

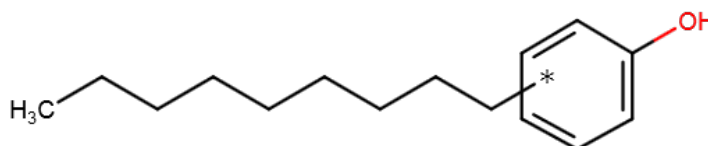
初期評価プロファイル (SIAP)

4 - ノニルフェノール (分岐型) とノニルフェノール

物質名 : 4-Nonyl phenol(branched) and
Nonyl phenols

分子式 : $C_{15}H_{24}O$

CAS No. : 84852-15-3 と 25154-52-3



勧告

本物質は現在のところ今後の作業の候補である。

SIAR の結論の概要

ヒトの健康

ノニルフェノールは迅速およびおそらく大量に消化管から吸収され、活発な初回通過代謝を受ける。主な代謝経路にはグルクロンサン抱合体とリン酸抱合体が関係しているようである。初回通過代謝が原因で、未抱合体のノニルフェノールの生体内利用はおそらく経口ばく露後に限られており、投与量の 10~20% を超えることはない。ノニルフェノールは全身に広く分布し、濃度が最も高いのは脂肪である。主な排泄経路は便と尿である。生物蓄積についてはデータが不十分で、ノニルフェノールがこの性質を持つかどうか結論を下すことができない。経口吸収データと高い分配係数に基づくと、吸入により有意な吸収が起こると考えたほうが懸命だろう。さらに、吸入経路によるばく露後には初回通過代謝は起こらないので、全身の生体内利用は経口経路の場合よりもかなり高い可能性がある。*in vitro* データから、ノニルフェノールは皮膚からは吸収されにくいことが示されるが、限られた皮膚浸透とくに角質への浸透が起こる可能性がある。

十分な用量では 1 回の経口摂取または皮膚接触後に毒性が生じることがある。動物実験で、致死量の投与後に胃粘膜のびらんが、時により認められる。急性毒性では、ラットの経口 LD_{50} (50%致死量) が 1,200~2,400 mg/kg の範囲であり、経皮経路ではウサギの LD_{50} 約 2,000 mg/kg が入手できた。急性吸入毒性に関するデータは入手できなかったが、ノニルフェノールの腐食性から考えて、この経路によるばく露後に急性毒性が生じると思われる。液体のノニルフェノールは皮膚に対して腐食性を持つ可能性があるが (1時間または4時間のばく露後24時間以内に全層の壊死および潰瘍化)、効力は発生源と正確な組成によって異なるだろう。液体は眼に対しても重度の刺激性を持つ (7 日間または 21 日間の観察期間中に回復不可能な影響)。飽和蒸気 (400 ppm と計算される) へのばく露はマウスの気道の軽度の感覚刺激を生じたが、30 ppm の名目濃度では反応は生じなかった。数件のモルモット *maximisation* 試験の結果から、ノニルフェノールは皮膚感作物質でないことが示される。化学的反応性が低いことから、ノニルフェノールは気道アレルゲンではないと思われる。

28日間試験と90日間試験に加えて、20週間までの経口投与に関するラットの多世代試験から反復投与毒性に関する情報が入手できた。腎臓の組織病理学的変化 (尿細管の変性または拡張) に基づいて、反復投与の

LOAEL (最低無影響量) は 15 mg/kg/日と確認された。ただし 90 日間ラット試験ではこの用量でこのような変化は認められなかった。高用量では肝臓も標的臓器らしい。いくつかの試験において140 mg/kg/日以上の用量で肝臓の軽度の組織病理学的変化(門脈周囲肝細胞の空胞化またはときに単一細胞壊死)が見られた。皮膚ばく露または吸入ばく露に関する反復投与試験は実施されていない。ノニルフェノールの経口毒性は強制経口投与の場合に増大するように思われ、100 mg/kg/日の用量で死亡が報告された。

変異原性については、ノニルフェノールは 2 件の細菌試験と 1 件の *in vitro* 哺乳動物細胞遺伝子突然変異試験で陰性を示した。腹腔内投与を用いて実施された 1 件の *in vivo* 小核試験は陰性であった。経口投与を使用したもう 1 件の *in vivo* 小核試験も陰性であったが、この試験には方法論的な弱点があった。これらの結果はノニルフェノールが変異原性を持たないことを示す。

発がん性は直接試験されていない。現在入手できた情報に基づくと、遺伝子毒性メカニズムまたは非遺伝子毒性メカニズムにより誘発されるがんの懸念は低い。生殖・発生毒性については、ヒトのデータは入手できなかった。*in vitro* および *in vivo* のスクリーニング試験でエストロゲン活性が認められたこと、多世代試験で仔動物の生殖器系に軽度の障害が生じたこと、強制経口投与試験で精巣に変化が認められたことを総合すると、おそらくエストロゲン受容体への作用が介在する生殖毒性が懸念される。多世代試験における生殖関連パラメータへの影響は境界域であり、生殖の機能的変化の証拠は存在しなかった。さらに認められたいずれの変化も反復投与毒性の LOAEL より上のばく露レベルで生じた(腎臓毒性の LOAEL は 15 mg/kg/日、生殖の変化に関する NOAEL [無有害影響量] は 15 mg/kg/日)。精巣への影響を検討するために特に計画された 2 件の反復ばく露試験で精巣毒性の証拠が報告されたが、これは死亡も生じる用量に限られていた。混餌投与による標準反復投与試験では精巣毒性の証拠は見られなかった。ラットの強制経口投与による 1 件の発生毒性試験で発生は影響されなかった。

環境

環境影響のデータベースは SIDS データパッケージの必要条件を満たしている。短期ならびに長期水生生物毒性データが淡水魚、無脊椎動物、藻類について入手できた。急性毒性では妥当な最低値は次のとおりである: 魚類の 96 時間 LC₅₀ (50%致死濃度) 0.128 mg/L (ファットヘッドミノール *Pimephales promelas*)、無脊椎動物の 96 時間 EC₅₀ (50%影響濃度) 0.0207 mg/L (ヨコエビ *Hyalella azteca*)、藻類の 72 時間 EC₅₀ (バイオマス) 0.0563 mg/L (イカダモ *Scenedesmus subspicatus*)。同程度の毒性が塩水種でも認められた(藻類の *Skeletonema costatum* は淡水種よりも感受性がわずかに高く、96時間EC₅₀ [細胞成長] は0.027 mg/Lである。これに対してイカダモの72時間EC₅₀ [成長速度] は 0.323 mg/L である)。

長期・慢性試験では最小値は次のとおりである。魚類の 33 日間生存 NOEC (無影響濃度) 0.0074 mg/L (ファットヘッドミノール)、無脊椎動物の 21 日間生存仔動物 NOEC 0.024 mg/L (オオミジンコ *Daphnia magna*)、藻類の 72 時間EC₁₀ (バイオマス) 0.0033 mg/L (イカダモ)。塩水無脊椎動物のアマエビ *Mysidopsis bahia* の 28 日間体長 NOEC 0.0039 mg/L も入手できた。

3 つの栄養段階を代表する少なくとも 3 種類の生物の長期 NOEC が入手できたので、藻類の慢性 NOEC に評価係数 10 を適用して、水生生物 PNEC (予測無影響量) 0.33µg/L を得た (EU リスクアセスメントと同様、他の権威機関により異なる数値が導出されている)。中規模環境実験 (mesocosm study)

が実施され、その 20 日間 NOEC は 0.005 mg/L であった。この試験は PNEC の裏づけにはなるとは思われるが、試験計画法に問題がある可能性があるため、水圏を保護するための PNEC の導出の唯一の根拠として使用することはできない。エストロゲン作用が認められるノニルフェノールの濃度は、他の影響を生じる濃度よりも高いようである。したがって算出した PNEC は魚類へのエストロゲン作用からも保護するに違いない。水生生物PNECから、平衡分配を想定して、底質のPNEC 0.039 mg/kg を得ることができた。

陸圏については微生物、植物、無脊椎動物の長期データが入手できた。もっとも鋭敏なグループは陸生無脊椎動物で、ミミズ (*Apporec-todea calignosa*) の 21 日間 EC₅₀ (生殖) は 13.7 mg/kg, 21 日間 EC₁₀ (10%影響濃度) (生殖) は 3.44 mg/kg と報告されている。3 つの栄養段階の生物の長期試験が入手できたので、評価係数 10 を最も鋭敏なエンドポイントを示す生物のNOECに適用して (EU技術指導に従う)、土壌PNEC 0.3 mg/kgを得た。生殖影響の哺乳動物 NOAEL 15 mg/kg bw から、二次中毒の経口 PNEC 10 mg/kg 食品を得ることができた (詳細は以下)。

ばく露

欧州連合 (EU) の総生産量は1997年に73,500トンであった (消費量は78,500トンと推定された)。ノニルフェノールはノニルフェノールエトキシラート、プラスチック、樹脂、フェノールオキシムの製造に中間体として、また重合体の加工助剤として使用される。

本物質は粘性のある黄色の液体で、その蒸気圧は 25°Cで約 0.3Pa, 水への溶解度は 20°C, pH7 で約 6 mg/L, log K_{ow}は 4.48 である。一般に、水中での加水分解と光分解は無視できる程度であるが、ノニルフェノールは本来生分解されると考えられる。水生生物では、生物濃縮係数 (BCF) (生体重に基づく) が魚類で 1,300 までと報告されている。水圏への放出は主に製造とエトキシラートとしての使用 (分解による) から生じる。ノニルフェノールは土壌、汚泥、底質に強く吸着する。

ばく露は閉鎖系の破れの際に、またノニルフェノールを含有する製品の散布の際に作業員に起こる可能性がある。消費者は農薬、化粧品、医薬品 (EU では段階的廃止中)、ヘアダイ、食品 (包装用の重合体および紙からの移動による) の製造に使用された物質中に残留する非常に低い濃度の未反応ノニルフェノールの経口摂取および/または接触により直接ばく露される可能性がある。環境を通じた間接ばく露が、食品および程度は下がるが飲料水の経口摂取により起こる可能性がある。

勧告される今後の作業の性質

全ての SIDS エンドポイント (影響判定指標) について、また他の SIDS 以外のエンドポイントについて、有害性分類の実施に十分な情報が存在する。しかしながら、本物資は下記のような今後の作業の候補である。

- ・とくに環境中のノニルフェノールの間接的発生源としてのノニルフェノールエトキシラートの使用について全国または地域ばく露情報の収集およびリスクアセスメントの検討が必要だろう (既存の欧州の地域リスクアセスメントで、ヒトの健康と環境の両方のために多数の用途についてリスク削減の必要性が確認されたことに基づく)。注: ノニルフェノールエトキシラートは、別に OECD HPV プログラムの下で米国により評価が行われているところである。

- ・底質生物に関する毒性データが入手できなかった。底質に関する懸念が確認されたならば（欧州リスクアセスメントと同様に）、SIDS 後活動としてこれらのデータはつくりだすことができる。加えて、さまざまな研究者がこの物質に関するデータ（とくに内分泌攪乱の領域）を絶えず発表しており、定期的に新しいデータを検討することが必要だろう。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。