

## 4-ノニルフェノール（分岐型）（CAS no. 84852-15-3）

### 第2段階生物試験

#### メダカ拡張1世代繁殖試験（MEOGRT: OECD TG240）

##### （1）試験結果

##### ●F0世代(ばく露期間：4週間)

死亡率、総産卵数、受精卵数、受精率、全長、体重、生殖腺体指数、雄の二次性徴、雌の肝臓中ビテロゲニン濃度に有意な変化は認められなかった。

雄の肝臓中ビテロゲニン濃度は、ばく露濃度の上昇と共に増加し、2.95 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で有意な高値が認められた。

2.95 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌の肝臓体指数の有意な高値が認められた。

9.81 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄の肝臓体指数の有意な高値が認められた。

##### ●F1世代(ばく露期間：16週間)

ふ化日数、ふ化後生存率、雄の生殖腺体指数(10週齢)、雄の全長(15週齢成熟個体)、雌の肝臓体指数(15週齢成熟個体)に有意な変化は認められなかった。

雄の肝臓中ビテロゲニン濃度(10週齢)は、ばく露濃度の上昇と共に増加傾向にあり、9.81 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で有意な高値が認められた。

雄の肝臓中ビテロゲニン濃度(15週齢成熟個体)は、ばく露濃度の上昇と共に増加し、27.8 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で有意な高値が認められた。

1.27 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産卵数、受精卵数、雄の全長(10週齢)、雌雄の体重(10週齢)の有意な低値が認められた。

2.95 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌の全長(10週齢)、雄の二次性徴(10週齢)の有意な低値及び雄の肝臓体指数(10週齢、15週齢成熟個体)の有意な高値が認められた。

9.81 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌の生殖腺体指数(10週齢)の有意な低値及び雌の死亡率(15週齢成熟個体)、雄の生殖腺体指数(15週齢成熟個体)の有意な高値が認められた。

27.8 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で受精率、雌の全長(15週齢成熟個体)、雄の二次性徴(15週齢成熟個体)の有意な低値及び雌の肝臓中ビテロゲニン濃度(10週齢)、雌の生殖腺体指数(15週齢成熟個体)の有意な高値が認められた。

89.4 $\mu\text{g/L}$ のばく露区でふ化率、生存率(14日齢、4週齢、9週齢)、雌の肝臓体指数(10週齢)の有意な低値及び雄の死亡率(15週齢成熟個体)、雌雄の体重(15週齢成熟個体)、雌の肝臓中ビテロゲニン濃度(15週齢成熟個体)の有意な高値が認められた。

##### ●F2世代(ばく露期間：2週間)

ふ化率、ふ化後生存率、生存率(15日齢)に有意な変化は認められなかった。

27.8 $\mu\text{g/L}$ のばく露区でふ化日数の有意な高値が認められた。

##### （2）まとめ

1.27、2.95、9.81、27.8、89.4 $\mu\text{g/L}$ (実測値の平均値)の各濃度に19週間ばく露したところ、用量相関的には死亡が認められなかった濃度範囲(9.81 $\mu\text{g/L}$ 未満)において、エストロゲン作

用を示す雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の有意な高値及び雄の二次性徴（尻鰭の乳頭状小突起を有する節板数）の有意な低値が認められ、4-ノニルフェノール（分岐型）がエストロゲン作用を持つことが確認された。

1.27 $\mu$ g/L 以上のばく露区で総産卵数及び受精卵数の有意な低値が認められたことから、メダカの繁殖に対する有害性を示すことが認められた。この最低影響濃度(LOEC)は、平成27年度に実施された公共用水域水質測定(類型指定されている水域)において検出された最高濃度 0.69 $\mu$ g/L(4-ノニルフェノール分岐型異性体の合計値)の約2倍であった。

●F0世代

表 1-A 試験結果

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	試験個体数		死亡率 (%)		全長 (mm)		体重 (mg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	12	12	0	0	31.7 $\pm$ 0.7	32.3 $\pm$ 0.8	311 $\pm$ 24	382 $\pm$ 31
1.27	6	6	0	0	31.7 $\pm$ 1.0	31.4 $\pm$ 1.8	316 $\pm$ 26	346 $\pm$ 57
2.95	6	6	0	0	32.3 $\pm$ 1.5	31.0 $\pm$ 1.0	342 $\pm$ 44	343 $\pm$ 23
9.81	6	6	0	0	31.3 $\pm$ 0.6	32.6 $\pm$ 1.4	288 $\pm$ 17	417 $\pm$ 46
27.8	6	6	0	0	32.8 $\pm$ 1.4	31.2 $\pm$ 0.6	342 $\pm$ 35	363 $\pm$ 16
89.4	6	6	0	16.7	32.3 $\pm$ 1.0	31.8 $\pm$ 0.8	344 $\pm$ 43	366 $\pm$ 37

表 1-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	総産卵数 (eggs/day/pair)	受精卵数 (eggs/day/pair)	受精率 (%)	生殖腺体指数 (%)	
				雄	雌
対照区	31.7 $\pm$ 2.2	31.2 $\pm$ 2.6	98.4 $\pm$ 2.0	1.5 $\pm$ 1.66	9.2 $\pm$ 1.0
1.27	29.9 $\pm$ 3.2	29.0 $\pm$ 3.3	96.3 $\pm$ 3.8	1.3 $\pm$ 0.27	9.0 $\pm$ 0.7
2.95	30.0 $\pm$ 3.0	29.2 $\pm$ 3.2	98.0 $\pm$ 2.5	1.3 $\pm$ 0.20	9.4 $\pm$ 0.7
9.81	35.1 $\pm$ 4.2	33.4 $\pm$ 3.6	95.7 $\pm$ 6.6	1.3 $\pm$ 0.18	9.6 $\pm$ 1.4
27.8	31.4 $\pm$ 4.2	30.4 $\pm$ 5.5	95.8 $\pm$ 6.6	1.1 $\pm$ 0.19	9.9 $\pm$ 0.7
89.4	29.2 $\pm$ 4.8	28.4 $\pm$ 4.9	95.4 $\pm$ 6.03	1.2 $\pm$ 0.20	9.2 $\pm$ 1.2

表 1-C 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	肝臓体指数 (%)		ビテログニン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	1.7 $\pm$ 0.36	4.8 $\pm$ 1.43	4.41 $\pm$ 7.86	270 $\pm$ 128	100 $\pm$ 17	NA
1.27	1.7 $\pm$ 0.46	5.6 $\pm$ 0.67	23.3 $\pm$ 24.9	220 $\pm$ 37	97 $\pm$ 6.1	NA
2.95	1.9 $\pm$ 0.24	6.0 $\pm$ 1.00 *	19.4 $\pm$ 22.2 *	187 $\pm$ 34	110 $\pm$ 13	NA
9.81	1.9 $\pm$ 0.32 *	6.5 $\pm$ 1.45 *	384 $\pm$ 473 *	255 $\pm$ 110	99 $\pm$ 15	NA
27.8	2.3 $\pm$ 0.30 *	6.3 $\pm$ 0.93 *	565 $\pm$ 417 *	203 $\pm$ 52	110 $\pm$ 7	NA
89.4	2.4 $\pm$ 0.23 *	6.1 $\pm$ 0.24 *	1,840 $\pm$ 529 *	227 $\pm$ 56	97 $\pm$ 11	NA

●F1世代(胚、仔魚期)

表 2-A 試験結果

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	ふ化率 (%)	ふ化日数 (day)	ふ化後生存率 (%)	生存率 (%)
				(14日目)
対照区	93.7 $\pm$ 12.5	7.0 $\pm$ 0.3	96.1 $\pm$ 10.4	91.2 $\pm$ 18.0
1.27	98.3 $\pm$ 2.7	7.2 $\pm$ 0.2	100 $\pm$ 0	98.3 $\pm$ 2.7
2.95	95.8 $\pm$ 3.8	7.2 $\pm$ 0.2	100 $\pm$ 0	95.8 $\pm$ 3.8
9.81	99.2 $\pm$ 2.0	7.3 $\pm$ 0.2	100 $\pm$ 0	99.2 $\pm$ 2.0
27.8	99.2 $\pm$ 2.0	7.1 $\pm$ 0.1	100 $\pm$ 0	99.2 $\pm$ 2.0
89.4	77.2 $\pm$ 7.3 *	7.3 $\pm$ 0.1	98.9 $\pm$ 2.7	78.0 $\pm$ 5.1 *

表 2-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	生存率 (%) (4週目)	生存率 (%) (9週目)	全長 (mm)(10週齢)		体重 (mg)(10週齢)	
			雄	雌	雄	雌
対照区	99.3 $\pm$ 2.4	95.8 $\pm$ 5.6	25.7 $\pm$ 1.3	26.8 $\pm$ 1.7	193 $\pm$ 35.3	241 $\pm$ 44.7
1.27	100 $\pm$ 0	95.8 $\pm$ 7.0	24.5 $\pm$ 1.3 *	26.2 $\pm$ 1.8	162 $\pm$ 28.5 *	213 $\pm$ 41.7 *
2.95	98.6 $\pm$ 3.4	98.6 $\pm$ 3.4	24.8 $\pm$ 1.5 *	25.6 $\pm$ 1.7 *	156 $\pm$ 32.0 *	198 $\pm$ 44.6 *
9.81	100 $\pm$ 0	93.1 $\pm$ 6.3	24.9 $\pm$ 2.0 *	24.3 $\pm$ 4.2 *	159 $\pm$ 35.2 *	172 $\pm$ 73.3 *
27.8	100 $\pm$ 0	97.2 $\pm$ 6.8	24.5 $\pm$ 1.4 *	25.0 $\pm$ 1.7 *	169 $\pm$ 38.6 *	190 $\pm$ 48.7 *
89.4	88.9 $\pm$ 10.1 *	81.9 $\pm$ 17.0 *	22.6 $\pm$ 2.6 *	23.0 $\pm$ 2.1 *	137 $\pm$ 48.9 *	139 $\pm$ 42.2 *

表 2-C 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	肝臓体指数 (%)		ビテロゲン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	2.1 $\pm$ 0.7	4.5 $\pm$ 1.2	22.6 $\pm$ 55.8	664 $\pm$ 428	78 $\pm$ 15	NA
1.27	2.2 $\pm$ 0.4	4.1 $\pm$ 1.3	11.4 $\pm$ 31.9	544 $\pm$ 350	72 $\pm$ 13	NA
2.95	2.7 $\pm$ 1.1 *	4.1 $\pm$ 1.0	20.3 $\pm$ 74.9	676 $\pm$ 384	69 $\pm$ 13 *	NA
9.81	2.8 $\pm$ 0.7 *	4.1 $\pm$ 1.5	100 $\pm$ 210 *	575 $\pm$ 310	60 $\pm$ 17 *	NA
27.8	2.7 $\pm$ 0.9 *	4.1 $\pm$ 0.7	72.3 $\pm$ 156 *	888 $\pm$ 378 *	27 $\pm$ 24 *	NA
89.4	3.1 $\pm$ 0.8 *	3.3 $\pm$ 0.8 *	1,040 $\pm$ 1,200 *	1,550 $\pm$ 1,120 *	0 $\pm$ 0 *	NA

表 2-D 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	生殖腺体指数 (%)	
	雄	雌
対照区	0.78 $\pm$ 0.40	7.8 $\pm$ 1.6
1.27	0.85 $\pm$ 0.33	7.1 $\pm$ 2.3
2.95	0.89 $\pm$ 0.39	7.7 $\pm$ 2.8
9.81	0.79 $\pm$ 0.54	5.3 $\pm$ 3.1 *
27.8	0.91 $\pm$ 0.97	6.3 $\pm$ 2.2 *
89.4	0.96 $\pm$ 1.20	1.7 $\pm$ 1.7 *

## ●F1世代(成熟個体)

表 2-E 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	死亡率 (%)		全長 (mm)		体重 (mg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	0	4	31.2 $\pm$ 0.9	31.1 $\pm$ 1.3	302 $\pm$ 26	350 $\pm$ 41
1.27	8.3	0	30.8 $\pm$ 0.6	30.5 $\pm$ 1.2	276 $\pm$ 24	349 $\pm$ 94
2.95	0	0	29.9 $\pm$ 0.9	30.6 $\pm$ 1.2	260 $\pm$ 19	329 $\pm$ 37
9.81	0	33 *	31.6 $\pm$ 1.0	31.2 $\pm$ 0.9	301 $\pm$ 31	331 $\pm$ 45
27.8	0	25 *	31.9 $\pm$ 1.6	30.0 $\pm$ 1.1 *	335 $\pm$ 63	300 $\pm$ 39
89.4	33 *	25 *	31.7 $\pm$ 2.4	30.5 $\pm$ 1.2 *	449 $\pm$ 132 *	403 $\pm$ 58 *

表 2-F 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	総産卵数 (eggs/day/pair)	受精卵数 (eggs/day/pair)	受精率 (%)	生殖腺体指数 (%)	
				雄	雌
対照区	28.4 $\pm$ 4.9	27.5 $\pm$ 4.9	95.4 $\pm$ 5.4	0.91 $\pm$ 0.24	7.7 $\pm$ 1.1
1.27	24.9 $\pm$ 3.7 *	24.0 $\pm$ 3.8 *	94.1 $\pm$ 5.9	0.94 $\pm$ 0.29	8.6 $\pm$ 2.2
2.95	25.3 $\pm$ 4.7 *	22.6 $\pm$ 6.7 *	89.5 $\pm$ 20.0	1.0 $\pm$ 0.2	9.4 $\pm$ 1.6
9.81	18.0 $\pm$ 6.0 *	17.2 $\pm$ 6.0 *	83.5 $\pm$ 18.1	1.0 $\pm$ 0.4 *	7.6 $\pm$ 2.0
27.8	18.4 $\pm$ 5.9 *	15.7 $\pm$ 6.6 *	73.6 $\pm$ 23.1 *	1.0 $\pm$ 0.3 *	8.6 $\pm$ 1.1 *
89.4	5.2 $\pm$ 2.9 *	0 $\pm$ 0 *	0.05 $\pm$ 0.17 *	16 $\pm$ 18 *	15 $\pm$ 8.7 *

表 2-G 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	肝臓体指数 (%)		ビテロゲン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	1.6 $\pm$ 0.3	4.8 $\pm$ 0.9	5.3 $\pm$ 7.5	532 $\pm$ 227	95 $\pm$ 15	NA
1.27	1.7 $\pm$ 0.2	4.9 $\pm$ 1.0	6.1 $\pm$ 14.2	449 $\pm$ 140	79 $\pm$ 11	NA
2.95	2.0 $\pm$ 0.2 *	5.5 $\pm$ 1.1	9.9 $\pm$ 11.6	432 $\pm$ 93	83 $\pm$ 19	NA
9.81	1.8 $\pm$ 0.4 *	4.1 $\pm$ 0.7	23.8 $\pm$ 35.4	432 $\pm$ 103	89 $\pm$ 11	NA
27.8	1.9 $\pm$ 0.5 *	5.1 $\pm$ 1.1	68.9 $\pm$ 153 *	484 $\pm$ 161	62 $\pm$ 18 *	NA
89.4	3.4 $\pm$ 0.9 *	3.5 $\pm$ 1.1	845 $\pm$ 458 *	1,100 $\pm$ 391 *	0 $\pm$ 0 *	NA

●F2世代(胚、仔魚期)

表 3-A 試験結果

平均濃度実測値 ( $\mu\text{g/L}$ )	ふ化率 (%)	ふ化日数 (day)	ふ化後生存率 (%)	生存率 (%) (15日目)
対照区	83.3 $\pm$ 9.8	7.4 $\pm$ 0.2	100 $\pm$ 0	85.0 $\pm$ 8.8
1.27	95.0 $\pm$ 6.3	7.8 $\pm$ 0.4	100 $\pm$ 0	95.0 $\pm$ 6.3
2.95	86.5 $\pm$ 4.2	7.4 $\pm$ 0.3	100 $\pm$ 0	89.0 $\pm$ 3.9
9.81	90.0 $\pm$ 8.9	7.6 $\pm$ 0.5	100 $\pm$ 0	92.5 $\pm$ 7.6
27.8	89.0 $\pm$ 5.1	8.1 $\pm$ 0.6 *	100 $\pm$ 0	91.6 $\pm$ 4.1
89.4	NA	NA	NA	NA

結果は平均値 $\pm$ 標準偏差.

有意差水準 (\* $p$ <0.05).

NDは未検出 (< 1 ng/mg liver).

NA: not available

二次性徴：尻鰭の乳頭状小突起を有する節板数

(平成 29 年度第 1 回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 2-2 より抜粋)  
(平成 29 年 9 月 19 日開催)