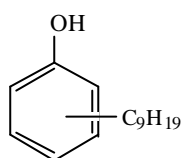


ノニルフェノールの有害性評価

[Nonylphenol, CAS No. 25154-52-3 (mixed isomer)]

ノニルフェノール(NP)はノニル基の分岐や置換位置の違いにより、異性体が多数存在し、ノニル基の分岐による構造異性体だけで理論上 211 種類になる (Robinson et al., 1976)。本評価書では特に断りがない限り、異性体混合物を指す。

名 称： ノニルフェノール
 別 名： 4-ノニルフェノール、NP
 分 子 式： $C_{15}H_{24}O$
 分 子 量： 220.35
 構 造 式：



外 観： 無色あるいは淡い黄色の液体 ¹⁾
 融 点： -10 ¹⁾
 沸 点： 293-297 ¹⁾
 比 重： $d_4^{20} = 0.950$ ¹⁾
 蒸 気 圧： 0.0032 Pa ¹⁾
 分 配 係 数： $\text{Log Pow} = 5.99$ (計算値) ²⁾
 分 解 性： 加水分解性：報告なし
 生分解性：難分解 (BOD=0%, 14 日間) ³⁾
 溶 解 性： 水 6.35 mg/L (25 ²⁾)
 有機溶媒 ベンゼン、塩素系溶媒、アニリン、ヘプタン、脂肪族アルコール、エチレングリコールに可溶 ¹⁾
 製 造 量 等： 平成 10 年度 12,421 t (製造 11,644 t 輸入 777 t) ⁴⁾
 用 途： 界面活性剤 (アニオン活性剤、非イオン界面活性剤)、エチルセルロース樹脂の安定剤、油性フェノール樹脂、エステル類等。
 加工品として、洗剤、油性ワニス、ゴム助剤及び加硫促進剤、石油製品の酸化防止剤及び腐食防止剤、石油類のスラッジ生成防止剤等 ⁵⁾。
 適 用 法 令： 化学物質排出把握管理促進法、水道法、水質汚濁防止法、海洋汚染防止法、下水道法

¹⁾HSDB, 2001; ²⁾PHYSPROP, 2000; ³⁾ 通商産業公報, 1976; ⁴⁾ 通商産業省, 1999; ⁵⁾ 化学工業日報社, 2000

1. 有害性調査結果

1) ヒトの健康に関する情報

NP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 (CHRIS, 1984-5)。

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、足背部、腹部、腰部の皮膚に白斑が生じている。*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これは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NP、オクチルフェノールが原因と考えられている (Ikeda et al., 1970)。

2) 内分泌系及び生殖系への影響

(1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果 (付表-1)

活性炭 - デキストラン処理で内因性エストロゲンを除去したヒト血清 (CDHuS) を 2 種類のポリスチレンチューブに保存した後、MCF-7 細胞 (ヒト乳ガン細胞由来、エストロゲン感受性) の増殖活性試験に用いたところ、1 種類のポリスチレンチューブに保存した CDHuS を使用した系では 30 pM の 17 β -エストラジオールを添加した場合とほぼ同等の増殖活性がみられ、またプロゲステロン受容体の誘導も確認されている。2 種類のポリスチレンチューブの成分をメタノール抽出して分析したところ、活性がみられたチューブに特徴的な成分は 4-NP であることが確認されている (Soto et al., 1991)。

MCF-7 細胞に 4-NP を 10⁻¹⁰-10⁻⁵ M 添加し、5 日間培養した系で細胞の増殖活性が認められている。同じくヒト乳ガン細胞由来の ZR-75 細胞に 4-NP を 10⁻⁶ M 添加し 8 日間培養した系では、弱い増殖活性がみられている (White et al., 1994)。

ラット子宮細胞質分画、又は組換えヒトエストロゲン受容体等を用いた受容体結合試験で直鎖型 NP 及び NP 混合物で弱い結合性が認められる (17 β -エストラジオール(E2) の 1/680 - 1/71,000) (Blair et al., 2000; CERI, 2001)。

酵母ツーハイブリッドアッセイにおいて、分岐型 NP では、レポーター遺伝子の転写活性化が認められる (E2 の 1/670) が、直鎖型 NP では転写活性化が認められていない (Nishihara et al., 2000)。

動物細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイでは NP 混合物 (直鎖型及び分岐型)、直鎖型 4-NP のいずれもエストロゲン受容体を介するレポーター遺伝子の転写活性化を誘導するが、その活性は NP 混合物の方が直鎖型 4-NP より強いと報告されている (Balaguer et al., 1999)。

ヒト乳ガン細胞株である MCF-7 細胞にエストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子とプラスミド pERE₂LCAT 遺伝子、ルシフェラーゼ遺伝子、マウスエストロゲン受容体遺伝子を組み込んだレポーター遺伝子アッセイにおいて、4-NP は 10⁻⁶-10⁻⁵ M でエスト

ロゲン受容体遺伝子を介するレポーター遺伝子の転写活性化を誘導する(Balaguer et al., 1999; Legler et al., 1999; White et al., 1994) (Legler らの実験では NP の転写活性化能は E2 の 1/43,000)。

また、ヒト子宮頸ガン細胞株の HeLa 細胞にラット又はヒトエストロゲン受容体遺伝子を組み込んだレポーター遺伝子アッセイにおいても、NP 混合物はエストロゲン受容体遺伝子を介するレポーター遺伝子の転写活性化を誘導する (転写活性化能は E2 の 1/16,000 以下) (Yamasaki et al., 2001; CERI, 2001)。

内因性エストロゲン応答性遺伝子 (pS2, TGF β 3, モノアミンオキシダーゼ A, β - μ -アンチキモトリプシン)の発現を指標とした実験で、NP は pS2 及び TGF β 3 の発現ではゲニスタインと同程度の強度を示したと報告されている (Jorgensen, 2000)。

(2)ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響 (付表-2)

エストロゲン作用あるいは抗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 ガイドライン案に準拠) が NP に対して数多く実施されている。

雌の Long Evans ラット (21 日齢) に 4-NP (85%以上、分岐型混合物) 0、25、50、100、200 mg/kg/day 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/day 以上の群で子宮重量の増加がみられている (Laws et al., 2000)。

雌の卵巣摘出した Long Evans ラット (60 日齢) に 4-NP (85%以上、分岐型混合物) 0、25、50、100 mg/kg/day を 3 日間経口投与した試験で 100 mg/kg/day 群で子宮重量の増加がみられている (Laws et al., 2000)。

雌の Alpk ラット (22-23 日齢) に 4-NP (分岐型混合物) 0、37.5、75、150、225 mg/kg/day を 3 日間経口投与した試験で、75 mg/kg/day 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/day 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ている。さらに 4-5 週齢で卵巣摘出した Alpk ラットの雌 (6-7 週齢) に 4-NP (分岐型混合物) 0、100 mg/kg/day を 11 日間経口投与した試験で 100 mg/kg/day 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した Alpk ラットの雌 (6-7 週齢) に 4-NP (分岐型混合物) 0、0.037、27.2 mg/kg/day 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ていない。また、雌の Alpk ラット (5-6 週齢) に 4-NP (分岐型混合物) 0、100 mg/kg/day を 11 日間経口投与した試験で、100 mg/kg/day 群で乳腺小葉の増加及び細胞数の非常にわずかな増加がみられている。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-NP 混合物の含有を確認) を 1-50 mg/匹で雌の SD ラットに卵巣摘出後 19 日目及び 20 日目に 2 回皮下投与した実験で、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ている (Soto et al., 1991)。

雌の SD ラット (20 日齢) に 3 日間 4-NP 0、2、20、200 mg/kg/day を 3 日間皮下投与した試験で、200 mg/kg/day 群で子宮重量の増加がみられている (Yamasaki et al., 2001)。

雌の新生仔 SD ラットに 4-NP 0、500 mg/kg/day を生後 1-5 日に皮下投与した試験で、500 mg/kg/day 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ている (Nagao et al., 2000)。

雌の SD ラット (20-21 日齢) に NP 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、 17β -エストラジオール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、雌の SD ラット (20-21 日齢) に NP 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ていない (Lee & Lee, 1996)。

以上のように、NP のエストロゲン作用あるいは抗エストロゲン作用を調べる目的で行われた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 以上の用量でエストロゲン作用が認められている。

NP の雄ラットの生殖系への影響についても数多く報告されている。

雄の SD ラット (12 週齢) に 4-NP 0、100、250、400 mg/kg/day を 10 週間経口投与した試験で 100 mg/kg/day 以上の群で精細管の萎縮、250 mg/kg/day 以上の群で精巣上体重量の減少、400 mg/kg/day 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; 1999b)。

雄の新生仔 SD ラットに 4-NP 0、500 mg/kg/day を生後 1-5 日に皮下投与した試験で 500 mg/kg/day 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ていない (Nagao et al., 2000)。

雄の新生仔 Alpk ラットに 4-NP 0、8 mg/kg/day を生後 1-10 日に腹腔内投与した試験で 8 mg/kg/day 群で精巣上体、前立腺腹葉、精巣重量に影響はみられていない (Odum et al., 2000)。

雄の新生仔 SD ラットに NP 0、0.08、0.8、8.0 mg/kg/day 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/day 以上の群で精巣、精巣上体、精嚢、前立腺腹葉の重量減少、8.0 mg/kg/day で肛門-生殖突起間距離 (AGD) の短縮がみられている。また、8.0 mg/kg/day 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、精嚢、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ていない (Lee, 1998)。

さらに、雄の新生仔 SD ラットに NP 8.0 mg/kg/day と、さらに NP 8.0 mg/kg/day 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/day) を生後 1-5 日に腹腔内投与すると、NP 単独投与でみられる精巣、精巣上体、精嚢、前立腺腹葉重量の減少がみら

れないことから、NP 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)。

雄の新生仔 SD ラットに NP 8.0 mg/kg/day 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る (22-41%)。両側性の発症頻度は低い (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い (Lee, 1998)。

雌ラットに NP 0、25、500、2,000 ppm を妊娠 7 日目から出産後 21 日まで混餌投与し、引き続き離乳後の F₁ に母動物と同量の NP を生後 77 日まで混餌投与した試験において、親動物では 25 ppm 以上の群で摂餌量の減少がみられているが、妊娠期間、F₁ の出生時体重、性別、同腹生仔数に影響はみられていない。また F₁ 世代では雄 25 ppm 以上及び雌 2,000 ppm 群で体重増加抑制、雄 2,000 ppm 群で摂餌量減少、雄雌 2,000 ppm 群で水及び食塩水の摂取量増加がみられている (Ferguson et al., 2000)。

雌雄の SD ラットに NP 0、200、650、2,000 ppm (9-35、30-100、100-350 mg/kg/day 相当) を混餌投与した 4 世代繁殖試験では、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、腔開口の早期化、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観察されている (NTP, 1997; Chapin et al., 1999)。

雌雄の SD ラットに NP 0、2、10、50 mg/kg/day を雄は 12 週間、雌は交配前 2 週間および妊娠、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/day 群で肝臓、腎臓及び下垂体重量の増加、胸腺重量の減少、血清 TSH (甲状腺刺激ホルモン) 濃度の上昇、雌 50 mg/kg/day 群で卵巣重量の減少、雌雄 50 mg/kg/day 群で F₁ 生存率の低下 (生後 0 日及び 4 日) がみられている。また F₁ 雄 50 mg/kg/day 群で肝臓及び腎臓重量の増加、血清中 FSH (卵巣刺激ホルモン) 濃度の上昇、T₃ (トリヨードチロニン) 濃度の低下 (生後 22 日)、F₁ 雌 50 mg/kg/day 群で卵巣重量の減少、腔開口の早期化、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/day で着床数及び生存仔 (F₂) 数の減少がみられている (Nagao et al., 2001)。

NTP の低用量作用パネル (2000 年 10 月) の最終報告書 (2001 年 5 月 14 日発表) において、環境中エストロゲン及びエストラジオールを対象としたサブパネルがノニルフェノールの低用量作用について討議されている (NTP, 2001)。未公表の多世代繁殖試験 (パネルの最終報告書中に試験の種類、使用動物、発表者等の記載がなく、試験の詳細は不明) において、25 ppm の飼料中濃度で混餌投与した群で、F₁ 世代に影響がみられている。すなわち、抗 CD₃ 抗体で刺激した脾 T リンパ球の増殖活性の増加、胸腺相対重量の増加、視床下部視索前野の性的二型核 (SDN-POA) 容積の減少が雄に、発情期の遅延が雌にみられたと報告され、ノニルフェノールが免疫系、中枢神経系に作用を及ぼす可能性が示唆されるものの、これ以下の用量で同様な現象を観察したとの報告例がない。また、ヒトの暴露レベルは動物実験で作用が報告された用量と比べ、はるかに低い ng/kg/day の

オーダーである。サブパネルはノニルフェノールの低用量作用は疑わしいとしている。

2) 一般毒性に関する情報

(1) 急性毒性 (表-1)

ノニルフェノールの実験動物への急性毒性は経口投与では中程度で、LD₅₀ 値はマウスで 1,231 mg/kg、ラットで 1,300 - 2,462 mg/kg、ウサギで 2,000 mg/kg 以上である (Gaworski et al., 1979; Berol Kemi, 1982; Smyth et al., 1962; 1969; Monsanto, 1978; De Jager et al., 2001)。毒性症状としては鎮静、毛の汚れ、運動失調、鼻出血がみられている (Berol Kemi, 1982)。

表-1 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*	
吸入LC ₅₀	-	-	-
経皮LD ₅₀	-	-	> 2,000 mg/kg

*: 文献により幅がある

(2) 反復投与毒性 (付表-3)

雌雄のSDラット (6週齢) にNP 0、4、15、60、250 mg/kg/day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/day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ている。また、いずれの変化も可逆性の変化で、無影響量 (NOEL) は雄で15及び雌で60 mg/kg/dayと推定されている (厚生省, 1996)。

雌雄 SD ラットに NP 0、200、650、2,000 ppm (0、15、50、150 mg/kg/day 相当)を90日間混餌投与した実験で、雄の2,000 ppm群で腎臓重量の増加 (ただし、投与後4週間の回復試験で正常値)、腎臓尿細管上皮における硝子滴の減少がみられている。しかし、内分泌器官の重量、性周期検査、精子検査では異常は認められていない。著者らは無毒性量 (NOAEL) を 650 ppm (50 mg/kg/day 相当)と推定している (Cunny et al., 1997)。

4) 変異原性・遺伝毒性及び発がん性に関する情報

(1) 変異原性・遺伝毒性 (表-2)

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 (厚生省, 1996; Shimizu et al., 1985 German Chemical Society, 1988)。

in vivo 試験の報告はない。

表-2 変異原性・遺伝毒性試験結果

試験法		試験条件	結果*	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538 S9(+/-) 5,000 µg/plate	-	German Chemical Society, 1988
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及 び大腸菌 WP2uvrA S9(+/-) 200 µg/plate	-	厚生省, 1996
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及 び大腸菌 WP2uvrA S9(+/-) 100 µg/plate	-	Shimizu et al., 1985
	染色体異常試験	CHL 細胞、S9(+/-) 60 µg/ml	-	厚生省, 1996

* - : 陰性

(2) 発がん性 (表-3)

本物質に対する発がん性試験は実施されていない。

表-3 国際機関等での発がん性評価

機関	分類	分類基準	出典
EPA	-	発がん性について評価されていない。	IRIS, 2002
EU	-	発がん性について評価されていない。	ECB, 2000
NTP	-	発がん性について評価されていない。	NTP, 2000
IARC	-	発がん性について評価されていない。	IARC, 2001
ACGIH	-	発がん性について評価されていない。	ACGIH, 2001
日本産業衛生学会	-	発がん性について評価されていない。	日本産業衛生学会, 2001

5) 免疫系への影響

免疫系への影響に関する研究報告はない。

6) 生体内運命

ヒト、ブタ、ラットの皮膚を用いて ^{14}C で標識した NP (標識部位不明) の経皮通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 時間後の経皮通過性は 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 ^{14}C で標識した NP 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、呼吸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抱合体である (図 1) (German Chemical Society, 1988)。

in vitro の実験で、ヒト硫酸転移酵素によって本物質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 細胞に本物質と硫酸を添加した実験でも本物質の硫酸抱合体の形成が認められ、本物質が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)。

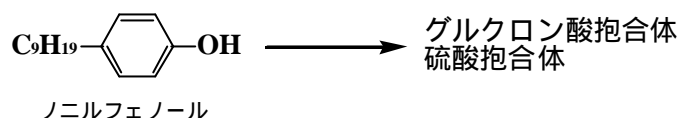


図1 ノニルフェノールの代謝経路

2. 現時点での有害性評価

ヒトの内分泌系、生殖器系への影響に関する報告はない。

本物質の内分泌系への影響を調べるための *in vitro* 実験において、本物質は弱いエストロゲン作用（受容体結合性は E2 の 1/680 - 1/71,000 及び転写活性化能は E2 の 1/670 以下）を有し、直鎖型 NP に比して分枝型 NP の方が親和性が高い傾向がある。また、NP は *in vivo* 試験では未成熟又は卵巣摘出ラットによる子宮増殖アッセイで弱いエストロゲン作用（経口投与では 50 mg/kg/day 以上の用量で作用がみられている）を示す。さらに、雄の新生仔 SD ラットに NP とエストロゲン受容体アンタゴニストを腹腔内投与する試験でもエストロゲン受容体を介した影響がみられている。

生殖系への影響として、SD ラットの 4 世代繁殖試験で 650 ppm (30-100 mg/kg/day 相当) 以上の用量で F₂ の精巣上体精子数の減少や F₁-F₃ の膣開口日齢の早期化などの影響がみられている。SD ラットの 2 世代繁殖試験でも 50 mg/kg/day の用量で F₀ 雌の卵巣重量減少、F₁ 雌雄の生存率低下、F₁ 雌の卵巣重量減少、膣開口早期化、着床数及び生存仔 (F₂) 数の減少がみられ、50 mg/kg/day 前後から本物質の生殖・発生毒性による影響がみられている。

なお、本物質の有害性に関連する情報として、NP はヒトの眼、皮膚、呼吸系に対して強い刺激性がある。ラットの反復投与毒性試験において、肝臓や腎臓に影響がみられている。変異原性については *in vitro* では陰性と報告されているが、*in vivo* 試験の報告はない。ヒトでの発がん性に関しては報告がなく、実験動物を用いた発がん性試験も実施されていない。なお、本評価書作成に際し使用した報告うち、ほとんどが 4-NP を主成分とする混合物であり、これらの異性体に関する情報が少ないため、異性体ごとの影響を必ずしも明らかにすることはできなかった。

3. リスク評価等今後必要な対応

本物質は弱いエストロゲン作用（受容体結合性は E2 の 1/680 - 1/71,000、転写活性化能は E2 の 1/670 以下、子宮増殖アッセイは 50 mg/kg 以上の用量で陽性）を有する。また、概ね 50 mg/kg/day 以上の用量で生殖・発生毒性が認められる。混合物としての NP の内分泌系、生殖系への影響を評価する上での科学的知見は *in vitro*、*in vivo* 試験データとも

に既に十分得られており、今後追加試験等の実施を検討する必要性はないと判断される。

一方、NP は、内分泌かく乱作用の有無に関わらず、従来の見解で生殖・発生毒性による影響がみられることから、有害性評価や暴露評価を踏まえてリスク評価を実施し、適切なリスク管理のあり方について検討すべきと考える。

参考文献

- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cunny, H.C., Mayers, B.A., Rosica, K.A., Trutter, J.A., and Van Miller, J.P. (1997) Subchronic toxicity (90-day) study with para-nonylphenol in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 26, 172 - 178.
- De Jager, C., Borman, M.S., and Van der Horst, G. (1999a) 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) 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. *Archives of Andrology*, 46, 183-187.
- ECB (2000) Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances : ANNEX I (<http://ecb.jrc.it/>).
- European Union (2001) European Union Risk Assessment Report. 4-Nonylphenol (branched) and Nonylphenol.
- 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.
- Gaworski, C.L., Kinkead, E.R., and Dogle, 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.
- German Chemical Society (1988) Nonylphenol, BUA Report, No.13.
- IARC (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. ホームページ上 (<http://www.iarc.fr>) の最新リスト
- 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.
- IRIS (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- Jorgensen, M. (2000) Assaying estrogenicity by quantitating the expression levels of endogenous estrogen-regulated genes. *Environ. Health Perspect.*, 108, 403.
- 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 Saag, 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.
- Monsanto (1985) Monsanto Industrial Chemicals Co. FYI-OTS-0685-0402 FLWP, Seq. G. Material Safety Data Sheet. Washington, DC: Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency.
- 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. Ind. Health*, 16, 49 - 57.
- 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.
- 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.
- NTP(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.
- NTP (2001) Final Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review, published in May 14th, 2001.
- NTP (2000) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.
- Odum, J, Pyrah, I.T., Soames, A.R., Foster, J.R., Van Miller, J.P., Joiner, R.L., and Ashby, J. (1999) Effects of p-nonylphenol (NP) and diethylstilboestrol (DES) on the Alderley Park (Alpk) rat: comparison of mammary gland and uterus sensitivity following oral gavage or implanted mini-pumps. *J. Appl. Toxicol.*, 19, 367 - 378.
- Odum, J., and Ashby, J. (2000) Neonatal exposure of male rats to nonylphenol has no effect on the reproductive tract. *Toxicol. Sci.*, 56, 400 - 404.
- PHYSPROP (2000) Syracuse Research Corporation Physical Properties Database, (<http://esc.syrres.com/interkow/PhysProp.htm>).
- Robinson, R.W., Harary, F., and Balaban, A.T. (1976) The numbers of chiral and achiral alkanes and monosubstituted alkanes. *Tetrahedron*, 32, 355-361.
- 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.
- 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 Perspect.*, 92, 167-173.
- Suiko, M., Sakakibara, Y., and Liu, M. (2000) Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 267, 80 - 84.
- 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.
- 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.
- 化学工業日報社 (2000) 13901 の化学商品.
- CERI (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.
- 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.

通商産業公報 (1976).

通商産業省 (1999) 平成 10 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.

日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告. 産業衛生学雑誌, 43, 95-119.

付表-1 レセプター結合に関する*in vitro* 試験結果

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
ER に対する結合試験	方法： 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: $2.4 - 4.73 \times 10^{-6}$ M (E2: 8.99×10^{-10} M)	ER 結合性を示す結合性の程度は弱い 直鎖型 NP: (結合性は E2 の 1/31,000) NP 混合物: (結合性は E2 の 1/5,300 - 1/2,700)	Blair et al., 2000
	ヒト ER に対する結合試験 (組換え ER リガンドドメイン)	NP混合物： IC50: 9.5×10^{-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)結合性の程度は弱い	CERI, 2001
酵母ツーハイブリッドアッセイ	細胞：Gal4 DNA結合ドメイン/ヒト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 :は ERを介する転写活性化を示さない 分岐型NPは： 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
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：レポーターとしてのルシフェラーゼ遺伝子とマウスエストロゲン受容体遺伝子を導入したMCF-7細胞	10^{-6} - 10^{-5} MでER遺伝子の発現を誘導した。	ERを介する転写活性化を示す	White et al., 1994
	ER遺伝子を導入したMCF-7細胞、HeLa細胞を用いるレポーター遺伝子アッセイ	NP混合物、直鎖型4-NPともに転写活性が認められた。 活性はNP混合物が直鎖型4-NPより強い	ERを介する転写活性化を示す	Balaguer et al., 1999
	ERを介するレポーター遺伝子アッセイ 細胞：エストロゲン応答配列及びルシフェラーゼ遺伝子を導入したT47D細胞	EC50 : 2.6×10^{-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)	CERI, 2001

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
	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), β -1-アンチキモ トリプシン (β -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、 β -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
遺伝子発現の 変化	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
ヒト乳ガン細 胞増殖アッセ イ	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(%)

付表-2 ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に関する試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (Long Evans、 雌) 21日齢	経口 (子宮増殖 アッセイ)	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)	50 mg/kg/day 以上で子宮重量の増加	Laws et al., 2000
	皮下 (子宮増殖 アッセイ)		0、25、50、100、200 mg/kg/day	100 mg/kg/day 以上で子宮重量の増加	
ラット (Long Evans、 雌) 60日齢 (3週間前に 卵巣摘出)	経口 (子宮増殖 アッセイ)		4-NP (85%以上、分岐 型混合物) 0、25、50、100 mg/kg/day	100 mg/kg/day で子宮重量の増加	
ラット (Alpk、雌) 22-23日齢	経口 (子宮増殖 アッセイ)	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)	75 mg/kg/day 以上で子宮重量の増加	Odum et al., 1999
			0、37.5、75、150、225 mg/kg/day	250 mg/kg/day で子宮重量の増加	
ラット (SD、雌) 22-23日齢			4-NP(分岐型混合物) 0、250 mg/kg/day	250 mg/kg/day で子宮重量の増加	
ラット (Alpk、雌) 6-7週齢 (4-5週齢で 卵巣摘出)	経口	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)	100 mg/kg/day で子宮重量の増加	
	皮下 (子宮増殖 アッセイ)		0、100 mg/kg/day	いずれの群でも子宮重量の増加はみ られていない	
ラット (Alpk、雌) 5-6週齢	経口	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)	100 mg/kg/day で乳腺小葉の増加及び 小葉でのS期細胞数の増加	
	皮下		0、100 mg/kg/day	いずれの群でも子宮及び乳腺への影 響はみられていない	
ラット (SD、雌) 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/匹以上で子宮内膜の分裂指数 の有意な増加	Soto et al., 1991
ラット (SD、雌) 20日齢	皮下 (子宮増殖 アッセイ)	3日間	0、2、20、200 mg/kg/day	200 mg/kg/day で子宮重量の増加	Yamasaki et al., 2001
ラット (SD、雌) 新生仔	皮下 (子宮増殖 アッセイ)	生後1-5日	4-NP (東京化成工業 社製) 0、500 mg/kg/day	性周期異常、繁殖能低下、卵巣での閉 鎖卵胞の増加、黄体数減少	Nagao et al., 2000

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、雌)	腹腔内	単回	NP(American Cyanamid社製) 0、1、2、4 mg/匹	1 mg/匹以上で子宮の重量、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 17-エストラジオールに対するそれらの活性は1/1,000-1/2,000である。	Lee & Lee , 1996
			NP(American Cyanamid社製) 4 mg/匹 + ICI 182,780(エストロゲンアンタゴニスト) 50 µg/匹	子宮の重量、蛋白含量、DNA含量、ペルオキシダーゼ活性に影響がみられていない	
ラット (SD、雄) 12週齢	経口	10週間	4-NP (Aldrich Chemical社製) 0、100、250、400 mg/kg/day	100 mg/kg/day以上で精細管の萎縮 250 mg/kg/day 精巣上体重量減少 400 mg/kg/day 精巣重量減少と精子数減少	De Jager et al., 1999a, 1999b
ラット (SD、雄) 新生仔	皮下	生後1-5日	4-NP (東京化成工業) 0、500 mg/kg/day	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、雄) 新生仔	腹腔内	生後1-10日	4-NP (分岐型混合物) 0、8 mg/kg/day	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、雄) 新生仔	腹腔内	生後1-15日	NP(American Cyanamid社製) 0、0.08、0.8、8 mg/kg/day	0.8 mg/kg/day以上で精巣、精巣上体、精囊、前立腺腹葉重量減少 8 mg/kg/dayでAGDの短縮	Lee , 1998
		生後1-18日	NP(American Cyanamid社製) 8 mg/kg/day	精巣、精巣上体、精囊、前立腺腹葉重量減少がみられる	
				精巣、精巣上体、精囊、前立腺腹葉重量減少がみられる	
	生後6-24日		影響なし		
	生後13-30日	NP(American Cyanamid社製) 8 mg/kg/day + ICI 182,780(エストロゲンアンタゴニスト) 0.5 mg/kg/day	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%)		
			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/day	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%)		
		NP 8 mg/kg/day + ICI 182,780(エストロゲンアンタゴニスト) 0.5 mg/kg/day	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		

動物種	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以上で摂餌量減少 妊娠期間、F ₁ の出生時体重、性比、 同腹生仔数に影響なし F ₁ : 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	Ferguson et al., 1999
ラット (SD、雌雄)	混餌	4世代	4-NP (混合物) 200、650、2,000 ppm (9-35、30-100、100-350 mg/kg/day 相当)	200 ppm: 異常なし 650 ppm: F ₂ , F ₃ 体重増加量減少、腔開 口2日早期化 F ₁ 雌子宮重量増加 F ₂ 卵巢相対重量減少、精巢 上体精子濃度減少 2,000 ppm: F ₁ , F ₂ , F ₃ 体重増加量減少、 腔開口6日早期化 F ₁ 雌子宮重量増加、繁殖に は影響なし F ₂ 相対卵巢重量 減少、精巢上体精子濃度低 下、精巢精子細胞数減少	NTP, 1997; Chapin et al., 1999
ラット (SD、雌雄)	混餌	F ₀ 雌:妊娠中、 授乳中、出産 後10週まで F ₀ 雄:10週間 F ₁ :生後10週 まで	4-NP(Aldrich Chemical 社製) 0、100、250 mg/kg/day	F ₁ 雄:250 mg/kg/dayで精巢上体中精子 数減少	De Jager et al., 1999a, 1999b
ラット (SD、雌雄) 25匹/性/群	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	4-NP (東京化成工業) 0、2、10、50 mg/kg/day	F ₀ : 雄50 mg/kg/dayで肝臓、腎臓及び 下垂体重量増加、胸腺重量減少、TSH (甲状腺刺激ホルモン)濃度上昇 雌50 mg/kg/dayで卵巢重量減少 雌雄50 mg/kg/dayでF ₁ 生存率低下(生 後0日及び4日) NOAEL: 50 mg/kg/day F ₁ : 雄50 mg/kg/dayで肝臓及び腎臓重 量増加、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) 雌50 mg/kg/dayで卵巢重量減少、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) 雌雄50 mg/kg/dayで着床数及びF ₂ 生存 仔数の減少 NOAEL: 10 mg/kg/day	Nagao et al, 2001

付表-3 反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、雌雄) 6週齢	強制経口	28日間	NP (三井東圧(株)製) 0、4、15、60、250 mg/kg/day	雄の 60 mg/kg/day で肝臓相対重量の増加 雌雄の 250 mg/kg/day で流涎、体重増加抑制、尿量増加、尿比重減少、肝臓の相対及び絶対重量増加、盲腸の拡張、小葉中心性の肝細胞肥大、腎臓の皮髄境界部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 雄の 250 mg/kg/day で尿素窒素及び無機リン増加、塩素減少、腎臓の相対及び絶対重量増加 雌の 250 mg/kg/day で腎臓の散在性白色点、腫大、腎盂拡張、皮髄境界部の近位尿細管上皮細胞の単細胞壊死、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 雄：NOEL=15 mg/kg/day 雌：NOEL=60 mg/kg/day	厚生省, 1996
ラット (SD、雌雄) 6週齢	混餌	90日間	NP (Schenectady International Inc.) 0、200、650、2,000 ppm (0、15、50、150 mg/kg/day 相当)	雄の 2,000 ppm で腎臓重量の増加 (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 NOAEL= 650 ppm (50 mg/kg/day 相当)	Cunny et al., 1997