

(膀胱)

観察を行った動物の多くに移行上皮の彌漫性の過形成が観察された。

(脾臓、心臓、肺、下垂体)

異常は観察されなかった。

(胃)

2匹の前胃粘膜に扁平上皮の過形成が観察されたほか、このうち1匹の腺胃粘膜に糜爛および限局性の扁平上皮化生が認められた。

10) 血清中ホルモン濃度測定 (Table 25; Fig. 10)

2 mg/kg 投与群では、FSH、TSHおよびT₄が対照群と比較して有意 (p<0.01) な低値を示したが、用量に依存した変化ではなかった。50 mg/kg 投与群では、T₃が対照群と比較して有意 (p<0.01) な低値を示した。10 mg/kg 投与群にはいずれの項目にも有意差は認められなかった。

2. F₁ 出生児

2-1. 哺育期所見

1) 生存性 (Table 26)

いずれの投与群においても、産児数、分娩率、生後0日の生児数、出生率、生後0および4日の生存率および離乳率には、NP投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

2) 哺育児体重 (Table 27; Fig. 11)

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。

3) 肛門生殖突起間距離 (Table 28; Fig.12)

生後0日に計測した肛門生殖突起間距離は、雌雄ともに対照群とNP各投与群との間に有意差は認められなかった。

4) 行動発達および身体的分化 (Tables 29, 30; Fig.13)

雄では、2 mg/kg 投与群において背地走性の完成時期に有意 (p<0.01) な早期化が認められ、2および10 mg/kg 投与群において、上切歯萌出の時期が有意 (p<0.05) に遅延した。しかし、いずれもNPの用量に依存した変化ではなかった。その他の指標に対照群との間に有意差は認められな

かった。

雌では、2 mg/kg 投与群において背地走性の完成時期に有意 ($p < 0.01$) な早期化が認められ、上切歯萌出の時期が有意 ($p < 0.05$) に遅延した。10 mg/kg 投与群では、断崖落下回避反応の完成時期および外耳道開通の時期がそれぞれ有意 ($p < 0.05$) に遅延した。50 mg/kg 投与群では、背地走性の完成時期が有意 ($p < 0.05$) に遅延した。これらは、いずれも用量に依存した変化ではなかった。その他の指標に対照群との間に有意差は認められなかった。

5) 形態 (Tables 31~34)

生後0日における生存児の外表観察では、いずれの投与群にも外表奇形は観察されなかった。

哺育期間中の死亡児の剖検では、外表の異常として50 mg/kg 投与群の1匹の死亡児に頭部皮下出血が認められたが、内臓には異常は観察されなかった。10 mg/kg 以下の投与群には、外表および内臓の異常は観察されなかった。

生後4日の余剰児の剖検では、いずれの投与群にも外表および内臓に異常は観察されなかった。また、いずれの投与群の離乳児にも外表異常は観察されなかった。

6) 離乳児の器官重量 (Tables 35, 36; Figs. 15, 16)

雄では、2 mg/kg 投与群において、前立腺+精囊の絶対重量および相対重量が対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) 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。

雌では、卵巣および子宮重量のいずれにも対照群との間に有意差は認められなかった。

7) 離乳児の剖検所見 (Tables 37, 38)

雄では、10 mg/kg 投与群において3匹(3腹)に腎盂拡張が、1匹に精巣上体頭部の赤色化が観察された。対照群、2および50 mg/kg 投与群の離乳児には異常は観察されなかった。

雌では、いずれの投与群にも異常は観察されなかった。

8) 離乳児の病理組織所見 (Tables 39, 40)

雄の精巣、精巣上体、前立腺、精囊および凝固腺ならびに雌の卵巣および子宮のいずれにも異常は観察されなかった。

9) 離乳児の血清中ホルモン濃度測定 (Tables 41, 42; Figs. 17, 18)

(1) 雄

50 mg/kg 投与群において、FSH が有意 ($p < 0.05$) な高値を示し、 T_3 が有意 ($p < 0.01$) な低値を示した。2 mg/kg 投与群において TSH および T_4 が有意 ($p < 0.05$) な低値を示した。しかし、これらの変化は NP の用量に依存した変化ではなかった。テストステロン、LH には、いずれの投与群においても変化は認められなかった。

(2) 雌

LH は、50 mg/kg 投与群において有意 ($p < 0.05$) な低値を示した。TSH は、2 および 50 mg/kg 投与群において有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) な低値を示した。 T_3 は、2 mg/kg 投与群において有意 ($p < 0.05$) な低値を、50 mg/kg 投与群において有意 ($p < 0.01$) な高値を示した。 T_4 は、2 mg/kg 投与群において有意 ($p < 0.05$) な低値を示した。しかし、いずれも NP の用量に依存した変化ではなかった。プロラクチン、FSH、エストラジオールには、いずれの投与群においても変化は認められなかった。

2-2. 離乳後の所見

1) 離乳後の一般状態 (Tables 43, 44)

雄では、50 mg/kg 投与群において、投与第 2 週以降投与直後の流涎が認められた。なお、2 mg/kg 投与群の 2 例に歯の欠損が認められた。

雌では、50 mg/kg 投与群において、投与第 2 週以降投与直後の流涎が認められた。また、2 mg/kg 投与群の 1 匹では投与 103 日 (分娩後 5 日) に体温低下、下腹部被毛汚染が認められ、瀕死状態となったため剖検した。

2) 育成期の体重 (Tables 45~48; Figs. 19, 20)

雄では、生後 21 から 91 日までの期間、実測値および増加量に对照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった。

雌では、生後 21 から 91 日までの期間、実測値には对照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった。50 mg/kg 投与群において生後 21-91 日の増加量が对照群と比較して有意 ($p < 0.05$) な低値を示した。10 mg/kg 以下の投与群には、对照群との間に有意差は認められなかった。

3) 育成期の摂餌量 (Tables 49, 50; Figs. 21, 22)

雄では、2 mg/kg 投与群において、生後 51-52 および 65-66 日に対照群と比較して有意 ($p < 0.01$) な高値を示した。10 および 50 mg/kg 投与群には対照群との間に有意差は認められなかった。

雌では、2 mg/kg 投与群では、生後 30-31 日に対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) な高値を示した。50 mg/kg 投与群において、生後 30-31 および 44-45 日に対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) な高値を示し、生後 86-87 日に有意 ($p < 0.05$) な低値を示した。

4) 性成熟観察 (Tables 51, 52; Fig. 23)

包皮分離日および包皮分離日の体重に対照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった。

膣開口日は、50 mg/kg 投与群において、対照群と比較して有意 ($p < 0.01$) な早期化が認められ、膣開口日の体重は有意 ($p < 0.05$) な低値を示した。10 mg/kg 以下の投与群には対照群との間に有意差は認められなかった。

5) 行動試験

(1) オープン・フィールド試験 (Tables 53, 54; Figs. 24, 25)

雄では、2 mg/kg 投与群において、第 1 試行日の身繕いの回数に対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) な高値を示した。10 mg/kg 以上の投与群では、いずれの試行日においても潜時、移動距離、立ち上がり回数、排糞数および排尿数に対照群との間に有意差は認められなかった。

雌では、2 mg/kg 投与群において第 1 試行日の移動距離、第 2 試行日の移動距離および立ち上がり回数がそれぞれ対照群と比較して有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) な低値を示した。10 mg/kg 以上の投与群では、いずれの試行日においても潜時、移動距離、立ち上がり回数、排糞数および排尿数に対照群との間に有意差は認められなかった。

(2) T型水迷路学習試験 (Tables 55, 56; Figs. 26, 27)

雄では、2 mg/kg 投与群において、第 2 日の第 1 試行の遊泳時間が、対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) な高値を示した。10 mg/kg 以上の投与群では、迷路試行中のエラー数および遊泳時間に、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。

雌では、50 mg/kg 投与群において第 1 日の第 1 試行の遊泳時間が対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) な高値を示した。10 mg/kg 投与群では、第 3 日の第 1 試行の遊泳時間が、対照群と比較

して有意 ($p<0.05$) な低値を示した。

(3) 自発運動量測定 (Tables 57, 58; Fig. 28)

雌雄ともに、自発運動量に对照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった。

6) 10 週齢時の剖検

(1) 器官重量 (Tables 59, 60; Figs. 29, 30)

雄では、精巣、精巣上体、前立腺、精囊のいずれにも对照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった。

雌では、子宮、卵巣のいずれにも对照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった。

(2) 剖検所見 (Tables 61, 62)

雄では、对照群、2 および 10 mg/kg 投与群の各 1 匹に腎盂拡張が観察され、2 mg/kg 投与群の 1 匹に脾臓の淡色化が観察された。

雌では、对照群 2 匹および 2 mg/kg 投与群 1 匹に腎盂拡張が観察され、2 mg/kg 投与群の 1 匹に脾臓の淡色化および結節が観察された。

2 - 3. F1 動物の生殖能力

1) 性周期および交配成績 (Tables 63, 64; Fig. 31)

不正性周期あるいは単発情の動物が、对照群 5 例、2 mg/kg 投与群 2 例、10 mg/kg 投与群 3 例、50 mg/kg 投与群 4 例に認められた。

交配結果からは、交尾率および受胎率に NP 投与の影響を示唆する変化は認められず、交尾までの日数およびその間の発情回数に、对照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった。

2) F1 母動物所見

(1) 体重 (Tables 65~68; Fig. 32)

妊娠期の体重では、50 mg/kg 投与群において妊娠 20 日の体重が对照群と比較して有意 ($p<0.05$) な低値を示し、妊娠 0~20 日の増加量が低下傾向を示した。10 mg/kg 以下の投与群では、妊娠期の体重および体重増加量に对照群との間に有意差は認められなかった。

分娩後の体重および体重増加量には、对照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった。

(2) 摂餌量 (Tables 69, 70; Fig. 33)

妊娠中および分娩後のいずれの時期の摂餌量についても、対照群と各 NP 投与群との間に有意差は認められなかった。

(3) 出産率、妊娠期間および着床数 (Table 75)

妊娠期間に対照群と NP 各投与群との間に有意差は認められず、出産率はいずれの投与群も 100%であった。着床数については、50 mg/kg 投与群において対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) な低値を示した。

(4) 分娩および哺育状態

2 mg/kg 投与群の 1 匹では、児を集めない、立毛などの分娩状態の不良を示す行動が認められ、この母動物の産児は散乱し、ミルクスポットが認められず、体温低下、消瘦を呈し、生後 5 日までに全産児が死亡した。10 mg/kg 投与群では、1 匹に分娩日に立毛が認められたが、翌日には回復した。50 mg/kg 投与群には、分娩および哺育状態に異常は認められなかった。

(5) 器官重量 (Table 71; Fig. 34)

卵巣の絶対重量および相対重量が 50 mg/kg 投与群において対照群と比較して有意 ($p < 0.01$) な低値を示した。10 mg/kg 以下の投与群には、対照群との間に有意差は認められなかった。

(6) 血清中ホルモン濃度 (Table 72; Fig. 35)

FSH および TSH は、2 mg/kg 投与群において対照群と比較して有意 ($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$) な高値を示し、 T_3 は 2 および 50 mg/kg 投与群において有意 ($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$) な低値を示した。しかし、これらの変化は、いずれも NP の用量に依存した変化ではなかった。

(7) 剖検所見 (Table 73)

2 mg/kg 投与群では、肝臓の淡色化、副腎腫大、脾臓暗色化、胸腺小型化が各 1 匹に観察された。50 mg/kg 投与群では、前胃粘膜面に結節形成が 1 匹に観察された。10 mg/kg 投与群には異常は観察されなかった。

(8) 病理組織所見 (Table 74)

(卵巣および子宮)

異常は認められなかった。

(膣)

上皮に粘液細胞化が 50 mg/kg 投与群 6 匹および対照群 7 匹に観察され、50 mg/kg 投与群の例には、他の例と比較して程度の強い例が対照群より増加する傾向が認められた。また、上皮に角化が 50 mg/kg 投与群 1 匹、対照群 2 匹に観察されたが、50 mg/kg 投与群の例は、対照群と比較して軽度であった。このため、10 および 2 mg/kg 投与群について、膣のほか、卵巣、卵管および子宮も観察を行った。この結果、上皮に粘液細胞化が 10 mg/kg 投与群 3 匹、2 mg/kg 投与群 4 匹に、上皮に角化が 10 および 2 mg/kg 投与群の各 5 匹に観察されたが、対照群と 10 および 2 mg/kg 投与群と間に、程度の差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 2 匹に観察された。このため、10 および 2 mg/kg 投与群についても観察した結果、同所見は観察されなかった。その他、限局性の壊死が各投与群の 1～2 匹に、海綿状変性が 10 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色素の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)

皮質に好塩基性尿細管が 50 mg/kg 投与群 1 匹、対照群 4 匹に観察されたが、対照群と 50 mg/kg と投与群との間に程度の差は認められなかった。その他、間質のリンパ球の浸潤や鉍質沈着が観察されたほか、腎盂に鉍質沈着を伴う移行上皮の限局性の過形成が対照群 1 匹に、皮髄境界部に嚢胞が 50 mg/kg 投与群 1 匹に観察された。

(副腎)

対照群の 1 匹の索状層に出血を伴う限局性の壊死が観察された。

(下垂体、甲状腺、上皮小体、乳腺および胸腺)

異常は認められなかった。

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、出産生児数、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 匹の死亡児に消瘦が認められたが、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

ぼ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).