

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.1

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

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	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. 環境中の生物への影響	8

6.1 水生生物に対する影響.....	8
6.1.1 微生物に対する毒性	8
6.1.2 藻類に対する毒性.....	8
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性	9
6.1.4 魚類に対する毒性.....	12
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性	14
6.2 陸生生物に対する影響.....	15
6.2.1 微生物に対する毒性	15
6.2.2 植物に対する毒性.....	15
6.2.3 動物に対する毒性.....	15
6.3 その他の影響.....	16
6.3.1 内分泌系への影響.....	16
6.4 環境中の生物への影響 (まとめ).....	21
7. ヒト健康への影響.....	22
7.1 生体内運命	22
7.2 疫学調査及び事例.....	23
7.3 実験動物に対する毒性.....	23
7.3.1 急性毒性	23
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	24
7.3.3 感作性	25
7.3.4 反復投与毒性.....	25
7.3.5 生殖・発生毒性.....	28
7.3.6 遺伝毒性	30
7.3.7 発がん性.....	31
7.3.8 その他の影響.....	31
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	38
文 献	39
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧	50
有害性評価報告書外部レビュー一覧	50

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。

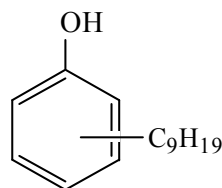
- 1.1 物質名 : ノニルフェノール
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-503
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-242
1.4 CAS登録番号 : 25154-52-3 (異性体混合物)

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 : C₁₅H₂₄O
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°C(凝固点) (U.S.NLM: HSDB, 2001)
沸 点：293~297°C (Merck, 2001; IPCS, 2000)
引 火 点：140°C(密閉式) (IPCS, 2000)
発 火 点：370°C (IPCS, 2000)

爆 発 限 界：データなし

比 重：0.950 (20°C/4°C) (Merck, 2001)

蒸 気 密 度：7.59 (空気 = 1)

蒸 気 圧：3.2×10⁻³ Pa (25°C)、1.9 kPa (200°C) (U.S.NLM: HSDB, 2001)

分 配 係 数：オクタノール/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°C) (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：2.23×10⁻⁴ Pa·m³/mol (2.20×10⁻⁹ atm·m³/mol)

(*p-n*-ノニルフェノール、25°C、推定値) (SRC:HenryWin, 2002)

換 算 係 数：(気相、20°C) 1 ppm = 9.17 mg/m³、1 mg/m³ = 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, 2004)。

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, 2004)

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, 2001)。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, 2004)。

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, 2004)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、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) ¹⁾			排出計 ³⁾	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 ²⁾	<0.5	0	0	0	10	<0.5	<0.5	0	1	7
合計 ³⁾	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。但し、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 3.2×10^{-3} Pa (25°C) 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 $5.17 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、推定値) である (SRC: AopWin, 2001)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ 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 ⁵ 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 ⁵ 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 ⁵ 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, 2001)。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 (Hesseloë 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, 2001)。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, 2001)。

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、土壤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. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

ノニルフェノールの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1に示す。

最小毒性値は、細菌ではバチリスに対する 2 時間 EC₅₀ 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 EC₅₀ の 0.46 mg/L (Yoshioka et al., 1985) であった。

表 6-1 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 (°C)	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 ₁₀	酸素消費	> 10 (4-NP)	Knie et al., 1983
<i>Bacillus megaterium</i> (バチリス)	ND	2 時間 EC ₅₀	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 ₅₀	増殖阻害	0.46	Yoshioka et al., 1985
その他 活性汚泥	20±2	3 時間 EC ₅₀	呼吸阻害	950	Huls, 1999

ND: データなし

6.1.2 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 6-2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 EC₅₀ (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 EC₅₀ 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) に準じたセネデスマスの生長阻害試験において NOEC とほぼ同等な 72 時間 EC₁₀ 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 6-2 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 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セレナストラム)	ND 助剤 ²⁾	23.2- 23.7	96 時間 EC ₅₀ 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 ²⁾	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	1.3	Huls, 1996a
	DIN 38412-9 止水 ³⁾ 助剤 ⁴⁾	ND	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 EC ₁₀	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 0.0033 0.0251 (4-NP)	Kopf, 1997
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、 コウキサ)	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
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	ND 助剤 ²⁾	21-22	96 時間 EC ₅₀	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

6.1.3 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 6-3 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 LC₅₀ (EC₅₀) 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 EC₅₀) 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 6-3 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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ科)	生後 24 時間 以内	止水 助剤 ¹⁾	20±1	180±20	8.25 ±0.25	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	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 ₅₀	0.0848 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
		止水 助剤 ²⁾	20±1	294	7.5	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.218 0.14 (n)	Huls, 1992c
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネコゼミソウ属の 一種)	生後 24 時間 以内	止水 助剤 ²⁾	24-25	144-172	8.3- 8.6	96 時間 LC ₅₀ 96時間EC ₅₀ 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 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 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 ₅₀ 活動度低下	0.0207 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
	幼生、 2-3 mm	流水 助剤 ²⁾	21	152-158	7.9- 8.7	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀	0.17 0.15 (m)	England & Bussard, 1994
<i>Ophiogomphus</i> sp. (昆虫類、ヤンマ 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 ₅₀ 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 ²⁾	ND	ND	ND	96時間LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 活動度低下	0.108 0.057 (m)	Sims et al., 1997
<i>Lumbriculus variegates</i> (貧毛類、 オキミズ科の一 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 ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 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 ²⁾	10	ND	ND	6 日間 LC ₅₀	1.7 (m)	McLeese et al., 1980
<i>Physella virgata</i> (貝類、サマキガイ 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 ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 活動度低下	0.774 0.378 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
急性毒性 海水								

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、 ヘイシュリンブ、 エビシヤコ科)	成体、 約 2 g	半止水 助剤 ²⁾	10	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.3 (m)	McLeese et al., 1981
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシュリンブ)	生後 24 時間 以内	流水 助剤 ²⁾	23.8- 25.3	塩分濃度 20‰	7.3- 8.2	96 時間 LC ₅₀ 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 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.062 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、 グラスシュリンブ、 テカエビ科)	ND	流水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.059 (4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Homarus americanus</i> (甲殻類、 アメリカンロブスター)	450 g	半止水 助剤 ³⁾	10	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.17 (m, 4-NP)	McLeese et al., 1980
	ND	止水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.071 (n, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Dyspanopeus sayi</i> (甲殻類、カニ類 の一種)	ND	流水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.2 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Mytilus edulis</i> (貝類、 ムサキイガイ)	成体、 40-50 mm	半止水 助剤 ⁴⁾	17±1	塩分濃度 32±2‰	ND	96 時間 LC ₅₀	3.0 (n)	Granmo, 1989
<i>Mulinia lateralis</i> (貝類、二枚貝 の一種)	ND	止水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.038 (n, 4-NP)	Lussier et al., 1996
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	生後 24 時間 以内	半止水 助剤 ²⁾	20±1	ND	ND	21 日間 NOEC 繁殖	≥0.1 (n)	Huls, 1992a
		半止水 助剤 ²⁾	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 ⁵⁾	20±1	180±20	8.25 ±0.25	7 日間 LC ₅₀ 14 日間 LC ₅₀ 21 日間 LC ₅₀	0.12 0.12 0.10	Comber et al., 1993
						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 ³⁾	22±1	ND	8.0	21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	0.050 0.1	Baldwin et al., 1997		

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネセジシコ属の 一種)	生後 24 時間 以内	止水 助剤 ²⁾	24-25	144-172	8.3- 8.6	7 日間 LC ₅₀	0.258	England, 1995
						7 日間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.992	
						7 日間 NOEC 7 日間 LOEC 致死	0.202 0.377	
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	幼生	流水 助剤 ²⁾	20±1	138-158	7.7- 8.3	14 日間 LC ₅₀	0.119	England & Bussard, 1993
						ND 助剤 ²⁾	ND	
	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、マガイ、 二枚貝)	成体、 20 g	半止水 助剤 ³⁾	10	ND	ND	15 日間 LC ₅₀	> 0.7 (m)	McLeese et al., 1980
長期毒性 海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシユリブ ⁶⁾)	生後 24 時間 以内	ASTM ⁶⁾ 止水 助剤 ²⁾	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、 マガイ)	成体、 40-50 mm	半止水 助剤 ⁴⁾	17±1	塩分濃度: 32±2‰	ND	15 日間 LC ₅₀ 32 日間 LC ₅₀	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

6.1.4 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 6-4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 LC₅₀ 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 LC₅₀ 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 EC₅₀ 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 LC₅₀ 値は 0.017~0.31 mg/L の範囲で報告されており、最小の LC₅₀ 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 6-4 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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性－淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノー)	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 ₅₀ 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 ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 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 ₅₀ 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 ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 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 ₅₀ 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 ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 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 ¹⁾	20±2	ND	7.2- 7.3	48 時間 LC ₅₀	0.56 (n)	Huls, 1996d
<i>Salmo salar</i> (大西洋サケ)	幼魚、8 g	流水 助剤 ²⁾	10	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.13- 0.19 (m)	McLeese et al., 1981
急性毒性－海水								

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Cyprinodon variegates</i> (シーフ ⁺ スハット ⁺ ミノ ⁻)	幼魚	流水 助剤 ²⁾	22±2	塩分濃度 15-17‰	7.4- 8.1	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC	0.31 0.24 (m,分岐 4-NP)	Ward & Boeri, 1990d
	ND	流水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	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 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.017 (n, 4-NP)	Lussier et al., 1996
<i>Menidia berylina</i> (トウコ ⁺ ロウイワシ科 の一種)	ND	流水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.069 (m, 4-NP)	Lussier et al., 1996
長期毒性－淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド ⁺ ミノ ⁻)	受精卵、 24 時間以内	流水 助剤 ²⁾	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> (フルーギル)	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 ³⁾ 流水 助剤 不使用	8.9- 14.4	39.0-66.3	6.34- 7.84	91 日間 NOEC 91 日間 LOEC 成長	0.006 0.0103 (m, 4-NP)	Brooke, 1993a
長期毒性－海水								
<i>Fundulus heteroclitus</i> (マシヨク ⁺ 、メダカ 科)	受精卵	流水 助剤 ⁴⁾	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)

6.1.5 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 6-5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、LC₅₀ 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 6-5 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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツマカエル)	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> (ウシカエル)	幼生	流水 (底質)	ND	ND	ND	30 日間 LC ₅₀ 30 日間 NOEC 生存、成長	260 mg/kg 155 mg/kg	Ward & Boeri, 1992

ND: データなし

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 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（土壤中の細菌や菌類等）に対する試験報告は得られていない。

6.2.2 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 6-6 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 6-6 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 ₅₀ 14 日間 EC ₅₀ 生長阻害	599 625	Hulzebos et al., 1993
<i>Sorghum bicolor</i> (単子葉植物、ホウキモロコシ)	砂/粘土 土壌	21 日間 EC ₅₀ 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 ₅₀ 21 日間 NOEC 生長阻害	1,000 100	Windeatt & Tapp, 1987
<i>Glycine max</i> (双子葉植物、ダイズ)	砂/粘土 土壌	21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 生長阻害	1,000 100	Windeatt & Tapp, 1987

6.2.3 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 6-7 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。EC₅₀ は 13.7~151 mg/kg の範囲で報告されている（Holm; Krogh et al., 1996）。

表 6-7 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、フォロムトビムシ、ツトビムシ科)	砂土壌	21 日間 EC ₅₀ 繁殖	39 59	Holm 発行年不明
	LUFA 土壌	21 日間 EC ₅₀ 繁殖 致死	66 151	Holm 発行年不明
<i>Apporectodea caliginosa</i> (貧毛類、ツミズ科の一種)	LUFA 土壌	21 日間 EC ₅₀ 成長 繁殖	23.9 13.7	Krogh et al., 1996

6.3 その他の影響

6.3.1 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 6-8 に、*in vivo* 試験結果を表 6-9 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 μ M 以上でビテロゲニン誘導がみられ、活性は 17 β -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 β -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 μ 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 μ g/L のノニルフェノールを 42 日間暴露したところ、1.6 μ 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 μ 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 μ M (68.5 μ 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 μ g/L) において、17.7 μ 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 μ g/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 μ g/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 μ g/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ビテロゲ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_{10} : 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 6-8 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> (ニジマス)	雄初代培養肝細胞 4-NP (分岐型) 1、10、50、100 μ M 2 日または 4 日間暴露	10 μ M 以上ビテロゲニンの生成 (ED_{50} = 16.15 μ M) 活性は 17 β -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 μ M	1 μ M 以上でビテロゲン誘導	White et al., 1994
	雄初代培養肝細胞 4-NP (異性体種類不明) 0.1 μ M、24 時間暴露	培養肝細胞にビテロゲン 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 μ M	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 μ M、96 時間暴露	1 μ M 以上で培養肝細胞にビテロゲン 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 α リガンド結合ドメインに対する結合能を [3 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 β では E2 の約 1/110	環境省, 2001 ¹⁾
<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 β -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- β (卵膜タンパク) がビテロゲ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 μ M 48、96 時間暴露	48 時間 : 5 μ M 以上で卵膜蛋白発現 96 時間 : 10 μ M でビテロゲニンの誘導	Celius et al., 1999
<i>Mixropogonias undulatus</i> (アトランティックローカー、ニヘ科)	精巣及び肝由来 ER との結合親和性 4-NP (97%、分岐型) 1 - 100 μ M	精巣由来 ER : $EC_{50}=1.3 \times 10^{-6}$ (E2 の 1/3,000) 肝由来 ER : $EC_{50}=1.5 \times 10^{-5}$ (E2 の 1/2,000)	Loomis & Thomas, 1999

¹⁾論文未発表データ

表 6-9 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 I ; 25 mg/kg) 2、4、7 日後に測定、(EXP II ; 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) 及ビテロゲニン 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 μ g/g/week)、2 週間飼育	濃度依存的にビテロゲニン誘導 肝指数 (HSI) ¹⁾ 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> (フットヘッドミノー)	4-NP、42 日間流水暴露 EX1 (0.05、0.16、0.4、1.6、3.4 μ g/L 実測平均) EX2 (0.09、0.1、0.33、0.93、2.4 μ g/L 実測平均) 電子顕微鏡検査	4-NP ; 1.6 μ g/L 以上でセルトリ細胞の大きさ及び量の変化、生殖細胞シンシチウムの出現、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、雌のろ胞発達には影響なし	Miles-Richardson et al., 1999
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	4-NP (標準品) (10、50、100 μ g/L 設定)、ふ化後から 3 か月間	50 μ 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 μ g/L で 50%、100 μ g/L で 86%	Gray & Metcalfe, 1997
	NP (0.5、0.8、1.9 μ 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 μ 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 μ 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 μ g/L 実測平均)、成熟魚、3 週間流水暴露、24 \pm 1 $^{\circ}$ C	雄メダカ 22.5 μ g/L 以上で肝臓ビテロゲニン誘導 NOEC : 12.8 μ g/L	Nozaka et al., 2004
	4-NP (3.30、6.08、11.6、23.5、44.7 μ g/L 実測平均)、受精卵、60 日間流水暴露、24 \pm 1 $^{\circ}$ C	11.6 μ g/L 以上の雄で精巣卵の出現、肝臓ビテロゲニン誘導 23.5 μ g/L 以上で成長阻害、性比に異常 NOEC : 6.08 μ 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 μ 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 μ 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 μ g/L で性比に異常 51.5 μ g/L 以上死亡率有意に増加、成長影響なし F ₁ -4.2 - 17.7 μ 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 μ 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) ²⁾ 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> (ソトテール、カダヤシ科)	NP、成魚雄及び 60 日齢、3 日間及び 60 日間	ビテロゲニン 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> (ケンケ科の一種)	NP (10 及び 100 μ 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ビテロゲニン濃度が上昇 ビ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> (マチョク、マガ科)	NP (標準品) (10、25、50、100 μ 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 μ g/L 実測平均)、受精卵、ふ化後 10 週間流水暴露、20°C	ふ化率、成長、GSI は影響なし、生残率は 146 μ g/L で 10 週後 26%、性比は統計的には差はなかったが、146 μ g/L で精巣卵等異常な生殖巣を持つ個体がみられた 腹水中のビ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 μ g/L)、42 日間、成魚雄	5 日間の暴露で 5.4 μ g/L 以上の暴露により血漿中ビテロゲニン濃度上昇	Hemmer et al., 2001
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマス)	NP (79、237 mg/kg)、腹腔内投与投与 7 日後に血清中ビテロゲニン濃度測定、仔魚 (65 - 95 g)	237 mg/kg で血清中ビ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> (ニジマス)	NP (0.24-54.3 μ g/L)、3 週間	20.3 μ g/L 以上で有意にビテロゲニン誘導	Harries et al., 1995
	4-NP (分岐型) 0.24、1.06、1.85、5.02、20.3、54.3 μ g/L 実測平均)、3 週間	20.3 μ g/L 以上でビテロゲニン誘導、54.3 μ g/L で GSI 低下 ビテロゲニン誘導の閾値は 10 μ g/L	Jobling et al., 1996
	Technical NP (4-NP、分岐型の含有率 90%、76 μ g/L 実測平均)、未成熟魚、9 日間暴露	血漿中のビテロゲニン増加	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ビテロゲニン誘導、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 μ g/L 実測平均)、平均 15.8 g の幼魚、2 週間流水暴露	16.3 μ g/L 以上で有意に血漿ピテロゲニン誘導、52.7 μ g/L で HSI 有意に増加	Thorpe et al., 2000
Lepomis macrochirus (ブルーギル)	分岐型 4-NP 流水暴露、雌、200 匹/群 (EXP 1; 1、10、50 μ g/L)、22 日、86 日観察	1 μ g/L 以上で体重減少	Ashfield et al., 1998
	(EXP 2; 1、10、30 μ g/L)、35 日、431 日観察	30 μ g/L で体重減少	
Cyprinus carpio (コイ)	NP (1 - 15 μ g/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 μ g/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> (オミジンコ)	4-NP (25、50、100 μ g/L) 48 時間 [¹⁴ C]テストステロン 16 時間 10 日齢	100 μ g/L で [¹⁴ 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 μ g/L) 3 週間、 [¹⁴ C]テストステロン 16 時間	親ミジンコに影響なし 50 μ g/L 以上で仔虫数の減少	
<i>Daphnia galeata mendotae</i> (カブトミジンコ)	4-NP (10、50、100 μ g/L) 30 日間	50、100 μ g/L で雌の産仔数の増加。 100 μ g/L で卵かく包 (ephippia) の数増加、 10 μ g/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 μ g/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 μ g/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 μ g/g 底質乾燥重量、実測平均) 78 日間	174 μ g/g で 1 産卵当たりの卵数減少、親ゴカイの単位体積(mm ³)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 μ g/L 反復投与後の実測平均) 20 日間	5 μ g/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 μ g/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 μ g/L) 20 日間	76 μ g/L 以上で貧毛類とユスリカの生存率の低下 243 μ g/L で軟体動物の生存率の低下 NOEC = 23 μ g/L LOECs = 76 μ g/L	Schmude et al., 1999
<i>Corophium volutator</i> (端脚目、ドロカタムシ科の一種)	4-NP 幼生から暴露 (10、50、100、200 μ g/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> (モノアラガイ科の一種)	4-NP (1、10、100 μ g/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> (カイシ類の一種)	4-NP (85%)、(31、62、125、500 μ g/L 設定)、半止水 53 日間	31 μ g/L で増加率及び性比に影響なし	Bechmann, 1999

6.4 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 EC₅₀ 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マスでの 0.0563

mg/L (72 時間 EC₅₀) 及び海産種では珪藻のスケルトネマでの 0.027 mg/L (96 時間 EC₅₀) 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 EC₁₀ 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 LC₅₀(EC₅₀)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、ミシッドシュリンプ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 EC₁₀: 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 EC₁₀ の 0.0033 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

ノニルフェノールの代謝経路を図 7-1に示す。

ヒト、ブタ、ラットの皮膚を用いて ¹⁴C 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 ¹⁴C 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 ^{35}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)。

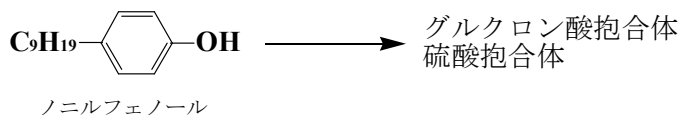


図 7-1 ノニルフェノールの代謝経路

7.2 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。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

ノニルフェノールの急性毒性試験結果を表 7-1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_{50} 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 7-1 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_{50}	1,231 mg/kg	1,300-2,462 mg/kg	ND
吸入 LC_{50}	ND	ND	ND
経皮 LD_{50}	ND	ND	> 2,000 mg/kg

ND : データなし。

7.3.2 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 7-2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 7-2 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。

7.3.3 感作性

ノニルフェノールの感作性試験結果を表 7-3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 7-3 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。

7.3.4 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 7-4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）、腎尿細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F₀には15週間、F₁、F₂には哺乳期から生後20週目まで、さらにF₃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群以上で雄に腎尿細管上皮の変性及び尿細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 7-4 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細管の 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 境界部の近位尿細管上皮細胞の単細 胞壊死 (2例)、間質の炎症細胞浸潤 (2例)、尿円柱 (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 ₀ :15週間 F ₁ 、F ₂ : 20週間 F ₃ :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 ₀ ： 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 ₁ ： 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 ₂ ： 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 ₃ ： 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

7.3.5 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 7-5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、F₁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、F₀では雌雄いずれの投与群にも影響は見られていない。F₁～F₃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、F₀雄50 mg/kg/日以上群で肝臓、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F₁生存率の低下 (生後0-4日) がみられた。またF₁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、T₃ (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、T₃濃度の上昇 (生後22日)、雌雄50 mg/kg/日で着床数及び生存児 (F₂) 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F₁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 7-5 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 ₀ :妊娠7日-離乳(出産後21日) F ₁ :生後21日-77日	NP (Schenectady International Inc.) 0、25、500、2,000 ppm	F ₀ : 25 ppm以上: 摂餌量減少 いずれの群においても妊娠期間、F ₁ の出生時体重、性比、同腹生児数に影響なし F ₁ : 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 ₀ : 雌雄: 影響なし F ₁ : 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 ₂ : 650 ppm以上: 雄: 体重増加抑制、精巣上体精子濃度低下 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: 精巣精子細胞数減少 雌: 腔開口6日早期化 F ₃ : 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 ₀ 雄は交配前12週間、F ₀ 雌は交配前2週間、交配は最大2週間 F ₀ 雄は交配後剖検、F ₀ 雌は妊娠、出産、哺乳期を通じて投与、F ₁ の離乳後剖検 F ₁ は離乳後投与、同じ投与群内で交配、F ₁ 雌雄の剖検はF ₀ に準じる	NP (三井化学) 0、2、10、50 mg/kg/日	F ₀ : 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 ₁ 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 ₁ 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 ₁ : 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 ₂ 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 ₂ 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

7.3.6 遺伝毒性

ノニルフェノールの遺伝毒性試験結果を表 7-6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 7-6 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 μ g/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	—	—	

試験系	試験材料	用量 μ g/plate	結果		文献
			S9 添加	S9 無添加	
	ネズミチフス菌 TA98	0.78 - 12.5	—	—	厚生省, 1996
		6.25 - 200	—	—	
	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	—	—	Shimizu et al., 1985
		1.56 - 50	—	—	
	大腸菌 WP2uvrA	1.56 - 50	—	—	
		6.25 - 200	—	—	
		0.05 - 100	—	—	
染色体異常試験	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	—	—	
	大腸菌 WP2uvrA	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)				厚生省, 1996
	48 時間処理法	3.13、6.25、12.5、 25 (μ g/plate)	—	—	
	24 時間処理法	6.25、12.5、25、50 (μ g/plate)	—	—	
	短時間処理法	7.5、15、30、60 (μ g/plate)	—	—	

— : 陰性 + : 陽性

7.3.7 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。

7.3.8 その他の影響

7.3.8.1 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 7-7 に、*in vivo* 試験結果を表 7-8 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 $1/680 \sim 1/71,000$ 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ジーンアッセイでは、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 17β-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, TGFβ3, モノアミンオキシダーゼ A, α₁-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 TGFβ3 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 7-7 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
[³ 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: 2.8×10 ⁻⁵ M NP混合物: 2.4 - 4.73×10 ⁻⁶ M (E2: 8.99×10 ⁻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ERα リガンドドメイン)	NP混合物 : IC50: 9.5×10 ⁻⁷ M (E2: 1.4×10 ⁻⁹ M) RBA : 0.14% 直鎖型4-NP : IC50: >10 ⁻⁴ M (E2: 1.4×10 ⁻⁹ M) 4-NP混合物 : IC50: 1.3×10 ⁻⁶ M (E2: 1.4×10 ⁻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TIF2遺伝子及びβ-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: 2×10 ⁻⁷ M (E2: 3×10 ⁻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
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

試験方法及び条件	結果	結論	文献
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 : 2.6×10^{-7} M (E2: 6×10^{-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: 1.6×10^{-7} M 直鎖型4-NP: $>10^{-5}$ M 4-NP混合物: 1.6×10^{-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: 6.0×10^{-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 β 3, モノアミンオキシダーゼ A (MAO-A), α 1-アンチキモトリプシン (α 1-ACT)の発現レベルをPCR法で定量化)	NPはpS2及びTGF β 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、 α 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: 17β -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 7-8 (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 7-8 (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 の群で精細管の萎縮、250 mg/kg/日以上 の群で精巣上体重量の減少、400 mg/kg/日群で精巣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F₁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群で精巣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/日群で精巣上体、前立腺腹葉、精巣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/日以上群で精巣、精巣上体、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には、1～18日齢投与、6～24日齢投与群は精巣、精巣上体、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巣、精巣上体、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、萎縮を伴う停留精巣がみられ (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 7-8 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	
				25、50 mg/kg/日 影響なし	
				100 mg/kg/日以上 子宮重量の増加	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
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 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 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)		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	
	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、0.037、27.2 mg/kg/日	0.037、27.2 mg/kg/日 影響なし	
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	0.052、37.4 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
ラット SD	腹腔内	単回	NP(American Cyanamid社製) 0、1、2、4 mg/匹 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	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。 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	Lee & Lee, 1996

(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 ₀ 雌: 10匹/群 F ₁ 雄: 20匹/群	強制 経口	F ₀ 雌:妊 娠7日目 から離 乳まで F ₁ 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 ₀ 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
		生後1-18 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	
		生後6-24 日	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	
	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、精囊、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、精囊、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、精囊、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%)		

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
			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	

7.4 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 LD₅₀ 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。

文 献 (文献検索時期 : 2001 年 4 月) ¹⁾

- Ahel, M., Giger, W., and Koch, M. (1994a) Behaviour of alkylphenol polyethoxylate surfactants in the aquatic environment - I . 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 - II . 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, MN: 36.
- Brooke, L.T. (1993b) Accumulation and lethality for two freshwater fishes (fathead minnow and bluegill) to nonylphenol. Draft report Contract No.68-C1-0034, U.S.EPA, Duluth, MN: 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*

¹⁾ 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 β -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.
- Cunney, 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 II) 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 II) 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 β -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)
- 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) Mosanto 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: Comparision 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 acitivity 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 un 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 β , 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.
- Yadetic, 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 (2001) 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/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, 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.cerij.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.

環境省 (2001) 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。

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 (2001) 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。

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 (2002) 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)

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 か

ら引用).

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)

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

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	三浦 千明
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	石井 聡子

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響

吉岡 義正 (大分大学教育福祉科学部)

ヒト健康への影響

白井 智之 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

改訂記録

2002年3月 原案作成

2002年12月 Ver.1.0 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

2004年9月 Ver.1.1 初期リスク評価書作成指針等の変更による修正、
新たな情報の追加