令和２年度報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：分岐型ノニルフェノール

CAS No.：

84852-15-3, 91672-41-2, 87247-00-5, 64114-43-8, 52427-13-1
30784-30-6, 27938-31-4, 24518-48-7, 17404-66-9, 17404-45-4
91000-35-0, 89585-68-2, 70120-12-6, 58865-77-3, 26543-97-5
90481-04-2, 122961-18-6, 110327-09-8, 108449-27-0

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

令和３年３月

要　約

本評価書では 19 種の分岐型ノニルフェノールについて評価した。CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で 1300 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で>2000 mg/kg（GHS 区分 4 超）であった。急性吸入毒性の知見は認められなかった。急性毒性値は経口、経皮において毒物および劇物に相当しない。一方、皮膚および眼の腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。以上より、CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールは劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、国連危険物輸送および EU CLP 分類と合致している。

異性体である他 18 種の分岐型ノニルフェノールについては、信頼性のある毒性情報は得られなかったが、CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールが劇物相当であることを考慮し、異性体である他 18 種の分岐型ノニルフェノールの毒劇指定判断についても、皮膚および眼の腐食性物質と考え GHS 区分 1（劇物相当）に該当すると推察し、劇物に指定するのが妥当と考えられた。

1.　目的

本報告書の目的は、19 種の分岐型ノニルフェノールについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

情報・文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を評価した。

情報・文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベース、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC)：IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性、毒性を含む総合簡易情報[日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：

http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013)：CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006)：Merck and Company, Inc.による化学物質事典

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp] あるいは [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2019 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[https://wwwn.cdc.gov/TSP/substances/ToxSearch.aspx]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書 [https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/]
- EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing

Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]

- Screening Information Data Set (SIDS)：OECDの化学物質初期評価報告書 [http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx、 http://www.inchem.org/pages/sids.html 、あるいはhttp://www.inchem.org/]
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]
- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規制制度）用登録提出文書 [http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Patty's Toxicology (Patty, 6th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む） [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、21st ed, 2019)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev21/21files_e.html]

- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム [http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

19 種の分岐型ノニルフェノールについて認められた各資料を別表 1 に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、CAS84853-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールの国際的評価文書等として EURAR、SIDS および REACH が認められた。また、米国の高生産量物質情報システム（HPVIS、https://iaspub.epa.gov/oppthpv/public_search.html_page）及びオーストラリアの評価書（Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme; AICIS, https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/Nonylphenols_Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf）が認められた。

一方、CAS 84853-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノール以外の分岐型ノニルフェノールの各種資料については、信頼性のある情報を持つ資料は認められなかった。

3.1. 物理化学的特性

CAS84853-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールの物理化学的性質を以下に示す。なお、他 18 種の分岐型ノニルフェノールの物理化学的特性については、情報が認められなかった。

3.1.1. 物質名

和名： 4-ノニルフェノール（分枝）、パラ-ノニルフェノール（分枝）

英名： Nonylphenol(branched), p-Nonylphenol (branched),
Phenol, 4-nonyl-, branched, Branched p-nonylphenol

3.1.2. 物質登録番号

CAS：84852-15-3

UN TDG：3145

EC (Index)：284-325-5（601-053-00-8）

3.1.3. 物性

分子式：$C_{15}H_{24}O$（資料 1）

分子量：220.3（資料 1）

構造式：図 1

外観：液体（無色～淡黄色）（資料 1）
密度：0.95 g/cm^3 (20℃)（資料 1）
沸点：290-300℃（資料 1）
融点：－8℃（資料 1）
引火点：141-155℃（c.c.）（資料 1）
蒸気圧：0.3 Pa (25℃)（資料 1）
相対蒸気密度（空気＝1）：7.59（資料 1）
水への溶解性：0.06 g/100 mL（25℃、非常に溶けにくい）（資料 1）
オクタノール/水分配係数（Log P）：4.48（資料 1）
その他への溶解性：―
安定性・反応性：加熱すると分解する。強塩基、強酸化剤と反応する（資料 1）
換算係数：1 mL/m^3 (ppm) = 9.16 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.109 ppm (1 気圧、20℃)
（資料 3）

図 1

3.1.4. 用途

主たる用途は界面活性剤として用いられる。その他に、エチルセルロースの安定剤，油溶'性フェノール樹脂，エステル類，殺虫剤，殺菌剤，防かび剤.として用いられる（資料 10)。

3.2. 急性毒性に関する情報

CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールに関する情報源 ChemID（資料 2)、GESTIS（資料 3)、RTECS（資料 4)、EURAR（資料 5)、SIDS（資料 6)、REACH（資料 7)、HPVIS（資料 8）および AICIS（資料 9）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

なお、他 18 種の分岐型ノニルフェノールに関する急性毒性（経口、経皮、吸入致死毒性）情報は認められなかった。

3.2.1. ChemID（資料 2）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1300 mg/kg #1	[1]
ウサギ	経皮	LDL_0：3160 mg/kg #2	[1]

	LD_{50}：>2000 mg/kg #2

#1：文献 1 より詳細な報告あり。1 群 5 例（雌雄混合）を用い、ノニルフェノール（CAS 84852-15-3）を 631、794、1000、1260 および 1580 mg/kg の用量で投与し、投与後 14 日間観察した。死亡例はそれぞれ 1/5、1/5、1/5、2/5、4/5 例であった。LD_{50} 値は 1300 mg/kg と算出された。

#2：文献 1 より詳細な報告あり。5 例（雌雄混合）のウサギ皮膚（無傷）を用い、ノニルフェノール（CAS 84852-15-3）をそれぞれ 1 例ごとに 1260、2000、3160、5010 および 7940 mg/kg の用量で 24 時間、半閉塞適用した。適用後 14 日間観察した。死亡例は 3160mg/kg 以上で 1/1 に認められた。LD_{50} 値は>2000 mg/kg と推察された。

3.2.2. GESTIS（資料 3）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1200-2400 mg/kg #1	[2, 3]
ウサギ	経皮	3160 mg/kg	[2, 3]
ウサギ	経皮	2030 mg/kg	[2, 3]
—	吸入	— #2	[3, 4]

#1：試験の大部分は、OECD TG 401 に従い実施された。

#2：動物（種不明）に濃縮されたノニルフェノールを 4 時間暴露した。死亡は認められなかった。

3.2.3. RTECS（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1882 mg/kg #1	[5]
ラット	経口	1300 mg/kg #2	[1]
ウサギ	経皮	LDL_0：3160 mg/kg #2 LD_{50}：>2000 mg/kg #2	[1]

#1：HPVIS によると、OECD TG 401 に従い GLP にて実施された。

#2：3.2.1.参照。文献 1 より死亡例は 3160mg/kg 以上で 1/1 に認められた。LD_{50} 値は>2000 mg/kg と推察された。

3.2.4. EURAR（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	雄：1200-2400 mg/kg #1 雌：1600-1900 mg/kg #1	[6-8]
ラット	吸入	— #3	[9, 10]

#1：OECD TG 401 に類似の方法に従い実施された。

#2：文献 9、10 に詳細が報告されていた。4 例のウサギ皮膚（雄）にノニルフェノール（異性体混合

物）を 24 時間適用した結果、LD_{50} 値は 2.14 ml/kg（2031 mg/kg)であると報告されている（密度 0.95 g/cm^3 換算）。

#3：文献 9、10 に詳細が報告されていた。1 群 6 例にノニルフェノール（異性体混合物）の濃縮蒸気（未定量）を 4 時間暴露した結果、致死は認められなかった。

3.2.5. SIDS（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1200-2400 mg/kg	—
ウサギ	経皮	約 2000 mg/kg	—
—	吸入	— #1	—

#1：腐食性が示唆されたが、吸入毒性についての情報は不十分であった。

3.2.6. REACH（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	吸入	— #1	[9, 10]

#1：3.2.4.参照。腐食性が認められたことから吸入毒性試験は免除することができる。文献 9、10 によると 1 群 6 例に濃縮蒸気（未定量）を 4 時間暴露した結果、致死は認められなかった。

3.2.7. HPVIS（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1000-2000 mg/kg #1	[6-8]
ラット	経口	580 mg/kg #2	[6-8]
ラット	経口	1200-2400 mg/kg #3	[6-8]
ラット	経口	1882 mg/kg #4	[5]

#1：ノニルフェノールは CAS 84852-15-3 を用いた。OECD TG 401 に従い実施された。LD_{50} は一貫して 1000-2000 mg/kg の範囲内である。

#2：ノニルフェノールは CAS 84852-15-3 を用いた。非 GLP で実施された。

#3：ノニルフェノール（CAS 84852-15-3）は経口において中等度の毒性があり、LD_{50} は 1200-2400 mg/kg であると報告された。

#4：ノニルフェノールは CAS 84852-15-3 を用いた。OECD TG 401 に従い、GLP にて実施された。中等度の毒性があると報告され、LD_{50} は 1882 mg/kg であった。

3.2.8. AICIS（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献

ラット	経口	1300-2462 mg/kg #1	[11]

#1 : AICIS では 1200-2462 mg/kg であったが、文献を確認すると 1300-2462 mg/kg であったので、修正した。

3.2.9. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 84852-15-3 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新たな情報得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールに関する情報源 GESTIS（資料 3)、RTECS（資料 4)、EURAR（資料 5)、SIDS（資料 6)、REACH（資料 7)、HPVIS（資料 8）および AICIS（資料 9）に記載された刺激性情報を以下に示す。

なお、他 18 種の分岐型ノニルフェノールに関する刺激性情報は、認められなかった。

3.3.1. GESTIS（資料 3）

- 皮膚

ウサギの皮膚刺激試験は、様々なメーカーのノニルフェノールを用いて実施された。

ノニルフェノールをウサギ皮膚に 1 または 4 時間適用した後、24 時間以内に著しい刺激と重度の皮膚損傷（すべての皮膚層の壊死、潰瘍形成）が認められた。試験は OECD TG 404 と類似した方法に従い実施された。また、別の試験も同様の結果を報告している。一方、いくつかの試験は、より弱い刺激性を報告している。これについては、皮膚刺激性は製品によって異なる可能性があると結論付けている。ただし、全体的には、ノニルフェノールは皮膚腐食性物質であると評価された（資料 6)。

- 眼

ノニルフェノールの眼刺激性試験は OECD TG 405 に従い実施された。長期間にわたり赤みの程度が強い発赤を持つ結膜および濁りの酷い角膜が認められた。以上より、ノニルフェノールは眼に対して強い刺激性があると判断された。更に別の試験でも同様の結果が認められた（資料 6)。

3.3.2. RTECS（資料 4）

- 皮膚

無希釈のノニルフェノール（CAS 84852-15-3）0.5 mLを6例のウサギ皮膚（無傷および有傷）に24時間、半閉塞適用した。適用後7日間観察した。皮膚反応を評価したスコアは 8.0/8.0（最大値）であり、その後皮膚の変化は認められなかった。よって、ノニルフェノールは、重度の皮膚刺激性であると判断された[1]。

- 眼

無希釈のノニルフェノール（CAS 84852-15-3）0.1 mLを6例ウサギ（雌雄）の結膜嚢に24時間、半閉塞適用した。適用後7日間観察した。眼の反応を評価したスコアは58.2/110.0（最大値）であり、ノニルフェノールは重度の眼刺激性であると判断された[1]。

3.3.3 EURAR（資料 5）

EURAR は４－ノニルフェノール（分岐）（CAS 84852-15-3）及びノニルフェノール（CAS 25154-52-3）に対する評価であり、評価書内に物質を同定する情報の記載がない場合は、どちらの物質の毒性情報であるかは判断できなかった。

- 皮膚

皮膚刺激性は、OECD TG 404と類似の方法で実施された質の高い多くの研究があり、以下に記載する。

ノニルフェノールRNH（CAS 84852-15-3）0.5 mLをウサギ皮膚に3分間および1、4時間閉塞適用した。適用後に本物質を取り除き14日間観察した。全適用時間で適用後1日目に全層壊死が認められ、14日目時点でも一部のウサギに壊死が認められた。また、壊死以外に皮膚の剥離なども認められた[12, 13]。

ノニルフェノールS（CAS 84852-15-3）0.5 mLをウサギ皮膚に3分間および1、4時間閉塞適用した。適用後に本物質を取り除き14日間観察した。適用後の皮膚の状態は、ノニルフェノールRNH と同様の反応であった[12, 13]。

ノニルフェノールを4時間適用した。適用後24、48、および72時間時点で壊死が認められ、これ以外にも紅斑および痂皮形成のスコアは最大となった[14]。

全例のウサギに24、48および72時間時点でグレード2の紅斑およびグレード3の浮腫が認められた。また、試験終了の8日目には、痂皮形成がグレード4に進行していた。試験はGLPにて実施された[15]。

以上の試験結果とは対照的に、ノニルフェノールは重度の皮膚刺激性を示さないことを報告した報告例もある。24、48および72時間の時点で紅斑のグレードは2、浮腫のグレードは1～3と評価され、13日で全例が正常になった。試験はGLPにて実施された[16]。

これらの動物試験の結果からノニルフェノールの皮膚刺激性は、サンプルの提供元に依存して異なる可能性があることが示唆された。ただし、2つの試験で全層壊死または皮膚壊死が認められたので、ノニルフェノールは腐食性があると考えられる。

- 眼

OECD TG 405と類似の方法で実施された2つの質の高い報告があるので以下に記載する。

重度の眼刺激性を示す、眼の病変が認められた。観察期間中（21日間）の大部分で結膜発赤のスコアが最大となった。更に、ウサギ2/3例は、観察期間終了時点で角膜混濁のグレードが3または4となった[17]。

2つの異なる提供元（Oil WorksおよびRohm and Haas）から提供されたノニルフェノールを3例のウサギ眼に適用した。Oil Worksから提供されたノニルフェノールの眼に対する反応は、グレード2または3の結膜発赤、グレード1～4の結膜浮腫、グレード1または2の角膜混濁、グレード1の虹彩であった。観察期間終了時点（7日目）において、眼の病変は2例のウサギでまだ存在した。一方、Rohm and Haasから提供されたノニルフェノールは、観察期間終了時点で病変がまだ存在していたものの、それほど深刻であるとは認められなかった[18]。

非ガイドライン試験で実施された試験によると、1%ノニルフェノール溶液 0.5 ml を適用すると、重度の損傷が認められた[9, 10]。

以上の報告から、ノニルフェノールが重度の眼刺激性であると示された。

3.3.4 SIDS（資料 6）

本 SIDS 文書は EURAR（資料５）を用いて評価した内容である。

- 皮膚

ノニルフェノール（液体）の皮膚刺激性については提供元、組成によって異なる可能性があるが、ノニルフェノール（液体）は皮膚に対して腐食性である可能性がある。（1または4時間適用後、24時間以内に全層壊死および潰瘍形成が認められた）。

- 眼

ノニルフェノール（液体）は眼についても重度の刺激性を示す（7または21日以内において観察期間内に不可逆的影響が認めれらた）。

3.3.5 REACH（資料 7）

- 皮膚

「ノニルフェノールS」および「ノニルフェノールRNH」（CAS 84852-15-3）を1時間または4時間適用した。適用後24時間以内に、全層壊死および潰瘍形成を含む重度の刺激が認められたので、腐食性であると判断された[12, 13]。

- 眼

眼刺激性に関する情報は認められなかった。

3.3.6 HPVIS（資料 8）

本 HPVIS 文書は SIDS 文書の二次引用である。

- 皮膚

OECD TG 404に従って実施されたいくつかの試験によると、ノニルフェノール（CAS 84852-15-3、液体）は皮膚に対して腐食性を示すが、腐食性は提供元や組成の違いにより異なる場合があると報告されている。

いくつかの試験によると、1時間または4時間の適用後、24時間以内に全層壊死または皮膚の壊死が観察された[12-14]。別の試験では、それほど重度ではない皮膚反応であるが観察期間8日以内には回復しなかった[15]。

一方、別の試験によると、紅斑のグレード2、浮腫のグレード1～3である皮膚が13日以内に回復した[16]。

- 眼

OECD TG 405に類似した試験に従って実施された2つの試験によると、ノニルフェノールは、眼に対しても重度の損傷を示す。

ある試験では、結膜の発赤スコアについて、21日間の観察期間の大部分で最大スコアであったことが報告された。試験された3例中2例のウサギの角膜混濁は、観察期間終了時点でグレード3～4であった[17]。

別の試験では、極軽度の損傷が認められた。観察期間終了時点（7日目）で、まだ2例のウサギ眼に病変が認められた[18]。

3.3.7 AICIS（資料 9）

- 皮膚

動物試験のデータは皮膚腐食性を示す。しかしながら、腐食性の程度は、供給元および組成によって変わることが報告されている（資料5）。

無希釈のノニルフェノール（CAS No不明）を3例のウサギ皮膚に4時間適用した。14日間観察した。適用後1時間の時点で壊死が認められた。これ以外に認められた反応は出血性の裂傷、皮膚の壊死と腫れ、適用部位の硬化、痂皮の形成と瘢痕であった。紅斑と浮腫の平均スコア（24-48-72時間）はそれぞれ、4.0および3.2であった。よって、ノニルフェノールは皮膚に対して腐食性があると判断された[19]。

「ノニルフェノールS」および「ノニルフェノールRNH」をウサギ皮膚に1時間または4時間適用した。24時間以内に重度の刺激性（壊死および潰瘍）が観察された[12, 13]。

ウサギ皮膚を用いた2つのGLPにて実施された試験がある。これらの報告によると、紅斑グレード2、浮腫グレード1～3が24、48および72時間にわたって継続したこと、また別の試験では、8日目にグレード4の痂皮形成が認められたことが報告された[15, 16]。

ノニルフェノール（CAS No不明）0.1 mLをラットの皮膚に24時間適用した。適用部位に対する過敏症、重度の紅斑、適用部位の皮膚の肥厚、しわ、硬化が認められた[20]。

- 眼

無希釈のノニルフェノール（CAS No不明）0.1 mLを3例のウサギ眼に72時間適用し、投与後21日まで観察した。試験はOECD TG 405に従って実施された。角膜の周囲に重度の損傷、発赤を伴った虹彩が認められた。全例で重度の痂皮で覆われた眼瞼（眼瞼の炎症）が認

められ、1例の動物の粘膜に壊死斑が認められた。平均スコア（24-48-72時間）は、角膜混濁1.44、虹彩炎1.0、結膜発赤3.0、結膜浮腫1.67であった。影響は不可逆的であり、ノニルフェノールは目に対して腐食性があると考えられた[17]。

提供元（ICI Oil Works および Rohm & Haas）が異なる 2 つの試験がある。ノニルフェノール（CAS No 不明）を 3 例のウサギ眼に適用し、7 日間観察した。ICI Oil Works のノニルフェノールは、全例に影響を及ぼし、2 例のウサギで結膜発赤がグレード 2～3、結膜浮腫がグレード 1～4、角膜混濁がグレード 1～2、虹彩炎がグレード 1 となった。別の提供元からのノニルフェノールについてはそれほど重度とはいえない損傷であったが、7 日間の観察期間内には回復しなかった[18]。

3.3.8 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 84852-15-3 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する新たな情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールについて国連危険物輸送分類および EU CLP GHS 調和分類を以下に記す。なお、他 18 種の分岐型ノニルフェノールについて国連危険物輸送分類および EU CLP GHS 調和分類は認められなかった。

- 国連危険物輸送分類（資料 11）
  本物質自体に固有の国連番号は付されていない。なお、GESTIS（資料 3）には、以下の国連番号が記載されている。
  3145 (Alkylphenols, liquid, n.o.s., (including C2 to C12 homologues))、Class8（腐食性）、Packing group（容器等級）II
- EU CLP GHS 調和分類（EU GHS 分類、資料 12）
  Acute Tox.4（oral, H302：Harmful if swallowed）、Skin corrosion 1B（H314: Causes severe skin burns and eye damage）

4. 代謝および毒性機序

- 代謝（資料 5, 9）

ノニルフェノールを用いた薬物動態試験の結果はほとんどないので、類似構造関係にあるオクチルフェノールのデータからリードアクロスを行い類推した。ノニルフェノールは、胃腸管から急速に吸収され、おそらく広範囲に分布する。胃腸管を介して吸収されたノニルフェノールは、初回通過代謝（全身に送られる前に肝臓で代謝されること）され、グルクロニドや硫酸塩抱合される。ノニルフェノールは全身の高脂肪部位に広く分布する。排泄の主な経路は、糞便と尿を経由する。

吸入暴露後のノニルフェノールの薬物動態に関するデータはないが、経口吸収データと高分配係数に基づいて、次のように仮定することができる。吸入経路を介し全身へ吸収されることが予測される。さらに、吸入暴露後には初回通過代謝が起こらないため、全身のバイオアベイラビリティ（投与された薬物が、どれだけ全身循環血中に到達し作用するかの指標）は経口経路よりも実質的に大きい可能性が高い。

角質層への限られた皮膚浸透が起こる可能性があるが、皮膚吸収は低いと認識された

- 毒性機序

ノニルフェノールの毒性機序に関する情報は認められなかった。

5. 毒物劇物判定基準

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷	劇物：ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が

（眼の場合）	認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または 虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性（不可逆的損傷）	刺激性（可逆的損傷）	軽度刺激性（可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷（不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

6. 有害性評価

以下に、得られたノニルフェノールの急性毒性値をまとめる。

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源（資料番号）	文献	GHS 分類
ラット	経口	1300 mg/kg #1	ChemID (2), RTECS (4)	[1]	区分 4
ラット	経口	1200-2400 mg/kg #1,2	GESTIS (3), EURAR (5) SIDS (6), HPVIS (8)	[2, 3] [6-8]	区分 4
ラット	経口	雌 1600-1900 mg/kg #2	EURAR (5)	[6-8]	区分 4

ラット	経口	1300-2462 mg/kg #2	AICIS (9)	[11]	区分 4
ラット	経口	1882 mg/kg #1	EURAR (5), HPVIS (8)	[5]	区分 4
ラット	経口	1000-2000 mg/kg #1	HPVIS (8)	[6-8]	区分 4
ラット	経口	580 mg/kg #1	HPVIS (8)	[6-8]	区分 4
ウサギ	経皮	>2000 mg/kg #1	ChemID (2), RTECS (4)	[1]	区分 4 超
ウサギ	経皮	3160 mg/kg #2	GESTIS (3)	[2, 3]	区分 5
ウサギ	経皮	2030 mg/kg #2	GESTIS (3)	[2, 3]	区分 5
ウサギ	経皮	約 2000 mg/kg #2	SIDS (6)	—	区分 4
ラット	吸入	— #4	ChemID (2), RTECS(4) SIDS (6), REACH(7)	[3, 4, 9, 10]	—

#1：CAS 84852-15-3（評価したノニルフェノール）

#2：CAS No 不明

6.1. 経口投与

ノニルフェノールの急性経口毒性試験による LD_{50} 値は、いずれも 1000 mg/kg を超えていた[1-3, 5-8, 11]。この中で、分岐型（CAS 84852-15-3）ノニルフェノールの LD_{50} 値は、580 mg/kg、1000-2000 mg/kg、1200-2400 mg/kg および 1882 mg/kg であった。580 mg//kg については非 GLP、これ以外は OECD TG 401 に従って、GLP にて実施されている。いずれも試験内容、動物数等一切記載されていないので信頼性、妥当性を検討できないので代表値として採用することは困難である。一方、LD_{50} 値 1300 mg/kg は、ガイドラインに従い実施した記載はないが、試験内容、動物数、投与量および致死数が明らかであるので代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、CAS 84852-15-3 で規定される分岐型ノニルフェノールのラット経口投与による LD_{50} 値は 1300 mg/kg（GHS 区分 4）であり、毒劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

ノニルフェノールの急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は、いずれも 2000 mg/kg を超えていた[1-3] 。この中で、分岐型（CAS 84852-15-3）ノニルフェノールの LD_{50} 値は>2000 mg/kg のみであった。文献 1 を確認すると、ガイドラインに従い実施した記載はないが、試験内容、動物数、投与量および致死数が明らかであるので、LD_{50} 値>2000 mg/kg を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、CAS 84852-15-3 で規定される分岐型ノニルフェノールのウサギ経皮投与によ

る LD_{50} 値は>2000 mg/kg（GHS 区分 4 超）であり、毒劇物に該当しない。

6.3. 吸入投与

ノニルフェノール（分岐型）の急性吸入毒性試験による LC_{50} 値の情報は認められなかった。1 群 6 例にノニルフェノール（異性体混合物）の濃縮蒸気（未定量）を 4 時間暴露した結果、致死は認められなかったことが報告されているが、LC_{50} 値は算出できなかった[3, 4, 9, 10]。

6.4. 皮膚刺激性

ノニルフェノールを用いた試験は複数あるが、明確にノニルフェノール（分岐型、CAS 84852-15-3）を用いた試験は 2 件報告されている。

OECD TG 404に類似した試験によるとノニルフェノールRNH（CAS 84852-15-3）およびノニルフェノールS（CAS 84852-15-3）0.5 mLをウサギ皮膚に3分間および1、4時間閉塞適用した結果、全適用時間において適用後1日目に全層壊死が認められ、14日目時点でも一部のウサギに壊死が認められた[12, 13]。

本知見は、GHS 区分 1 となる腐食性（不可逆的損傷）を示すものであり、皮膚刺激性の観点から、CAS 84852-15-3 で規定される分岐型ノニルフェノールは劇物に該当する。

6.5. 眼刺激性

ノニルフェノールを用いた試験は複数あるが、明確にノニルフェノール（分岐型、CAS 84852-15-3）を用いた試験は 1 件報告されている。

文献1より、無希釈のノニルフェノール（CAS 84852-15-3）0.1 mLをウサギの結膜嚢に24時間、半閉塞適用した結果、眼の損傷を評価したスコアは58.2/110.0（最大値）となったので、ノニルフェノール（分岐型）は重度の眼刺激性であると判断された[1]。

本知見は、GHS 区分 1 となる重篤な損傷（不可逆的影響）を示すものであり、眼刺激性の観点から、CAS 84852-15-3 で規定される分岐型ノニルフェノールは劇物に該当する。

6.6. 他の分岐型ノニルフェノールの毒劇物指定判断

他 18 種の分岐型ノニルフェノールの急性毒性（経口、経皮、吸入致死毒性）および刺激性（皮膚、眼）について信頼性のある情報は認められなかった。

皮膚刺激性については、提供元、組成によって異なる可能性があるとの報告もあったが、具体的な組成に対する情報がないため、CAS 毎に評価することは出来なかった。そこで、

CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールが劇物相当であることを考慮し、異性体である他 18 種の分岐型ノニルフェノールの毒劇指定判断についても、皮膚および眼の腐食性物質と考え GHS 区分 1（劇物相当）に該当すると推察し、劇物に指定するのが妥当と考えられた。

6.7. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 1300 mg/kg（GHS 区分 4）、経皮で>2000 mg/kg（GHS 区分 4 超）であった。吸入による急性吸入毒性の知見は認められなかった。また、皮膚に対しては皮膚腐食性（GHS 区分 1）および眼に対して重篤な損傷（GHS 区分 1）と判断された。

この結果を既存の国連危険物輸送分類及び EU CLP による分類と比較し、下表に示した。今回の評価結果は、容易に比較できるように、相当する GHS 区分で示した。

CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールは、国連危険物輸送分類で個別の UN 番号が付与されず、アルキルフェノール類（液体）として 3145 (Alkylphenols, liquid, n.o.s., (including C2 to C12 homologues))、が適用され、Class 8（腐食性）、容器等級 II とされている。腐食性による容器等級 II の判定基準は、「3～60 分の皮膚への曝露で、14 日間の観察期間中に当該部位に完全な壊死をきたすもの」である。また、本物質は EU CLP 分類（EU GHS 分類）では急性毒性の GHS 分類を経口に対し区分 4、皮膚・眼腐食性に対し区分 1B（重篤な皮膚の薬傷及び眼の損傷）としている。CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールについて認められた知見は、国連危険物輸送分類および GESTIS による GHS 分類と整合していた。

以上より、今回の評価における吸入に基づく CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールの毒物指定は、国連および EU CLP 分類と整合しており、妥当なものと判断される。

項目	今回評価（相当する GHS 区分）	国連分類	EU CLP による分類	
			Hazard Class /Category Code	Health hazard statements
急性毒性（経口）	区分 4	—	Acute Tox. 4	Harmful if swallowed
急性毒性（経皮）	区分 4 超		—	—
急性毒性（吸入：蒸気）	—		—	—
急性毒性（吸入：粉塵、ミス	—		—	—

ト)				
皮膚腐食性／刺激性	区分 1	腐食性	Skin Corr. 1B	Causes severe skin burns and eye damage
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分 1	—	—	—

7. 結論

- CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：1300 mg/kg（GHS 区分 4)、ウサギ経皮：>2000 mg/kg（GHS 区分 4 超)、吸入急性毒性の知見は認められない。皮膚および眼において腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。
- 以上より、CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールは劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- CAS 84852-15-3 で規定された分岐型ノニルフェノールが劇物相当であることを考慮して、他 18 種の分岐型ノニルフェノールも劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「分岐型ノニルフェノール」の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案)」を参考資料 1 にとりまとめた。

8. 文献

以下の各文献は、各情報源からの 2 次引用（文献 1,9,10,11,12,13 は除く）。

1. *Acute Toxicity Data. Journal of the American College ofToxicology, Part B. Vol. 1, Pg. 70, 1990.*
2. *BUA Stoffbericht 13: Nonylphenol; VCH 01/88.*
3. *European Union "Risk Assessment Report" European Chemicals Bureau.*
4. *Project related bibliographical references regarding occupational health and toxikology (2).*
5. *IUCLID Dataset created by EUROPEAN COMMISSION - EuropeanChemicals Bureau created 19 Feb 2000.*
6. *Berol Kemi AB (1982) Nonylphenol acute oral toxicity in rats. Inveresk Research International project no. 230086, report no. 2379.*
7. *Hüls AG (1982) Nonylphenol: An Acute Toxicity Study (LD50) in the rat. Hazleton Laboratories Deutschland Project No. 222/8.*
8. *ICI Central Toxicology Laboratory (1984) Nonylphenol (ex-oil Works and Rohm and Haas): Comparison of Acute Oral Toxicities. CTL Report No. CTL/L/708.*
9. *Smyth H. F., Carpenter C. P., Weil C. S., Pozzani U., Striegel J. A. and Nycum J. S.*

(1969) Range-finding toxicity data: list VII. Am Ind Hyg Assoc J 30, 470-476.

10. Smyth, H.F., Jr., et al., *Range-finding toxicity data: List VI.* Am Ind Hyg Assoc J, 1962. **23**: p. 95-107.
11. *The Ministry of Economy, Trade and Industry (METI), 2013. Hazard Assessment of Nonylphenol. Accessed April 2015 at http://www.meti.go.jp/english/report/downloadfiles/gED0314e.pdf.*
12. *Union Carbide (1992a) Nonylphenol RNH: primary skin irritancy study in the rabbit by Department of Transport (DOT) procedures. Union Carbide project report 91U0008.*
13. *Union Carbide (1992b) Nonylphenol RNH: primary skin irritancy study in the rabbit by Department of Transport (DOT) procedures. Union Carbide project report 91U0009.*
14. *Hüls AG (1986a) Prüfung der akuten Hautreizwirkung von Nonylphenol. Hüls report 0584.*
15. *EniChem (1992) Acute dermal irritation study in rabbits. Instituto di Ricerche Biomediche report 910515.*
16. *Berol Kemi AB (1987) Irritant effects on rabbit skin of nonylphenol. Huntingdon Research Centre report no. 861361D/BKI 94/SE.*
17. *Hüls AG (1986b) Prüfung der akuten Augen- Schleimhautreizwirkung von Nonylphenol. Hüls report 0585.*
18. *ICI Central Toxicology Laboratory (1979) Nonylphenol (ex-oil Works and Rohm and Haas): comparison of acute oral toxicities, skin and eye irritation and skin sensitisation potential. CTL report no. CTL/T/1278.*
19. *study report, Unnamed, 1986.*
20. *ICI Central Toxicology Laboratory (1982) Stripped nonylphenol: skin irritation study. CTL report no. CTL/T/1769.*

9. 別添

- 別表 1
- 参考資料 1
- 資料 1～12
- 文献[1,9,10,11,12,13]

以上