

\* :p<0.05  
 \*\*:p<0.01

**Fig. 23 Sexual maturation of F1 animals**

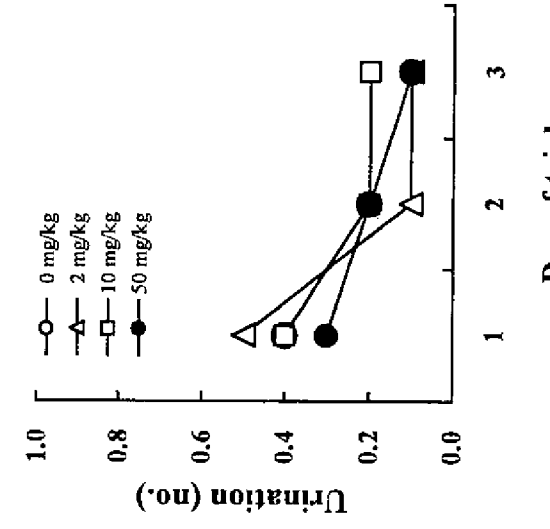
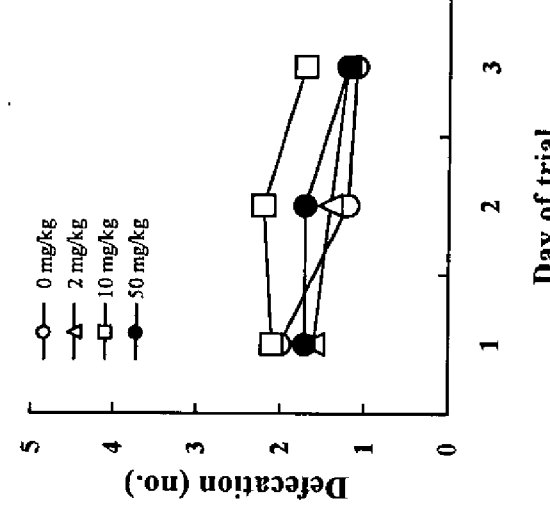
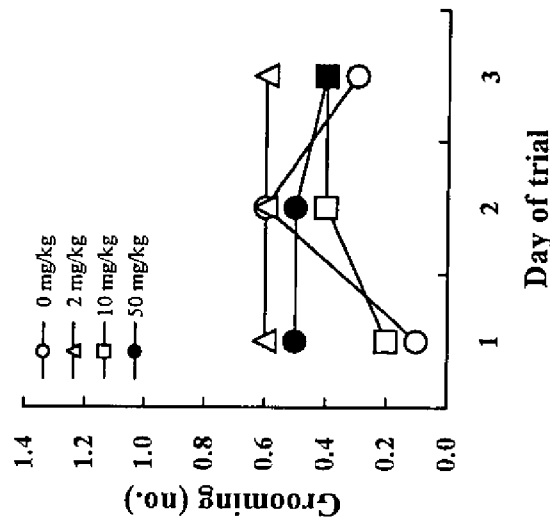
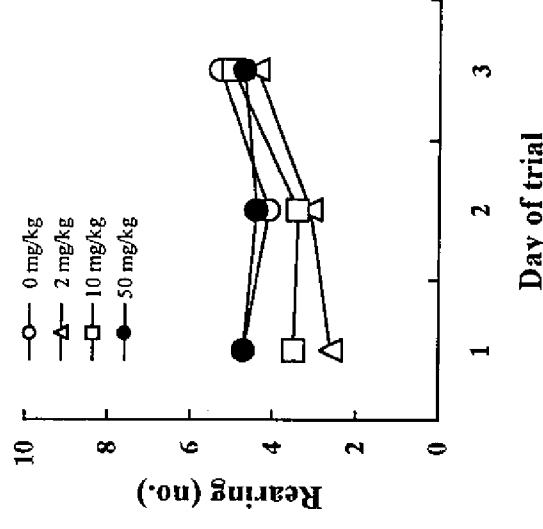
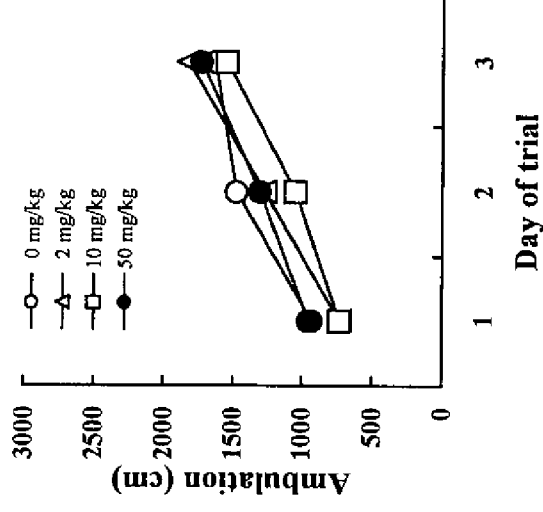
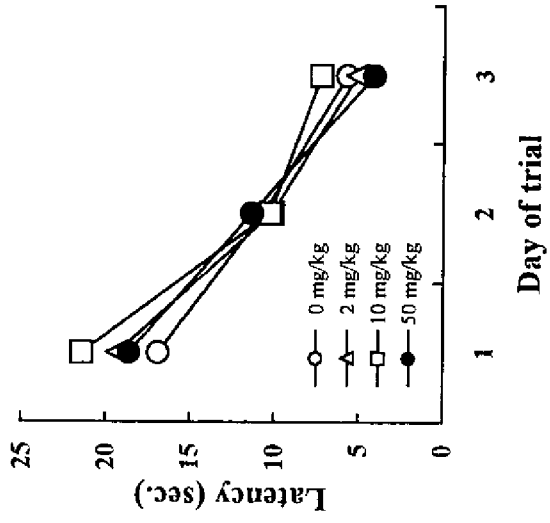


Fig. 24 Open field test in F<sub>1</sub> males

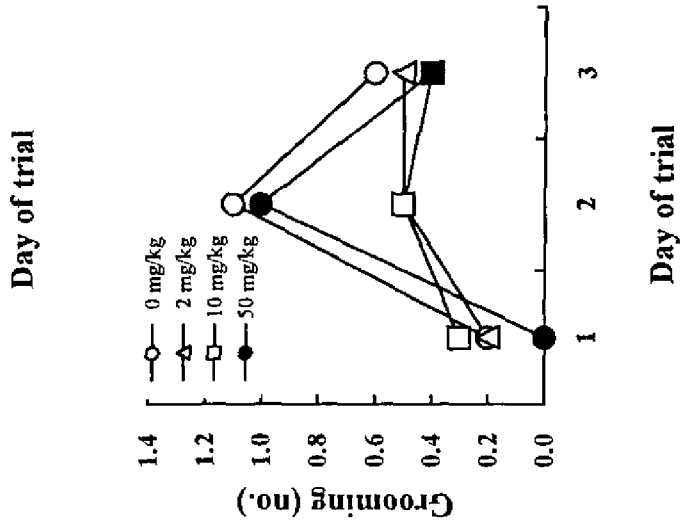
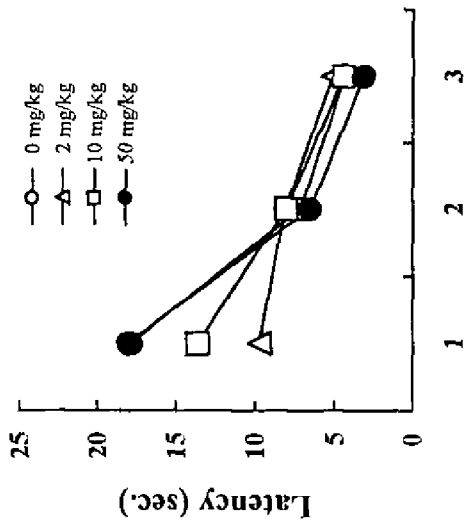
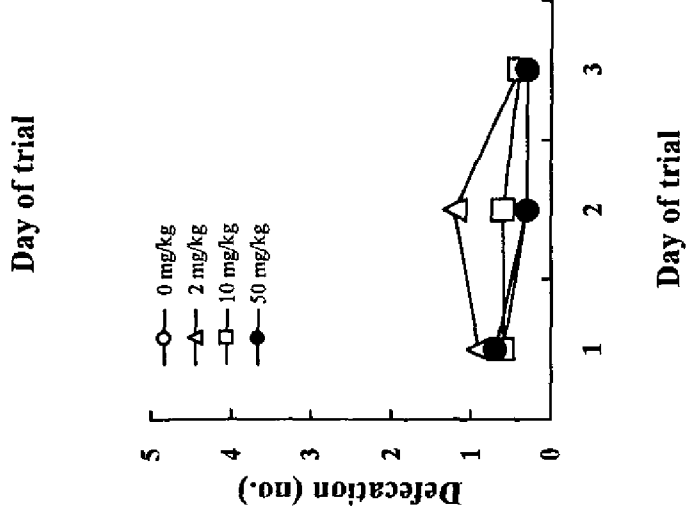
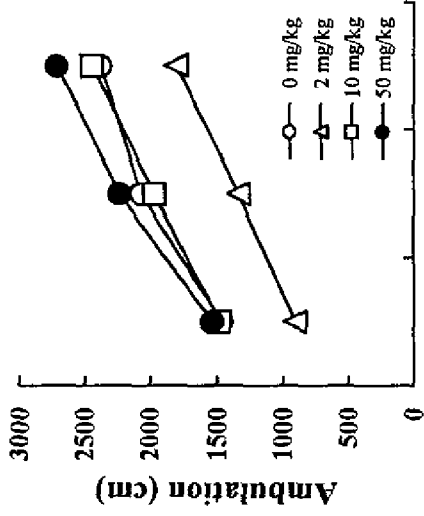
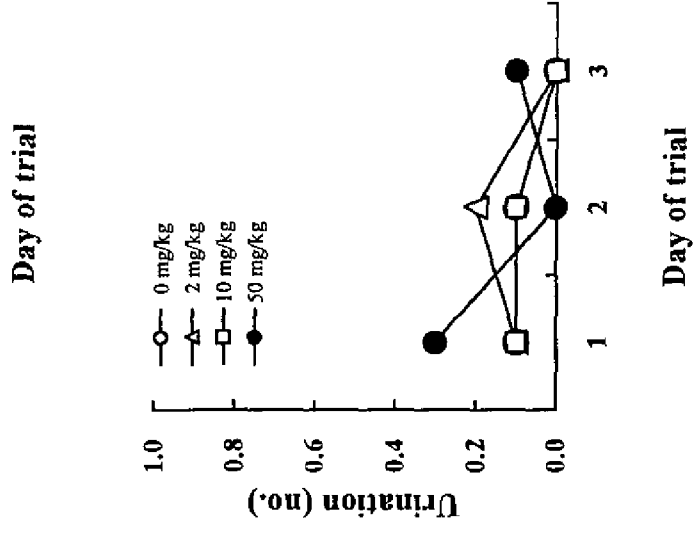
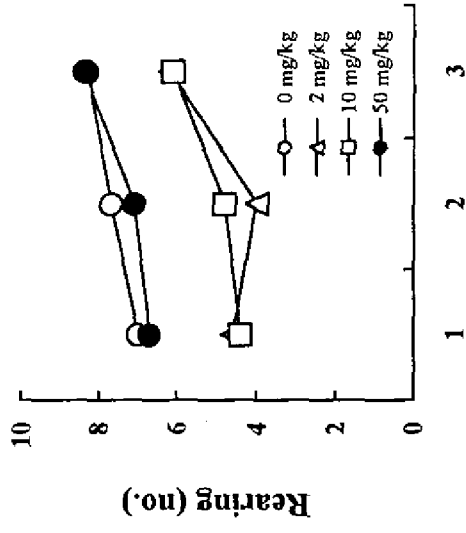


Fig. 25 Open field test in F1 females

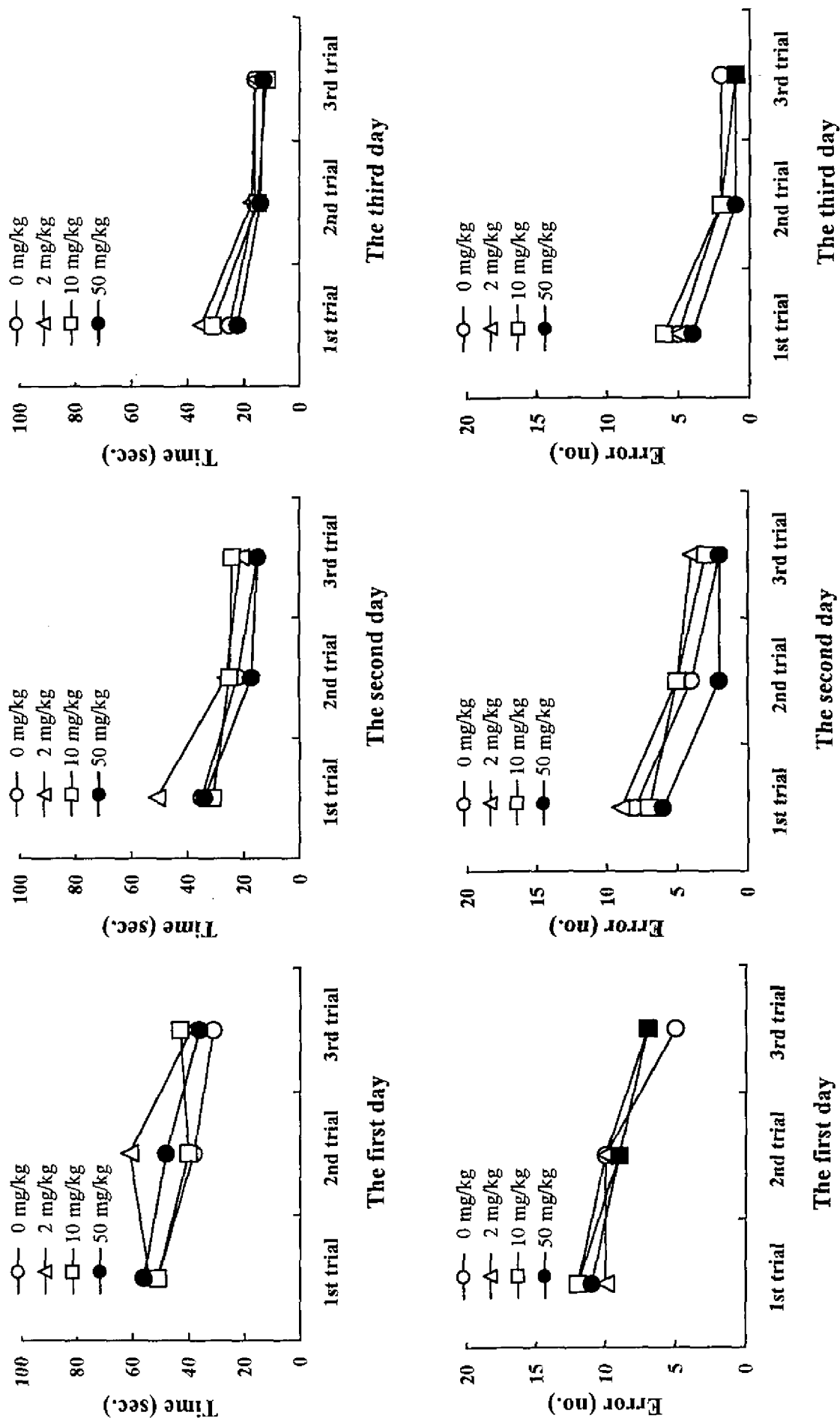
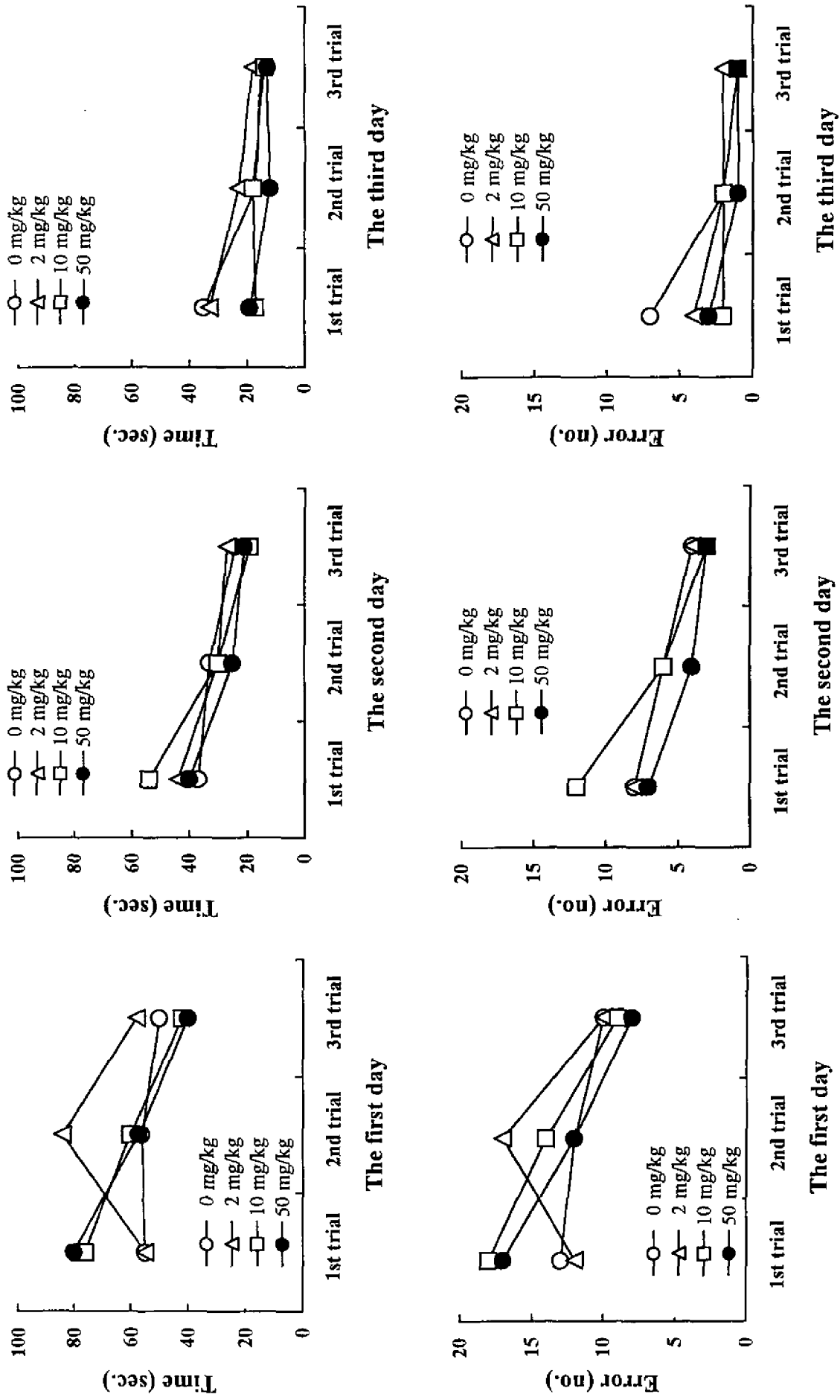
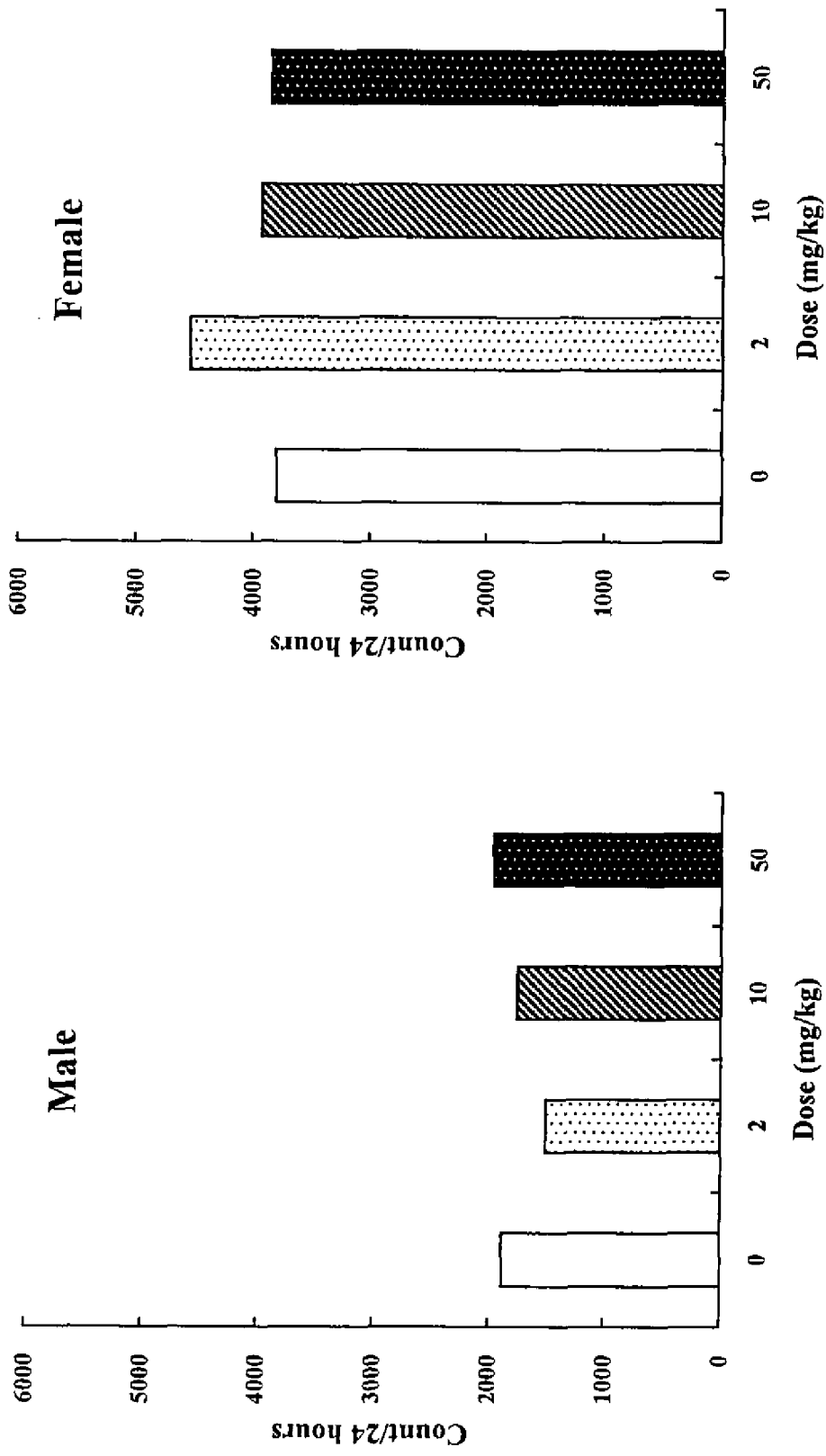


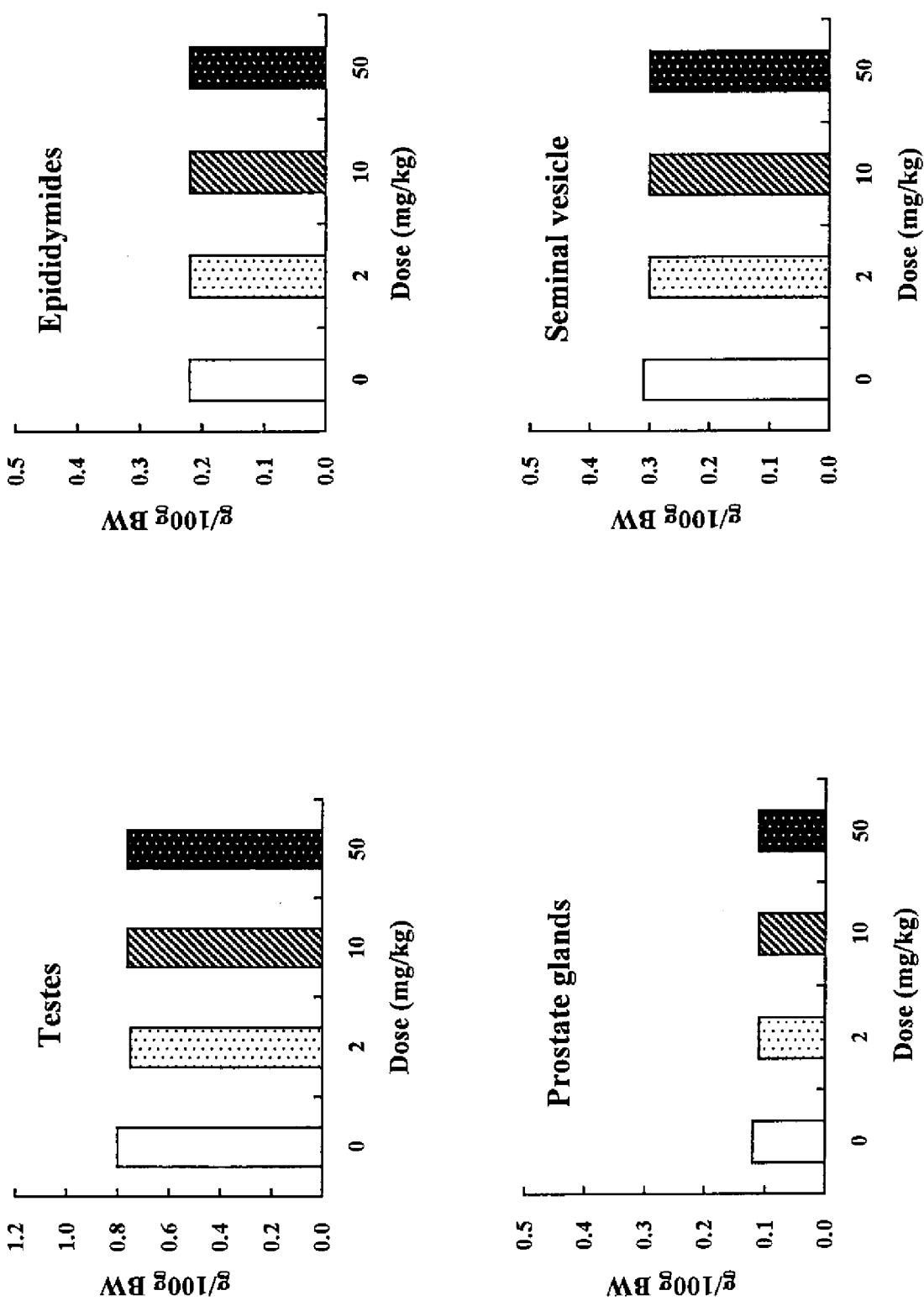
Fig. 26 Water multiple T-maze test in F1 males



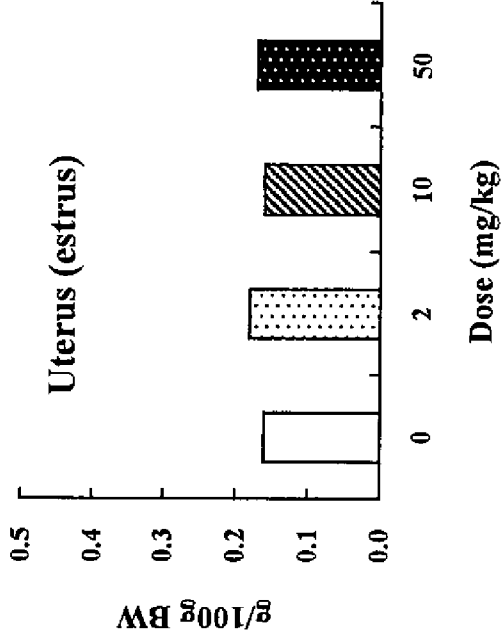
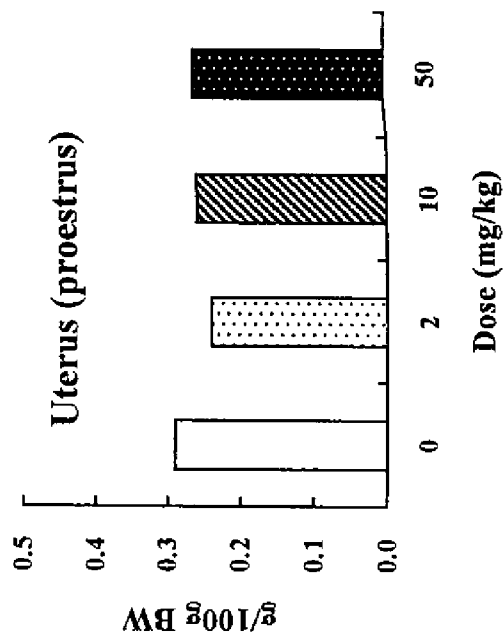
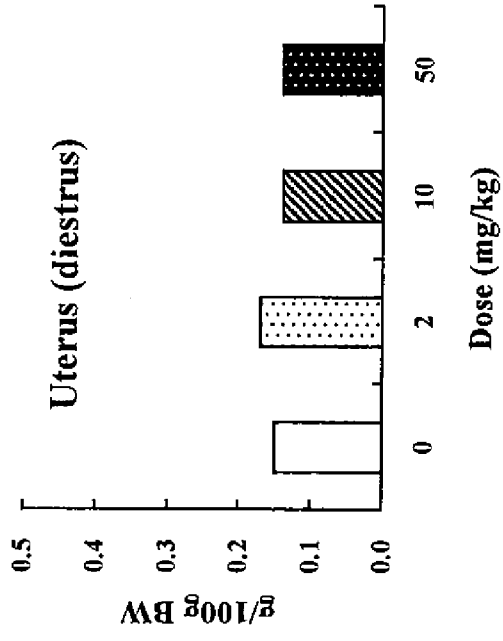
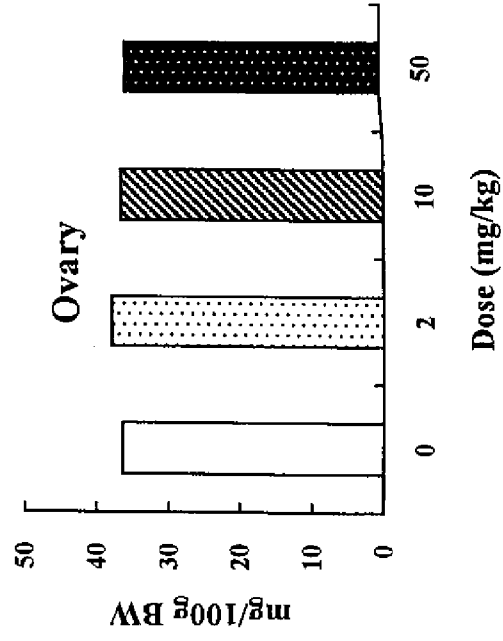
**Fig. 27 Water multiple T-maze test in F1 females**



**Fig. 28 Spontaneous motor activity test (wheel cage) of F1 animals**

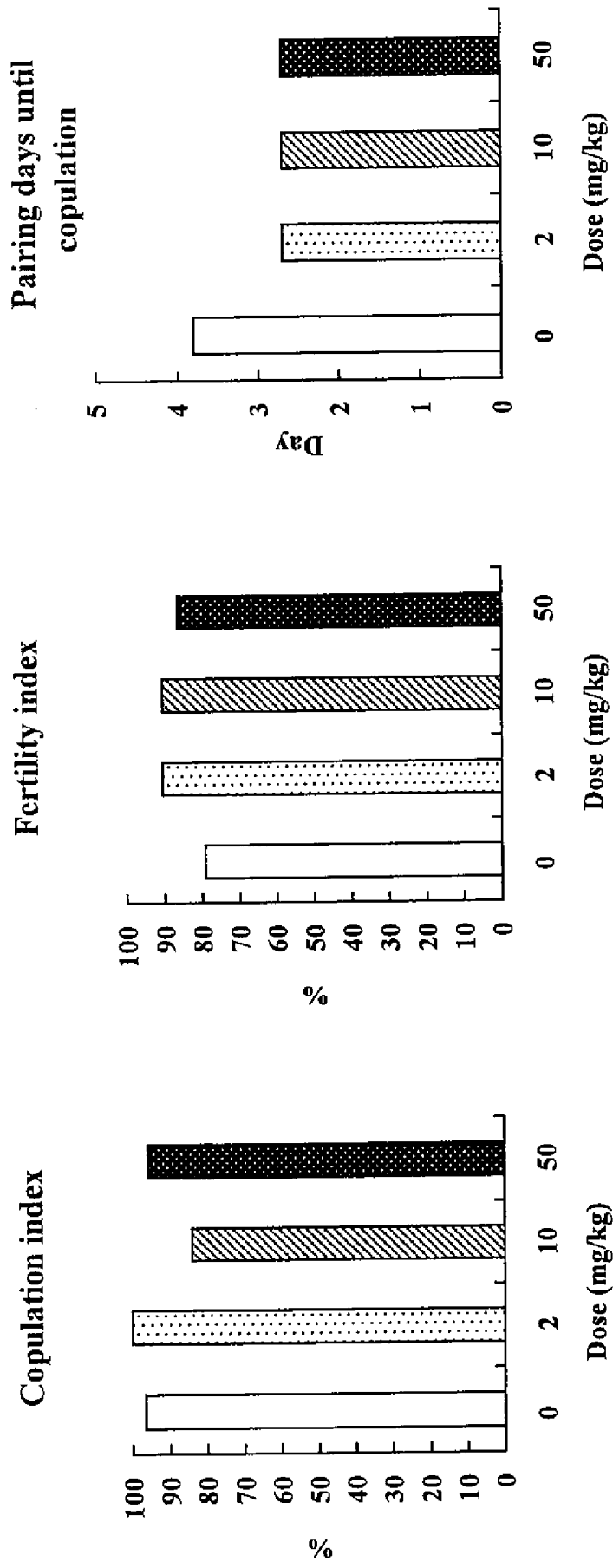


**Fig. 29 Organ weight of F1 males at 10 weeks of age**

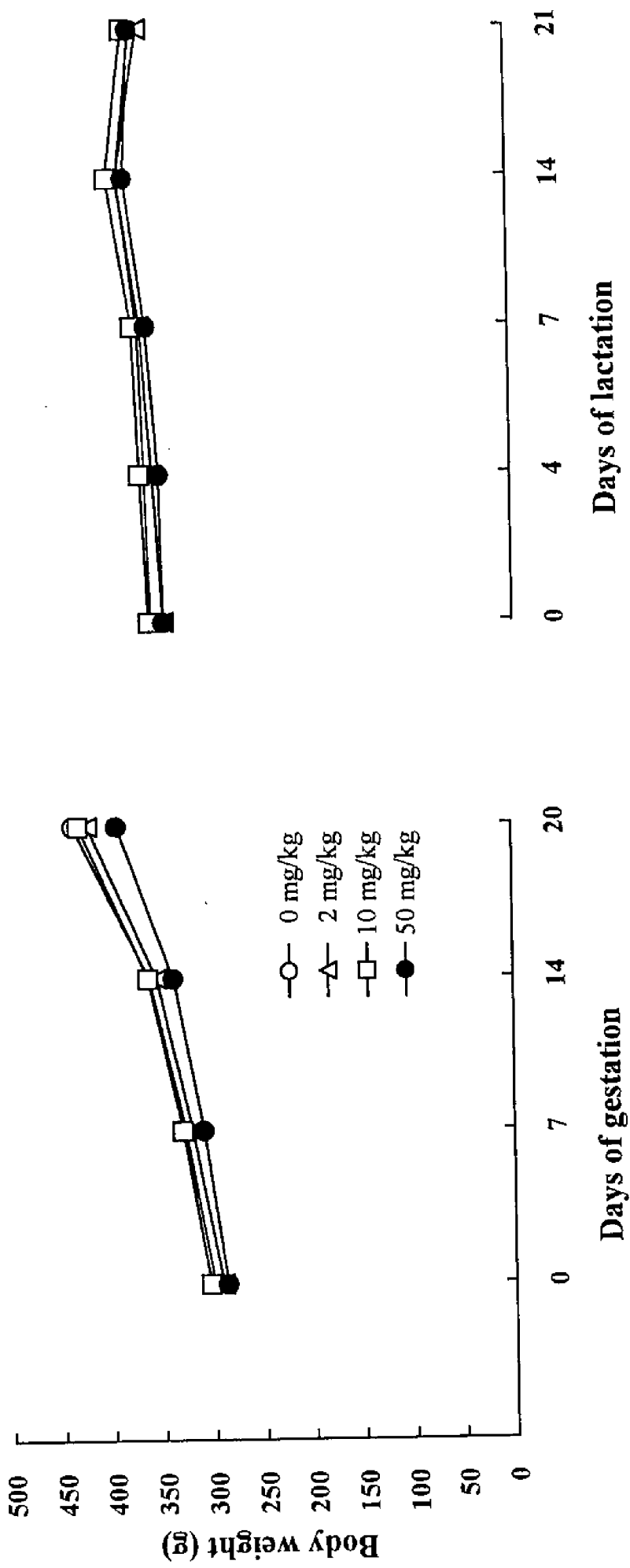


**Fig. 30 Organ weight of F1 females at 10 weeks of age**

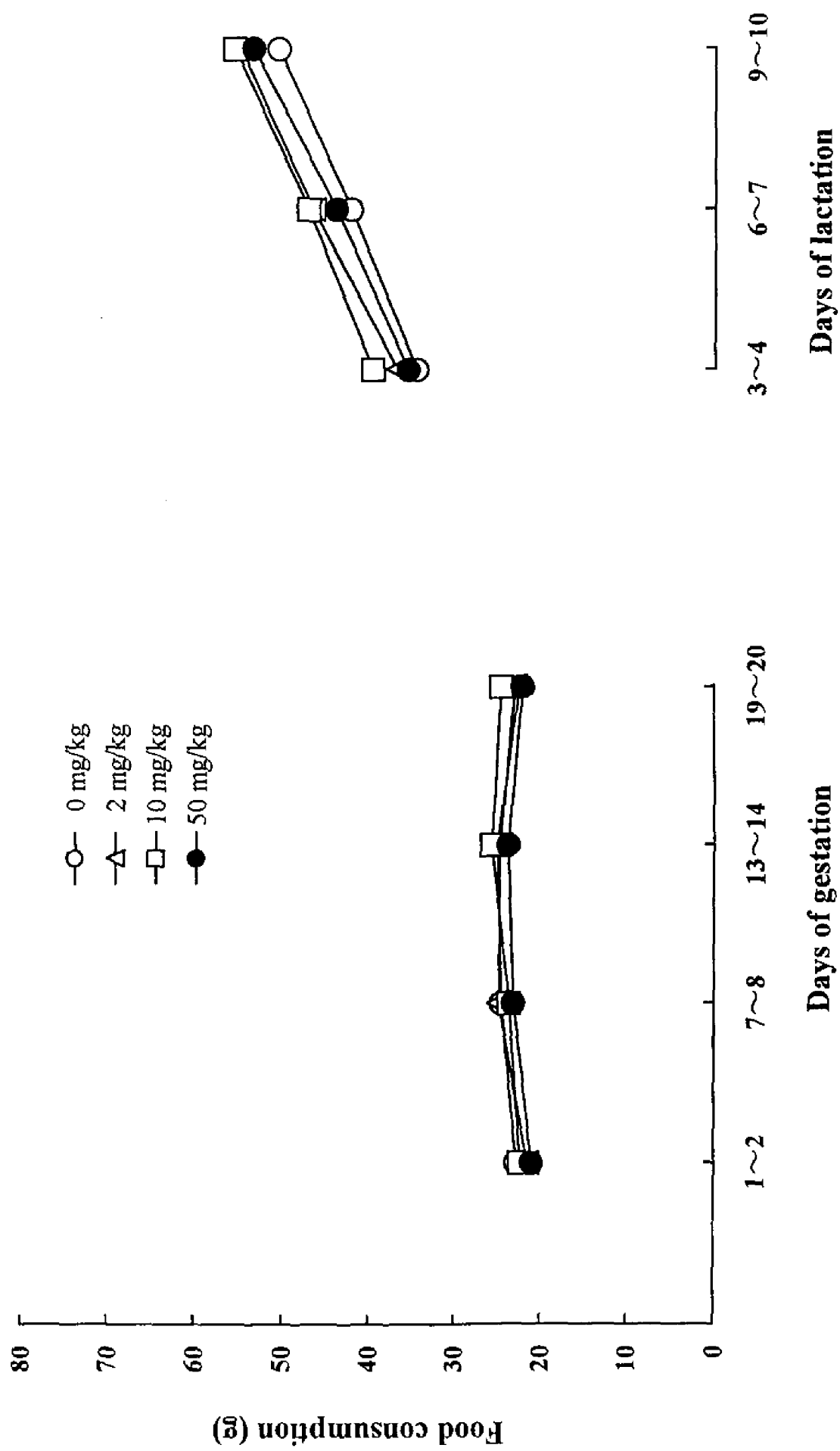




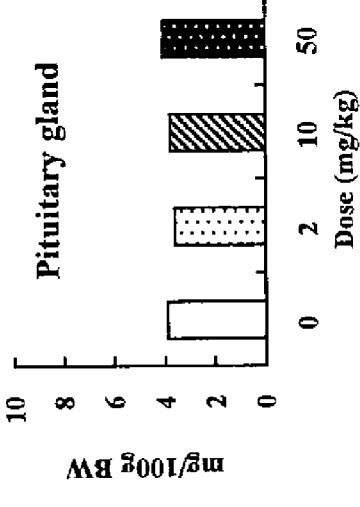
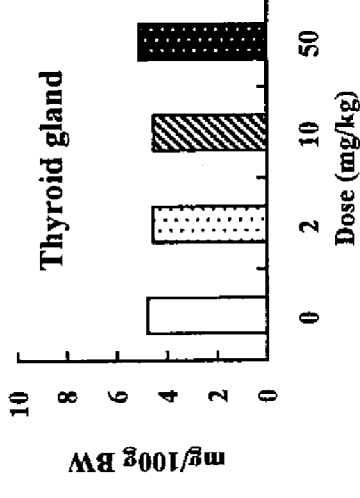
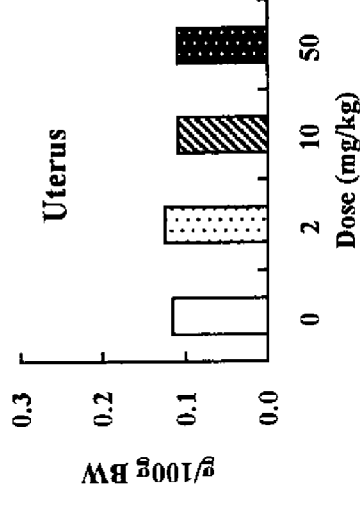
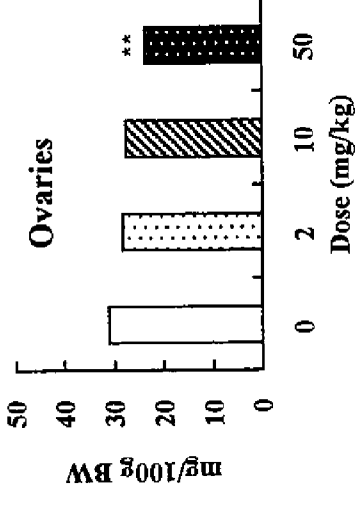
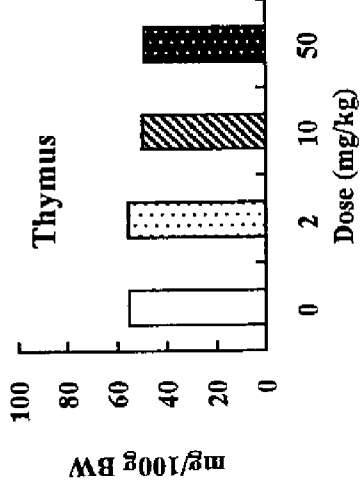
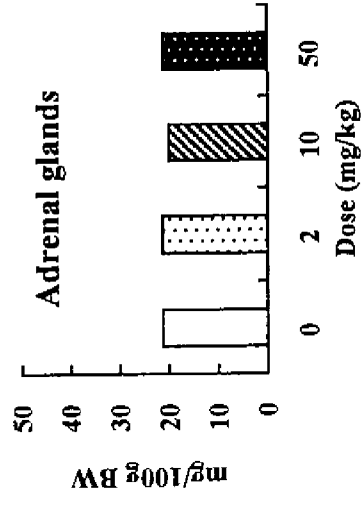
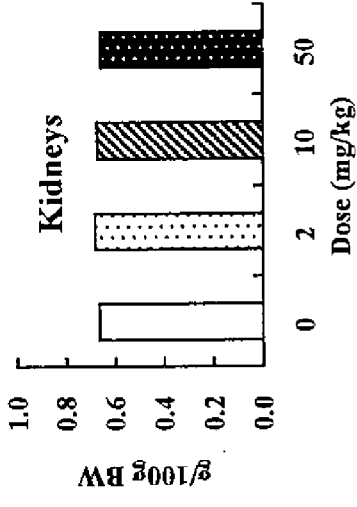
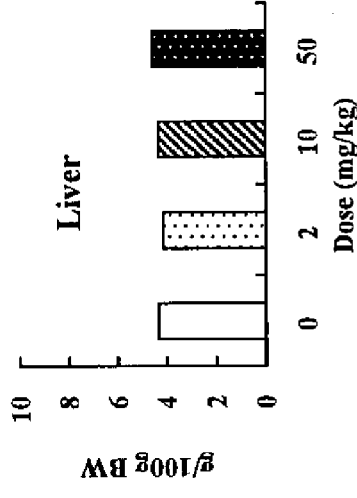
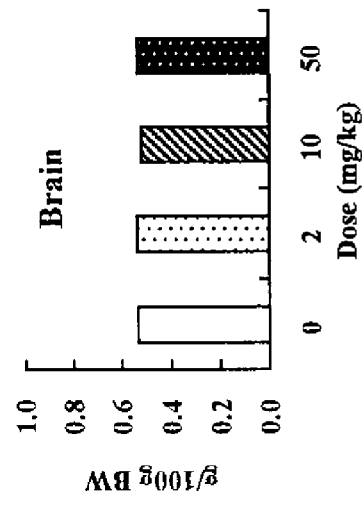
**Fig. 31 Reproductive performance of F1 animals**



**Fig. 32** Body weight of F1 dams during gestation and lactation period

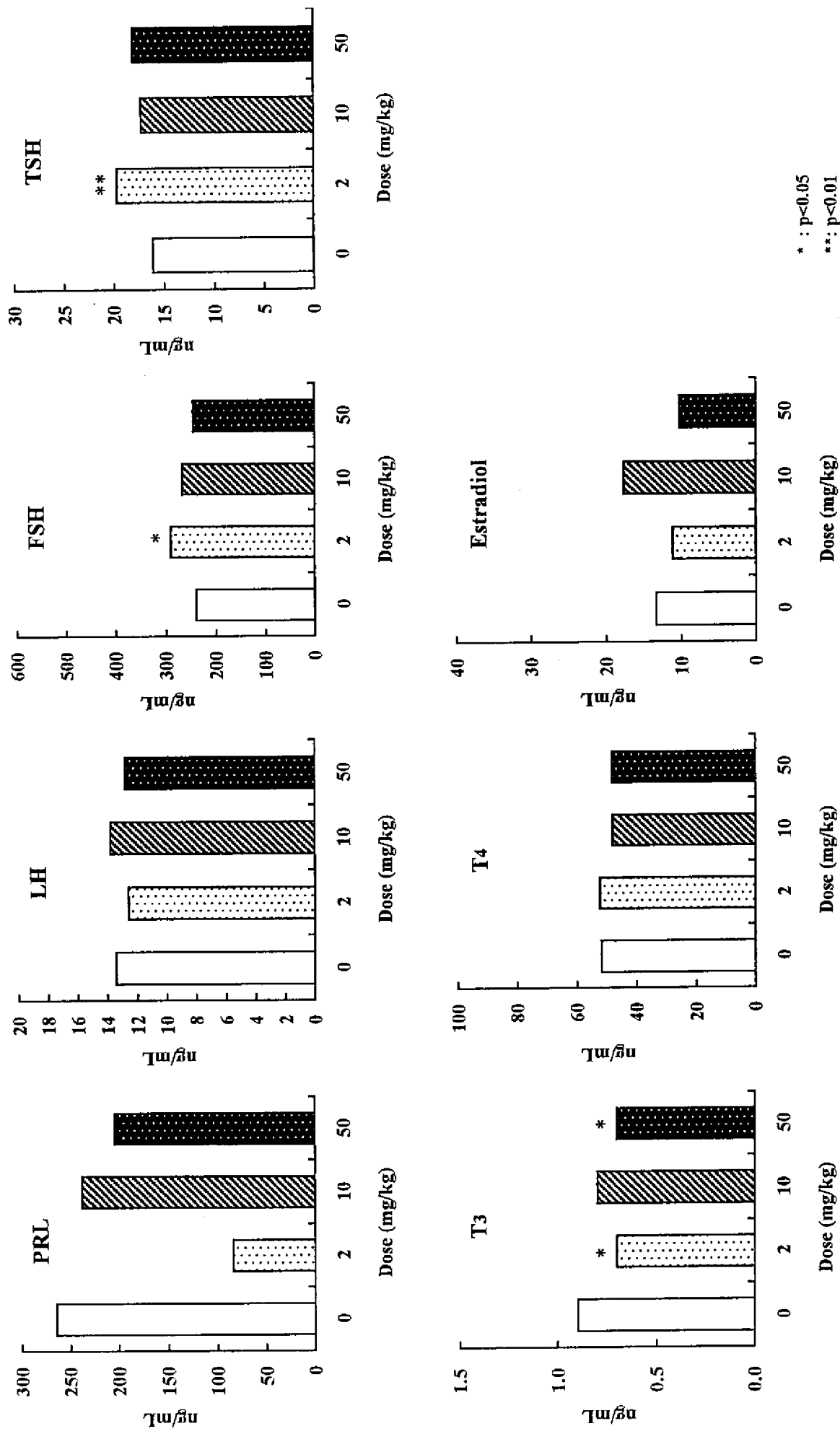


**Fig. 33 Food consumption of F1 dams during gestation and lactation period**

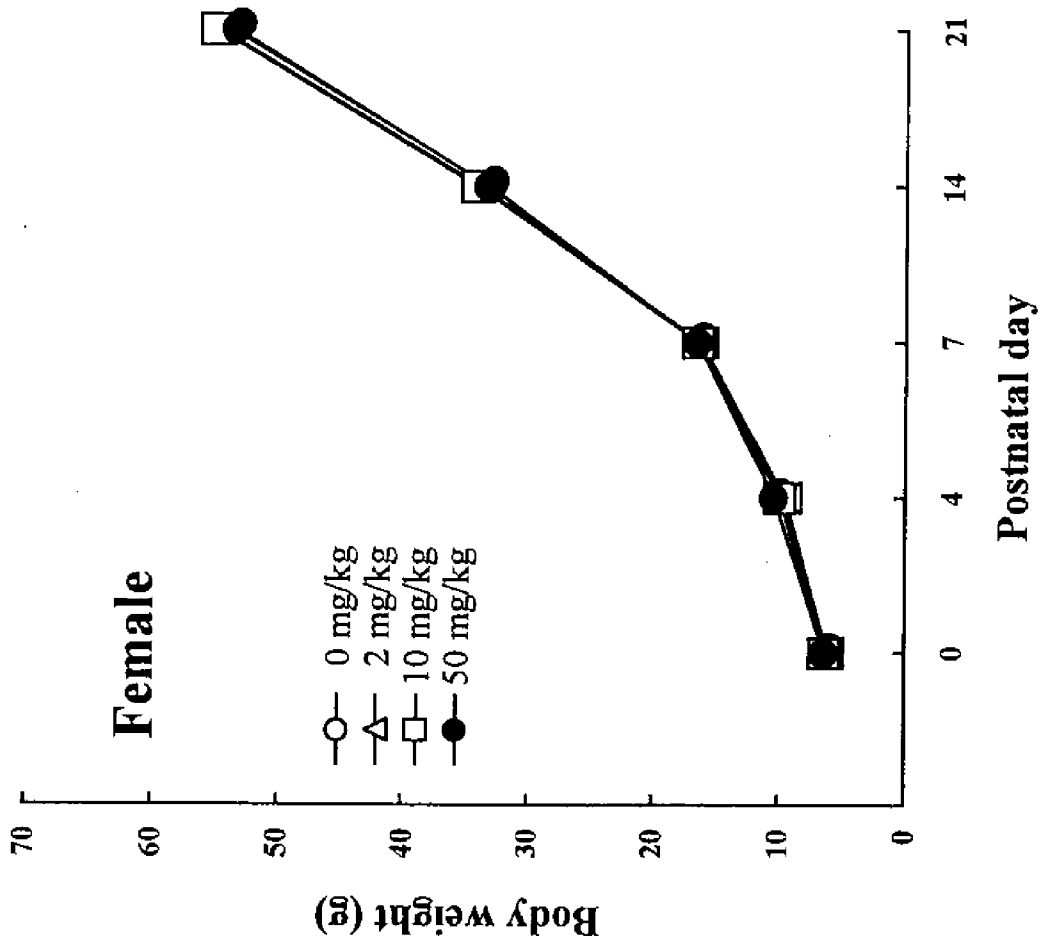
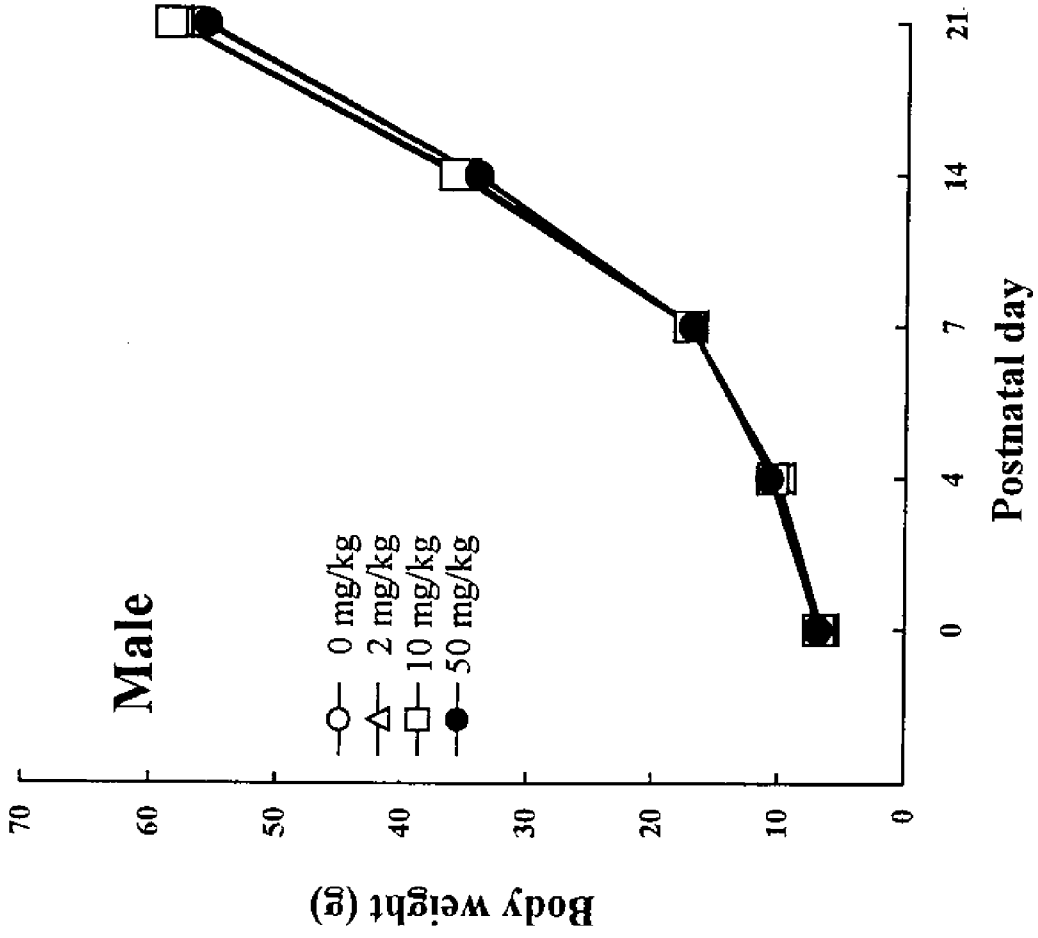


**Fig. 34 Relative organ weight of F1 dams**

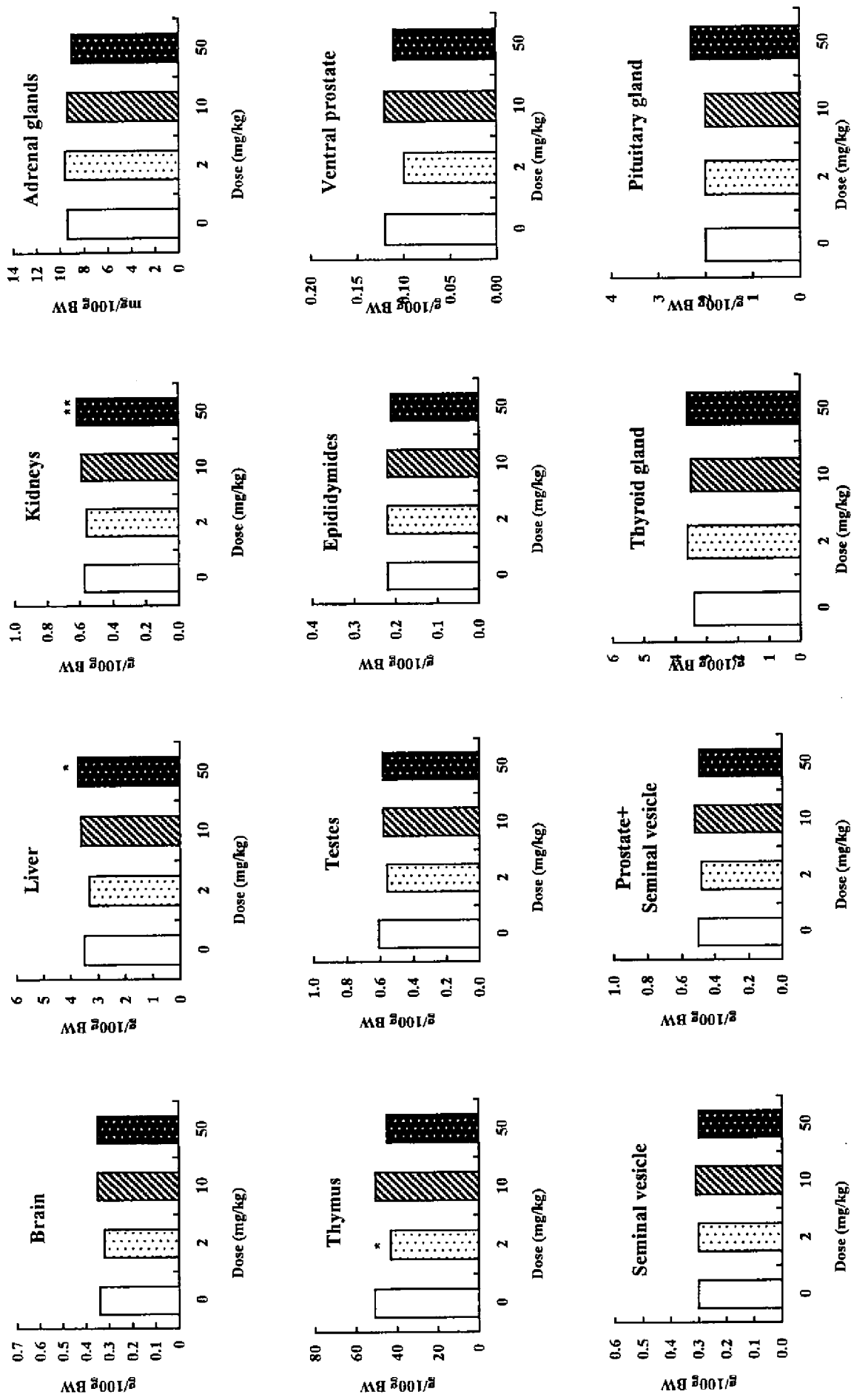
\*\*\*:  $p < 0.01$



**Fig. 35** Serum concentrations of prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), estradiol in F1 females

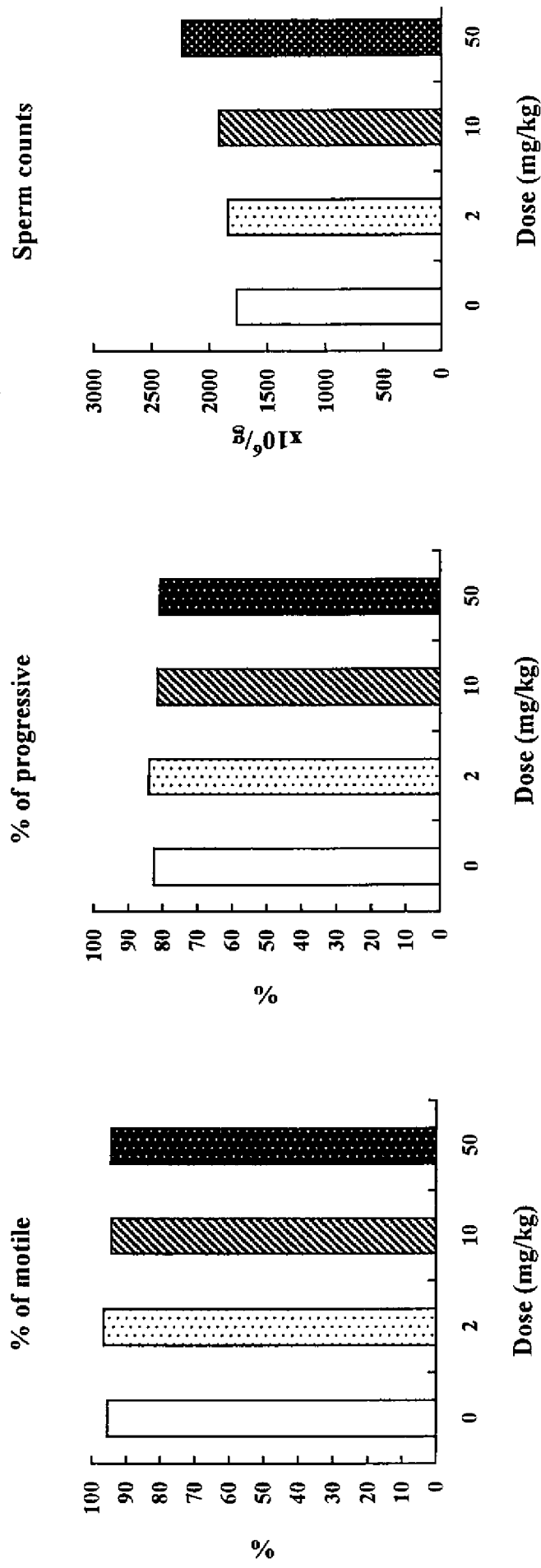


**Fig. 36** Body weight of F2 offspring up to weaning



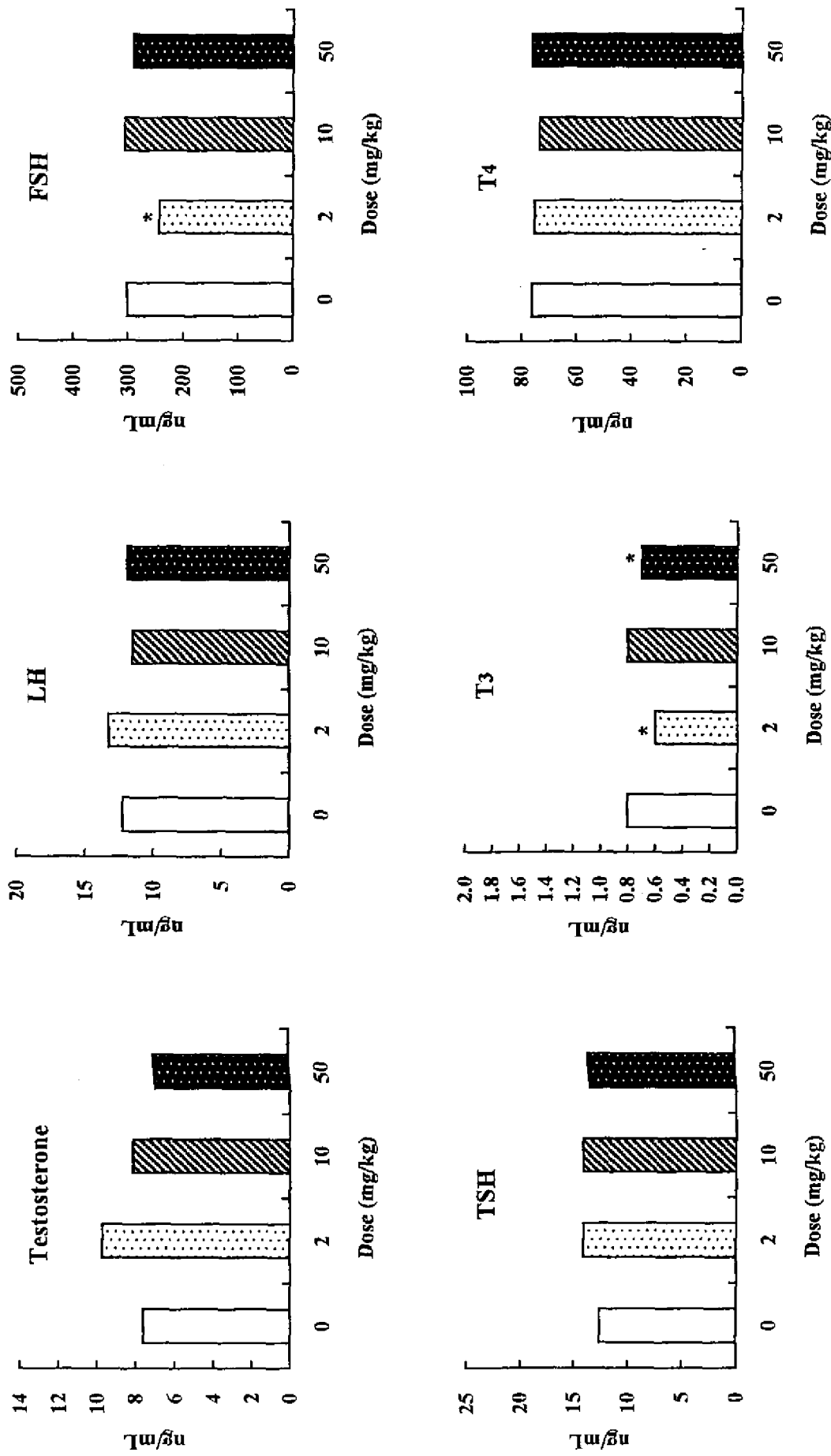
\* :  $p < 0.05$   
 \*\* :  $p < 0.01$

**Fig. 37 Relative organ weight of F1 males**



**Fig. 38 Epididymal sperm findings in F1 males**





\*:  $p < 0.05$   
 \*\*:  $p < 0.01$

**Fig. 39** Serum concentrations of testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) in F1 males

ノニルフェノールの2世代繁殖試験 - 1

被験物質投与期間	雄：交配前12週間、交配期間（最長2週間）および剖検前日まで 雌：交配前2週間、交配期間（最長2週間）および哺育21日まで F1：離乳日（生後22日）から剖検前日まで	
使用動物種・系統：ラット・Crj:CD(SD)IGS 投与経路：経口投与(強制) 投与液量：2 mL/kg	被験物質純度：99.0%以上 (三井化学、Lot No. : C1085)	動物数 0 mg/kg: 35匹 2~250 mg/kg: 25匹

世代	投与量 (mg/kg/day) 検査項目	0 (コ-ソ油)	2	10	50	250		
		♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀		
		↑: 傾向, Δ: 5%有意差, ▲: 1%有意差, -: 変化なし						
F0	一般状態							
	投与直後の流涎	0/0	0/0	0/0	25/23	25/25	250 mg/kg 投与群	
	軟便	0/0	0/0	0/0	0/0	20/11	♂: 12週間投与後	
	排便減少	0/0	0/0	0/0	0/0	5/10	♀: 1~2週間投与後	
	削瘦	0/0	0/0	0/0	0/0	6/10	全例剖検	
	活動性低下	0/0	0/0	0/0	0/0	4/12		
	立毛	0/0	0/0	0/0	0/0	2/0	50 mg/kg 投与群	
	体温低下	0/0	0/0	0/0	0/0	3/4	流涎	
	下痢	0/0	0/0	0/0	0/0	3/0		
	半眼	0/0	0/0	0/0	0/0	0/6		
	死亡	0/0	0/0	0/0	0/0	0/4		
	切迫屠殺	0/0	0/0	0/0	0/0	5/12		
	体重							
	交配前: 実測値	-----	▲/-	-/-	↓/-	▼/↓	50 mg/kg 以上の投与群 ♂: 体重低下	
	交配前: 増加量	-----	-/-	-/-	-/-	▼/▼		
妊娠中: 実測値	-----	*/-	*/-	*/-	NE			
妊娠中: 増加量	-----	*/-	*/-	*/-	NE			
哺育中: 実測値	-----	*/-	*/-	*/-	NE			
哺育中: 増加量	-----	*/-	*/▽	*/-	NE			
摂餌量								
交配前	-----	▲/-	-/-	-/-	▼/▼	250 mg/kg 投与群 ♂: 低下 ♀: 低下		
妊娠中	-----	-/-	-/-	-/-	NE			
哺育中	-----	-/-	-/-	-/-	NE			
性周期								
性周期の変化動物数	2	1	2	1	25	250 mg/kg 投与群 変化あり		
Regular→Irregular	0	0	0	0	23			
交配成績								
交尾率 (%)	100	100	100	100		影響なし		
受胎率 (%)	94.3	88.0	100	100	NE			
交尾までの日数	2.7	3.2	2.3	2.7				
生殖関連所見								
妊娠日数	22.1	22.0	21.8	22.0		影響なし		
着床数	15.3	14.2	14.7	14.3	NE			
出産率 (%)	100	100	100	100				

ノニルフェノールの2世代繁殖試験 - 2

世代	投与量 (mg/kg/day) 検査項目	0 (コ-ソ油)	2	10	50	250		
		♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀		
		↑: 傾向, Δ: 5%有意差, ▲: 1%有意差, -: 変化なし						
	器官重量 (実重量)							
	脳	-----	-/-	-/-	-/-			
	心臓	-----	Δ/-	-/-	-/-			
	肺	-----	-/-	-/-	-/-			
	肝臓	-----	-/-	-/-	-/-			
	脾臓	-----	-/-	-/-	-/-			
	腎臓	-----	-/-	-/-	▲/-		50 mg/kg 投与群 ♂ 腎臓重量増加 胸腺重量低下 ♀ 卵巢重量低下	
	副腎	-----	▲/-	-/-	-/-			
	甲状腺	-----	Δ/-	-/-	-/-			
	下垂体	-----	-/-	-/-	-/-			
	胸腺	-----	-/-	-/-	▼/-	NE		
	精巢	-----	-/*	-/*	-/*			
	精巢上体	-----	Δ/*	-/*	-/*			
	前立腺	-----	-/*	-/*	-/*			
	前立腺+精囊	-----	-/*	-/*	-/*			
	精囊腺	-----	-/*	-/*	-/*			
	卵巢	-----	*/-	*/-	*/▼			
	子宮	-----	*/Δ	*/-	*/-			
F <sub>0</sub>	器官重量 (相対重量)							
	脳	-----	▽/-	-/-	Δ/-			
	心臓	-----	-/-	-/-	-/-			
	肺	-----	-/-	-/-	Δ/-			
	肝臓	-----	-/-	-/-	▲/-		50 mg/kg 投与群 ♂ 肝臓高値 腎臓高値 精囊+前立腺高値 下垂体高値 胸腺低値 ♀ 卵巢低値	
	脾臓	-----	-/-	-/-	-/-			
	腎臓	-----	-/-	-/-	▲/-			
	副腎	-----	-/-	-/-	-/-			
	甲状腺	-----	-/-	-/-	Δ/-	NE		
	下垂体	-----	-/-	-/-	▲/-			
	胸腺	-----	-/-	-/-	▼/-			
	精巢	-----	-/*	-/*	-/*			
	精巢上体	-----	-/*	-/*	-/*			
	前立腺	-----	-/*	-/*	-/*			
	前立腺+精囊	-----	-/*	-/*	▲/*			
	精囊腺	-----	-/*	-/*	-/*			
	卵巢	-----	*/-	*/-	*/▼			
	子宮	-----	*/▲	*/-	*/-			

ノニルフェノールの2世代繁殖試験 - 3

世代	投与量 (mg/kg/day)	0 (ア-油)	2	10	50	250	
	検査項目	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	
		↑: 傾向, Δ: 5%有意差, ▲: 1%有意差, -: 変化なし					
F <sub>0</sub>	精子検査					(参考データ)	
	運動精子率 (%)	94	97	94	95	(91)	影響なし
	前進精子率 (%)	80	85	82	82	(74)	
	精子数 (x10 <sup>6</sup> /g)	2217	1958	2484	2416	(2802)	
	血清中ホルモン濃度					(参考データ)	
	テストステロン	-----	Δ/*	-/*	-/*	(↓/↑)	影響なし
	エストラジオール	-----	*/↓	*/↑	*/-	(*/↑)	
	PRL	-----	*/↑	*/-	*/-	(*/↑)	
	LH	-----	-/-	-/-	-/-	(↑/↑)	
	FSH	-----	-/▼	-/↑	-/↑	(↑/↑)	
	TSH	-----	-/▼	-/-	▲/-	(↑/↑)	
	T <sub>3</sub>	-----	▼/-	-/-	-/▼	(↑/↓)	
T <sub>4</sub>	-----	▽/↓	-/-	-/-	(-/↑)		
剖検所見							
腎臓	-/-	-/-	-/-	-/-	NE	影響なし	
肝臓	-/-	-/-	-/-	-/-			
脾臓	-/-	-/-	-/-	-/-			
胸腺	-/-	-/-	-/-	-/-			
副腎	-/-	-/-	-/-	-/-			
精巣	-/*	-/*	-/*	-/*			
精巣上体	-/*	-/*	-/*	-/*			
前立腺	-/*	-/*	-/*	-/*			
精囊	-/*	-/*	-/*	-/*			
凝固腺	-/*	-/*	-/*	-/*			
卵巣	*/-	*/-	*/-	*/-			
子宮	*/-	*/-	*/-	*/-			
組織所見							
腎臓	-----	-/-	-/-	▽/-	NE	50 mg/kg 投与群 ♂ 小葉中心性の肝細胞肥大 の程度、頻度増加 ♀ 小葉中心性の肝細胞肥大 の頻度増加傾向 ♂ 腎臓のEosinophilic body の程度減少	
肝臓	-----	-/-	-/-	▲/↑			
脾臓	-----	-/-	-/-	-/-			
胸腺	-----	-/-	-/-	-/-			
副腎	-----	-/-	-/-	-/-			
精巣	-----	-/*	-/*	-/*			
精巣上体	-----	-/*	-/*	-/*			
前立腺	-----	-/*	-/*	-/*			
精囊	-----	-/*	-/*	-/*			
凝固腺	-----	-/*	-/*	-/*			
卵巣	-----	*/-	*/-	*/-			
子宮	-----	*/-	*/-	*/-			

ノニルフェノールの2世代繁殖試験 - 4

世代	投与量 (mg/kg/day) 検査項目	0 (コノ油)	2	10	50	250		
		♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀		
		↑: 傾向, Δ: 5%有意差, ▲: 1%有意差, -: 変化なし						
F1	<b>F1出生児所見</b>							
	産児数	13.9	13.3	14.0	12.8			
	分娩率 (%)	90.9	93.2	95.2	89.9			
	生後0日生児数	13.7	13.1	13.7	12.3			
	出生率 (%)	89.7	92.4	93.6	86.3	NE	影響なし	
	生後0日生存率 (%)	98.8	99.1	98.3	96.1			
	生後4日生児数	13.5	13.0	13.4	11.2			
	生後4日生存率 (%)	98.7	99.3	98.1	91.0			
	離乳率 (%)	100	100	100	100			
	<b>F1出生児体重 (g)</b>							
	哺育0日	6.6/6.3	6.5/6.2	6.6/6.2	6.5/6.2			
	7日	16.9/16.3	16.8/16.0	17.0/16.2	17.0/16.4	NE	影響なし	
	14日	34.1/33.2	33.6/32.4	34.4/33.1	33.3/32.5			
	21日	56.0/53.9	55.2/53.2	55.3/53.4	54.7/52.7			
	<b>AGD (生後0日)</b>	-----	-/-	-/-	-/-	NE	影響なし	
	<b>行動発達</b>							
	正向反射	-----	-/-	-/-	-/-			
	断崖落下回避	-----	-/-	-/Δ	-/-	NE	影響なし	
背地走性	-----	▼/▼	-/-	-/Δ				
<b>身体分化</b>								
切歯萌出	-----	Δ/Δ	Δ/-	-/-				
外耳道開通	-----	-/-	-/Δ	-/-	NE	影響なし		
眼瞼開裂	-----	-/-	-/-	-/-				
<b>離乳児器官重量 (実重量)</b>								
精巣	-----	-/*	-/*	-/*				
精巣上体	-----	-/*	-/*	-/*				
前立腺+精囊	-----	Δ/*	-/*	-/*	NE	影響なし		
卵巣	-----	*/-	*/-	*/-				
子宮	-----	*/-	*/-	*/-				
<b>離乳児器官重量 (相対重量)</b>								
精巣	-----	-/*	-/*	-/*				
精巣上体	-----	-/*	-/*	-/*				
前立腺+精囊	-----	Δ/*	-/*	-/*	NE	影響なし		
卵巣	-----	*/-	*/-	*/-				
子宮	-----	*/-	*/-	*/-				
<b>離乳児血清中ホルモン濃度</b>								
テストステロン	-----	-/*	-/*	-/*				
エストラジオール	-----	*/-	*/-	*/-	NE	影響なし		
PRL	-----	*/-	*/-	*/-				
LH	-----	-/-	-/-	-/▽				
FSH	-----	↓/-	↑/-	Δ/-				
TSH	-----	▽/▼	-/-	-/▽				
T3	-----	-/▽	-/-	▼/▲				
T4	-----	▽/▼	-/-	-/-				

ノニルフェノールの2世代繁殖試験 - 5

世代	投与量 (mg/kg/day)	0 (1-ソ油)	2	10	50	250		
	検査項目	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀		
		↑: 傾向, Δ: 5%有意差, ▲: 1%有意差, -: 変化なし						
F1	離乳児剖検所見							
	異常	-----	-/-	-/-	-/-	NE	影響なし	
	離乳児組織所見							
	精巣	-----	-/-	-/-	-/-	NE	影響なし	
	精巣上体	-----	-/-	-/-	-/-			
	前立腺	-----	-/-	-/-	-/-			
	精嚢	-----	-/-	-/-	-/-			
	凝固腺	-----	-/-	-/-	-/-			
	卵巣 子宮	-----	-/-	-/-	-/-			
	育成期一般状態							
	死亡/切迫屠殺	0/0	0/0	0/0	0/1	NE	50 mg/kg 投与群 ♂・♀: 流産	
	投与直後の流産	0/0	0/0	0/0	48/48	NE		
	育成期体重							
	実測値	-----	-/-	-/-	-/-	NE	50 mg/kg 投与群 ♀: 増加抑制	
	増加量	-----	-/-	-/-	-/▽			
	育成期摂餌量	-----	Δ/Δ	-/-	-/Δ	NE	影響なし	
	オープン・フィールド*							
	潜時	-----	-/-	-/-	-/-	NE	影響なし	
移動距離	-----	-/▼	-/-	-/-				
立ち上がり	-----	-/▽	-/-	-/-				
グルーミング	-----	Δ/-	-/-	-/-				
排糞	-----	-/-	-/-	-/-				
水迷路								
エラー数	-----	-/-	-/-	-/-	NE	影響なし		
所要時間	-----	Δ/-	-/▽	-/-				
回転ケージ	-----	-/-	-/-	-/-	NE	影響なし		
性成熟観察								
腔開口	-----	*/-	*/-	*/▼	NE	50 mg/kg 投与群 腔開口早期化		
包皮分離	-----	-/*	-/*	-/*				
10週齢時器官重量								
精巣	-----	-/*	-/*	-/*	NE	影響なし		
精巣上体	-----	-/*	-/*	-/*				
前立腺	-----	-/*	-/*	-/*				
精嚢	-----	-/*	-/*	-/*				
卵巣	-----	*/-	*/-	*/-				
子宮	-----	*/-	*/-	*/-				
10週齢時剖検所見	-/-	-/-	-/-	-/-	NE	影響なし		
性周期								
平均周期	4.3	4.1	4.1	4.3	NE	影響なし		
Regular	25	19	22	19				
Irregular	5	2	3	4				
交配成績								
交尾率 (%)	96.7	100	84.0	95.7	NE	影響なし		
受胎率 (%)	79.3	90.5	90.5	86.4				
交尾までの日数	3.8	2.7	2.7	2.7				



ノニルフェノールの2世代繁殖試験 - 7

世代	投与量 (mg/kg/day)	0 (コ-ソ油)	2	10	50	250		
	検査項目	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀		
		↑: 傾向, Δ: 5%有意差, ▲: 1%有意差, -: 変化なし						
F1	精子検査							
	運動精子率 (%)	96	97	95	95		影響なし	
	前進精子率 (%)	83	84	82	81	NE		
	精子数 (x10 <sup>6</sup> /g)	1767	1848	1919	2242Δ			
	血清中ホルモン濃度							
	テストステロン	-----	-/*	-/*	-/*		影響なし	
	エストラジオール	-----	*/-	*/-	*/-			
	PRL	-----	*/↓	*/-	*/-	NE		
	LH	-----	-/-	-/-	-/-			
	FSH	-----	▽/△	-/-	-/-			
	TSH	-----	-/▲	-/-	-/-			
	T3	-----	▼/▽	-/-	▼/▼			
T4	-----	-/-	-/-	-/-				
剖検所見								
腎臓	-/-	-/-	-/-	-/-		影響なし		
肝臓	-/-	-/-	-/-	-/-				
脾臓	-/-	-/-	-/-	-/-				
胸腺	-/-	-/-	-/-	-/-				
副腎	-/-	-/-	-/-	-/-				
精巣	-/*	-/*	-/*	-/*	NE			
精巣上体	-/*	-/*	-/*	-/*				
前立腺	-/*	-/*	-/*	-/*				
精嚢	-/*	-/*	-/*	-/*				
凝固腺	-/*	-/*	-/*	-/*				
卵巣	*/-	*/-	*/-	*/-				
子宮	*/-	*/-	*/-	*/-				
組織所見								
腎臓	-----	-/-	-/-	↑/-		NE		
肝臓	-----	-/-	-/-	Δ/↑				
脾臓	-----	-/-	-/-	-/-				
胸腺	-----	-/-	-/-	-/-				
副腎	-----	-/-	-/-	-/-				
精巣	-----	-/*	-/*	-/*				
精巣上体	-----	-/*	-/*	-/*				
前立腺	-----	-/*	-/*	-/*				
精嚢	-----	-/*	-/*	-/*				
凝固腺	-----	-/*	-/*	-/*				
卵巣	-----	*/-	*/-	*/-				
子宮	-----	*/-	*/-	*/-				

50 mg/kg 投与群  
♂: 腎臓皮質に塩基性尿  
細管頻度増加

50 mg/kg 投与群  
♂・♀: 小葉中心性の肝  
細胞肥大頻度増加



ノニルフェノールの2世代繁殖試験 - 8

世代	投与量 (mg/kg/day)	0 (ジョウ油)	2	10	50	250		
	検査項目	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀		
		↑: 傾向, Δ: 5%有意差, ▲: 1%有意差, -: 変化なし						
F2	<b>F2出生児所見</b>							
	産児数	13.5	14.3	13.3	11.5 ▽		50 mg/kg 投与群 産児数減少	
	分娩率 (%)	91.9	94.3	91.1	92.6			
	哺育0日生児数	13.3	14.2	13.2	11.3 ▽			
	出生率 (%)	90.1	93.2	90.4	91.0	NE		
	哺育0日生存率 (%)	98.0	98.8	99.3	98.3			
	哺育4日生児数	13.0	13.8	12.7	11.3 ▽			
	哺育4日生存率 (%)	97.7	98.0	96.5	99.6			
	離乳率 (%)	98.4	94.4	98.7	100			
	<b>体重 (g)</b>							
	哺育0日	6.6/6.3	6.5/6.1	6.7/6.3	6.8/6.4		影響なし	
	7日	17.1/16.4	17.0/16.2	17.2/16.4	16.9/16.5	NE		
	14日	34.4/33.2	35.2/34.0	35.9/34.2	34.0/33.3			
	21日	56.3/53.9	58.2/54.9	58.6/55.1	55.7/53.5			
分娩率 = (総産児数 / 着床数) × 100 出生率 = (生後0日生児数 / 着床数) × 100 哺育4日生存率 = (生後4日生児数 / 生後0日生児) × 100 離乳率 = (生後21日生児数 / 淘汰後の生後4日生児数) × 100								