

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 105

ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル

Poly(oxyethylene)octylphenyl ether

化学物質排出把握管理促進法政令号番号:1-308

CAS 登録番号:9036-19-5

2007 年 10 月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

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・産業技術総合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。

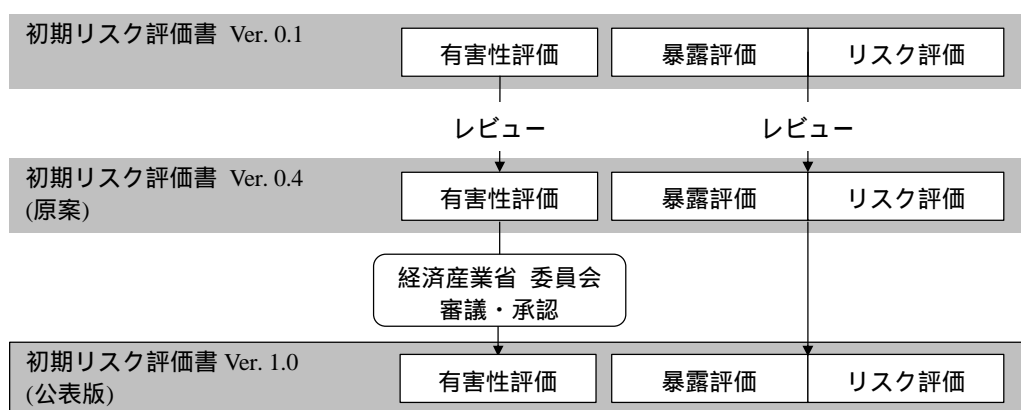
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

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. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」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

本評価書では、分岐鎖オクチルフェノールの異性体混合物を原料としたポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE) をリスク評価の対象とする。以下では、エチレンオキシドの平均付加モル数 n が明らかな場合は、 OPE_n と表記する。

OPE は、エチレンオキシド鎖の長さにより物理化学的性状が異なるが、 OPE_9 及び OPE_{40} は、液体であり、水に易溶である。

OPE は非イオン界面活性剤として使用され、2002 年の国内供給量は約 1,256 トンであった。2002 年度の PRTR データによると、OPE は 1 年間に全国合計で、大気へ 59 トン、公共用水域へ 158 トン、土壌へ 129 トン排出され、主たる排出経路は、各種洗浄工程に伴う水域への排出、また農薬散布に伴う土壌への排出であると考えられる。

OPE の蒸気圧は極めて低いと推定される。したがって、ミストなどで大気中に排出された場合は、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すると考えられる。また、OPE が水中に排出された場合は、大気中への移行は考えられず、水中に留まると推定される。土壌吸着係数からは懸濁物質に吸着され難いと考えられるが、生分解によりエチレンオキシドの付加モル数が小さくなるにつれて、懸濁物質に吸着されやすくなると考えられる。また、魚類に対する生物濃縮係数 (BCF) は最大で 31 未満 (OPE_9) である。

OPE の濃度として、公共用水域で測定されている。大気、飲料水及び食物中の濃度の測定結果は調査した範囲では入手できなかった。1996～1999 年度の河川水中濃度の調査における検出値は、最大で $13.9 \mu\text{g/L}$ であった。

水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) として、1996～1999 年度の河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点付近における OPE 濃度の測定値から 95 パーセンタイルの中での最大値である $0.61 \mu\text{g/L}$ を用いた。

また、ヒトが OPE に暴露する経路としては、飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露、化粧品等からの経皮暴露が主として考えられる。OPE の飲料水中濃度の代用として河川水中濃度 ($0.61 \mu\text{g/L}$: 実測値) 及び魚体内濃度 ($1.6 \mu\text{g/kg}$: 推定値) から、ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量を $0.028 \mu\text{g/kg/日}$ (経口経路) と推定した。ただし、経皮摂取量は推定できなかった。

OPE の環境中の水生生物への有害性に関して、藻類、甲殻類及び魚類について急性毒性試験結果が得られた。急性毒性試験結果の最小値は、 OPE_{10} について藻類であるセテナストラムに対する生長阻害を指標とした 96 時間 EC_{50} の 0.21 mg/L であった。この値と EEC $0.61 \mu\text{g/L}$ を用いて暴露マージン (MOE) を算出した結果、MOE は 340 で、この値は毒性試験データに関する不確実係数積 1,000 より小さく、現時点では、OPE は環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことが示唆される。

実験動物に対する反復投与毒性試験結果から、経口経路での全身毒性に関する NOAEL の最小値は、 OPE_{40} を用いたラットに対する 2 年間投与試験の 700 mg/kg/日 であった。経皮経路では影響を適切に評価できる試験報告は得られていない。

生殖・発生毒性については、経口経路及び経皮経路での OPE₉ 投与の試験報告が得られている。発生毒性の NOAEL の最小値は、ラットの妊娠 6～16 日目に OPE₉ を経口投与した試験での児動物の精巣位置異常及び過剰肋骨の増加を指標とした NOAEL 70 mg/kg/日 (経口経路) 及びラットの妊娠 6～16 日目に OPE₉ を皮膚適用した試験での児動物の無気肺の増加を指標とした NOAEL 530 mg/kg/日 (経皮経路) であった。

OPE の遺伝毒性に関しては、*in vitro* 試験では、不定期 DNA 合成阻害試験での陽性結果を除いて、エチレンオキシド鎖の長さにかかわらず陰性を示した。また、DNA 切断、染色体異常の *in vivo* 試験でも陰性を示した。OPE の不定期 DNA 合成阻害は、OPE の遺伝毒性を直接示した結果ではないので、OPE は遺伝毒性を有しないと判断する。発がん性については、得られている発がん性試験報告からは、現時点では明確に判断できない。

ヒトの推定摂取量と動物試験より得られた無毒性量を用いて MOE を算出した結果、MOE は経口経路で 25,000,000 (OPE₄₀) (反復投与毒性)、2,500,000 (OPE₉) (発生毒性) であり、リスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 100 より大きく、ヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

以上のことから、現時点での環境中濃度において、OPE は経口経路の暴露に対してはヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断するが、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るため、詳細な調査・解析、評価を行う候補物質である。環境中の水生生物への影響については、リスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積が 1,000 と大きいことから、水生生物に対する長期毒性試験データを取得する必要がある。

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	2
2.3 不純物	2
2.4 添加剤又は安定剤	2
2.5 現在の我が国における法規制	2
3. 物理化学的性状	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量等	3
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	4
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源	4
4.3.2 その他の排出源	5
4.4 環境媒体別排出量の推定	5
4.5 排出シナリオ	6
5. 環境中運命	6
5.1 大気中での安定性	6
5.2 水中での安定性	6
5.2.1 非生物的分解性	6
5.2.2 生分解性	7
5.2.3 下水処理による除去	7
5.3 環境中分布推定	7
5.4 環境水中での動態	7
5.5 生物濃縮性	8

6. 暴露評価	8
6.1 環境中濃度	8
6.1.1 環境中濃度の測定結果	8
6.1.2 環境中濃度の推定	11
6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度	12
6.3 ヒトへの暴露シナリオ	12
6.3.1 環境経由の暴露	12
6.3.2 消費者製品経由の暴露	12
6.4 ヒトの推定摂取量	12
7. 環境中の生物への影響	13
7.1 水生生物に対する影響	13
7.1.1 微生物に対する毒性	13
7.1.2 藻類に対する毒性	13
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性	14
7.1.4 魚類に対する毒性	15
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性	16
7.2 陸生生物に対する影響	16
7.2.1 微生物に対する毒性	16
7.2.2 植物に対する毒性	16
7.2.3 動物に対する毒性	17
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)	17
8. ヒト健康への影響	18
8.1 生体内運命	18
8.2 疫学調査及び事例	22
8.3 実験動物における毒性	22
8.3.1 急性毒性	22
8.3.2 刺激性及び腐食性	23
8.3.3 感作性	25
8.3.4 反復投与毒性	25
8.3.5 生殖・発生毒性	27
8.3.6 遺伝毒性	30
8.3.7 発がん性	33
8.3.8 その他の影響	34
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	35
9. リスク評価	36
9.1 環境中の生物に対するリスク評価	36

9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	37
9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	37
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	37
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	38
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	38
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	38
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	38
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	39
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	40
9.3	まとめ	40
文 献	41

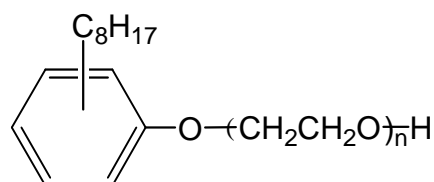
1. 化学物質の同定情報

ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルは、オクチルフェノールとエチレンオキシドを原料として合成されている。原料のオクチルフェノールは、フェノールとイソブチレン 2 量体との反応で合成され、4-異性体が最も多く生成するが 2-異性体や 3-異性体も生成する。オクチルフェノールは、オクチル基の分岐や置換位置の違いにより、数多くの異性体が存在する。本物質の一般的な原料は、4-オクチルフェノールを主とした異性体混合物で、環境中からも主に 4-オクチルフェノールの異性体混合物が検出されている。

本評価書では、特に断りがない限り、分岐鎖オクチルフェノールの異性体混合物を原料としたポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルを指す。なお、ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルのエチレンオキシドの付加モル数については、化学物質排出把握管理促進法では規定されていない。一般的な製品は、エチレンオキシドの付加モル数も分布を持った混合物であり、その平均付加モル数であらわしている。

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

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



注:エチレンオキシドの平均付加モル数は、最も一般的な製品では 9~10 であり、他に 40 程度の製品などもある。
(化学物質評価研究機構, 2004)

- 1.6 分子式 : $C_{14+2n}H_{22+4n}O_{1+n}$
 $C_{32}H_{58}O_{10}$ (OPE₉)
 $C_{94}H_{182}O_{41}$ (OPE₄₀)
- 1.7 分子量 : 602.8 (OPE₉)
1,968 (OPE₄₀)

2. 一般情報

2.1 別名

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

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

2.3 不純物

ポリエチレングリコール (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法: 第一種指定化学物質

水道法: 水質基準 0.02 mg/L ^{注1)}

農薬取締法: 登録農薬 ^{注2)}

建築物衛生法: 水質基準 0.02 mg/L ^{注1)}

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

注2: 展着剤として使用 (4.2 参照)

3. 物理化学的性状

外 観: 液体 (OPE₉、OPE₄₀)

(化学物質評価研究機構, 2004)

融 点: -5 (OPE₉、流動点)

(化学物質評価研究機構, 2004)

沸 点: データなし

引 火 点: 296 (OPE₉、開放式)

(化学物質評価研究機構, 2004)

発 火 点: データなし

爆 発 限 界: データなし

比 重: 1.039 (OPE₉、20 /4)

(化学物質評価研究機構, 2004)

1.105 (OPE₄₀、20 /4)

(化学物質評価研究機構, 2004)

蒸 気 密 度: 20.8 (OPE₉、空気 = 1)

蒸 気 圧: データなし

分 配 係 数: データなし

解 離 定 数: 解離基なし

スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント データなし

吸 脱 着 性: 土壌吸着係数 データなし

溶解性：水：易溶 (OPE₉、OPE₄₀) (化学物質評価研究機構, 2004)
 13.2 mg/L (20.5 、OPE₂)、18.4 mg/L (20.5 、OPE₃)、
 24.5 mg/L (20.5 、OPE₄) (Ahel and Giger, 1993)
 エタノール：可溶 (OPE₉、OPE₄₀)
 アセトン：可溶 (OPE₄₀) (化学物質評価研究機構, 2004)
 ハンリー定数：データなし
 換算係数：(気相、20) 1 ppm = 25.1 mg/m³、1 mg/m³ = 0.040 ppm (OPE₉)
 その他：pH = 4 ~ 6 (OPE₉ 5%水溶液) (化学物質評価研究機構, 2004)
 臨界ミセル濃度 (CMC): 2×10^{-4} M (OPE_{9,5}) (Liu, 1992)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

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

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

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

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

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

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

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

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2004a) (以下、「2002 年度 PRTR データ」という。)によると、OPE は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 2 トン、公共用水域へ 4 トン排出され、廃棄物として 107 トン、下水道に 278 kg 移動している。土壌へは排出されていない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 195 トン、非対象業種から 133 トン、家庭から 14 トンの排出量が推計されている。移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

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

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

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

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

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計が合っていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

-: 届出なし

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

「平成 14 年度届出外排出量の推計方法等」による、OPE の非対象業種及び家庭からの排出量を表 4-3に示した（経済産業省，環境省，2004b）。

OPE は、非対象業種の事業者及び家庭から農薬の補助剤の用途として、それぞれ環境中へ 124 トン、5 トンの排出量があると推計されている（経済産業省，環境省，2004b）。また、非対象業種の事業者の洗浄剤の用途から 9 トン、家庭における化粧品用途から 8 トンの排出量が推計されている（経済産業省，環境省，2004b）。なお、移動体からの排出については推計対象となっていない。

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

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

(経済産業省，環境省，2004b)

4.3.2 その他の排出源

調査した範囲では、2001 年度 PRTR データ及び 2002 年度 PRTR データで対象としている以外の排出源に関する情報は入手できなかった。

4.4 環境媒体別排出量の推定

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

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

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

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

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

排出区分		大気	水域	土壌
対象業種届出		2	4	0
対象業種届出外 ¹⁾		57	138	0
非対象業種 ²⁾	農薬	0	0	124
	洗浄剤	0	9	0
	小計	0	9	124
家庭 ²⁾	農薬	0	0	5
	化粧品	0	8	0
	小計	0	8	5
合計		59	158	129

(製品評価技術基盤機構, 2005)

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

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

4.5 排出シナリオ

2002 年において、OPE は国内で 1,446 トン製造される(表 4-1)が、その排出原単位は 0(日本化学工業協会, 2003)であるので、OPE の製造段階での排出はないものと推定できる(製品評価技術基盤機構, 2005)。

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

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル(OPE)の蒸気圧は、具体的なデータはないものの、類似構造のポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル(NPE)から考えて、極めて低いと考えられる。ミストなどで大気中に排出されると、大部分は大気中に浮遊する微粒子への吸着や雨水への溶解などにより沈降されると考えられる。

OPE の大気中での安定性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

OPE には加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されないと考えられる。

5.2.2 生分解性

OPE₇₋₁₁ は化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 22% であり、難分解性と判定されている。また、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 28%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 74% であった。なお、OPE は生分解性試験中に変化し、*p*-オクチルフェノキシポリエトキシ酢酸及びエチレンオキシドの付加モル数の小さい OPE を生成して残留した (経済産業省, 2002)。

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

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

以上から、OPE は馴化などの条件が調べば好氣的条件で生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

OPE (アルキル基の炭素数 8) と類似構造の NPE (アルキル基の炭素数 9) についての国内の報告があるので参考に示す。国土交通省が行った 1998、1999 及び 2000 年度の調査によると活性汚泥法による都市下水処理場で NPE は 99% 以上除去されることが示されている (国土交通省, 2001)。このことから、NPE と類似構造の OPE は活性汚泥法による下水処理により除去されることが類推される。

5.3 環境中分布推定

OPE はミストとして大気に排出された場合には、雨滴や浮遊している微粒子に捕捉され沈降すると考えられる。

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

5.4 環境水中での動態

OPE は、河川水を用いた NPE の生分解性の研究結果 (Jonkers et al., 2001) から類推して、河川水中ではエチレンのキシド (EO) 鎖の末端が酸化された長鎖のエトキシカルボン酸を生成し、更に EO 鎖が短縮されることが考えられる。生じたモノ(オキシエチレン)オクチルフェニルエー

テル (OPE₁) は底質などの嫌気的な環境下では更に EO 鎖が取れてオクチルフェノールを生じると推定される (5.2.2 参照)。

OPE の蒸気圧は、NPE の蒸気圧から考えて極めて低いと推定される。水中に OPE が排出された場合には、大気中への移行は考えられず、水中に留まると推定される。NPE₆ の土壌吸着係数から考えて、OPE₉ の土壌吸着係数も小さいと考えられ、OPE₉ は懸濁物質に吸着され難いと考えられる。しかし、OPE は、生分解によりエチレンオキシドの付加モル数が小さくなるに従い、水に溶け難くなり (3 章参照) 懸濁物質に吸着され易くなると考えられる。

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

5.5 生物濃縮性

OPE₇₋₁₁ は化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 4 週間の濃縮性試験では、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定により低濃縮性と判定されている。OPE₁₁ に由来するピークから算出した生物濃縮係数 (BCF) は、水中濃度が 0.2 mg/L 及び 0.02 mg/L の場合、それぞれ 3 未満及び 17 未満～30 未満であった。OPE₁₀ に由来するピークから算出した BCF は、水中濃度が 0.2 mg/L 及び 0.02 mg/L の場合、それぞれ 3 未満及び 18 未満～30 未満であった。また、OPE₉ に由来するピークから算出した BCF は、水中濃度が 0.2 mg/L 及び 0.02 mg/L の場合、それぞれ 3 未満及び 18 未満～31 未満であった (経済産業省, 2002)。

6. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路、経口経路及び経皮経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度に関する既存の測定報告についての調査を行い、その結果の概要を示すとともに、暴露評価に用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE) の大気中濃度の測定報告結果は、調査した範囲内では入手できなかった。

b. 公共用水域中の濃度

OPE の公共用水域中濃度として、次のような報告結果が得られた。

東京都環境科学研究所による河川水中の OPE 濃度の測定結果を、調査年度毎に水域類型（環境庁, 2000）に沿ってまとめ、表 6-1 に示す（芳住ら, 1998; 山崎ら, 1999, 2000）。このうち 1996 ~ 1997 年度に行われた芳住らの調査は、東京都環境科学研究所が 1983 年から継続調査している東京都内の 5 河川 5 地点と水道水源地域等の 5 河川 9 地点について界面活性剤の濃度測定を実施したものである。また、山崎らの調査は、1998 年度には継続調査の 5 河川 5 地点と都内河川における 36 地点について界面活性剤濃度の測定を行い、さらに 1999 年度には 1998 年度の調査対象からはずれた綾瀬川水系の 4 地点と、1998 年度に界面活性剤が高濃度で検出された 4 地点について濃度測定を実施したものである。

山崎らによると、1998 年度における旧中川中平井橋、目黒川太鼓橋、呑川夫婦橋、立会川立会川橋の検体は、降雨により生じた下水越流水を含んだ水を採水したものであり、それら検体からの検出値は異常値の可能性が高いと判断された（山崎ら, 2000）。そのため、1998 年度における上記 4 地点の測定値は、表 6-1 から除外した。

表6-1 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの河川水中の濃度

調査年度	水域類型	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	算術平均 ($\mu\text{g/L}$)	95 パーセン タイル ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
1996	AA-C	4/8	5/30	nd-2.0	0.38	0.61	0.1-1
	D,E,無指定	3/4	5/11	nd-2.5	0.74	2.1	0.1-1
1997	AA-C	2/8	3/30	nd-0.8	0.085	0.20	0.1
	D,E,無指定	2/4	4/11	nd-1.9	0.48	1.8	0.1
1998	AA-C	10/26	10/26	nd-1.0	0.16	0.50	0.1
	D,E,無指定	8/10	9/11	nd-2.3	0.66	1.9	0.1
1999	AA-C	1/1	1/3	nd-0.1	0.067	0.10	0.1
	D,E,無指定	5/7	9/16	nd-13.9	1.9	9.5	0.1

(芳住ら, 1998; 山崎ら, 1999, 2000)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセントails を算出した。

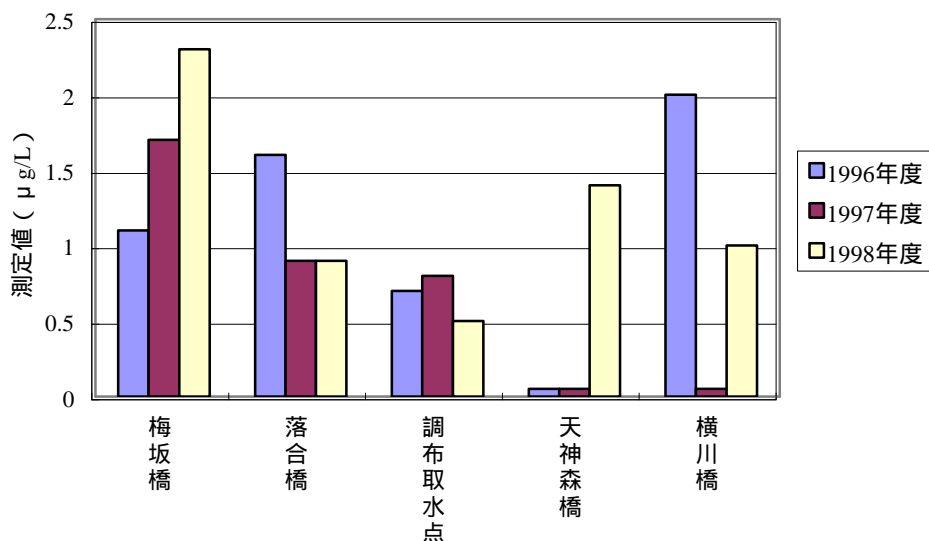
水域類型は、2002 年度における全国の公共用水域水質測定地点（国立環境研究所, 2004）を参考に分類した。

これらの結果から、1996 ~ 1999 年度の河川水中濃度の調査における検出値は、最大で 13.9 $\mu\text{g/L}$ であった。

1996 ~ 1999 年度までの OPE 濃度測定値の 95 パーセントails は、AA ~ C 類型に指定されている水質基準点において、それぞれ 0.61 $\mu\text{g/L}$ 、0.20 $\mu\text{g/L}$ 、0.50 $\mu\text{g/L}$ 、0.10 $\mu\text{g/L}$ であった。また、D、E 類型に指定されている水質基準点及び類型指定されていない地点における測定年度ごとの測定値の 95 パーセントails は、それぞれ 2.1 $\mu\text{g/L}$ 、1.8 $\mu\text{g/L}$ 、1.9 $\mu\text{g/L}$ 、9.5 $\mu\text{g/L}$ であった。なお、不検出の検体については、検出限界の 1/2 の値として 95 パーセントails を算出した。

表 6-1 には、1996 ~ 1999 年度の河川水中の OPE 濃度測定結果を示したが、これらの調査では、測定年度によって測定地点が異なるため、経年的な濃度変化を捉えることができない。そこで、河川水中 OPE 濃度の経年的変化をみるために、1996 ~ 1998 年度における 5 河川 5 地点につい

ての継続調査の結果を図 6-1に示す (芳住ら, 1998; 山崎ら, 1999)。



(芳住ら, 1998; 山崎ら, 1999) から作図

図 6-1 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの河川水中の濃度 (継続調査)

これらの結果から、少なくとも 1996～1998 年度の間の河川水中の OPE 濃度に関して、上記 5 地点における経年変化に共通点は認められない。

次に、公共用水域中濃度 (河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点付近) における測定結果から暴露評価に用いる濃度の候補について検討する。

東京都環境科学研究所の調査 (表 6-1) のなかで、最新の 1999 年度の調査では水域類型 AA～C の調査地点は 1 点しかなく、河川水中の OPE 濃度としての代表性に欠けると考える。

1996～1998 年度では、図 6-1に示した 5 地点で共通する濃度の変化は認められないことから、その他の河川における OPE 濃度が、共通的に測定当時に比べて、より高い、又は、より低いとは推測しがたいと考えられる。そのため、本評価書では、評価の安全側に立ち、ここでの公共用水域中濃度の代表値としては、3 年間の調査のなかで、より新しい調査結果よりも、むしろ、より高い濃度を示した調査結果を採用するほうが妥当と判断する。

以上のことから、公共用水域中濃度 (河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点付近) における測定結果から算術平均、95 パーセンタイルともに高い濃度を示した 1996 年度の測定結果を用い、その 95 パーセンタイルである $0.61 \mu\text{g/L}$ を暴露評価に用いる濃度の採用候補とした。

また、1998 年度の調査では、河川以外にも東京湾 32 地点について、OPE 濃度を測定しており、32 地点中 1 地点で OPE $0.1 \mu\text{g/L}$ が検出されている (山崎ら, 1999)。不検出検体については検出限界 $0.1 \mu\text{g/L}$ の $1/2$ の値を仮定すると、95 パーセンタイルは $0.05 \mu\text{g/L}$ であった。

また、参考として、東京都環境科学研究所による継続調査の 5 河川 5 地点において測定され

た底質の OPE 濃度の測定結果を表 6-2に示す (芳住ら, 1998; 山崎ら, 1999)。

表6-2 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの底質中の濃度

調査年度	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 ($\mu\text{g/g-dry}$)
1996	5/5	5/5	0.2-0.9	0.1
1997	1/5	1/5	nd-0.1	0.1
1998	2/5	2/5	nd-1.5	0.1

(芳住ら, 1998; 山崎ら, 1999)

nd: 不検出

c. 飲料水中の濃度

OPE の水道水中濃度及び地下水中濃度の測定報告結果は、調査した範囲内では入手できなかった。

d. 食物中の濃度

OPE の食物中濃度及び魚体内濃度に関する濃度は、調査した範囲内では入手できなかった。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。また食物に関する測定結果が得られなかったため、魚体内濃度の推定も行う。

a. 大気中濃度の推定

OPEは、2002年度PRTRデータによると、大気中へ1.4トン/年排出されているが、その蒸気圧は具体的なデータはないものの、類似構造のポリ(オキシエチレン)ノニルフェニルエーテル(蒸気圧: 3.2×10^{-8})と同様、揮発性がないと考えられ、OPEが一般環境の大気中に分布する可能性はほとんどないと判断する(5.1、5.3参照)。したがって、ここではOPEの大気中濃度を推定しない。

b. 河川水中濃度の推定

OPEは、本評価書で用いる対象数理モデルで濃度推定を行うために必要な環境中挙動を把握できないこと及びエチレンオキシド鎖の長さに応じた計算に必要なパラメータが得られないことから、河川水中濃度の推定を行わない。

c. 魚体内濃度の推定

OPE の魚体内濃度は、海域に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海水中濃度と生物濃縮係数 (BCF) を乗じて魚体内濃度を推定する。海水中濃度としては、1998 年度に実施された東京都環境科学研究所の調査から、東京湾における測定値の 95 パーセントイルを求め、0.05 $\mu\text{g/L}$ とした。

計算条件及び推定結果

海水中濃度: 0.05 ($\mu\text{g/L}$)

生物濃縮係数: 31 (L/kg) (5.5 参照)

魚体内濃度: $0.05 (\mu\text{g/L}) \times 31 (\text{L/kg}) = 1.6 (\mu\text{g/kg})$

魚体内濃度の推定結果は $1.6 \mu\text{g/kg}$ であった。

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

ここでは、河川水中濃度を推定しなかったため、公共用水域中濃度の測定結果から、EEC を $0.61 \mu\text{g/L}$ とした (6.1.1.b、6.1.2.b 参照)。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

OPE の環境経由のヒトへの暴露経路は、飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

OPE は、乳化剤として医薬品、医薬部外品及び化粧品に使用されており (日本医薬品添加剤協会, 1994; 日本化粧品工業連合会, 2004)、経皮経路の暴露が想定される。しかし、これらからの摂取量を推定するには、信頼できる情報が得られていないと判断した。よって、現時点では、医薬部外品及び化粧品からの OPE 摂取量は推定できない。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の飲料水摂水量を 2L/人/日 、魚類の摂食量を 120g/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。

OPE の大気中の測定濃度は、調査した範囲内では入手できなかった。しかし、OPE は物理化学的性状から、大気中にはほとんど存在しないと考える。したがって、本評価書では OPE の吸入暴露は考慮しない。

飲料水からの摂取量推定に用いる飲料水中濃度は、測定結果が入手できなかったため河川水中濃度で代用することとし、公共用水域中濃度の測定結果における $0.61 \mu\text{g/L}$ を採用した (6.1.1 b 参照)。

魚類からの摂取量推定に用いる魚体内濃度は、測定結果の採用候補が得られていないため、推定結果から $1.6 \mu\text{g/kg}$ を採用した (6.1.2 c 参照)。

消費者製品経由の暴露として、医薬部外品及び化粧品からの暴露について指摘したが、これ

らからの摂取量を推定するには、信頼できる情報が得られていないと判断した。よって、現時点では、医薬部外品及び化粧品からの OPE 摂取量は推定できない。

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。

飲料水からの摂取量: $0.61 (\mu\text{g/L}) \times 2 (\text{L/人/日}) = 1.2 (\mu\text{g/人/日})$

魚類からの摂取量: $1.6 (\mu\text{g/kg}) \times 0.12 (\text{kg/人/日}) = 0.19 (\mu\text{g/人/日})$

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

経口摂取量: $(1.2 + 0.19) (\mu\text{g/人/日}) / 50 (\text{kg/人}) = 0.028 (\mu\text{g/kg/日})$

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

調査した範囲内では OPE の微生物に関する試験報告は得られていない。

7.1.2 藻類に対する毒性

OPE の藻類に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

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

表 7-1 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの藻類に対する毒性試験結果

生物種	OPE 組成	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水							
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セナストラム)	OPE ₁₀	止水	25	3 週間 EC ₁₀₀ 3 週間 EC ₅₀	生長阻害	100-500 100-500 (n)	Nyberg, 1988
	OPE₁₀	ASTM²⁾ 止水	24 ± 2	96 時間 EC₅₀	生長阻害	0.21 (n)	Lewis & Hamm, 1986
<i>Chlorella fusca</i> (緑藻、クロレラ)	OPE ₁₀	止水 閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	200 (n)	Wong, 1985
<i>Porphyridium purpureum</i> (紅藻類、チリモ目)	OPE _{9.5}	止水	ND	5 日間閾値	生長阻害	5-10 (n)	Nyberg, 1985
<i>Poteriochromonas malhamensis</i> (黄金色藻類、オモナ目)	OPE ₁₀	止水	ND	72 時間閾値	生長阻害	124 (n)	Roderer, 1987
	OPE ₄₀	止水	ND	72 時間閾値	生長阻害	17,784 (n)	
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステイ)	OPE ₁₀	ASTM ²⁾ 止水	24 ± 2	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	7.4 (n)	Lewis & Hamm, 1986
海水							
<i>Nitzschia actinastroides</i> (珪藻、ニツヅ)	OPE _{9.5}	止水	ND	5 日間閾値	生長阻害	10-15 (n)	Nyberg, 1985
<i>Nitzschia holsatica</i> (珪藻、ニツヅ)	OPE _{9.5}	止水	25	5 日間 EC ₀ 5 日間 EC ₄₅ 5 日間 EC ₁₀₀	生長阻害	10 15 25 (n)	Nyberg, 1976
			15	5 日間 EC ₅₇ 5 日間 EC ₁₀₀		5 15 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

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

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

OPE の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

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

海産甲殻類のミシッドシュリンプに対する急性毒性は、48 時間 LC₅₀ は EO 鎖が 1.5 では 6.51 ~ 7.07 mg/L、EO 鎖が 5 では 1.83 mg/L であった (Hall et al., 1989)。甲殻類のトヤマエビに対する OPE₁₁ の 48 時間 LC₅₀ は 10.8 mg/L、ブラウンシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ は 63 mg/L、貝類のヨーロッパザルに対する 48 時間 LC₅₀ は 19.6 mg/L であった (Portman and Wilson, 1971)。また、2 種の多毛類を用いて試験水温の違いによる毒性の変動を調べた結果、水温が高いほど毒性は強まる傾向であったが、大きな差ではなかった (Stora, 1972)。

OPE の長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 7-2 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	OPE 組成	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
海水									
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミッドシュリフ)	OPE _{1.5}	3-8 日齢	U.S. EPA 600/4-85/013 半止水	25 ± 1	24-29 (‰)	7.7 - 8.0	48 時間 LC ₅₀	6.51-7.07 (n)	Hall et al., 1989
	OPE ₅							1.83 (n)	
<i>Pandalus montagui</i> (甲殻類、トマエビ、ホタテ科)	OPE ₁₁	成体	止水	15	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	10.8 (n)	Portman & Wilson, 1971
<i>Crangon crangon</i> (甲殻類、ブラウンシュリフ、エビシヤコ科)	OPE ₁₁	成体	半止水	15	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	> 100 63 (n)	
<i>Carcinus maenas</i> (甲殻類、ミドリガニ)	OPE ₁₁	成体	止水	15	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	> 100 (n)	
<i>Cerastoderma edule</i> (貝類、ヨーロッパザル)	OPE ₁₁	成体	止水	15	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	19.6 (n)	
<i>Capitella capitata</i> (多毛類、トコガ)	OPE EO 鎖長不明	ND	止水	17-18 22-23	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	8.75 (n) 3.59 (n)	
<i>Scolecopsis fuliginosa</i> (多毛類、スビオ目)	OPE EO 鎖長不明	ND	止水	17-18 22-23	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	16.68 (n) 13.43 (n)	Stora, 1972

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度
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

OPE の魚類に対する毒性試験結果を表 7-3に示す。

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

OPE の毒性に対する EO 鎖長の影響をブルーギルを用いて調べた実験で、EO 鎖が 4-5 では 96 時間 LC₅₀ は 2.8 ~ 3.2 mg/L であったが、10 では 12.0 mg/L、30 では 531 mg/L であり (Macek and

Krzeminski, 1975)、OPE の EO 鎖長が長くなると、OPE の毒性は低減することを示している。
魚類の長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 7-3 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの魚類に対する毒性試験結果

生物種	OPE 組成	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水									
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	OPE ₁₀	稚魚	JIS 止水	21- 22	25	6.7- 7.1	48 時間 LC ₅₀	27 (n)	Kikuchi & Wakabayashi, 1984
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	OPE ₄₋₅	平均体重 1.0 g	ASTM ¹⁾ 止水	18 ± 0.5	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	2.8-3.2	Macek & Krzeminski, 1975
	OPE ₁₀							12.0	
	OPE ₃₀							531 (m)	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	OPE ₈₋₉	5-6 cm	止水 通気	15	278	7.8	96 時間 LC ₅₀	7.2 (n)	Reiff et al., 1978
海水									
<i>Platichthys flesus</i> (双ガレイ類、ガ イ科)	OPE ₁₁	成魚	止水	15	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	33 (n)	Portman & Wilson, 1971

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

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

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

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

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

7.2.2 植物に対する毒性

OPE の植物に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

OPE は植物に直接噴霧する農薬などの展着剤として用いられる。リンゴ (*Malus domestica*) 5 種、ブドウ (*Vitis* sp.) 2 種、モモ (*Prunus persica*) とナシ (*Pyrus* sp.) 各 1 種の発芽前の切枝を水培養し、OPE₁₀ の 0、1、3、5% 水溶液を単回直接噴霧した後、発芽率と発芽時期への影響を 3

週間調べた。3%以上の噴霧によって、リンゴではマッキントッシュ種及びロームビューティ種で発芽が2~5日遅れ、また発芽率は33~92%減少した。また、ぶどうではオロール種よりコンコード種の方が毒性による影響は大きかった。発芽期間についてはバラツキが大きく、傾向は明らかではなかった。1~5%水溶液の噴霧により、OPE₁₀はモモ (*Prunus persica*) の発芽率を67~84%阻害したが、ナシ (*Pyrus sp.*) の発芽率には影響しなかった (Spotts and Ferree, 1979)。

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

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

表 7-4 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの植物に対する毒性試験結果

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

ND: データなし

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、OPEの動物に関する試験報告は得られていない。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの環境中の生物に対する毒性影響について

は、致死、生長阻害などを指標に検討が行われている。長期毒性に関する試験報告は得られなかった。

藻類については、OPE₁₀ の緑藻のセレナストラムと藍藻のミクロシスティスの生長阻害試験での96時間EC₅₀はそれぞれ0.21 mg/L及び7.4 mg/Lであり、セレナストラムの値はGHS急性毒性有害性区分Iに相当し、極めて強い有害性を示す。

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

魚類に対する種々のOPEの急性毒性に関しては、淡水魚のメダカ、ブルーギル、ニジマス、海水魚のヌマガレイ類を用いた試験報告がある。その結果、EO鎖長が10程度のOPEの48～96時間LC₅₀は2.8～33 mg/Lであり、ニジマスに対する最小値は、GHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い毒性を示す。

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

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

以上から、ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの水生生物に対する急性毒性は、藻類に対してGHS急性毒性有害性区分Iに相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性についての試験報告は得られていない。

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

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE) のヒトにおける生体内運命に関する研究報告は得られていないので、以下、実験動物の生体内における吸収、分布、代謝、排泄について記し(表 8-1)、OPE₆の推定代謝経路を図 8-1に示す。

p-tert-OPEのフェニル基に隣接するオキシエチレン基の炭素を¹⁴Cで標識したヘキサ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニルエーテル (OPE₆) (図 8-1, 1) を雄のSDラットに単回経口投与し、代謝・排泄を調べた実験で、投与後96時間までに投与放射能の89%が糞中に、6%が尿中に、2%が二酸化炭素として呼気中に排泄された。カニューレ(挿入管)を用いて胆汁を回収したところ、糞中に排泄された放射能に相当する放射能が検出された。この結果から、投与されたOPE₆が体内吸収され、腸肝循環することが示された。一方、96時間後

の各器官中の放射能測定から、小腸に投与放射能の 1.7%、肝臓に 0.3%、肺に 0.15% が分布し、合計して 3% が体内に残留していた。カニューレを用いて胆管から回収した胆汁中に 18 種類の代謝物が検出された。そのうちの 12 種類の代謝物が同定された（同定された化合物については図 8-1, 2-13 を参照）。代謝物の構造の特徴として、オクチルフェニル基とオキシエチレン基に分離した代謝物はなかった。アルキル基とオキシエチレン基はそれぞれ酸化反応を受け、カルボン酸体 (2~5, 10, 11) あるいはアルコール体 (6~8) 及びアルコール・カルボン酸体 (12, 13) を形成した。オキシエチレン鎖長の短縮は生じたものの、アルキル基の短縮は生じていなかった。酸化された代謝物の中には抱合体を形成した代謝物 (2, 6, 11, 13) が推定された (Gardner et al., 1980)。

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

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

表 8-1 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの生体内運命

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

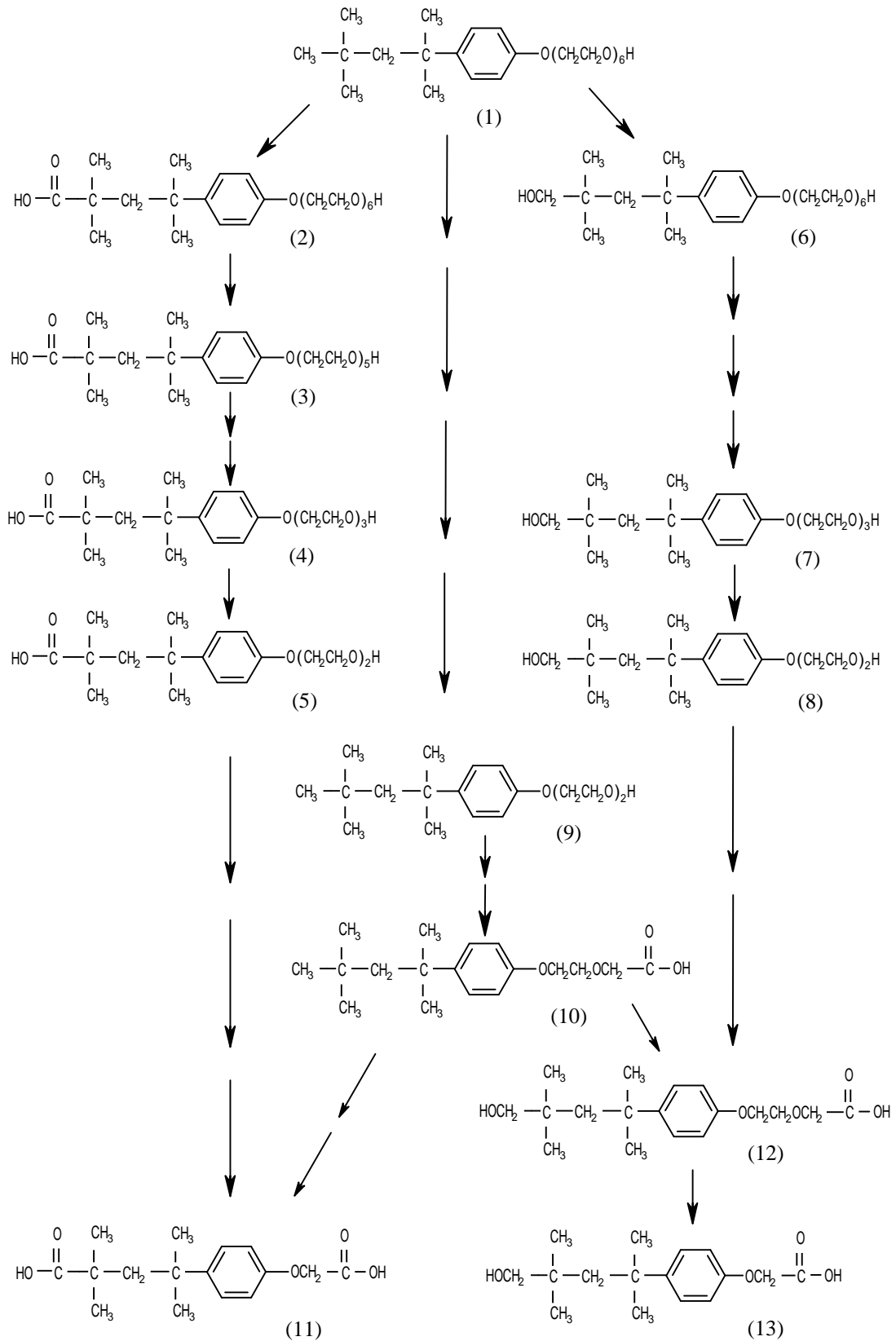


図 8-1 ヘキサ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの推定代謝経路

- (1) ヘキサ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニルエーテル: OPE₆
 (2) ヘキサ(オキシエチレン)-*p*-(1,1,3,3-テトラメチル-3-カルボキシプロピル)フェニルエーテル (カルボン酸体)

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

8.2 疫学調査及び事例

OPE の疫学調査及び事例を表 8-2に示す。

a. 疫学調査

調査した範囲内では、OPE の疫学調査報告はなかった。

b. 事例報告

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

表 8-2 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果		文献	
健常ボランティア 性別不明 50 人/群	OPE ₁ 、OPE ₃ 、OPE ₅ 、 OPE ₈₋₁₀ 、OPE ₁₂₋₁₃ 原液	OPE	皮膚刺激性	皮膚感作性	Finnegan & Dienna, 1953
		OPE ₁	なし	あり (2 人/50 人)	
		OPE ₃	なし	なし	
		OPE ₅	なし	なし	
		OPE ₈₋₁₀	なし	なし	
		OPE ₁₂₋₁₃	なし	なし	
		皮膚一次刺激性 48 時間閉塞貼付 皮膚感作性 2 週間後にパッチ テスト (惹起 48 時間)			

8.3 実験動物における毒性

8.3.1 急性毒性

OPE の実験動物における急性毒性試験結果を表 8-3に示す。

経口投与における OPE の LD₅₀ は、ラットでは EO 鎖長が 1～40 において 1,700～28,000 mg/kg

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

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

表 8-3 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,700 (OPE ₈₋₁₀)- > 28,000 (OPE ₄₀)	ND	1,650 (OPE ₈)
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	ND	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	ND

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

OPE の実験動物における刺激性及び腐食性試験結果を表 8-4 に示す。

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

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

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

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

表 8-4 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	投与物質	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																								
ウサギ 雌雄 4匹/群	OPE ₈₋₉ OPE ₁₅	皮膚一次刺激性 剪毛した背部に閉塞適用	3日間 (6時間/日) 閉塞適用、 7日目まで 紅斑、浮腫 などの皮膚 反応を 観察	0、0.1、1% 水溶液、 1 mL	OPE ₈₋₉ とOPE ₁₅ 皮膚刺激性なし	Brown, 1971																								
モルモット 雌雄 5匹/群	OPE ₈₋₉ OPE ₁₅	皮膚一次刺激性 剪毛した背部に開放適用	4.5週間 (6時間/日) 開放適用、 毎日皮膚 反応を 観察	0、1%水溶液、 0.5 mL	OPE ₈₋₉ とOPE ₁₅ 皮膚刺激性なし	Brown, 1971																								
ウサギ 雌雄不明 6匹/群	OPE ₁ OPE ₃ OPE ₈₋₁₀ OPE ₁₂₋₁₃	皮膚累積刺激性 剪毛した背部に塗布	4週間 1回/日 5日/週	2 mL/匹 0、1% 0、1% (溶媒: オリーブ油) 0、0.1% 0、0.1%	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">投与濃度(%)</th> <th>皮膚刺激性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OPE₁</td> <td>1</td> <td>軽度</td> </tr> <tr> <td>OPE₃</td> <td>1</td> <td>軽度</td> </tr> <tr> <td>OPE₈₋₁₀</td> <td>0.1</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>OPE₁₂₋₁₃</td> <td>0.1</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table> OPE ₁ 、OPE ₃ : 軽度の刺激性	投与濃度(%)		皮膚刺激性	OPE ₁	1	軽度	OPE ₃	1	軽度	OPE ₈₋₁₀	0.1	なし	OPE ₁₂₋₁₃	0.1	なし	Finnegan & Dienna, 1953									
投与濃度(%)		皮膚刺激性																												
OPE ₁	1	軽度																												
OPE ₃	1	軽度																												
OPE ₈₋₁₀	0.1	なし																												
OPE ₁₂₋₁₃	0.1	なし																												
ウサギ 雌雄 5匹/群	OPE ₁ OPE ₃ OPE ₅ OPE ₈₋₁₀ OPE ₁₂₋₁₃	眼刺激性 閾値法: 結膜囊に滴下	滴下 1時間後に 浮腫、紅斑、 滲出物の増加を 観察	0-100%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>OPE</th> <th colspan="2">閾値濃度(%)¹⁾</th> </tr> <tr> <td></td> <th>なし</th> <th>あり</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OPE₁</td> <td>15</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OPE₃</td> <td>15</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OPE₅</td> <td>5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OPE₈₋₁₀</td> <td>0.5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OPE₁₂₋₁₃</td> <td>1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> OPE ₁ 、OPE ₃ : 軽度の刺激性 OPE ₅ 、OPE ₈₋₁₀ 、OPE ₁₂₋₁₃ : 中等度の刺激性	OPE	閾値濃度(%) ¹⁾			なし	あり	OPE ₁	15		OPE ₃	15		OPE ₅	5		OPE ₈₋₁₀	0.5		OPE ₁₂₋₁₃	1		Finnegan & Dienna, 1953			
OPE	閾値濃度(%) ¹⁾																													
	なし	あり																												
OPE ₁	15																													
OPE ₃	15																													
OPE ₅	5																													
OPE ₈₋₁₀	0.5																													
OPE ₁₂₋₁₃	1																													
ウサギ 雌雄 5匹/群	OPE ₁ OPE ₃ OPE ₅ OPE ₈₋₁₀ OPE ₁₂₋₁₃	眼刺激性 ドレイズ法:	0.1 mL 滴下 あるいは 滴下後4 秒で20 mL の温水で 洗眼、 1、2、3、7 日目に角膜、 虹彩、 結膜の傷 害反応を 観察・評点	0-100%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>OPE</th> <th colspan="2">最高許容濃度(%)²⁾</th> </tr> <tr> <td></td> <th>なし</th> <th>あり</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OPE₁</td> <td>30-50</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>OPE₃</td> <td>10-20</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>OPE₅</td> <td>10</td> <td>50-100</td> </tr> <tr> <td>OPE₆₋₈</td> <td>5</td> <td>> 10</td> </tr> <tr> <td>OPE₈₋₁₀</td> <td>< 5</td> <td>> 10</td> </tr> <tr> <td>OPE₁₂₋₁₃</td> <td>5</td> <td>> 10</td> </tr> </tbody> </table> OPE ₁ 、OPE ₃ : 軽度の刺激性 OPE ₅ 、OPE ₆₋₈ 、OPE ₈₋₁₀ 、OPE ₁₂₋₁₃ : 中等度の刺激性 (但し、OPE ₆₋₈ 、OPE ₁₂₋₁₃ < OPE ₈₋₁₀)	OPE	最高許容濃度(%) ²⁾			なし	あり	OPE ₁	30-50	100	OPE ₃	10-20	100	OPE ₅	10	50-100	OPE ₆₋₈	5	> 10	OPE ₈₋₁₀	< 5	> 10	OPE ₁₂₋₁₃	5	> 10	Finnegan & Dienna, 1953
OPE	最高許容濃度(%) ²⁾																													
	なし	あり																												
OPE ₁	30-50	100																												
OPE ₃	10-20	100																												
OPE ₅	10	50-100																												
OPE ₆₋₈	5	> 10																												
OPE ₈₋₁₀	< 5	> 10																												
OPE ₁₂₋₁₃	5	> 10																												

1) 閾値濃度: 5匹中3匹以上に刺激反応が認められない最高濃度

2) 最高許容濃度: 5 匹中 3 匹以上に刺激反応が認められない最高濃度

8.3.3 感作性

調査した範囲内では、OPE の皮膚感作性に関する報告はなかった。

8.3.4 反復投与毒性

OPE の反復投与毒性試験結果を表 8-5に示す。

a. 経口投与

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

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

Wistarラットの雌雄 (30匹/群) にOPE₄₀を0、0.035、0.35、1.4% (0、17.5、175、700 mg/kg/日相当: Talmage, 1994から引用) を含む飼料を2年間経口投与した。すべての投与群で、成長、生存率、摂餌量、血液学的検査、尿タンパク質検査、器官重量、病理組織学的検査において有意な変化は認められなかった (Larson et al., 1963)。

Beagleイヌの雌雄 (1匹/群) にOPE₂₀ 0、1,000 mg/kg/日を含むカプセルを14日間経口投与した。投与群の2匹に体重減少、嘔吐を生じ、病理組織学的検査で心筋の巣状壊死が認められた (Smyth and Calandra, 1969)。

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

b. 経皮投与

ウサギ (6匹/群) の剪毛した背部皮膚に、OPE₁、OPE₃ 0、1%溶液の2 mL (溶媒: オリーブ油) (0、10 mg/kg/日相当: 本評価書換算)、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃ 0、0.1%溶液の2 mL (0、1 mg/kg/日相当: 本評価書換算) を4週間 (1回/日、5日/週) 塗布した試験で、OPE₁とOPE₃の投与群に局所的な軽度

の皮膚刺激反応がみられたが、OPE₈₋₁₀とOPE₁₂₋₁₃の投与群には皮膚刺激性はみられなかった。全身的な毒性症状は4種のOPE投与群のいずれにも認められなかった (Finnegan and Dienna, 1953)。

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

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

表 8-5 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与物質	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 10匹/群	OPE ₉	経口 (混餌)	90日間	0、40、200、 1,000 mg/kg/日	200 mg/kg/日以上: 肝臓の絶対及び相対重量の 増加 1,000 mg/kg/日: 肝臓の病理組織学的検査に おいて、変化なし NOAEL: 1,000 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Smyth & Calandra, 1969
ラット Wistar 雌雄 平均体重 71、79 g 15匹/群	OPE ₄₀	経口 (混餌)	3か月間	0、5% (0、2,500 mg/kg/日相当: Talmage,1994 から引用)	5%投与群: 体重、摂餌量、器官重量、 血液学的検査、病理組織学 的検査において、変化なし	Larson et al., 1963
ラット Wistar 雌雄 30匹/群	OPE ₄₀	経口 (混餌)	2年間	0、0.035、0.35、 1.4% (0、17.5、175、 700 mg/kg/日 相当: Talmage,1994 から引用)	0.035%以上: 成長、生存率、摂餌量、血 液学的検査、尿タンパク質 検査、器官重量、病理組織 学的検査において、変化な し	Larson et al., 1963
イヌ Beagle 雌雄 1匹/群	OPE ₂₀	経口 (カプセル)	14日間	0、1,000 mg/kg/日	1,000 mg/kg/日群: 体重減少、嘔吐、病理組織 学的検査で心筋の巣状壊死	Smyth & Calandra, 1969
イヌ Beagle	OPE ₄₀	経口 (混餌)	3か月間	0、0.35、5% (0、88、1,250	5%群: 大腸内容物の軟化、	Larson et al., 1963

動物種等	投与物質	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
雌雄 6-7か月齢 2匹/群				mg/kg/日相当: Talmage, 1994 から引用)	但し、体重、摂餌量、器官 重量、血液学的検査、病理 組織学的検査において、変 化なし	
ウサギ 系統不明 雌雄不明 6匹/群	OPE ₁ OPE ₃ OPE ₈₋₁₀ OPE ₁₂₋₁₃	経皮	4週間 1回/日 5日/週	2 mL/匹/日 0、1% 0、1% (溶媒: オリー ブ油) (0、10 mg/kg/日相当: 本評価書換算 ¹⁾) 0、0.1% 0、0.1% (0、1 mg/kg/日 相当: 本評価 書換算)	投与群: 皮膚刺激性 全身毒性 OPE ₁ 軽度 なし OPE ₃ 軽度 なし OPE ₈₋₁₀ なし なし OPE ₁₂₋₁₃ なし なし NOAEL: 0.1% (1 mg/kg/日) (本評価書の判断)	Finnegan & Dienna, 1953

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

OPEの生殖・発生毒性試験結果を表 8-6に示す。

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

ラットに対する OPE₉ の経口及び経皮投与による発生毒性試験報告がある (Leung and Ballantyne, 1999)。妊娠した SD ラット (14～19 匹/群) に OPE₉ 0、0.06、0.3% (0、70、340 mg/kg/日相当) を含む飼料を妊娠 6～16 日目に経口投与し、20 日目に帝王切開した発生毒性試験を行った。投与群の母動物の体重、体重増加量、摂餌量、子宮重量に有意な変化はなく、黄体数、一腹あたりの着床数に影響はなかった。児動物に関して、70 mg/kg/日以上で胎児の体重のわずかな増加 (7～8%) がみられた。340 mg/kg/日で外表異常はなかったが、精巣位置異常例の頻度の有意な増加や対照群・背景データと比べて頸肋、腰肋などの過剰肋骨の有意な増加が観察された。当試験報告に関して、被験物質の分析結果から、試験で用いられた OPE₉ の純度が 86% 以上、ポリエチレングリコール 12% を含むといった OPE₉ の純度が低い点を除いて、試験方法に問題はなく、結果は信頼できると判断する。

妊娠した SD ラット (22～25 匹/群) の剪毛した背部に OPE₉ 0、12.5、37.5、100% の 4 mL/kg/日 (0、530、1,600、4,270 mg/kg/日相当) を妊娠 6～16 日目 (6 時間/日) に閉塞皮膚適用し、20 日目に帝王切開した発生毒性試験を行った。530 mg/kg/日以上で、児動物に第 14 過剰肋骨例の有意な増加、1,600 mg/kg/日以上で無気肺例の有意な増加が認められた。4,270 mg/kg/日で、母

動物では呼吸音異常、鼻周囲の痂皮形成、適用部位の落屑、紅斑、有意な体重増加抑制、肝臓と腎臓の相対重量の増加を生じたが、黄体数、一腹あたりの着床数に変化はなかった。児動物では第 14 過剰胸椎弓と肋骨及び第 15 過剰肋骨例の増加傾向、頬骨・舌骨・上後頭骨の骨化遅延例の有意な減少がみられた。これらの結果、530 mg/kg/日以上でみられた児動物の第 14 過剰肋骨例は正常発生で認められる骨格変異（対照群で 30%、背景データとして 0～22%の発現率）であって、生理的機能に影響しないので、毒性影響ではないと考察している。

上記の経口、経皮投与の発生毒性試験結果を合わせた結論として、OPE₉ は母動物毒性と頸肋、腰肋などの過剰肋骨の骨格変異を生ずる胎児毒性を有し、母動物毒性の NOAEL は 1,600 mg/kg/日であり、発生毒性の NOAEL は 70 mg/kg/日であると、著者らは判断している。この結論を受けて、本評価書では、経口と経皮投与の NOAEL を別々に判定することとし、経口投与における NOAEL は、母動物毒性では 340 mg/kg/日、発生毒性では 70 mg/kg/日であり、経皮投与における NOAEL は、母動物毒性では 1,600 mg/kg/日、発生毒性では 530 mg/kg/日であると判断する。

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

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

表 8-6 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与物質	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 妊娠雌 50 匹/群	OPE ₉	経口 (強制)	妊娠 6-13 日目	0、800 mg/kg/日	800 mg/kg/日: 母動物: 死亡率、体重変化、 正常分娩動物数 児動物: 同腹生存児数、生存 率、出生時体重、生後3 日間の体重増加 について影響なし	Hardin et al., 1987
ラット SD 妊娠雌 14-19 匹/群	OPE ₉	経口 (混餌)	妊娠 6-16 日目、 20日目に 帝王切開	0、0.06、0.3% (0、70、340 mg/kg/日相 当)	70 mg/kg/日以上: 胎児体重のわずかな増加 340 mg/kg/日: 母動物: 体重、体重増加、摂 餌量、子宮重量に変化な し 児動物: 精巣位置異常及び過 剰肋骨(頸肋・腰肋)の増 加 NOAEL: 母動物毒性: 340 mg/kg/日(本 評価書の判断) 発生毒性: 70 mg/kg/日	Leung & Ballantyne, 1999
ラット SD 妊娠雌 22-25 匹/群	OPE ₉	経皮 (閉塞適 用)	妊娠 6-16 日目(6時 間/日)、 20日目に 帝王切開	4 mL/kg/日 0、12.5、37.5、 100% (0、530、 1,600、4,270 mg/kg/日相 当)	530 mg/kg/日以上: 児動物: 痕跡状の第14肋骨の 増加 1,600 mg/kg/日以上: 児動物: 無気肺の増加 4,270 mg/kg/日: 母動物: 体重増加抑制、肝臓と 腎臓の相対重量の増加 児動物: 第14と第15過剰肋骨 の増加傾向、頬骨・舌 骨・上後頭骨の骨化遅 延の減少 NOAEL: 母動物毒性: 1,600 mg/kg/日 発生毒性: 530 mg/kg/日(本評 価書の判断)	Leung & Ballantyne, 1999
ラット SD 妊娠雌 25 匹/群	OPE ₉	膈内	妊娠 6-15 日目 (1回/日)、 20日目に 帝王切開	0、0.5、 5.0 mg/kg/日	0.5 mg/kg/日以上: 母動物: 体重増加、妊娠率、 生存胎児数、着床数に有 意差なし 児動物: 胎児の平均体重、外 形・骨格・内臓異常に有 意差なし NOAEL: 発生毒性: 5.0 mg/kg/日	Saad et al., 1984

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

OPE の遺伝毒性試験結果を表 8-7に、試験結果のまとめを表 8-8に示す。

a. *in vitro*

突然変異

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

染色体異常

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

DNA 損傷

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

同様な結果が、ヒト肺上皮細胞株 A549 を用いた DNA 断片検出実験から得られている。培養細胞に OPE₉ を 8 時間添加し、その後 DNA 断片をパルスフィールド電気泳動法で検出した。この実験では、OPE₉ の濃度を増加すると、DNA 断片化は細胞死が生ずる濃度より高い濃度で生じた。この結果から、OPE₉ による DNA 断片化は細胞死に伴う事象であり、OPE₉ は細胞毒性物質であって、DNA に直接作用して断片化する遺伝毒性物質ではないと著者らは結論している (Vock et al., 1998)。

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

その他

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

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

b. *in vivo*

染色体異常

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

DNA 損傷

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

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

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

	試験系	被験物質	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
						S9	+ S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	OPE ₁ OPE ₄ OPE ₂₀	ネズミチフス菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537 TA1538	不明	不明 µg/plate	-	-	Procter & Gamble, 1979 (Talmage)
	前進突然変異	OPE ₉	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ^{+/2})	細胞培養 4 時間	1-45 µg/L	-	ND	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988
		OPE ₉	ラット肝細胞株 T51B HGPRT ⁺ 3)	細胞培養 24 時間	5-40 µg/mL	-	ND	Buttar et al., 1986

	試験系	被験物質	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
						S9	+ S9	
	染色体異常	OPE ₉	糸状菌 <i>Aspergillus nidulans</i> (コウジカビ属 の一種)	細胞培養	50-300 μ g/mL	-	ND	Assinder & Upshall, 1985
	DNA 鎖切断	OPE ₉	マウスリンパ腫 細胞 L5178Y	細胞培養 3 時間	3.1-31 104 μ g/mL 3.1-31 104 μ g/mL	細胞死 - ND + ND DNA 断片化 - ND + ND		Garberg et al., 1988
	DNA 鎖切断	OPE ₉	ヒト肺上皮細胞 株 A549	細胞培養 8 時間	15-30 80-200 μ M 15-80 100-200 μ M	細胞死 - ND + ND DNA 断片化 - ND + ND		Vock et al., 1998
	不定期 DNA 合成	OPE ₉	ラット初代培養 肝細胞	細胞培養 18 時間	10-50 μ g/mL	-		Buttar et al., 1986
	不定期 DNA 合成阻害	OPE ₉	マウス 脾臓、白血球	細胞培養 30 分間処 理後、 ⁶⁰ Co 照射	5-10 μ g/mL	+		Tuschl et al., 1975
		OPE ₉	ヒト 末梢血リンパ球	細胞培養	5 μ g/mL	+		
	細胞形質転換	OPE ₉	マウス BALB/3T3/A31- 11 細胞	細胞培養	0.1-10 μ g/mL	-		Long et al., 1982
		OPE ₉	ラット肝細胞株 T51B	細胞培養 24 時間	50 μ g/mL	-		Buttar et al., 1986
<i>in vivo</i>	染色体異常	OPE ₁	ラット SD、雌雄 骨髓細胞	投与経路 腹腔内: 雄 雌 経口: 雄 雌 20 時間後	870-960 580-750 9,100-11,000 2,200-3,700 mg/kg	- - - -		Thompson & Gibson, 1984
	DNA 鎖切断	OPE ₁	ラット SD、雄 精巣 DNA	腹腔内 単回投与 5 日間投与	0.088-0.88 0.044-0.44 mL/kg	- -		Skare & Schrotel, 1984

1) +, 陽性; -, 陰性. ND: データなし、2) TK: チミジンキナーゼ、3) HGPRT: ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ

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

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

+: 陽性、 -: 陰性、ND: データなし、1) + は不定期 DNA 合成阻害が陽性であることを示す

8.3.7 発がん性

OPE の発がん性試験結果を表 8-9 に示す。

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

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

発がん性に関して、2004 年現在、国際機関等 (IARC、ACGIH、米国 EPA、米国 NTP) 及び日本産業衛生学会は OPE の発がん性を評価していない (ACGIH, 2004; IARC, 2004; U.S. EPA, 2004; U.S. NTP, 2002; 日本産業衛生学会, 2004)。

表 8-9 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの発がん性試験結果

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

1) Talmage, 1994 から引用

8.3.8 その他の影響

8.3.8.1 内分泌系及び生殖系への影響

OPEのエストロゲン受容体結合に関する*in vitro*試験結果と生殖系への影響を調べた*in vivo*試験結果を表 8-10に示す。

OPEのエストロゲン様活性がラットエストロゲン受容体ER とコアクチベーターTIF2を導入した酵母ツーハイブリッドアッセイ系を用いて調べられた。17 β -エストラジオール 10^{-7} Mの受容体結合活性を基準にして、その10%結合活性に相当する濃度 (REC10) を測定した結果、OPE₂は 1×10^{-3} M、OPE₅は 1×10^{-5} M超、OPE₁₀は 3×10^{-5} M超、OPE₁₅は 2×10^{-5} M超、OPE₂₃は 1×10^{-5} M超であった (Nishihara et al., 2000)。17 β -エストラジオールのREC10は 3×10^{-10} Mであったので、17 β -エストラジオールに対する相対活性は、OPE₂では330万分の1 (1/3,300,000) であると算出された。その他のOPEの相対活性は3万分の1未満であったが、確定値は不明である。

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

以上の結果から、OPEの*in vitro*エストロゲン受容体結合に関して、17 β -エストラジオールに対するOPEの相対活性は、OPE₂では330万分の1 (1/3,300,000) であるが、その他のOPEの相対活性は3万分の1未満であり、確定値は得られていない。生殖系への影響を調べた*in vivo*試験に関して、雄児ラットが母動物から胎児期、授乳期間を通してOPE₉に暴露されると、成長後に精巣の絶対及び相対重量は有意な低値を示し、OPE₉は精巣の生後発達遅延を生ずるといった報告がある。

表 8-10 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの内分泌系及び生殖系
への影響に関する試験結果

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

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

2) E2: 17 -エストラジオール

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

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

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

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

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

反復投与毒性に関して、経口投与では、OPE₉はラットに対して200 mg/kg/日以上で異物に対する適応反応と考えられる肝臓の絶対及び相対重量の増加を生じ、OPE₂₀はイヌに対して1,000 mg/kg/日で体重減少、嘔吐、心筋の巣状壊死の毒性影響を示した。OPE₄₀はラットに対して700 mg/kg/日、イヌに対して1,250 mg/kg/日の用量まで毒性変化を生じていない。経皮投与では、OPE₁、OPE₃はウサギに対して実験最高用量である1% (10 mg/kg/日相当)、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃は最高用量の0.1% (1 mg/kg/日相当) で全身的な毒性症状を惹き起こしていない。反復投与毒性のNOAELあ

るいはLOAELに関して、経口投与のNOAELの最小値は、OPE₉のラットに対する90日間投与の1,000 mg/kg/日、OPE₄₀のラットに対する2年間投与の700 mg/kg/日である。OPE₂₀のイヌに対する14日間投与の1,000 mg/kg/日がLOAELに相当する。経皮投与のNOAELの最小値は、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃のウサギに対する4週間NOAELの1 mg/kg/日である。しかし、経口、経皮投与のいずれの試験でも最高用量に相当し、NOAELの上限値及びLOAELの下限値は得られていない。特に、経皮投与では、OPE₈₋₁₀、OPE₁₂₋₁₃のウサギに対する4週間NOAELの1 mg/kg/日が最小値に相当するが、投与群が低用量の1用量しか設定されておらず、投与期間も14日間と短いことから、経皮投与のNOAELの最小値に該当しないと判断する。

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

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

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

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

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データに関する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、ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル (OPE) の EEC として、東京都環境科学研究所による 1996 年度の河川の利水目的類型 AA ~ C 水質基準点における測定結果の 95 パーセンタイル 0.61 μg/L を用いた (6.2 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 OPE の水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示す。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類、甲殻類、魚類) に対する急性毒性試験結果 (Hall et al., 1989; Lewis and Hamm, 1986; Macek and Krzeminski, 1975) を用いた。

これらの結果から、OPE の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた藻類であるセテナストラムに対する生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ の 0.21 mg/L (Lewis and Hamm, 1986) を採用した (表 7-1 参照)。

表 9-1 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	OPE 組成	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	OPE ₁₀	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (セテナストラム)	96 時間 EC ₅₀ 生長阻害	0.21	Lewis & Hamm, 1986
甲殻類	OPE ₅	<i>Americamysis bahia</i> (ミット・シユリツ)	48 時間 LC ₅₀	1.83	Hall et al., 1989
魚類	OPE ₄₋₅	<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	96 時間 LC ₅₀	2.8-3.2	Macek & Krzeminski, 1975

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

OPE 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 96 時間 EC₅₀ の 0.21 mg/L と EEC 0.61 μg/L を用いて、以下のように算出した。また、3 つの栄養段階からそれぞれ採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{EC}_{50} / \text{EEC} \\ &= 210 (\mu\text{g/L}) / 0.61 (\mu\text{g/L}) \\ &= 340 \end{aligned}$$

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

急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を評価するための不確実係数 (100)

不確実係数積: 1,000

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2 に示すように、MOE 340 は不確実係数積 1,000 より小さいため、OPE は現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことが示唆される。なお、無影響濃度等としては、急性毒性試験結果しか得られておらず、今後、水生生物に対する長期毒性試験の実施が必要である。

表9-2 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC ($\mu\text{g/L}$)	EC_{50} (mg/L)	MOE	不確実係数積
河川水中濃度 (AA-C 類型)	0.61	340	1,000 ¹⁾

1) 室内試験 (10) × 急性毒性試験 (100)

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

OPE のヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、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データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

OPE は、主に飲料水、食物 (魚類) 及び消費者製品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 9-3 に示す (6.4 参照)。ただし、消費者製品からの OPE 摂取量は推定できなかった。

経口経路のヒト成人の体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 $0.028 \mu\text{g/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いる。

表 9-3 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に 用いた濃度	1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/人/日}$)	体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)
吸入	大気	-	0	0
経口	飲料水	河川水中濃度	1.2	0.028
	食物 (魚類)	海域中濃度 × 生物濃縮係数	0.19	
経皮	消費者製品	-	- ¹⁾	- ¹⁾
全経路 (合計)			1.4	0.028

1) 推定できない。

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

OPE の経口経路での全身毒性に関する NOAEL の最小値は、OPE₄₀ のラットに対する 2 年間

混餌投与試験の 700 mg/kg/日 (Larson et al., 1963) であった。ここでは、エチレンオキシド (EO) 鎖の長さにかかわらず、OPE に関する試験結果の中で最小の NOAEL である 700 mg/kg/日 (OPE₄₀) をリスク評価に採用した。

OPE の発生毒性については、ラットの妊娠 6~16 日目に OPE₉ を経口混餌投与した試験での児動物の精巣位置異常及び過剰肋骨の増加を指標とした NOAEL 70 mg/kg/日であった (Leung and Ballantyne, 1999)。

OPE の遺伝毒性に関しては、*in vitro* 試験では、不定期 DNA 合成阻害試験での陽性結果を除いて、EO 鎖の長さにかかわらず陰性を示した。また、DNA 切断、染色体異常の *in vivo* 試験でも陰性を示した。OPE の不定期 DNA 合成阻害は、OPE の遺伝毒性を直接示した結果ではないので、OPE は遺伝毒性を有しないと判断する。

また、発がん性については、知見が不足しており、多様な EO 鎖長をもつ OPE については判断できない。また、発がん性について、IARC は OPE を評価していない。

なお、IPCS、EU、米国 EPA、カナダ環境省・保健省、オーストラリア保健・高齢者担当省、我が国の環境省では OPE のリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

OPE は、ヒトに対して主として経口と経皮の暴露経路からの摂取が推定されるが、経皮経路からの摂取量は推定できなかった。したがって、ここでは経口経路の摂取量に対する MOE を算出した。

a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1 経口経路

ラットの 2 年間の経口 (混餌) 投与試験の NOAEL 700 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 700,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.028 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 25,000,000 \end{aligned}$$

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

b. 発生毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

b-1. 経口経路

ラットの妊娠 6~16 日目に経口 (混餌) 投与した発生毒性試験の NOAEL 70 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 70,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.028 (\mu\text{g/kg/日}) \end{aligned}$$

= 2,500,000

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

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4 に示すように、経口経路では、OPE の反復投与毒性及び発生毒性に対する MOE 25,000,000、2,500,000 はどちらも不確実係数積 100 より大きく、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。

表 9-4 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテルのヒト健康に対するリスク評価結果

毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	0	- ¹⁾	- ²⁾	- ²⁾
	経口	0.028	700 (OPE ₄₀)	25,000,000	100 ³⁾
生殖・ 発生毒性	経口	0.028	70 (OPE ₉)	2,500,000	100 ³⁾
	経皮	- ⁴⁾	530 (OPE ₉)	- ²⁾	- ²⁾

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) 種差 (10) × 個人差 (10)

4) 推定できない。

9.3 まとめ

現時点で、OPE は環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことが示唆され、詳細な調査・解析、評価を行う候補物質である。しかし、これは急性毒性試験結果のみを用いた評価であり、不確実係数積が 1,000 と大きいことから、水生生物に対する長期毒性試験データを取得する必要がある。

ヒト健康影響については、現時点で OPE は経口経路において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:2004 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Ahel, M. and Giger, W. (1993) Aqueous solubility of alkylphenols and alkylphenol polyethoxylates. *Chemosphere*, **26**, 1461-1470.
- Assinder, S.J. and Upshall, A. (1985) Paramorphogenic and genotoxic activity of Triton X-100 and sodium dodecyl sulphate in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **142**, 179-181.
- Bagley, D.M., Gardner, J.R., Holland, G., Lewis, R.W., Vrijhof, H. and Walker, A.P. (1999) Eye irritation: updated reference chemicals data bank. *Toxicol. in Vitro*, **13**, 505-510.
- Baleux, B. and Caumette, P. (1974) *Rev. Inst. Pasteur, Lyon*, **7**, 279-297. (日本界面活性剤工業会技術委員会, 1990 から引用)
- Booman, K.A., Daugherty, J.D. and Hagler, A.T. (1965) Branched chain EO surfactants. *Soap and Chemical Specialties*, 60-63, 116, 118-120.
- Brown, V.K.H. (1971) A comparison of predictive irritation tests with surfactants on human and animal skin. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **22**, 411-420.
- Buttar, H.S. (1982) Transvaginal absorption and disposition of nonoxynol-9 in gravid rats. *Toxicol. Lett.*, **13**, 211.
- Buttar, H.S., Swierenga, S.H.H. and Matula, T.I. (1986) Evaluation of the cytotoxicity and genotoxicity of the spermicides nonoxynol-9 and octoxynol-9. *Toxicol. Lett.*, **31**, 65-73.
- CTFA, Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association (1983) Summary of the results of surveys of the amount and frequency of use of cosmetic products by women. Prepared by Environ Corporation, Washington, DC for CFFA Inc., Washington, DC. (U.S. EPA, 1997 から引用)
- Finnegan, J.K. and Dienna, J.B. (1953) Toxicological observations on certain surface-active agents. *Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc.*, **20**, 16-19. (Talmage, 1994 から引用)
- Garberg, P., Akerblom, E.L. and Bolcsfoldi, G. (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat. Res.*, **203**, 155-176.
- Gardner, K.D., Paulson, G.D. and Larsen, G.L. (1980) Metabolism of the nonionic surfactant ¹⁴C-labeled [(p-1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol]-w-hydroxyhexa(oxyethylene) in rats. *Pest. Biochem. Physiol.*, **14**, 129-138. (Talmage, 1994 から引用)
- Gershbein, L.L. and McDonald, J.E. (1977) Evaluation of the corneal irritancy of test shampoos and detergents in various animal species. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **15**, 131-134.
- Hall, W.S., Patoczka, J.B., Mirenda, R.J., Porter, B.A. and Miller, E (1989) Acute toxicity of industrial surfactants to *Mysidopsis bahia*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **18**, 765-772.
- Hardin, B.D., Schuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M., Hazelden, K.P., MacKenzie, K.M., Piccirillo, V.J. and Smith, K.N. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test.

1) データベースの検索を 2004 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Teratogen. Carcinogen. Mutagen., **7**, 29-48.
- Hislop, E.C., Barnaby, V.M. and Burchill, R. T. (1977) Aspects of the biological activity of surfactants that are potential eradicators of apple mildew. *Ann. Appl. Biol.*, **87**, 29-39. (Talmage, 1994 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Jonkers, N., Knepper, T.P. and Voogt, P.D. (2001) Aerobic biodegradation studies of nonylphenol ethoxylates in river water using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 335-340.
- Kikuchi, M. and Wakabayashi, M. (1984) *Bull. Japan Soc. Fish.*, **50**, 1235-1240.
- Knoche, M., Noga, G. and Lenz, F (1992) Surfactant-induced phytotoxicity: evidence for interaction with epicuticular wax fine structure. *Crop Protect.*, **11**, 51-56.
- Lamikanra, A. and Allwood, M.C. (1976) The antibacterial activity of non-ionic surface-active agents. *Microbios Lett.*, **1**, 97-101. (Talmage, 1994 から引用)
- Larson, P.S., Borzelleca, J.F., Bowman, E.R., Crawford, E.M., Smith, R.B., Jr. and Hennigar, G.R. (1963) Toxicologic studies on a preparation of *p*-tertiary octylphenoxy-polyethoxy ethanols (Triton X-405). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **5**, 782-798.
- Leung, H-W. and Ballantyne, B. (1999) Development toxicity evaluation of rats dosed orally or cutaneously with octoxynol-9. *J. Appl. Toxicol.*, **19**, 267-273.
- Lewis, M.A. and Hamm, B.G (1986) Environmental modification of the photosynthetic response of lake plankton to surfactants and significance to a laboratory-field comparison. *Water Res.*, **20**, 1575-1582.
- Lichtman, A.S., Davajan, V. and Tucker, D. (1973) C-film; a new vaginal contraceptive. *Contraception*, **8**, 291-297.
- Liu, Z., Edwards, D.A. and Luthy, R.G. (1992) Sorption of non-ionic surfactants onto soil. *Wat. Res.*, **26**, 1337-1345.
- Long, S.D., Warren, A.J. and Little, J.B. (1982) Effect of nonoxynol-9, a detergent with spermicidal activity, on malignant transformation *in vitro*. *Carcinogenesis*, **3**, 553-557.
- Lownds, N.K. and Bukovac, M.J. (1988) Studies on octylphenoxy surfactants. V. Toxicity to cowpea leaves and effects of spray application factors. *J. Am. Soc. Hort. Sci.*, **113**, 205-210. (Talmage, 1994 から引用)
- Macek, K.J. and Krzeminski, S.F. (1975) Susceptibility of bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*) to nonionic surfactants. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 377-384.
- Matsuoka, A., Sofuni, T. and Ishidate, M., Jr. (1986) Effect of surfactants on the induction of chromosomal aberrations in Chinese hamster cells in culture. *Mutat. Res.*, **164**, 273-274.
- Mihaich, E.M., Naylor C.G. and Staples, C.A. (2001) Environmental management strategies for biodegradable nonylphenol ethoxylates in agricultural products, Pesticide formulations and application systems: A new century for agricultural formulations, Twenty First Volume, ASTM

- STP 1414, Mueninghoff, J.C., Viets, A.K. and Downer, R.A. Eds., American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, PA.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S. and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, **46**, 282-298.
- Nyberg, H. (1976) The effects of some detergents on the growth of *Nitzschia holsatica* Hust.(Diatomeae). *Ann. Bot. Fennici*, **13**, 65-68. (Talmage, 1994 から引用)
- Nyberg, H. (1985) Physiological effects of four detergents on the growth of *Nitzschia actinastroides* and *Porphyridium purpureum*. Publication 12, Department of Botany, University of Helsinki. (Talmage, 1994 から引用).
- Nyberg, H. (1988) Growth of *Selenastrum capricornutum* in the presence of synthetic surfactants. *Wat. Res.*, **22**, 217-223.
- Olson, K.J., Dupree, R.W., Plomer, E.T. and Rowe, V.K. (1962) Toxicological properties of several commercially available surfactants. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **13**, 469-479.
- Paulson, G.D., Mansager, E.R. and Larsen, G.L. (1980) Metabolism of the nonionic surfactant ¹⁴C-labeled [(p-1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol]-w-hydroxylhexa(oxyethylene) in the goat. *Pest. Biochem. Physiol.*, **14**, 111-128. (Talmage, 1994 から引用)
- Portmann, J.E. and Wilson, K.W. (1971) The toxicity of 140 substances to the brown shrimp and other marine animals. Shellfish Information Leaflet No.22 (2nd Ed.), Ministry of Agric.Fish.Food, Fish.Lab.Burnham-on-Crouch, Essex, and Fish Exp.Station Conway, North Wales :12 p.
- Procter & Gamble (1979) Unpublished data. (Talmage, 1994 から引用)
- Reiff, B (1978) The effect of biodegradation of three nonionic surfactants on their toxicity to rainbow trout. *Tr.Mezhdunar.Kongr.Poverkhn.- Akt.Veshchestva m*:163-176.
- Roderer, G. (1987) Toxic effects of tetraethyl lead and its derivatives on the chrysophyte *Poterochromonas malhamensis*. VIII. Comparative studies with surfactants. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 291-301.
- Saad, D.J.C., Kirsch, R.M., Kaplan, L.L. and Rodwell, D.E. (1984) Teratology of intravaginally administered contraceptive jelly containing octoxynol-9 in rats. *Teratology*, **30**, 25-30.
- Sharpe, R.M., Fisher, J.S., Millar, M.M., Jobling, S. and Sumpter, J.P. (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ. Health Perspec.*, **103**, 1136-1143.
- Sharpe, R.M., Turner, K.J. and Sumpter, J.P. (1998) Endocrine disruptors and testis development. *Environ. Health Perspect.*, **106**, A220-A221.
- Shick, M.J. (ed.) (1967) Nonionic Surfactants, Vol. 1, Surfactant Science Series. Marcel Dekker, Inc., NY. (Talmage, 1994 から引用)
- Skare, J.A. and Schrotel, K.R. (1984) Alkaline elution of rat testicular DNA: detection of DNA strand breaks after *in vivo* treatment with chemical mutagens. *Mutat. Res.*, **130**, 283-294.
- Smyth, H.F., Jr. and Calandra, J.C. (1969) Toxicologic studies of alkylphenol polyoxyethylene

- surfactants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **14**, 315-334.
- Spotts, R.A. and Ferree, D. (1979) Effect of a dormant application of surfactants on bud development and disease control in selected deciduous fruit plants. *HortScience*, **14**, 38-39.
- Stolzenberg, S.J., Parkhurst, R.M. and Reist, E.J. (1976) Blastocidal and contraceptive actions by an extract and compounds from endod (*Phytolacca dodecandra*). *Contraception*, **14**, 39-51.
- Stora, G (1972) Median lethal concentration (CL 50) of detergents on marine invertebrates. *Tethys*, **4**, 597-644.
- Swisher, R D. (1987) *Surfactant Biodegradation*, 2nd ed. Surfactant Science Series, Vol.18. Marcel Dekker, Inc., New York, USA.
- Talmage, S.S. (1994) *Environmental and Human Safety of Major Surfactants: Alcohol Ethoxylates and Alkylphenol Ethoxylates*. The Soap and Detergent Association, Lewis Publishers, Tokyo.
- Thompson, E.D. and Gibson, D.P. (1984) A method for determining the maximum tolerated dose for acute *in vivo* cytogenetic studies. *Fd. Chem. Toxic.*, **22**, 665-676.
- Tuschl, H., Klein, W., Kocsis, F., Bernat, E. and Altmann, H. (1975) Investigations into the inhibition of DNA repair processes by detergents. *Environ. Physiol. Biochem.*, **5**, 84-91.
- U.S. EPA, United State Environmental Protection Agency (1997) *Exposure Factors Handbook* (<http://cfpub2.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=12464> から引用)
- U.S. EPA, United State Environmental Protection Agency (2004) *Integrated Risk Information System*, U.S. EPA, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. FDA Panel, United State Food and Drug Administration Panel (1980) Vaginal contraceptive drug products for over-the-counter human use. U.S. FDA Panel on Review of Contraceptives, *Federal Register* 45:241, December 12, 1980. (Talmage, 1994 から引用)
- U.S. NTP, United State National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, U.S. NTP, 10th Report on Carcinogens.
- Vock, E.H., Lutz, W.K., Hormes, P., Hoffmann, H.D. and Vamvakas, S. (1998) Discrimination between genotoxicity and cytotoxicity in the induction of DNA double-strand breaks in cells treated with etoposide, melphalan, cisplatin, potassium cyanide, Triton X-100, and γ -irradiation. *Mutat. Res.*, **413**, 83-94.
- Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, **3**, 193-205.
- Wong, S.L. (1985) Algal assay evaluation of trace contaminants in surface water using the nonionic surfactants, Triton X-100. *Aquatic Toxicol.* **6**, 115-131. (Talmage, 1994 から引用)
- 化学物質評価研究機構 (2002) *化学物質ハザード・データ集*, 経済産業省化学物質管理課 監修, 第一法規出版, 東京
http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home,
http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/date_sheet_list/list_sideindex_cot.html に記載あり).

化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).

角田光雄 監修 (2000) 機能性界面活性剤～基本特性と効果的な利用技術～, シーエムシー, 東京.

環境庁 (2000) 水質汚濁に係わる環境基準について 平成 12 年 環境庁告示 22.

経済産業省 (2002) 経済産業公報 (2002 年 11 月 8 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).

経済産業省 (2004) 化管法第 11 条に基づき開示されたファイル記録事項 (排出年度:平成 14 年度、平成 13 年度 (修正版)).

経済産業省, 環境省 (2003) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について 排出年度:平成 13 年度 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka2.htm から引用).

経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について 排出年度:平成 14 年度 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm から引用).

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

国土交通省 (2001) 平成 12 年度 下水道における内分泌攪乱化学物質に関する調査.

国立環境研究所 (2004) 環境データベース/公共用水域水質マスターファイル (<http://www-gis.nies.go.jp/datadownload/datatop.html>から引用).

小島節子・渡辺正敏 (1998) 名古屋市内の水環境中のアルキルフェノールポリエトキシレート (APE) 及び分解生成物の分布, 水環境学会誌, **21**, 302-309.

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 16 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

日本医薬品添加剤協会 (1994) 医薬品添加物事典, 薬事日報社, 東京.

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

日本化学工業協会 (2003) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について - 2003 年度化学物質排出量調査結果 - (2002 年度実績).

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

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

山崎正夫, 松井道子, 木瀬晴美, 若林明子 (1999) HPLC による非イオン界面活性剤とノニルフェノールの同時測定法及び都内水域における分布状況, 東京都環境科学研究所年報, **1999**, 73-79.

山崎正夫, 木瀬晴美, 松井道子, 安藤春夫 (2000) 綾瀬川水系における非イオン界面活性剤とノニルフェノール, 東京都環境科学研究所年報, **2000**, 33-37.

芳住登紀子, 菊地幹夫, 松井道子, 木瀬晴美, 若林明子 (1998) 東京都内河川水における界面活性剤の実態, 東京都環境科学研究所年報, **1998**, 70-78.

化学物質の初期リスク評価書

No.105 ポリ(オキシエチレン)オクチルフェニルエーテル

作成経緯

2005年3月 原案作成
2006年3月 有害性評価部分:経済産業省・化学物質審議会管理部会・審査部会
第25回安全評価管理小委員会 審議了承
2007年10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)

九州大学 農学研究院生物機能化学部門 大嶋 雄 治

ヒト健康への影響 (8章)

食品農医薬品安全性評価センター 今井 清

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 浦谷 善彦

野坂 俊樹

林 浩次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 小藤 めぐみ

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
