20、200 mg/kg/日	2、20 mg/kg/日 影響なし 200 mg/kg/日 子宮重量の増加	Yamasaki et al., 2001
ラット SD 新生児	皮下	生後1-5日	4-NP(東京化成工 業社製) 0、500 mg/kg/日	500 mg/kg/日 性周期異常、繁殖能低下、卵巣 での閉鎖卵胞の増加、黄体数減 少	Nagao et al., 2000

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD	腹腔内	単回	NP(American Cyanamid社製) 0、1、2、4 mg/匹	1 mg/匹以上 子宮の重量、蛋白含量、DNA含量、ペルオキシダーゼ活性が用量に相関して増加 E2に対する活性は1/1,000 - 1/2,000である。	Lee & Lee , 1996
			NP(American Cyanamid社製) 0、1、2、4 mg/匹 + ICI 182,780 (エストロゲンアンタゴニスト) 50 µg/匹	子宮の重量、蛋白含量、DNA含量、ペルオキシダーゼ活性に影響がみられていない	

## (2) ノニルフェノールの雄ラットに対する内分泌系への毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 12週齢 20匹/群	強制 経口	10週間	4-NP (Aldrich Chemical社製) 0、100、250、 400 mg/kg/日	100 mg/kg/日 3匹死亡 精細管の萎縮 250 mg/kg/日 15匹死亡 精巣上体重量減少 400 mg/kg/日 18匹死亡 精巣重量減少と精子数減少	De Jager et al., 1999a
ラット SD F <sub>0</sub> 雌： 10匹/群 F <sub>1</sub> 雄： 20匹/群	強制 経口	F <sub>0</sub> 雌：妊娠7日目から離乳まで F <sub>1</sub> 雄：離乳後、10週齢まで	4-NP(Aldrich Chemical社製) 0、100、250、 400 mg/kg/日 (400 mg/kg/日群のF <sub>0</sub> 雌は児を出産しなかった)	100 mg/kg/日 細精管萎縮、腔の直径及び精上皮の厚みの減少 250 mg/kg/日 精巣上体精子数減少	De Jager et al., 1999b
ラット SD 新生児	皮下	生後1-5日	4-NP(東京化成工業製) 0、500 mg/kg/日	500 mg/kg/日 精細管中の生殖細胞の減少 精子の運動性、血漿中のテストステロン濃度に影響なし	Nagao et al., 2000
ラット Alpk 新生児	腹腔内	生後1-10日	4-NP(分岐型混合物) 0、8 mg/kg/日	8 mg/kg/日 精巣上体、前立腺腹葉、精巣重量に異常なし	Odum et al., 2000
ラット SD 新生児	腹腔内	生後1-15日	NP(American Cyanamid社製) 0、0.08、0.8、8 mg/kg/日	0.08 mg/kg/日 影響なし 0.8 mg/kg/日以上 精巣、精巣上体、精囊、前立腺腹葉重量減少 8 mg/kg/日 AGDの短縮	Lee , 1998
	腹腔内	生後1-18日 生後6-24日	NP(American Cyanamid社製) 8 mg/kg/日	精巣、精巣上体、精囊、前立腺腹葉重量減少がみられる 精巣、精巣上体、精囊、前立腺腹葉重量減少がみられる	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
		生後 13-30日		影響なし	
	腹腔内	生後 1-5 日	NP(American Cyanamid社製) 8 mg/kg/日	精巣、精巣上体、精嚢、前立腺腹葉重量減少、萎縮を伴う停留精巣 (33.3%)	
			NP 8 mg/kg/日 + ICI 182,780 (エストロゲン アンタゴニスト) 0.5 mg/kg/日	精巣、精巣上体、精嚢、前立腺腹葉重量に影響が認められていない	
	腹腔内	生後1-10 日	NP(American Cyanamid社製) 8 mg/kg/日	精巣、精巣上体、精嚢、前立腺腹葉重量減少、萎縮を伴う停留精巣 (54-62%、左側: 22-41%、両側性: 11-15%)	
			NP 8 mg/kg/日 + ICI 182,780 (エストロゲンア ンタゴニスト) 0.5 mg/kg/日	精巣、精巣上体、精嚢、前立腺腹葉重量に影響が認められていない	

#### 8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

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

実験動物に対する経口投与による急性毒性試験の LD<sub>50</sub> はマウスで 1,231 mg/kg、ラットで 1,300 ~ 2,462 mg/kg、ウサギで 2,000 mg/kg 以上であった。

ノニルフェノールはウサギに対する皮膚刺激性試験に対して、暴露時間の延長により腐食性を示す。また、眼に対しても刺激性を有することが明らかにされている。モルモットに対するマキシマイゼーション試験では感作性を示さない。

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

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

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

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

内分泌系への影響に関する *in vitro* 試験結果を総括すると、多くの試験系でエストロゲン作用

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

## 9. リスク評価

### 9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階（藻類・甲殻類・魚類）で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等（NOEC、LC、EC）を推定環境濃度（EEC）で除した値である暴露マージン（MOE）と無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

#### 9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、ノニルフェノールの EEC として、最新年度の公共用水域中濃度の測定結果を比較し、幾何平均、算術平均、最大濃度ともに大きい、環境庁の 2000 年度の測定結果が適切であると判断し、環境庁による 2000 年度の AA～C 類型における測定値の 95 パーセンタイルである 0.40 µg/L を用いた（6.3 参照）。

#### 9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるノニルフェノールの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種（藻類、甲殻類、魚類）のいずれについても長期毒性試験結果（Brooke, 1993a; Kopf, 1997; Ward and Boeri, 1991b;）を用いる（7. 参照）。

これらの結果から、ノニルフェノールの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた藻類であるセネデスムスに対する生長阻害を指標とした 72 時間 EC<sub>10</sub> の 0.0033 mg/L（Kopf, 1997）を採用した。

内分泌かく乱作用に関する試験では、採用した値（0.0033 mg/L）より低い濃度で魚類のセルトリ細胞の形態異常や精子形成阻害などに影響を示した試験結果もあるが、そのことが本評価書で採用する指標である繁殖や成長等への影響とどのような関係があるかが明確になっていないため、現時点では当該データはリスク評価に採用しない。

表 9-1 ノニルフェノールの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> (セネデスムス)	72 時間 EC <sub>10</sub> 生長阻害 (P'イマス)	0.0033	Kopf, 1997
甲殻類	<i>Mysidopsis bahia</i> (ミッドシュリツ)	28 日間 NOEC 成長	0.0039	Ward & Boeri, 1991b
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	91 日間 NOEC 成長	0.006	Brooke, 1993a

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

#### 9.1.3 暴露マージンの算出

ノニルフェノールの環境中の水生生物に対する MOE を、藻類の生長阻害を指標とした 72 時間 EC<sub>10</sub> の 0.0033 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{EC}_{10} / \text{EEC} \\ &= 3.3 (\mu\text{g/L}) / 0.40 (\mu\text{g/L}) \\ &= 8.3 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

不確実係数積: 10

#### 9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 8.3 であり、不確実係数積 10 より小さく、現時点ではノニルフェノールが、環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことが示唆され、優先的に詳細な調査、解析及び評価等を行う必要がある候補物質である。したがって、発生源、環境中運命及び環境中濃度の詳細な解析をする必要がある。また、今後も内分泌系への影響についての評価手法を検討する必要がある。

### 9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。ノニルフェノールのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

#### 9.2.1 ヒトの推定摂取量

ノニルフェノールは、主に食物 (魚類) から、またわずかに大気及び飲料水を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示す (6.5 参照)。

吸入、経口のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.00022 及び 0.024  $\mu\text{g/kg/日}$  をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 ノニルフェノールの1日推定摂取量

摂取経路		1 日推定摂取量 ( $\mu\text{g/人/日}$ )	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ( $\mu\text{g/kg/日}$ )
吸入	大気 (呼吸)	0.011	0.00022
経口	飲料水	0.1	0.024
	食物 (魚類)	1.1	
	小計	1.2	
全経路	合計	1.2	0.024

#### 9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ノニルフェノールの反復投与毒性に関しては、経口投与経路で主として肝臓、腎臓に影響がみられている。

吸入経路では、ヒト健康への影響のリスク評価に必要な無毒性量を判断するに適切な動物試



験の報告は得られなかった。

経口経路では、ラットの3世代繁殖毒性試験において、F<sub>0</sub>に15週間混餌投与した結果の腎尿管上皮の変性及び腎尿管の拡張を指標としたLOAEL 200 ppm (15 mg/kg/日相当: EU換算) (Chapin et al., 1999; U.S NTP, 1997) を採用した。

ノニルフェノールの生殖・発生毒性試験では、ラットの2世代繁殖試験において混餌投与した結果から、F<sub>1</sub>に卵巣重量の減少、膣開口の早期化、着床数及び生存児数の減少がみられたので、次世代の生殖能に対するNOAELとして10 mg/kg/日 (Nagao et al., 2001) を採用する。

また、内分泌かく乱作用については、*in vitro* 実験で17- エストラジオールに比べて3桁から7桁弱いエストロゲン作用が検出され、子宮増殖アッセイで50 mg/kg/日以上で子宮重量の増加がみられたが、評価手法が確立していないため、評価の対象外とした。

なお、EU及びカナダ環境省・保健省は、本評価書と同様の試験結果 (Chapin et al., 1999; U.S.NTP, 1997) から得られた値を用いている (Environmental Canada Health Canada, 2000; EU, 2001)。また、我が国の環境省は、NOAEL10 mg/kg/日 (Nagao et al., 2001) を用いている (環境省, 2003)。IPCS、米国EPA、オーストラリア保健・高齢者担当省ではノニルフェノールのリスク評価を実施していない。

### 9.2.3 暴露マージンの算出

ノニルフェノールは、ヒトに対して主として経口経路からわずかに吸入からの摂取が推定される。吸入暴露で評価できる試験データが無く、摂取量の大部分が経口摂取経路であるため、経口経路の摂取量に対するMOE及び生殖・発生毒性に対するMOEを算出した (表 9-3)。

#### a. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

ラットの4世代繁殖毒性試験において、F<sub>0</sub>に15週間混餌投与した結果のLOAEL 200 ppm (15 mg/kg/日相当: EU換算) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 15,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.024 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 630,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積: 5,000

#### b. 生殖・発生毒性に対する暴露マージン

ラットの2世代繁殖試験において、混餌投与した結果のNOAEL10 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたり 1 日推定経口摂取量} \\ &= 10,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.024 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 420,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 100

表 9-3 ノニルフェノールの暴露マージンと不確実係数積

毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ( $\mu\text{g/kg/日}$ )	NOAEL ( $\text{mg/kg/日}$ )	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	0.00022	- <sup>1)</sup>	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>
	経口	0.024	15 <sup>3)</sup>	630,000	5,000 <sup>4)</sup>
生殖・発生 毒性	経口	0.024	10	420,000	100 <sup>5)</sup>

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。

2) 算出せず

3) LOAEL の値を用いた。

4) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用 (10) × 試験期間 (5)

5) 種差 (10) × 個人差 (10)

#### 9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したようにノニルフェノールの経口経路の MOE 630,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 5,000 よりも大きいため、ノニルフェノールは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。また、生殖・発生毒性に対する MOE 420,000 も不確実係数積 100 よりも大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文 献 (文献検索時期：2001年4月)<sup>1)</sup>

- Ahel, M., Giger, W., and Koch, M. (1994a) Behaviour of alkylphenol polyethoxylate surfactants in the aquatic environment . Occurrence and transformation in sewage treatment, *Water Research*, **28**, 1131-1142.
- Ahel, M., Giger, W. and Schaffner, C. (1994b) Behaviour of alkylphenol polyethoxylate surfactants in the aquatic environment . Occurrence and transformation in rivers , *Water Research*, **28**, 1143-1152.
- Arukwe, A., Knudsen, F.R. and Goksøyr, A. (1997) Fish *zona radiata* (eggshell): a sensitive biomarker for environmental estrogens. *Environ. Health Perspect.*, **105**, 418-422.
- Ashfield, L.A., Pottinger, T.G. and Sumpter, J.P. (1998) Exposure of female juvenile rainbow trout to alkylphenolic compounds results in modifications to growth and ovosomatic index. *Environ. Toxicol. Chem.*, **17**, 679-686.
- Balaguer, P., Franois, F., Comunale, F., Fenet, H., Boussioux, A.M., Pons, M., Nicolas, J.C. and Casallas, C. (1999) Reporter cell lines to study the estrogenic effects of xenoestrogens. *Sci. Total Environ.*, **233**, 47-56.
- Baldwin, W.S., Graham, S.E., Shea, D., and LeBlanc, G.A. (1997) Metabolic androgenization of female *Daphnia magna* by the xenoestrogen 4-nonylphenol. *Environ. Toxicol. Chem.*, **16**, 1905-1911.
- Bechmann, R.K. (1999) Effect of the endocrine disrupter nonylphenol on the marine copepod *Tisbe battagliai*. *Sci. Total Environ.*, **233**, 33-46.
- Berol Kemi AB (1982) Nonylphenol acute oral toxicity in rats. Inveresk Research International project No. 230086, report No. 2379 NTIS OTS 0558750.
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R. and Sheehan, D.M. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: Structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.*, **54**, 138-153.
- Brooke, L.T. (1993a) Acute and chronic toxicity of nonylphenol to ten species of aquatic organisms. Draft report Contract No.68-C1-0034, U.S.EPA, Duluth, M N: 36.
- Brooke, L.T. (1993b) Accumulation and tethality for two freshwater fishes (fathead minnow and bluegill) to nonylphenol. Draft report Contract No.68-C1-0034, U.S.EPA, Duluth, M N: 36.
- Brown, R.J., Conradi, M. and Depledge, M.H. (1999) Long-term exposure to 4-nonylphenol affects sexual differentiation and growth of the amphipod *Corophium volutator* (Pallas, 1766) *Sci. Total Environ.*, **233**, 77-88.
- Celius, T., Haugen, T.B., Grotmol, T. and Walther, B.T. (1999) A sensitive zogenetic assay for rapid in vitro assessment for estrogenic potency of xenobiotics and mycotoxins. *Environ. Health*

---

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

Perspect., **107**, 63-68.

- Chapin, R.E., Delaney, J., Wang, Y., Lanning, L., Davis, B., Collins, B., Minz, N. and Wolfe, G. (1999) The effects of 4-nonylphenol in rats: A multi-generation reproduction study. *Toxicol. Sci.* **52**, 80-91.
- Christensen, L.J., Korsgaard, B. and Bjerregaard, P. The effect of 4-nonylphenol on the synthesis of vitellogenin in the flounder *Platichthys flesus* (1999) *Aquat. Toxicol.* (Amsterdam), **46**, 211-219.
- Christiansen, T., Korsgaard, B. and Jespersen, A. (1998) Effects of nonylphenol and 17 $\beta$ -oestradiol on vitellogenin synthesis, testicular structure and cytology in male eelpout *Zoarches viviparous*. *J. Exp. Biol.*, **201**, Pt2, 179-192.
- Comber, M.H.I., Williams, T.D. and Stewart, K.M. (1993) The Effects of nonylphenol on *Daphnia magna*. *Water Res.*, **27**, 273-276.
- Cunny, H.C., Mayers, B.A., Rosica, K.A., Trutter, J.A. and Van Miller, J.P. (1997) Subchronic toxicity (90-day) study with para-nonylphenol in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **26**, 172-178.
- Czech, P., Weber, K. and Dietrich, D.R. (2001) Effects of endocrine modulating substances on reproduction in the hermaphroditic snail *Lymnaea stagnalis* L. *Aquat. Toxicol.* **53**, 103-114.
- De Jager, C., Borman, M.S. and Van der Horst, G. (1999a) I. The effect of *p*-nonylphenol, environmental toxicant with oestrogenic properties on fertility parameters in male rats. *Andrologia*, **31**, 99-106.
- De Jager, C., Borman, M.S. and Oosthuizen, J.M. (1999b) II. The effect of *p*-nonylphenol on the fertility potential of male rats after gestational, lactational and direct exposure. *Andrologia*, **31**, 107-113.
- De Jager, C., Borman, M.S., Wandrag, S. and Sharp, V.W. (2001) Lethal dose and reproductive parameters of *p*-nonylphenol in rats. *Arch. Andrology*, **46**, 183-187.
- England, D.E. and Bussard J.B (1993) Toxicity of nonylphenol to the midge *Chronomus tentans*. Report prepared for the Chemical Manufactures Association by ABC Laboratory Inc. Report # 40597. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- England, D.E. (1995) Chronic toxicity of nonylphenol to *Ceriodaphnia dubia*. Report prepared for the Chemical Manufactures Association by ABC Laboratories Inc. Report # 41756. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- England, D.E. and Bussard J.B (1994) toxicity of nonylphenol to the amphipod *Hyalella azteca* (Saussure). report prepared for the Chemical Manufactures Association ABC Laboratories Inc. Report #41569. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Environmental Canada Health Canada (2000) Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List, Assessment Report, Nonylphenol and its ethoxylates. Draft for Public Comments.
- EU (2001) European Union Risk Assessment Report, 4-Nonylphenol (branched) and nonylphenol.
- Flouriot, G., Pakdel, F., Ducouret, B. and Valotaire, Y. (1995) Influence of xenobiotics on rainbow trout liver estrogen receptor and vitellogenin gene expression. *J. Mol. Endocrinol.*, **15**, 143-151.

- Ferguson, S.A., Flynn, K.M., Delclos, K.B. and Newbold, R.R. (2000) Maternal and offspring toxicity but few sexually dimorphic behavioral alterations result from nonylphenol exposure. *Neurotoxicol. Teratol.*, **22**, 583-591.
- Fort, D.J. and Stover, E.L. (1997) Development of short-term, whole-embryo assays to evaluate detrimental effects on amphibian limb development and metamorphosis using *Xenopus laevis*. *Environmental Toxicology and Risk Assessment: Modeling and Risk Assessment*, **6**, 376-390. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Gaworski, C.L., Kinkead, E.R. and Dovle, R.L. (1979) Acute toxicity of a number of chemicals of interest to the air force. University of California Extension, Wright Patterson Air Force Base, Report ISS AMRL-TR-79-11 NTIS AD-A067-31-3.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1988) Nonylphenol, BUA Report No.13, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Granmo, Å., Ekelund, R., Magnusson, K. and Berggren, M. (1989) Lethal and sublethal toxicity of 4-nonylphenol to the common mussel (*Mytilus edulis* L.). *Environ. Pollut.*, **59**, 115-127. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Gray, M.A. and Metcalfe, C.D. (1997) Induction of testis-ova in Japanese medaka (*Orizias latipes*) exposed to *p*-nonylphenol. *Environ. Toxicol. Chem.*, **16**, 1082-1086.
- Hansen, F.T., Forbes, V.E. and Volbes, T.L. (1999) Effects of 4-n-nonylphenol on life-history traits and population dynamics of a polychaete. *Ecolog. Appl.*, **9**, 482-495.
- Harries et al. (1995) As reported in "Chemicals with Estrogen-like Effects" Tema Nord 1996:580, Nordic Council of Ministers, Copenhagen, 1996.
- Hemmer, M.J., Hemmer, B.L., Bowman, C.J., Kroll, K.J., Folmar, L.C., Marcovich, D., Hoglund, M.D. and Denslow, N.D. (2001) Effects of *p*-nonylphenol, methoxychlor, and endosulfan on vitellogenin induction and expression in sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*). *Environ. Toxicol. Chem.*, **20**, 336-343.
- Hesseloe, M., Jensen, D., Skals, K., Olesen, T., Moldrup, P., Roslev, P., Mortensen, G.K. and Henriksen, K. (2001) Degradation of 4-nonylphenol in homogeneous and nonhomogeneous mixtures of soil and sewage sludge. *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 3696-3700.
- Holcombe, G.W., Phipps, G.L., Knuth, M.L. and Felhaber, T. (1984) The acute toxicity of selected substituted phenols, benzenes and benzoic acid esters to fathead minnows. *Environ. Pollut. (Series A)* **35**, 367-381.
- Holm M., Dept. Terrestrial Ecology. National Environmental Research Institute. Denmark. (Reference taken from Danish EPA report). (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huang, R.K. and Wang, C.H. (2001) The effect of two alkylphenols on vitellogenin levels in male carp. *Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China B.* **25**, 248-252.
- Huls (1986) Prüfung auf hautsensibilisierende Wirkung am Meerschweinchen von Nonylphenol. Huls report 0690. (EU, 2001 から引用)
- Huls (1992a) Determination of the effects of nonylphenol on reproduction of *Daphnia magna* (in accordance with OECD Guideline 202 Part ) Final report DL-143. (SIDS Initial Assessment

- Report, 2001 から引用)
- Huls (1992b) Determination of the effects of nonylphenol on reproduction of *Daphnia magna* (in accordance with OECD Guideline 202 Part ) Final report DL-143a. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huls (1992c) Determination of the acute effects of nonylphenol on swimming behavior of *Daphnia magna* (in accordance with EC 84/449) Final report DK-522. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huls (1996a) Determination of the effects of nonylphenol on the growth of *Scenedesumus subspicatus* 86.81. SAG (alga growth inhibition test according to UBA Feb 1984) Report AW-185. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huls (1996b) Determination of biological degradability of nonylphenol in the modified strum test (EEC Directive 79/831 ENV/283/80) Report ST-3/84.
- Huls (1996c) Determination of biological degradability of nonylphenol in the modified strum test (EEC Directive 79/831 ENV/283/80) Report ST-3a/84.
- Huls (1996d) Determination of the acute effects of nonylphenol in fish (in accordance with DIN 38412 Part 15) Final report. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Huls (1999) Determination of inhibition of activated sludge respiration (OECD 209) Final report BH-99/02. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Hulzebos, E.M., Adema, D.M.M., Dirven-van Breeman, E.M., Henzen, L., Avn Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A., Barselman, R. and van Gestel, C.A.M. (1993) Phytotoxicity studies with lactuca sativa in soil and nutrient solution. Environ. Toxicol. Chem., **12**, 1079-1094.
- ICI Central Toxicology Laboratory (1979) Nonylphenol (ex-oil works and Rohm and Hass): comparison of acute oral toxicities, skin and eye irritation and skin sensitisation potential. CTL report no. CTL/T/1278. (EU, 2001 から引用)
- ICI Central Toxicology Laboratory (1980) Nonylphenol samples (ex Rohm and Hass process): skin sensitisation studies. CTL/T/1399. (EU, 2001 から引用)
- Ikeda, M., Ohtsuji, H. and Miyahara, S. (1970) Two cases of leucoderma, presumably due to nonyl- or octylphenol in synthetic detergents. Ind. Health **8**, 192-196.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.  
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Islinger, M., Pawlowski, S., Hollert, H., Volkl, A. and Braunbeck, T. (1999) Measurement of vitellogenin-m-RNA expression in primary cultures of rainbow trout hepatocytes in a non-radioactive dot blot/RNase protein-assay. Sci. Total Environ., **233**, 109-122.
- Isobe, T., Nishiyama, H., Nakashima, A. and Takada, H. (2001) Distribution and behavior of nonylphenol, octylphenol, and nonylphenol monoethoxylate in Tokyo metropolitan area: their association with aquatic particles and sedimentary distributions. Environ. Sci. Technol., **35**, 1041-1049.

- Jobling, S. and Sumpter, J.P. (1993) Detergent components in sewage effluent are weakly estrogenic to fish: An in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquatic Toxicol.*, **27**, 361-372.
- Jobling, S., Sheahan, D., Osborne, L.A., Matthiessen, P. and Sumpter, J.P. (1996) Inhibition of testicular growth in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to estrogenic alkylphenolic chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.*, **15**, 194-202.
- Jonkers, N., Thomas, P., Knepper, Pim De Vooget (2001) Aerobic biodegradation studies of nonylphenol ethoxylates in river water using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 335-340.
- Jorgensen, M. (2000) Assaying estrogenicity by quantitating the expression levels of endogenous estrogen-regulated genes. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 403.
- Kahl, M.D., Makynen, E.A., Kosian, P.A. and Ankley, G.T. (1997) Toxicity of 4-nonylphenol in a life-cycle test with the midge *Chironomus tentans* *Ecotoxicol. Environ. Safety*, **38**, 155-160.
- Kakuno, A., Fujii, K. and Koyama, J. (2001) Estrogen effects of nonylphenol on the early life stage of mummichog (*Fundulus heteroclitus*). *Jpn. J. Environ. Toxicol.*, **4**, 55-66.
- Kelly, S.A. and Di Giulio R.T. (2000) Developmental toxicity of estrogenic alkylphenols in killifish (*Fundulus heteroclitus*) *Environ. Toxicol. Chem.*, **19**, 2564-2570.
- Kinnberg, K., Korsgaard, B., Bjerregaard, P. and Jespersen, A. (2000) Effects of nonylphenol and 17 $\beta$ -estradiol on vitellogenin synthesis and testis morphology in male platyfish *Xiphophorus maculatus*. *J. Exp. Biol.*, **203**, Pt2, 2000, 171-181.
- Knaak, J.B., Eldridge, J.M. and Sullivan, L.J. (1966) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **9**, 331-340.
- Knie, J., Hälke, A., Juhnke, I. and Schiller, W. (1983) Results of studies on chemical substances with four biotests. (Ergebnisse Der Untersuchungen Von Chemischen Stoffen Mit Vier Biotests) *Deutsche Gewässerkundliche Mitteilungen*, **27**, 77-79. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Kopf, W. (1997) Wirkung endokriner stoffe in biotests mit wasserorganismen. In *Stoffe mit endokriner wirkung in wasser*. Bayerisches landesamt fur wasserwirtschaft, Institut fur Wasserforschung Munchen (ed) Olenbourg.
- Krogh, P.H., Holmstrup, M. and Jensen, J. (1996) Økologisk vurdering af spildevandsslam I landbrugsjord (in Danish). Arbejdsrapport fra Miljøstyrelsen, 43. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Kwak, H.I., Bae, M.O., Lee, M.H., Lee, Y.S., Lee, B.J., Kang, K.S., Chae, C.H., Sung, H.J., Shin, J.S., Kim, J.H., Mar, W.C., Sheen, Y.Y. and Cho, M.H. (2001) Effects of nonylphenol, bisphenol A, and their mixture on the viviparous swordtail fish (*Xiphophorus helleri*). *Environ. Toxicol. Chem.*, **20**, 787-795.
- Laws, S.C., Carey, S.A., Ferrell, J.M., Bodman, G.J. and Cooper, R.L. (2000) Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicol. Sci.*, **54**, 156-167.
- Lee, P.C. (1998) Disruption of male reproductive tract development by administration of the xenoestrogen, nonylphenol, to male newborn rats. *Endocrine*, **9**, 105-111.

- Lee, P.C. and Lee, W. (1996) In vivo estrogenic action of nonylphenol in immature female rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **57**, 341-348.
- Legler, J., Van den Brink, C.E., Brouwer, A., Murk, A.J., van der Saak, P.T., Vethaak, A.D. and van der Burg, B. (1999) Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene assay in the human T47D breast cancer cell line. Toxicol. Sci. **48**, 55-66.
- Lewis, J.C. and Jurd, L. (1972) Sporostatic action of cinnamylphenol and related compounds on *Bacillus megaterium*. Spores, **5**, 384-389. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Loomis, A.K. and Thomas, P.(1999) Binding characteristics of estrogen receptor (ER) in Atlantic croaker (*Micropogonias undulatus*) testis: different affinity for estrogens and xenobiotics from that of hepatic ER. Biol. Reprod. **61**, 51-60.
- Lussier, S., Champlin, D., LiVolsi, J., Poucher, S., Pruell, R. and Thursby, G. (1996) Acute toxicity of 4-nonylphenol to saltwater animals. USEPA Draft Report. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.
- McLeese, D.W., Zitko, V., Metcalfe, C.D. and Sergeant, D.B. (1980) Lethality of aminocarb and the components of the aminocarb formulation to juvenile Atlantic salmon, marine invertebrates and a freshwater clam. Chemosphere, **9**, 79-82.
- McLeese, D.W., Zitko, V., Sergeant, D.B., Burrige, L. and Metcalfe, C.D. (1981) Lethality and accumulation of alkylphenols in aquatic fauna. Chemosphere, **10**, 723-730.
- Merck (2001) 6715. Nonyl Phenol, pp.1197 in The Merck Index, 13th. ed., Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ.
- Meregalli, G., Pluymers, L. and Ollevier, F. (2001) Induction of mouthpart deformities in *Chironomus riparius* larvae exposed to 4-n-nonylphenol. Environ. Pollut. **111**, 241-246.
- Miles-Richardson, S.R., Pierens, S.L., Nichols, K.M., Kramer, V.J., Synder, E.M., Synder, S.A., Render, J.A., Fitzgerald, S.D. and Giesy, J.P. (1999) Environ. Res., **80** (2, Part 2), S122-S137.
- Milligan, S.R., Khan, O. and Nash, M. (1998) Comparative binding of xenobiotic estrogens to rat alpha-fetoprotein and to sex steroid binding proteins in human and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) plasma. General and Comparative Endocrinology, **112**, 89-95.
- Monteiro-Riviere, N.A. (2000) Comparative *in vitro* percutaneous absorption of nonylphenol and nonylphenol ethoxylates (NPE-4 and NPE-9) through human, porcine and rat skin. Toxicol. Industr. Health, **16**, 49-57.
- Monsanto (1978) Monsanto Industry Chemical Co. FYI-OTS-053-8590. Initial Submission: Toxicity studies on: CC 3381 – Nonylphenol with cover letter dated 08132.
- Nagao, T., Saito, Y., Usumi, K., Nakagomi, M., Yoshimura, S. and Ono, H. (2000) Disruption of the reproductive system and reproductive performance by administration of nonylphenol to newborn rats. Human Exp. Toxicol., **19**, 284-296.
- Nagao, T., Wada, K., Marumo, H., Yoshimura, S. and Ono, H. (2001) Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study. Reprod. Toxicol., **15**,



293-315.

- Nimrod, A.C. and Benson, W.H. (1996) Estrogenic responses to xenobiotics in Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*). *Marine Environ. Research*, **42**, 155-160.
- Nimrod, A.C. and Benson, W.H. (1998) Reproduction and development of Japanese medaka following an early life stage exposure to xenoestrogens. *Aquat. Toxicol.*, **44**, 141-156.
- Nishihara, T. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, **46**, 282-298.
- Nozaka, T., Abe, T., Matsuura, T., Sakamoto, T., Nakano, N., Maeda, M and Kobayashi, K. (2004) Development of vitellogenin assay for endocrine disruptors using medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Sciences*, **11**, 99-121.
- Odum, J., Pyrah, I.T., Soames, A.R., Foster, J.R., Yan Miller, J.P., Joiner, R.L. and Ashby, J. (1999) Effects of p-nonylphenol (NP) and diethylstilboestrol (DES) on the alderley Park (Alpk) rat: Comparison of mammary gland and uterus sensitivity following oral gavage or implanted mini-pumps. *J. Appl. Toxicol.*, **19**, 367-378.
- Odum, J. and Ashby, J. (2000) Neonatal exposure of male rats to nonylphenol has no effect on the reproductive tract. *Toxicol. Sci.*, **56**, 400-404.
- O'Halloran, S.L., Liber, K., Gangl, J.A. and Knuth, M.L. (1999) Effects of repeated exposure to 4-nonylphenol on the zooplankton community in littoral enclosures. *Environ. Toxicol. Chem.*, **18**, 376-385.
- Pedersen, S.N., Christiansen, L.B., Pedersen, K.L., Korsgaard, B. and Bjerregaard, P. (1999) In vivo estrogenic activity of branched and linear alkylphenols in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Sci. Total Environ.*, **233**, 89-96.
- Richards, J.F. (1989) Nonylphenol: 28 day oral (dietary) sub-acute toxicity study in the rat. A report prepared by Hazleton UK, England, for Huls, AG, West Germany (Report no. 5917-671/1, dated November 1989). (Environmental Canada Health Canada, 2000 から引用)
- Schmude, K.L., Liber, K., Corry, T.D. and Stay, F.S. (1999) Effects of 4-nonylphenol on benthic macroinvertebrates and insect emergence in littoral enclosures. *Environ. Toxicol. Chem.*, **18**, 386-393.
- Schwaiger, J., Spieser, O.H., Bauer, C., Ferling, H., Mallow, U., Kalbfus, W. and Negele, R.D. (2000) Chronic toxicity of nonylphenol and ethinylestradiol: haematological and histopathological effects in juvenile Common carp (*Cyprinus carpio*). *Aquat. Toxicol.* **51**, 69-78.
- Seki, M., Yokota, H., Maeda, M., Tadokoro, H. and Kobayashi, K. (2003) Effects of 4-nonylphenol and 4-tert-octylphenol on sex differentiation and vitellogenin induction in medaka (*Oryzias latipes*). *Environ. Toxicol. Chem.*, **22**, 1507-1516.
- Shimizu, H., Suzuki, Y., Takemura, N., Goto, S. and Matsushita, H. (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *J. Ind. Health*, **27**, 400-419.
- Shioda, T. and Wakabayashi, M. (2000) Effect of certain chemicals on the reproduction of medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, **40**, 239-243.
- Shurin, J.B. and Dodson, S.I. (1997) Sublethal toxic effects of cyanobacteria and nonylphenol on

- environmental sex determination and development in *Daphnia*. Environ. Toxicol. Chem., **16**, 1269-1276.
- SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report (2001), Nonylphenol, OECD.
- Sims, I, Whitehouse, P., Wilkinson, H. and McEvoy, J. (1997) The acute toxicity of 4-nonylphenol to nymphs of the freshwater shrimp, *Gammarus pulex* and the damselfly *Ischnura elegans*. WRc/Environmental Agency Technical Report. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range-finding toxicity data: list VI. Amer. Indust. Hyg. Assoc. J., **23**, 95-107.
- Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A. and Nycum, J.S. (1969) Range-finding toxicity data: list VII. Am Ind. Hyg. Assoc. J., **30**, 470-476.
- Soto, A.M., Justicia, H., Wray, J.W. and Sonnenschein, C. (1991) p-Nonyl-Phenol: An Estrogenic Xenobiotic Released from "Modified" Polystyrene. Environ. Health Persp., **92**, 167-173.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.  
(<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Staples, C.A., Williams, J.B., blessing, R.L. and Varineau, P.T. (1999) Measuring the biodegradability of nonylphenol ether carboxylates, octylphenol ether carboxylates, and nonylphenol. Chemosphere, **38**, 2029-2039.
- Suiko, M., Sakakibara, Y. and Liu, M. (2000) Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases, Biochem. Biophys. Res. Comm., **267**, 80-84.
- Tabata, A., Kashiwada, S., Ohnishi, Y., Ishikawa, H., Miyamoto, N., Itoh, M. and Magara, Y. (2001) Estrogenic influences of estradiol-17 $\beta$ , p-nonylphenol and bis-phenol-A on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) at detected environmental concentrations. Water Sci Technol., **43**, 109-116.
- Tanghe, T., Greet, D. and Willy V. (1998) Nonylphenol degradation in lab scale activated sludge units is temperature dependent. Water Research, **32**, 2889-2896.
- Texaco (1985) Texaco Chemical Company. FYI-OTS-0685-0402 FLWP, Seq. Washington, DC: Office of Toxic substances, U.S. Environmental Protection agency.
- Thorpe K.L., Hutchinson T.H., Hetheridge M.J., Sumpter J.P. and Tyler C.R. (2000) Development of an in vivo screening assay for estrogenic chemicals using juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Environ. Toxicol. Chem., **19**, 2812-2820.
- Union Carbide (1992a) Nonylphenol RNH: primary skin irritancy study in the rabbit by Department of Transport (DOT) procedures. Union Carbide project report 91U0008 NTIS OTS 0573375.
- Union Carbide (1992b) Nonylphenol RNH: primary skin irritancy study in the rabbit by Department of Transport (DOT) procedures. Union Carbide project report 91U0009 NTIS OTS 0573376.
- U.S. Coast Guard (1984-1985), Department of Transportation. CHRIS – Hazardous Chemical Data.

- Volume II. Washington, D.C.:U.S. Government Printing Office. ( U.S.NLM: HSDB,2001 より引用 )
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (2002), NIST Library of 54K compounds, Gaithersburg, MD.
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2001) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1997) Final Report on the reproductive toxicity of nonylphenol (CAS #84852-15-3) administered by gavage to Sprague-Dawley rats. R.O.W. Sciences 8989-30.
- Ward, T.J. and Boeri, R.L. (1990a) Acute static toxicity of nonylphenol to the freshwater alga (*Selenastrum capricornutum*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8969-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L. (1990b) Acute static toxicity of nonylphenol to the marine alga (*Skeletonema costatum*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8970-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L.(1990c) Acute flow through toxicity of nonylphenol to the mysid (*Mysidopsis bahia*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8974-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L.(1990d) Acute flow through toxicity of nonylphenol to the sheepshead minnow (*Cyprindon variegates*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8972-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L.(1991a) Early life stage toxicity of nonylphenol to the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8979-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L.(1991b) Chronic toxicity of nonylphenol to the mysid (*Mysidopsis bahia*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8977-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- Ward, T.J. and Boeri, R.L. (1992) Toxicity of nonylphenol to the tadpole (*Rana catesbiana*). Report prepared for Chemical Manufactures Association by Resource Analysts. Study No 8981-CMA. (SIDS Initial Assessment Report, 2001 から引用)
- White, R., Jobling, S., Hoare, S.A., Sumpter, J.P. and Parker, M.J.(1994) Environmentally Persistent Alkylphenolic Compounds Are Estrogenic. *Endocrinology*, **135**, 175-182.
- Williams, J.B. and Varineau, P.T. (1996) Nonylphenol in biosolid and sludges. SETAC Poster Session P0576, November 20, 1996.
- Windeatt, A.J. and Tapp, J.F. (1987) The effects of six chemicals on the growth of *Sorghum bicolor*, *Helianthus rodeo* and *Glycine max*. Brixham Laboratory Report BL/A/2836.
- Yadete, F., Arukwe, A., Gokskyr, A. and Male, R. (1999) Induction of hepatic estrogen receptor in juvenile Atlantic salmon in vivo by the environmental estrogen, 4-nonylphenol. *Sci. Total Environ*, **233**, 201-210.

- Yamasaki, K., Takeyoshi, M., Yakabe, Y., Sawaki, M., Imatanaka, M. and Takatsuki, M. (2001) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology*, **170**, 21-30.
- Yokota, H., Seki, M., Maeda, M., Oshima, Y., Tadokoro, H., Honjo, T. and Kobayashi, K. (2001) Life-cycle toxicity of 4-nonylphenol to medaka (*Oryzias latipes*). *Environ. Toxicol. Chem.*, **20**, 2552-2560.
- Yoshioka, Y., Ose, Y., and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci. Total Environ.*, **43**, 149-157.
- 磯部友彦、高田重秀 (1998) 水環境中におけるノニルフェノールの挙動と環境影響, 水環境学会誌, **21**, 203-208
- 宇都宮暁子 (2001) ノニルフェノールエトキシレートとその分解生成物の微量分析法と環境濃度、シンポジウム 非イオン界面活性剤に関する最近の動向、講演資料集 pp.15-23、日本水環境学会関東支部・水環境と洗剤研究委員会、2001年6月8日(東京)
- 化学物質評価研究機構 (2001a) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成12年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (2001b) 環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書、平成12年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 化学物質評価研究機構、ホームページ内公開 DATA、安全性点検 DATA、ノニルフェノール ([http://www.ceri.jp/citi/owa/results\\_acc10?W\\_TestNo=0069&W\\_SubNo=1&W\\_CasNo=25154-52-3&KEY1=nonylphenol&W\\_KBN=2&W\\_Name=Nonylphenol](http://www.ceri.jp/citi/owa/results_acc10?W_TestNo=0069&W_SubNo=1&W_CasNo=25154-52-3&KEY1=nonylphenol&W_KBN=2&W_Name=Nonylphenol)から引用)
- 河村葉子、前原玉枝、飯嶋広代、山田隆 (2000) 食品用プラスチック製品及び玩具中のノニルフェノール. *食衛誌*, 2000, **41**, 212-218.
- 環境庁 (1977) 環境における化学性物質の存在 (昭和52年版)
- 環境庁 (1978) 昭和53年版 化学物質と環境
- 環境庁 (1998) 平成10年版 化学物質と環境
- 環境庁 (1999) 平成10年度水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果. (<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1101.html>)
- 環境庁 (2000) 平成11年度水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果. (<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1202/index.html>)
- 環境省 (2001a) 平成12年度水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果. (<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1302/index.html>)
- 環境省 (2001b) ノニルフェノールが魚類に与える内分泌攪乱作用の試験結果に関する報告 (案) 平成13年8月、環境省総合環境政策局環境保健部.
- 環境省 (2002) 平成13年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果 (大気) について

- (<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1402/>)
- 環境省 (2003) 化学物質の環境リスク評価, 第 2 巻, ノニルフェノール.  
(<http://www.env.go.jp/chemi/report/h15-01/index.html>)
- 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm)).
- 建設省 (建設省河川局河川環境課) (1999) 平成 10 年度水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果. ([http://www.mlit.go.jp/river/press/9901\\_06/990330.html](http://www.mlit.go.jp/river/press/9901_06/990330.html))
- 建設省 (建設省河川局・建設省都市局下水道部) (2000) 平成 11 年度水環境における内分泌攪乱物質に関する実態調査結果.  
([http://www.mlit.go.jp/river/press/200007\\_12/000721bindex.html](http://www.mlit.go.jp/river/press/200007_12/000721bindex.html))
- 厚生省 (1996) 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進連絡協議会編, 化学物質毒性試験報告, 4, 749-772.
- 国土交通省 (2001a) 下水道における内分泌攪乱化学物質に関する調査報告書、平成 13 年 3 月、国土交通省 都市・地域整備局下水道部.
- 国土交通省 (2001b) 平成 12 年度水環境における内分泌攪乱物質に関する実態調査結果.  
([http://www.mlit.go.jp/river/press/200107\\_12/010724b/010724.html](http://www.mlit.go.jp/river/press/200107_12/010724b/010724.html))
- 産業技術総合研究所 (2003) 産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)  
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>).
- 水道技術研究センター (2002) 「水道水源における有害化学物質等監視情報ネットワーク」  
(平成 11~13 年度調査) (<http://ygnet.mizudb.or.jp/ippan/index.htm>)
- 製品評価技術基盤機構 (2001) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/  
平成 13 年度研究報告書.
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/  
平成 15 年度研究報告書.
- 製品評価技術基盤機構/ノニルフェノールリスク評価管理研究会 (2003) ノニルフェノールリスク評価管理研究会中間報告書 (製品評価技術基盤機構)
- 高田秀重、磯部友彦、中田典秀、熊田英峰、間藤ゆき枝、西山肇 (2000) プラスチック製食器等からのノニルフェノールの溶出. 環境科学会 1999 年会 講演要旨集, 290-291, 1999 年 11 月.
- 通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976 年 5 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 東京都 (東京都水道局) (2000) 平成 11 年度水道水等における内分泌かく乱化学物質の実態調査結果 ([http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w\\_info/s\\_tyousa\\_h11.htm](http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_tyousa_h11.htm))
- 東京都 (東京都水道局) (2001) 平成 12 年度水道水等における内分泌かく乱化学物質の実態調査結果 ([http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w\\_info/s\\_tyousa\\_h12.htm](http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_tyousa_h12.htm))
- 東京都 (東京都水道局) (2002) 平成 13 年度水道水等における内分泌かく乱化学物質の実態調査

結果 ([http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w\\_info/s\\_tyousa\\_h13.htm](http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_tyousa_h13.htm))

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).

日本下水道協会 (2002) : (<http://www.alpha-web.ne.jp/jswa/>から引用)

日本界面活性剤工業会 (2001) ノニルフェノールエトキシレートに関する方針  
(<http://www.kaimenko.com/fur2.htm>)

日本食品分析センター (1998) 個別化学物質の暴露量に関する調査, 平成 9 年度環境庁公害調  
査等委託費による報告書. (環境庁委託報告書)

根本了, 高附巧, 佐々木久美子, 豊田正武 (2000) 市販魚中のノニルフェノールの分析. 食衛誌,  
2000, **41**, 377-380.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル  
(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100 ~ 115.

# 化学物質の初期リスク評価書

## No.1 ノニルフェノール

---

### 作成経緯

2002年3月	原案作成
2002年12月	有害性評価部分 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第14回安全評価管理小委員会 審議、了承
2003年9月	Ver.0.9 (暫定版) 公表
2004年3月	PRTR データを用いた暴露・リスク評価見直し原案作成
2004年7月	有害性評価部分 初期リスク評価指針 Ver.1.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加 (経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会安全評価管理小委員会に報告)
2005年5月	Ver.1.0 公表

---

### 初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西準子

---

### 有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

大分大学教育福祉科学部

吉岡義正

ヒト健康への影響 (8章)

名古屋市立大学大学院医学研究科

白井智之

---

### 初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

石井聡子

野坂俊樹

林浩次

三浦千明

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

平井祐介

---

### 連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959

---