

2-4. F₂ 出生児所見

1) 生存性 (Table 75)

50 mg/kg 投与群では、産児数、出産生児数および生後 4 日の生存児数が対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) な低値を示したが、児の産出率、出生率、生後 0 日の生存率、生後 4 日の生存率および離乳率には、対照群との間に有意差は認められなかった。10 mg/kg 以下の投与群には、産児数、出産生児数、児の産出率、出生率、生後 0 日の生存率、生後 4 日の生存率および離乳率には、対照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった

2) 哺育児体重 (Table 76; Fig. 36)

いずれの投与群においても対照群との間に有意差は認められなかった。

3) 形態 (Tables 77~80)

哺育 0 日における生存児の外表観察では、いずれの投与群においても異常は観察されなかった。

哺育期間中の死亡児の剖検では、2 および 50 mg/kg 投与群の各 1 匹の死亡児に削瘦が認められたが、内臓には異常は観察されなかった。対照群および 10 mg/kg 投与群には外表および内臓のいずれにも異常は観察されなかった。

生後 4 日の余剰児の剖検では、いずれの投与群においても異常は観察されなかった。

生後 21 日の剖検では、対照群の 2 匹に腎盂拡張、同群の他の 1 匹に精巣小型化が、2 mg/kg 投与群の 1 匹に腎盂拡張が、10 mg/kg 投与群の 1 匹に精巣小型化が認められた。50 mg/kg 投与群には異常は観察されなかった。

2-5. F₁ 生殖能力試験終了雄の所見

1) 器官重量 (Table 81; Fig. 37)

50 mg/kg 投与群では、肝臓および腎臓の相対重量が対照群と比較して有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) に高値を示した。2 mg/kg 投与群では胸腺の相対重量が対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。10 mg/kg 投与群では、絶対重量および相対重量ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 精子検査 (Table 82; Fig. 38)

いずれの投与群においても、運動精子率、前進精子率には対照群との間に有意差は認められな

かった。精子数では、50 mg/kg 投与群において対照群と比較して有意 ($p<0.01$) な高値を示した。

3) 血清中ホルモン濃度測定 (Table 83; Fig. 39)

2 mg/kg 投与群では、FSH および T3 が対照群と比較して有意 ($p<0.05$ 、 $p<0.01$) な低値を示した。50 mg/kg 投与群では、T3 が対照群と比較して有意 ($p<0.01$) な高値を示したが、NP の用量に依存した変化ではなかった。10 mg/kg 投与群には、いずれの項目にも対照群との間に有意差は認められなかった。

4) 剖検所見 (Table 84)

対照群では、腎盂拡張が 3 匹、腎臓の嚢胞形成が 1 匹、肝臓の尾状葉の小型化が 1 匹に観察された。

2 mg/kg 投与群では、精嚢小型化が 1 匹、肝臓黄色化が 2 匹、胸腺小型化が 1 匹に観察された。

10 mg/kg 投与群では、脳に陥凹部存在が 1 匹、腎盂拡張が 3 匹、肺の黄色化および退縮不全が 1 匹に観察された。

50 mg/kg 投与群では、腎盂拡張が 2 匹、肝臓の尾状葉の小型化が 1 匹、肝臓の尾状葉の淡色化が 1 匹、脾臓に白色点散在が 1 匹に観察された。

5) 病理組織所見 (Table 85)

(精巣)

精細管に多核巨細胞が対照群 1 匹に観察された。

(前立腺)

間質にリンパ球浸潤が 50 mg/kg 投与群 6 匹、対照群 7 匹に観察され、そのうち各 2 匹の上皮には、リンパ球あるいは好中球の浸潤が観察された。

(精巣上体、精嚢および凝固腺)

異常は認められなかった。

(肝臓)

小葉中心性の肝細胞肥大が 50 mg/kg 投与群 5 匹に観察され、頻度が対照群と比較して有意 ($p<0.05$) に増加した。このため、10 および 2 mg/kg 投与群についても観察を行ったが、同所見は観察されなかった。門脈周囲性の脂肪化が 10 mg/kg 投与群 4 匹、2 mg/kg 投与群 1 匹に観察され、10 mg/kg 投与群では、対照群と比較して頻度が有意 ($p<0.05$) に増加した。また、10

mg/kg 投与群では 2 mg/kg 投与群の例と比較して程度の強い例が認められた。その他、尾状葉に出血および線維化を伴う壊死が 50 mg/kg 投与群 1 匹に観察された。

(脾臓)

観察した全例に髄外造血および褐色の色素沈着が観察されたが、対照群と 50 mg/kg 投与群との間に程度の差は認められなかった。

(腎臓)

50 mg/kg 投与群と対照群に eosinophilic body や皮質に好塩基性尿細管が観察されたが、対照群と 50 mg/kg と投与群との間に程度および頻度の差は認められなかった。また、一側性の腎盂の拡張が 50mg/kg 投与群 3 匹に観察され、このうちの 2 匹および他の 1 匹の腎盂に移行上皮の限局性の過形成が観察された。その他、被膜下には嚢胞や限局性の線維化、皮質に円柱や鉍質沈着が観察された。

(乳腺)

萎縮が 50 mg/kg 投与群および対照群の各 1 匹に観察された。

(甲状腺)

異所性の胸腺組織が対照群 1 匹に観察された。

(副腎)

索状層に限局性の壊死が対照群 1 匹に観察された。

(下垂体、上皮小体および胸腺)

異常は認められなかった。

【考 察】

Sprague-Dawley 系 [Crj:CD (SD) IGS, SPF] 雌雄ラットの交配前（雄では 12 週間、雌では 2 週間）および交配期間（2 週間）ならびに雄では交配期間終了後 3 週間、雌では妊娠期間を通して分娩後 21 日まで、さらに F1 出生児では生後 22 日（離乳日）から剖検前日まで、NP の 0、2、10、50 および 250 mg/kg を経口投与し、親動物および F1 動物に対する影響について検討した。

1. 親動物に対する影響

250 mg/kg 投与群では、雄では投与第 13 週齢以降、雌では投与第 1 週以降全身状態が悪化し、瀕死状態あるいは死亡動物が認められた。このことから、NP の 250 mg/kg は雌雄動物の最大耐量を凌駕した量と考えられる。

50 mg/kg 投与群では、雌雄ともに投与後の流涎が観察され、雄では体重増加抑制が認められた。摂餌量には雌雄ともに変化は認められなかった。また、雄では肝臓および腎臓重量が高値を示し、雌では卵巣重量が低値を示した。ノニルフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験²⁾においても、投与後の流涎、雄の体重増加抑制、雄の肝臓および腎臓重量の増加が認められている。また、Subchronic Toxicity (90-Day) Study with *para*-Nonylphenol in rats³⁾ の 2000 ppm (150 mg/kg/day 相当) 投与群では、雌雄の体重増加抑制、雄の腎臓重量の増加、雌の卵巣重量の低下が認められている。これらのことから、本試験の 50 mg/kg 投与群において認められた上記の変化も NP 投与に起因した変化と考えられる。なお、50 mg/kg 投与群では、脳、肺、甲状腺、下垂体、前立腺+精囊の相対重量が高値を示したが、脳、肺、甲状腺、下垂体については、最終体重が低値であったことに起因した変化と考えられ、前立腺+精囊については、それぞれ個々の重量では変化は認められないこと、F1 世代の前立腺+精囊重量には、同様の変化は認められていないことなどを考慮すると偶発的変化である可能性が高い。病理組織検査の結果、肝臓では、小葉中心性の肝細胞の肥大の頻度が雌雄ともに増加し、腎臓では、雄において eosinophilic body の変化の程度が軽減した。血中ホルモン濃度では、50 mg/kg 投与群において、雄の TSH 濃度が高値（平均：14.3 ng/mL）を示し、雌の T3 濃度が低値（平均：1.0 ng/mL）を示したが、ほぼ同時期に同系統、同週齢のラットを用いて実施したブチルベンジルフタレート⁴⁾の 2 世代試験繁殖試験における対照群の値（TSH:14.8 ng/mL、T3:0.8 ng/mL）と比較しても変動範囲内の変化であり、本試験に認められた変化は、NP の影響とは考えがたい。

50 mg/kg 以下の投与群には、精子検査、性周期、交配、妊娠期間、着床率、出産率に NP 投与

の影響を示唆する変化は認められなかった。

以上の結果から、ノニルフェノールの 50 mg/kg は親動物に対して一般毒性学的に影響を及ぼすが、生殖発生毒性学的には影響を及ぼさないと考えられる。

2. F1 出生児に対する影響

哺育期の検査では、生存性、発育には NP 投与の影響を示唆する変化は認められず、出生児の形態、泌尿生殖器間距離、行動発達および身体的分化にも NP 投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

離乳児の剖検、器官重量、血中ホルモン濃度、生殖器官の組織学的検査のいずれにも NP 投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

離乳後の検査では、50 mg/kg 投与群において雌雄に投与後の流涎が観察され、雌では育成期の体重に増加抑制が認められた。育成期の摂餌量、10 週齢時の剖検、器官重量には NP 投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

性成熟観察では、包皮分離の時期には NP 投与の影響を示唆する変化は認められなかったが、膣の開口日に早期化が認められ、NP 投与の影響と考えられる。

T型水迷路学習試験では、50 mg/kg 投与群の雌において第1日、第1試行の遊泳時間が延長したが、その後の遊泳時間は短縮していることから、学習能力への影響はないと考えられる。雄のT型水迷路学習試験、雌雄のオープンフィールド試験および自発運動量、性周期、交配成績に NP 投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

交配させた F1 動物では、50 mg/kg 投与群において妊娠期の体重および増加量が低値を示した。器官重量では、雄では肝臓および腎臓重量の高値、雌では卵巣重量の低値が認められた。これらの変化は、親動物においても同様の変化を示している。また、ノニルフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験²⁾、Subchronic Toxicity (90-Day) Study with *para*-Nonylphenol in rats³⁾においても同様の変化が認められている。これらのことから、本試験において認められた前述の器官重量の変化は NP 投与の影響と考えられる。組織学検査では、50 mg/kg 投与群において雌雄ともに小葉中心性の肝細胞肥大の発現頻度が増加した。この変化も親動物にも認められていることから、NP 投与の影響を示す変化と考えられる。精子検査の結果、50 mg/kg 投与群において精子数が高値を示したが、親動物における対照群の値と近似した値であり、NP の影響を示唆する変化とは考えがたい。

50 mg/kg 投与群において着床数が低値を示したことから、NP の 50 mg/kg は、着床に影響を及

ほすものと考えられる。

以上の結果から、ノニルフェノールの 50 mg/kg の量は、F1 動物に対して一般毒性学的ならびに生殖発生毒性学的に影響を及ぼすものと考えられる。

3. F2 出生児に対する影響

50 mg/kg 投与群において、産児数、生後 0 および 4 日の生存児数が低値を示したが、この変化は、F1 母動物の着床数が低値であったことに起因した変化と考えられ、NP 投与の直接的な影響とは考えがたい。F2 出生児の生存性、発育および形態には NP 投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

以上の結果から、ノニルフェノールの 50 mg/kg までの量は、F2 出生児に対して生殖発生毒性学的に影響を及ぼさないと考えられる。

4. 無影響量

本試験条件下では、ノニルフェノールの親動物に対する一般毒性学的無影響量は、50 mg/kg 投与群において雄では投与後の流涎、体重増加抑制、肝臓および腎臓重量の高値、小葉中心性の肝細胞肥大の発現頻度の増加、eosinophilic body の変化の程度の軽減、雌では投与後の流涎、卵巣重量の低下が認められたことから、雌雄ともに 10 mg/kg/day と判断される。親動物に対する生殖発生毒性学的無影響量は、50 mg/kg 以下の投与群に影響は認められなかったことから、雌雄ともに 50 mg/kg/day と判断される。

F1 出生児に対する一般毒性学的無影響量は、50 mg/kg 投与群の雌雄に投与後の流涎および小葉中心性の肝細胞肥大の頻度の増加、さらに、雌では育成期および妊娠期の体重増加抑制、卵巣重量の低値が認められたことから、雌雄ともに 10 mg/kg/day、F1 出生児に対する生殖発生毒性学的無影響量は、50 mg/kg 投与群において腔開口日の早期化、F1 母動物の着床数の低下が認められたことから、10 mg/kg/day と判断される。

F2 出生児に対する生殖発生毒性学的無影響量は、生存性、発育、形態に NP 投与の影響を示唆する変化は認められなかったことから、50 mg/kg/day と判断される。

【文 献】

- 1) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) NIOSH (1985-1986).
- 2) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修：化学物質毒性試験報告，Vol.4，753-764.
化学物質点検推進連絡協議会（1996）.
- 3) H.C.Cunny, B.A.Mayes, K.A.Rosica, J.A.Trutter, and J.P.Van Millar: Subchronic Toxicity (90-Day) Study with *para*-Nonylphenol in Rats. REGULATORY TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY 26, 172-178 (1997).

Index

Two generation reproductive toxicity study of Nonylphenol by oral administration in rats

Table No.	Table title
1	Clinical signs of F ₀ males
2	Body weight of F ₀ males during treatment period
3	Body weight gain of F ₀ males during treatment period
4	Food consumption of F ₀ males during treatment period
5	Organ weight of F ₀ males
6	Epididymal sperm findings in F ₀ males
7	Serum concentrations of testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T ₃), thyroxine (T ₄) in F ₀ males
8	Macroscopic findings of F ₀ males
9	Histopathological findings of F ₀ males
10	Clinical signs of F ₀ females
11	Body weight of F ₀ females during pre-mating period
12	Body weight gain of F ₀ females during pre-mating period
13	Body weight of F ₀ females during gestation period
14	Body weight gain of F ₀ females during gestation period
15	Body weight of F ₀ females during lactation period
16	Body weight gain of F ₀ females during lactation period
17	Food consumption of F ₀ females during pre-mating period
18	Food consumption of F ₀ females during gestation period
19	Food consumption of F ₀ females during lactation period
20	Estrous cycles of F ₀ females
21	Reproductive performance of F ₀ animals
22	Organ weight of F ₀ females
23	Macroscopic findings of F ₀ females
24	Histopathological findings of F ₀ females
25	Serum concentrations of prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T ₃), thyroxine (T ₄), estradiol in F ₀ females

Table No. Table title

- 26 Development of F₁ offspring up to weaning
- 27 Body weight of F₁ offspring up to weaning
- 28 Anogenital distance of F₁ pups at birth
- 29 Behavioral and physical development of F₁ male offspring
- 30 Behavioral and physical development of F₁ female offspring
- 31 Morphological observations of F₁ live pups at birth
- 32 Morphological observations of F₁ dead pups during lactation period
- 33 Morphological observations of F₁ pups culled on postnatal day 4
- 34 Morphological observations of F₁ weanlings on postnatal day 22
- 35 Organ weight of F₁ male weanlings
- 36 Organ weight of F₁ female weanlings
- 37 Macroscopic findings of F₁ male weanlings
- 38 Macroscopic findings of F₁ female weanlings
- 39 Histopathological findings of F₁ male weanlings
- 40 Histopathological findings of F₁ female weanlings
- 41 Serum concentrations of testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄) in F₁ male weanlings
- 42 Serum concentrations of prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄), estradiol in F₁ female weanlings
- 43 Clinical signs of F₁ males
- 44 Clinical signs of F₁ females
- 45 Body weight of F₁ males after weaning
- 46 Body weight gain of F₁ males after weaning
- 47 Body weight of F₁ females after weaning
- 48 Body weight gain of F₁ females after weaning
- 49 Food consumption of F₁ males after weaning
- 50 Food consumption of F₁ females after weaning
- 51 Sexual maturation of F₁ males
- 52 Sexual maturation of F₁ females
- 53 Open field test in F₁ males
- 54 Open field test in F₁ females
- 55 Water multiple T-maze test in F₁ males
- 56 Water multiple T-maze test in F₁ females
- 57 Spontaneous motor activity test of F₁ males
- 58 Spontaneous motor activity test of F₁ females

Table No. Table title

59	Organ weight of F ₁ males at 10 weeks of age
60	Organ weight of F ₁ females at 10 weeks of age
61	Macroscopic findings of F ₁ males at 10 weeks of age
62	Macroscopic findings of F ₁ females at 10 weeks of age
63	Estrous cycle of F ₁ females
64	Reproductive performance of F ₁ animals
65	Body weight of F ₁ dams during gestation period
66	Body weight gain of F ₁ dams during gestation period
67	Body weight of F ₁ dams during lactation period
68	Body weight gain of F ₁ dams during lactation period
69	Food consumption of F ₁ dams during gestation period
70	Food consumption of F ₁ dams during lactation period
71	Organ weight of F ₁ dams
72	Serum concentrations of prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T ₃), thyroxine (T ₄), estradiol in F ₁ females
73	Macroscopic findings of F ₁ females
74	Histopathological findings of F ₁ females
75	Development of F ₂ offspring up to weaning
76	Body weight of F ₂ offspring up to weaning
77	Morphological observations of F ₂ live pups at birth
78	Morphological observations of F ₂ dead pups during lactation period
79	Morphological observations of F ₂ pups culled on postnatal day 4
80	Morphological observations of F ₂ weanlings on postnatal day 21
81	Organ weight of F ₁ males
82	Epididymal sperm findings in F ₁ males
83	Serum concentrations of testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T ₃), thyroxine (T ₄) in F ₁ males
84	Macroscopic findings of F ₁ males
85	Histopathological findings of F ₁ males

Figure No. Figure title

- 1 Body weight gain of F₀ males during treatment period
- 2 Food consumption of F₀ males
- 3 Relative organ weight of F₀ males
- 4 Epididymal sperm findings in F₀ males
- 5 Serum concentrations of testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodthyronine (T₃), thyroxine (T₄) in F₀ males
- 6 Body weight of F₀ females during pre-mating, gestation and lactation period
- 7 Food consumption of F₀ females during pre-mating, gestation and lactation period
- 8 Reproductive performance of F₀ animals
- 9 Relative organ weight of F₀ females
- 10 Serum concentrations of prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodthyronine (T₃), thyroxine (T₄), estradiol in F₀ females
- 11 Body weight of F₁ offspring up to weaning
- 12 Anogenital distance of F₁ pups at birth
- 13 Behavioral and physical development of F₁ male offspring
- 14 Behavioral and physical development of F₁ female offspring
- 15 Relative organ weight of F₁ male weanlings
- 16 Relative organ weight of F₁ female weanlings
- 17 Serum concentrations of testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodthyronine (T₃), thyroxine (T₄) in F₁ male weanlings
- 18 Serum concentrations of prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodthyronine (T₃), thyroxine (T₄), estradiol in F₁ female
- 19 Body weight of F₁ males after weaning
- 20 Body weight of F₁ females after weaning
- 21 Food consumption of F₁ males after weaning
- 22 Food consumption of F₁ females after weaning
- 23 Sexual maturation of F₁ animals
- 24 Open field test in F₁ males
- 25 Open field test in F₁ females
- 26 Water multiple T-maze test in F₁ males

Figure No. Figure title

- 27 Water multiple T-maze test in F₁ females
- 28 Spontaneous motor activity test of F₁ animals
- 29 Organ weight of F₁ males at 10 weeks of age
- 30 Organ weight of F₁ females at 10 weeks of age
- 31 Reproductive performance of F₁ animals
- 32 Body weight of F₁ dams during gestation and lactation period
- 33 Food consumption of F₁ dams during gestation and lactation period
- 34 Relative organ weight of F₁ dams
- 35 Serum concentrations of prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodthyronine (T₃), thyroxine (T₄), estradiol in F₁ females
- 36 Body weight of F₂ offspring up to weaning
- 37 Relative organ weight of F₁ males
- 38 Epididymal sperm findings in F₁ males
- 39 Serum concentrations of testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodthyronine (T₃), thyroxine (T₄) in F₁ males Histopathological findings of F₁ male weanlings

Table 1 (Continued)

Two generation reproductive toxicity study of NP by oral administration in rats

Clinical signs of F₀ males

Dose (mg/kg)	No. of animals showing clinical signs														Total		
	Weeks of treatment		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13	14
	Days of treatment		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43-49	50-56	57-63	64-70	71-77	78-84	85-91	92-98	
250	Salivation	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	24/24	23/23	23/23	22/23	20/21	8/10	25/25
	Loose stool	0/25	0/25	6/25	5/25	9/25	6/25	6/25	5/25	3/25	2/24	1/23	1/23	1/23	3/21	3/10	20/25
	Decrease in stool	0/25	0/25	0/25	1/25	1/25	0/25	0/25	0/25	1/25	1/24	0/23	0/23	1/23	2/21	1/10	5/25
	Soiled hair	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	1/25	0/25	0/25	0/25	1/24	0/23	0/23	3/23	1/23	3/10	9/25
	Emaciation	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	1/24	0/23	0/23	2/23	2/23	1/10	6/25
	Listless	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	1/25	0/24	0/23	0/23	0/23	2/23	1/10	4/25
	Small testes (palpation)	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	1/25	3/25	2/24	1/23	1/23	1/23	0/23	0/10	3/25
	Piloerection	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/24	0/23	0/23	1/23	1/23	0/10	2/25
	Crust formation	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	1/25	0/25	0/25	0/24	0/23	0/23	0/23	0/23	0/10	1/25
	Loss of hair	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/24	0/23	0/23	0/23	0/23	1/10	2/25
	Hypothermia	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/24	0/23	0/23	0/23	2/23	1/10	3/25
	Soiled hair (perioral)	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	1/25	1/25	0/25	0/25	0/24	0/23	0/23	0/23	1/23	0/10	1/25
	Crust formation (nose)	0/25	0/25	0/25	0/25	1/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/24	0/23	0/23	0/23	1/23	1/10	3/25
	Diarrhea	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/24	0/23	0/23	0/23	0/23	0/10	1/25
	Loss of hair (neck)	0/25	0/25	0/25	0/25	1/25	1/25	1/25	1/25	1/25	1/24	1/23	1/23	1/23	1/23	0/10	1/25
	(perioal)	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/24	0/23	0/23	0/23	0/23	0/10	1/25
(hindlib)	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/24	0/23	0/23	0/23	0/23	0/10	1/25	
(scrotum, femur)	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	1/25	1/25	1/25	1/24	1/23	1/23	1/23	0/23	0/10	1/25	
(right, femur)	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	1/24	0/23	0/23	0/23	2/23	1/10	3/25	
Morbidity	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	1/24	0/23	0/23	0/23	1/23	1/10	5/25	

Table 2

Two generation reproductive toxicity study of NP by oral administration in rats
 Body weight of F0 males during treatment period; Mean±S.D. (N)

Compound	Norylphenol				
	0 ^a	2	10	50	250
Days of treatment					
1	235.1 ± 10.3 (35)	245.8 ± 7.2 ** (25)	231.4 ± 8.6 (25)	231.5 ± 9.1 (25)	231.4 ± 9.2 (25)
4	256.6 ± 12.3 (35)	265.6 ± 9.0 ** (25)	252.5 ± 10.2 (25)	253.0 ± 11.5 (25)	247.4 ± 10.2 ** (25)
8	285.3 ± 14.9 (35)	292.9 ± 11.6 (25)	280.3 ± 14.0 (25)	280.2 ± 13.9 (25)	273.5 ± 13.2 ** (25)
11	304.0 ± 17.3 (35)	313.1 ± 13.2 (25)	298.3 ± 17.1 (25)	297.1 ± 17.4 (25)	287.4 ± 14.8 ** (25)
15	327.8 ± 21.3 (35)	336.4 ± 16.0 (25)	319.5 ± 21.6 (25)	319.2 ± 22.0 (25)	301.6 ± 16.5 ** (25)
18	343.1 ± 24.1 (35)	352.3 ± 18.4 (25)	334.4 ± 24.2 (25)	331.9 ± 25.3 (25)	310.9 ± 17.9 ** (25)
22	364.2 ± 27.0 (35)	371.5 ± 22.3 (25)	356.0 ± 27.6 (25)	351.9 ± 29.5 (25)	324.7 ± 19.4 ** (25)
25	377.2 ± 28.9 (35)	386.7 ± 25.4 (25)	368.8 ± 30.5 (25)	363.8 ± 32.2 (25)	331.1 ± 21.6 ** (25)
29	395.6 ± 31.6 (35)	404.0 ± 25.5 (25)	387.9 ± 33.7 (25)	382.9 ± 35.7 (25)	344.0 ± 23.2 ** (25)
32	407.9 ± 33.1 (35)	420.7 ± 28.2 (25)	399.3 ± 36.8 (25)	392.7 ± 38.1 (25)	351.6 ± 22.3 ** (25)
36	424.3 ± 35.0 (35)	439.5 ± 30.0 (25)	416.2 ± 40.2 (25)	411.0 ± 41.9 (25)	362.4 ± 25.3 ** (25)
39	433.7 ± 37.2 (35)	449.4 ± 30.8 (25)	425.8 ± 43.8 (25)	419.0 ± 42.8 (25)	368.2 ± 25.4 ** (25)
43	446.5 ± 38.1 (35)	465.3 ± 33.2 (25)	439.4 ± 44.6 (25)	431.8 ± 46.2 (25)	372.3 ± 29.3 ** (25)
46	456.4 ± 40.7 (35)	473.0 ± 33.1 (25)	446.9 ± 47.8 (25)	439.3 ± 48.2 (25)	377.6 ± 29.7 ** (25)
50	468.6 ± 43.1 (35)	486.5 ± 35.7 (25)	458.9 ± 49.0 (25)	450.4 ± 51.7 (25)	379.5 ± 34.6 ** (25)
53	475.6 ± 43.9 (35)	492.1 ± 36.7 (25)	468.2 ± 53.0 (25)	457.7 ± 52.8 (25)	384.1 ± 41.4 ** (25)
57	487.1 ± 44.5 (35)	507.8 ± 37.4 (25)	479.0 ± 53.3 (25)	467.6 ± 54.8 (25)	391.7 ± 33.4 ** (24)
60	492.7 ± 45.8 (35)	514.2 ± 37.4 (25)	486.2 ± 52.2 (25)	473.5 ± 55.1 (25)	396.2 ± 40.2 ** (24)

a: vehicle control, corn oil (2 mL/kg)

** : Significant difference from control, p<0.01

Table 2 (continued)
 Two generation reproductive toxicity study of NP by oral administration in rats
 Body weight of F₀ males during treatment period; Mean±S.D. (N)

Compound	Nonylphenol				
	0 ^a	2	10	50	250
Days of treatment					
64	503.8 ± 46.7 (35)	526.6 ± 39.3 (25)	492.0 ± 57.0 (25)	481.3 ± 57.1 (25)	405.7 ± 32.0 ** (23)
67	506.9 ± 48.1 (35)	532.0 ± 40.0 (25)	495.4 ± 56.9 (25)	485.7 ± 57.7 (25)	406.0 ± 31.8 ** (23)
71	516.8 ± 48.7 (35)	543.2 ± 41.2 (25)	503.4 ± 56.8 (25)	493.4 ± 57.3 (25)	411.6 ± 34.9 ** (23)
74	520.1 ± 50.9 (35)	546.8 ± 42.3 (25)	505.0 ± 58.8 (25)	495.2 ± 56.5 (25)	405.8 ± 30.7 ** (23)
78	528.8 ± 51.4 (35)	556.6 ± 43.1 (25)	517.3 ± 59.5 (25)	502.8 ± 58.6 (25)	410.3 ± 42.1 ** (23)
81	533.0 ± 52.0 (35)	560.8 ± 44.3 (25)	519.0 ± 62.2 (25)	504.8 ± 59.1 (25)	411.2 ± 38.1 ** (22)
85	539.0 ± 52.5 (35)	569.5 ± 45.3 (25)	529.3 ± 60.7 (25)	511.3 ± 60.6 (25)	412.2 ± 47.0 ** (22)
88	537.6 ± 52.9 (35)	568.3 ± 46.6 (25)	527.3 ± 60.1 (25)	508.3 ± 59.8 (25)	426.4 ± 35.6 ** (19)
92	544.7 ± 53.7 (35)	573.9 ± 46.9 (25)	532.9 ± 59.2 (25)	515.3 ± 62.5 (25)	388.5 ± 37.1 ** (10)
95	550.7 ± 55.1 (35)	580.2 ± 48.1 (25)	538.6 ± 59.4 (25)	519.8 ± 61.1 (25)	
99	556.9 ± 55.4 (35)	585.4 ± 50.5 (25)	544.9 ± 60.5 (25)	525.4 ± 63.1 (25)	
102	560.4 ± 57.1 (35)	589.8 ± 51.6 (25)	548.9 ± 60.9 (25)	528.1 ± 64.7 (25)	
106	566.2 ± 57.1 (35)	596.2 ± 53.6 (25)	554.2 ± 61.2 (25)	533.7 ± 64.6 (25)	
109	570.4 ± 58.6 (35)	599.7 ± 53.8 (25)	558.7 ± 61.9 (25)	537.0 ± 65.8 (25)	
113	576.3 ± 58.2 (35)	606.2 ± 55.5 (25)	564.1 ± 63.2 (25)	541.2 ± 66.9 (25)	
116	579.9 ± 60.1 (35)	610.2 ± 55.3 (25)	566.9 ± 62.5 (25)	545.0 ± 67.3 (25)	
120	585.4 ± 60.0 (35)	616.3 ± 57.3 (25)	574.2 ± 64.2 (25)	549.7 ± 68.9 (25)	

a: vehicle control, corn oil (2 mL/kg)

** : Significant difference from control, p<0.01

Table 3

Two generation reproductive toxicity study of NP by oral administration in rats
 Body weight gain of F₀ males during treatment period; Mean±S.D. (N)

Compound	Nonylphenol				
	0 ^a	2	10	50	250
Days of treatment					
1-4	21.5 ± 4.3 (35)	19.8 ± 3.7 (25)	21.1 ± 3.7 (25)	21.5 ± 3.5 (25)	16.0 ± 4.0 ** (25)
1-7	50.2 ± 7.4 (35)	47.1 ± 7.6 (25)	48.9 ± 7.7 (25)	48.7 ± 6.3 (25)	42.1 ± 5.7 ** (25)
1-11	68.9 ± 10.1 (35)	67.3 ± 10.2 (25)	66.8 ± 10.7 (25)	65.6 ± 9.6 (25)	56.0 ± 8.1 ** (25)
1-15	92.6 ± 14.1 (35)	90.6 ± 13.2 (25)	88.0 ± 15.7 (25)	87.7 ± 14.4 (25)	70.2 ± 9.9 ** (25)
1-18	108.0 ± 17.0 (35)	106.5 ± 15.4 (25)	103.0 ± 18.4 (25)	100.4 ± 18.1 (25)	79.5 ± 12.6 ** (25)
1-22	129.1 ± 19.7 (35)	125.7 ± 19.1 (25)	124.6 ± 21.8 (25)	120.4 ± 22.6 (25)	93.3 ± 14.9 ** (25)
1-25	142.0 ± 21.9 (35)	140.9 ± 22.4 (25)	137.4 ± 24.8 (25)	132.4 ± 25.1 (25)	99.7 ± 18.0 ** (25)
1-29	160.5 ± 24.8 (35)	158.2 ± 22.7 (25)	156.5 ± 28.3 (25)	151.4 ± 28.6 (25)	112.6 ± 19.6 ** (25)
1-32	172.8 ± 25.9 (35)	174.9 ± 25.3 (25)	167.9 ± 31.5 (25)	161.2 ± 30.8 (25)	120.2 ± 19.1 ** (25)
1-36	189.2 ± 28.0 (35)	193.7 ± 27.1 (25)	184.8 ± 35.0 (25)	179.5 ± 34.4 (25)	131.0 ± 21.7 ** (25)
1-39	198.6 ± 30.1 (35)	203.6 ± 28.4 (25)	194.4 ± 38.6 (25)	187.5 ± 35.3 (25)	136.8 ± 22.3 ** (25)
1-43	211.4 ± 31.5 (35)	219.5 ± 30.8 (25)	207.9 ± 39.4 (25)	200.3 ± 38.7 (25)	140.9 ± 26.8 ** (25)
1-46	221.3 ± 33.5 (35)	227.2 ± 30.7 (25)	215.5 ± 42.7 (25)	207.8 ± 40.6 (25)	146.2 ± 26.9 ** (25)
1-50	233.5 ± 36.2 (35)	240.7 ± 33.0 (25)	227.5 ± 44.0 (25)	218.9 ± 44.1 (25)	148.1 ± 33.1 ** (25)
1-53	240.5 ± 37.1 (35)	246.3 ± 33.8 (25)	236.8 ± 48.2 (25)	226.3 ± 45.4 (25)	152.7 ± 40.1 ** (25)
1-57	251.9 ± 37.5 (35)	262.0 ± 34.6 (25)	247.6 ± 48.4 (25)	236.2 ± 47.2 (25)	160.5 ± 31.1 ** (24)
1-60	257.5 ± 39.0 (35)	268.4 ± 34.7 (25)	254.7 ± 47.5 (25)	242.1 ± 47.6 (25)	165.0 ± 38.0 ** (24)

a: vehicle control, corn oil (2 mL/kg)

** : Significant difference from control, p<0.01

Table 3 (continued)
 Two generation reproductive toxicity study of NP by oral administration in rats
 Body weight gain of Fo males during treatment period; Mean±S.D. (N)

Compound	Nonylphenol				
	0 ^a	2	10	50	250
Days of treatment					
1-64	268.7 ± 40.0 (35)	280.8 ± 36.7 (25)	260.5 ± 51.7 (25)	249.9 ± 49.6 (25)	174.8 ± 28.3 ** (23)
1-67	271.8 ± 41.2 (35)	286.2 ± 37.2 (25)	263.9 ± 51.4 (25)	254.2 ± 50.3 (25)	175.1 ± 28.8 ** (23)
1-71	281.6 ± 41.8 (35)	297.4 ± 38.8 (25)	272.0 ± 51.5 (25)	262.0 ± 49.8 (25)	180.6 ± 31.7 ** (23)
1-74	285.0 ± 44.1 (35)	301.0 ± 39.7 (25)	273.5 ± 53.9 (25)	263.8 ± 49.2 (25)	174.8 ± 27.7 ** (23)
1-78	293.6 ± 44.6 (35)	310.8 ± 40.7 (25)	285.9 ± 54.5 (25)	271.3 ± 51.2 (25)	179.4 ± 41.2 ** (23)
1-81	297.8 ± 45.2 (35)	315.0 ± 41.9 (25)	287.5 ± 57.5 (25)	273.3 ± 51.9 (25)	180.9 ± 34.4 ** (21)
1-85	303.9 ± 45.6 (35)	323.7 ± 43.0 (25)	297.8 ± 55.9 (25)	279.9 ± 53.2 (25)	181.9 ± 43.9 ** (21)
1-88	302.5 ± 46.0 (35)	322.5 ± 44.3 (25)	295.8 ± 55.2 (25)	276.8 ± 52.4 (25)	195.8 ± 30.5 ** (18)
1-92	309.6 ± 47.0 (35)	328.1 ± 44.7 (25)	301.5 ± 54.5 (25)	283.8 ± 55.1 (25)	159.8 ± 30.7 ** (10)
1-95	315.6 ± 48.2 (35)	334.3 ± 45.9 (25)	307.1 ± 54.5 (25)	288.4 ± 53.6 (25)	
1-99	321.8 ± 48.6 (35)	339.6 ± 48.4 (25)	313.5 ± 55.5 (25)	294.0 ± 55.5 (25)	
1-102	325.3 ± 50.1 (35)	344.0 ± 49.4 (25)	317.4 ± 56.0 (25)	296.6 ± 57.0 (25)	
1-106	331.1 ± 50.1 (35)	350.4 ± 51.5 (25)	322.8 ± 56.1 (25)	302.2 ± 57.1 (25)	
1-109	335.3 ± 51.4 (35)	353.9 ± 51.8 (25)	327.2 ± 57.1 (25)	305.5 ± 58.2 (25)	
1-113	341.1 ± 51.1 (35)	360.4 ± 53.6 (25)	332.7 ± 58.2 (25)	309.7 ± 59.4 (25)	
1-116	344.7 ± 52.9 (35)	364.4 ± 53.3 (25)	335.5 ± 57.5 (25)	313.5 ± 59.7 (25)	
1-120	350.2 ± 52.8 (35)	370.5 ± 55.3 (25)	342.7 ± 59.3 (25)	318.2 ± 61.4 (25)	

a: vehicle control, corn oil (2 mL/kg)

** : Significant difference from control, p<0.01

Table 4

Two generation reproductive toxicity study of NP by oral administration in rats
 Food consumption of F₀ males during treatment period; Mean±S.D. (N)

Compound	Nonylphenol			
	0 ^a	2	10	250
Days of treatment				
1-2	24.5 ± 2.5 (35)	25.2 ± 1.7 (25)	24.2 ± 1.6 (25)	20.9 ± 2.4 ** (25)
4-5	24.8 ± 2.5 (35)	25.9 ± 2.1 (25)	24.6 ± 2.3 (25)	23.6 ± 2.1 (25)
8-9	24.6 ± 2.8 (35)	26.2 ± 2.1 * (25)	23.8 ± 2.5 (25)	23.1 ± 2.4 (25)
11-12	25.2 ± 2.6 (35)	25.7 ± 2.5 (25)	24.0 ± 2.9 (25)	23.9 ± 2.8 (25)
15-16	24.8 ± 2.7 (35)	25.7 ± 2.1 (25)	23.6 ± 2.5 (25)	23.8 ± 2.8 (25)
18-19	25.6 ± 3.1 (35)	25.5 ± 3.1 (25)	24.5 ± 2.4 (25)	23.5 ± 3.4 * (25)
22-23	25.6 ± 3.1 (35)	27.6 ± 2.7 (25)	25.1 ± 2.8 (25)	24.1 ± 3.1 (25)
25-26	25.9 ± 3.5 (35)	26.3 ± 5.5 (25)	24.8 ± 3.4 (25)	24.2 ± 4.5 (25)
29-30	25.9 ± 3.2 (35)	26.5 ± 2.7 (25)	25.3 ± 2.7 (25)	25.1 ± 3.1 (25)
32-33	26.1 ± 3.1 (35)	26.7 ± 2.5 (25)	25.0 ± 3.5 (25)	23.7 ± 4.4 * (25)
36-37	25.6 ± 2.9 (35)	26.9 ± 2.1 (25)	25.7 ± 3.5 (25)	22.9 ± 4.0 * (25)
39-40	26.6 ± 3.5 (35)	28.0 ± 2.8 (25)	24.4 ± 3.3 (25)	22.2 ± 6.1 ** (25)
43-44	26.0 ± 3.3 (35)	26.5 ± 2.6 (25)	24.1 ± 2.8 (25)	24.1 ± 3.8 (25)
45-46	24.9 ± 3.2 (35)	26.9 ± 2.8 (25)	24.7 ± 3.4 (25)	24.6 ± 4.2 (25)
50-51	25.3 ± 3.4 (35)	26.5 ± 2.9 (25)	24.8 ± 3.7 (25)	23.3 ± 6.7 (25)
53-54	25.0 ± 3.6 (35)	27.1 ± 2.6 * (25)	23.9 ± 3.1 (25)	21.1 ± 6.3 * (25)
57-58	24.7 ± 3.7 (35)	26.7 ± 3.1 (25)	24.0 ± 2.7 (25)	23.3 ± 5.7 (24)

a: vehicle control, corn oil (2 mL/kg)

*: Significant difference from control, p<0.05

** : Significant difference from control, p<0.01