

## 最終報告書

ノニルフェノールのラットを用いた  
経口投与による28日間反復投与毒性試験および2週間回復試験

株式会社ポゾリサーチセンター

## 目 次

	頁
要 約	1
緒 言	3
試験材料および方法	
1. 被験物質および被験液の調製	4
1) 被験物質	4
2) 被験液の調製および保存方法	4
3) 被験液の安定性	4
4) 被験液の濃度確認	5
2. 試験動物	5
3. 飼育条件	5
4. 投与量、群構成および動物数	6
5. 個体識別およびケージへの表示	6
6. 投与方法および投与期間	6
7. 検査方法	7
1) 一般状態の観察	7
2) 体重測定	7
3) 摂餌量測定	7
4) 尿検査	7
5) 血液学的検査	8
6) 血液生化学的検査	10
7) 病理学的検査	11
(1) 剖検および器官重量測定	11
(2) 病理組織学的検査	11
8. 統計処理	12

	頁
<b>試驗結果</b>	
1. 一般狀態	1 3
1) 投与期間	1 3
2) 回復期間	1 3
2. 体重	1 3
1) 投与期間	1 3
2) 回復期間	1 3
3. 摂餌量	1 3
1) 投与期間	1 3
2) 回復期間	1 4
4. 尿検査	1 4
1) 投与第4週検査	1 4
2) 回復第2週検査	1 4
5. 血液学的検査	1 4
1) 投与終了時検査	1 4
2) 回復終了時検査	1 4
6. 血液生化学的検査	1 4
1) 投与終了時検査	1 5
2) 回復終了時検査	1 5
7. 剖検所見	1 5
1) 投与終了時剖検例	1 5
2) 回復終了時剖検例	1 5
8. 器官重量	1 5
1) 投与終了時剖検例	1 6
2) 回復終了時剖検例	1 6
9. 病理組織学的検査	1 6
1) 投与終了時剖検例	1 6
2) 回復終了時剖検例	1 7

	頁
考 察	19
文 献	21

## Figures and Tables

Fig. 1	Body weight
Fig. 2	Food consumption
Table 1-1~1-3	Clinical signs
Table 2-1、2-2	Body weight
Table 3-1、3-2	Food consumption
Table 4-1~4-8	Urinalysis
Table 5-1~5-4	Hematological findings
Table 6-1~6-4	Blood chemical findings
Table 7-1、7-2	Gross pathological findings
Table 8-1~8-8	Absolute and relative organ weights
Table 9-1~9-5	Histopathological findings

## 要 約

Crl: CD (SD) 系雌雄ラットを用いて、ノニルフェノールの反復投与による毒性ならびにその回復性を検討した。投与量は、0 (オリーブ油: 対照群)、4、15、60および250mg/kg/day とし、28日間強制経口投与した。1群の動物数は、対照群、60および250mg/kg投与群で雌雄各12匹、4および15mg/kg投与群で雌雄各6匹とし、このうち対照群、60および250mg/kgの雌雄各6匹については、28日間投与後2週間休養させた。

1. 試験期間を通じて死亡は認められなかった。一般状態の観察では、流涎が250mg/kg投与群の雌雄にみられた。
2. 体重では、増加抑制が250mg/kg投与群の雄にみられたが、摂餌量では、被験物質投与による変化はみられなかった。
3. 尿検査では、尿量の増加と比重の低下が250mg/kg投与群の雌雄にみられたほか、250mg/kg投与群の雌では、摂水量の増加、沈渣中への扁平上皮細胞の増加と小円形上皮細胞の出現もみられた。
4. 血液学的検査では、ヘモグロビンとヘマトクリット値の減少が250mg/kg投与群の雌にみられた。
5. 血液生化学的検査では、尿素窒素および無機リンの増加と塩素の減少が250mg/kg投与群の雄に、総蛋白およびトリグリセライドの増加が250mg/kg投与群の雌にみられた。
6. 病理学的検査では、肝臓、腎臓、膀胱および盲腸に変化がみられた。肝臓では、重量増加が60mg/kg投与群の雄と250mg/kg投与群の雌雄にみられ、組織学的には小葉中心帯肝細胞の肥大が250mg/kg投与群の雌雄にみられた。腎臓では、250mg/kg投与群で重量増加が雄に、肉眼的に白色点散在、腫大および腎盂拡張が雌にみられ、組織学的には、皮髄境界部において近位尿細管の好塩基性化が雌雄に、同部近位尿細管の単細胞性壊死、間質の細胞浸潤および円柱が雌に、集合管の好塩基性化と拡張が雌雄に、腎盂粘膜の単純性過形成と腎盂拡張が雌にみられた。膀胱では、移行上皮の単純性過形成が250mg/kg投与

群の雌雄にみられた。盲腸では、肉眼的な拡張が 250mg/kg 投与群の雌雄にみられたが、組織学的変化は認められなかった。

7. 14 日間の休薬後も、250mg/kg 投与群の腎臓で重量の増加、皮髄境界部近位尿細管の好塩基性化、円柱および集合管の拡張、また、膀胱で移行上皮の単純性過形成がみられたが、その他の変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験におけるノニルフェノールの無影響量は 15mg/kg/day と推定された。

## 緒 言

ノニルフェノールは、潤滑油、樹脂、可塑剤や界面活性剤などに使用されている。

今回、厚生省生活衛生局の依頼により、ノニルフェノールをヒトが摂取した場合の影響を推定する目的で、被験物質をラットに28日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、2週間休薬し、障害の回復性を調べたのでその成績を報告する。

なお、本試験は「新規化学物質に係る試験および指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について（昭和63年11月18日；環保業第39号環境庁企画調整局長、薬発第229号厚生省薬務局長、59基局第85号通商産業省基礎産業局長連名基準）」に定める「新規化学物質に係る試験および指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設に関する基準」および「新規化学物質に係る試験の方法について（昭和61年12月5日；環保業第700号環境庁企画調整局長、薬発第1039号厚生省薬務局長、61基局第1014号通商産業省基礎産業局長連名通知）」（以下「化審法ガイドライン」という）に準拠して実施した。

## 試験材料および方法

## 1. 被験物質および被験液の調製

## 1) 被験物質

被験物質ノニルフェノールは以下の情報とともに、  
より提供された。

製造者 :

被験物質名 : ノニルフェノール (CAS No. : 25154-52-3)

構造式または示性式 :  $C_9H_{10}-C_6H_4OH$

ロット番号 :

純度 : 99.0%

性状 : 刺激臭のある無色～黄色の粘稠な液体で水に溶けにくい。

分子量 : 220.35

比重 : 0.95

融点 : 2℃

沸点 : 295℃

安定性 : 返却後の被験物質の分析結果から、動物試験期間中は安定であったことが確認された。

保存方法 : 窒素置換し、密栓して冷暗所保存

なお、提供された被験物質のうち、約5gを保管試料として御殿場研究所の被験物質保管室に保管し、その他の残余被験物質は全量を製造者に返却した。

## 2) 被験液の調製および保存方法

投与容量が2.5ml/kg体重となるよう、オリーブ油（日本薬局方、丸石製薬株式会社、ロット番号：2130、4912）に溶解して高用量群の投与液（10%（％））を調製した。中用量群以下の投与液は、10%液をオリーブ油で段階的に希釈して調製した。被験液の調製は最大1週間分を一括して行い、1日分ずつ褐色ガラス瓶に分注し、窒素置換した上で、冷蔵庫（約4℃）に保存した。

## 3) 被験液の安定性

0.05～10%（％）液は、室温で1日間および冷蔵（約4℃）・暗所（褐色ガラス瓶）・窒素置換で8日間まで安定である（添付資料 1）。

#### 4) 被験液の濃度確認

投与開始前および投与終了週の2回、投与に使用した各濃度液について、株式会社ボゾリサーチセンターで測定した結果、表示値に対する割合は97.5～104.2%の範囲内であり、いずれも適正濃度であることが確認された(添付資料 2、3)。

## 2. 試験動物

Crlj: CD (SD) 系SPFラット(日本チャールス・リバー株式会社)の雌雄各65匹<sup>#1</sup>を5週齢で購入し、当所で約1週間検疫・馴化飼育した後、体重増加が順調で一般状態に異常を認めなかった雌雄各48匹を選び、6週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で199～234g(平均値:217.0g)、雌で146～175g(平均値:161.9g)であり、いずれの動物の体重も平均値±20%以内であった。

動物は、検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、群分け当日(雌雄とも投与開始の2日前)の体重に基づいて層別化し、各群の平均体重がほぼ均等となるよう、コンピュータを用いてブロック配置法および無作為抽出法の組合せ(ブロック配置法に必要な群を構成し、試験群および群内の個体番号を無作為に割り当てた)により各群に割り付けた。

群分け後の余剰動物は、投与開始日の翌日に安楽死させた。

<sup>#1</sup>: 試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各65匹であったが、実際には雌雄各67匹が納入された。

## 3. 飼育条件

動物は、温度 $23 \pm 3$ ℃、相対湿度 $50 \pm 20$ %、換気回数1時間当たり11～13回、照明1日12時間(午前7時～午後7時)の飼育室(603号室)で、金属製網ケージ(W190×D350×H170mm:リードエンジニアリング株式会社)に1匹ずつ収容し、固型飼料(放射線滅菌CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社)および飲料水(御殿場市営水道水:自動給水)を自由に摂取させ飼育した。なお、飼料中の汚染物質等に関しては、使用した全ロットについて財団法人日本食品分析センターで分析したデータを入手し、また、飲料水については、水道法に準拠した水質の検査を財団法人静岡県生活科学検査センターに定期的(年4回)に依頼し、得られたデータを入手してそれぞれ異常のないことを確認して保管した。

## 4. 投与量、群構成および動物数

投与量は、2週間投与による予備試験<sup>1)</sup>の成績を参考にして設定した。すなわち、ノニルフェノールの15、60、250および1000mg/kgを雌雄のラットに2週間反復経口投与した結果、1000mg/kg投与群で全例が死亡し、250mg/kg投与群では尿素窒素および総コレステロールの増加、盲腸の拡張などがみられた。60mg/kg以下の投与群では肝臓あるいは副腎重量の増加がみられた。これらの成績から、本試験の最高用量を250mg/kgとし、以下公比約4で60、15および4mg/kgの4用量を設定した。これに对照群を加え計5群を使用した。28日間投与後に剖検する群（主群）に雌雄各6匹を用い、さらに、对照群、高用量群および最高用量群では28日間投与後2週間休薬した後に剖検する群（回復群）に雌雄各6匹を用いた。次に群構成表を示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	投与液 濃度 (%)	性	主群		回復群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
对照群	0	0	雄	6	1001~1006	6	1007~1012
			雌	6	1101~1106	6	1107~1112
低用量群	4	0.16	雄	6	2001~2006	-	-
			雌	6	2101~2106	-	-
中用量群	15	0.6	雄	6	3001~3006	-	-
			雌	6	3101~3106	-	-
高用量群	60	2.4	雄	6	4001~4006	6	4007~4012
			雌	6	4101~4106	6	4107~4112
最高用量群	250	10	雄	6	5001~5006	6	5007~5012
			雌	6	5101~5106	6	5107~5112

## 5. 個体識別およびケージへの表示

個体識別は、入荷時に小動物用耳標をつけて行った。また、飼育ケージには、投与量ごとに色分けしたケージラベルに試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号および剖検日を明記し、表示した。

## 6. 投与方法および投与期間

「化審法ガイドライン」に準じて経口投与を選択した。被験液は、0.25ml/100g体重の

投与容量で、1日1回（午前8時～午後3時の間）、週7日、金属製胃ソングを用いて28日間（計29回）強制経口投与した。対照群には溶媒（オリーブ油）を同様に投与した。投与液量は最新の体重を基準に算出した。なお、回復期間は2週間とし、この間休養させた。

## 7. 検査方法

### 1) 一般状態の観察

投与期間中は毎日3回、投与前と投与直後および投与2時間後（ただし、休日は投与前と投与直後の2回）、回復期間中は毎日1回（午前中）、症状の有無、行動異常の有無を観察した。

なお、以下、投与開始日を投与1日、投与1～7日を投与第1週と起算した。

### 2) 体重測定

投与開始日の投与前に1回測定し、その後は3日ないし4日間隔で週2回、当日の投与前（午前中）に測定した。回復期間中は回復1日（投与期間終了の翌日）および3日に測定し、その後は3日ないし4日間隔で週2回測定した。また、相対器官重量算出のため、投与終了時および回復終了時の剖検日にも絶食後の体重を測定した。

### 3) 摂餌量測定

投与開始日の投与前に1回、前日からの1日量を測定した。その後の投与期間中は3日あるいは4日間隔で週2回、3日ないし4日間の累積摂取量を当日の投与前に測定し、1匹1日量を算出した。回復期間中は、回復1日から3日までの累積摂取量を測定し、その後は3日あるいは4日間隔で週2回、3日ないし4日間の累積摂取量を測定して、1匹1日量を算出した。なお、測定は午前中に行った。

### 4) 尿検査

投与第4週および回復第2週に行った。

投与第4週（投与23日、24日の間）は、検査当日の投与後に主群の全動物について、回復第2週（回復8、9日の間）は回復群の全動物について、個別に代謝ケージに収容し、絶食・自由摂水下で4時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の20時間尿を採取した。検査項目は次の通りである。なお、採取した最初の4時間尿についてpH以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた20時間尿を用いて尿比重および尿量の測定を行い、尿量は4時間の尿量および20時間の尿量を合計して算出した。摂水量は、代謝ケージに収容した状態で前日からの1日の摂取量を、給

水瓶を用いて測定した。

検査項目	測定方法
pH	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] a)
蛋白質 (Protein)	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] a)
ケトン体 (Ketone body)	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] a)
ブドウ糖 (Glucose)	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] a)
潜血 (Occult blood)	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] a)
ビリルビン (Bilirubin)	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] a)
ウロビリノーゲン (Urobilinogen)	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] a)
色調 (Color)	肉眼観察
沈渣 (Urine sediment)	鏡検法
尿量 (24時間量)	容量測定
比重 (S. G.)	屈折法 <sup>b)</sup>
摂水量 (24時間量)	重量法

#### 使用測定機器

- a) : mini AUTION ANALYZER  
MA-4210 (株式会社京都第一科学)
- b) : アタゴ屈折計 (株式会社アタゴ)

#### 5) 血液学的検査

投与期間および回復期間終了の翌日の屠殺時に、前日から一夜(約16時間)絶食させた全動物を、エーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈から抗凝固剤(EDTA-2K)を加えた採血ビン(SB-41:東亜医用電子株式会社)に血液を採取し、以下の項目について測定した。ただし、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間については、3.8%クエン酸ナトリウムを加えた容器に採取した血液を遠心分離(3000rpm、10分間)し、得られた血漿を用いて測定した。

測定項目	測定方法	単位
赤血球数 (RBC)	電気抵抗変化検出法 <sup>c)</sup>	$10^4 / \text{mm}^3$
ヘモグロビン量 (Hb)	シアンメトヘモグロビン法 <sup>c)</sup>	$\text{g} / \text{dl}$
ヘマトクリット値 (Ht)	$\frac{\text{平均赤血球容積} (\mu^3) \times \text{赤血球数} (10^6 / \text{mm}^3)}{10^3}$ <sup>c)</sup>	%
平均赤血球容積 (MCV)	電気抵抗変化検出法 <sup>c)</sup>	$\mu^3$
平均赤血球血色素量 (MCH)	$\frac{\text{ヘモグロビン量} (\text{g} / \text{dl}) \times 10^6}{\text{赤血球数} (10^6 / \text{mm}^3)}$ <sup>c)</sup>	$\mu\text{g}$
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	$\frac{\text{ヘモグロビン量} (\text{g} / \text{dl}) \times 10^2}{\text{ヘマトクリット値} (\%)}$ <sup>c)</sup>	%
網赤血球率 (Reticulocyte)	Brecher法	%
血小板数 (Platelet)	電気抵抗変化検出法 <sup>c)</sup>	$10^4 / \text{mm}^3$
白血球数 (WBC)	電気抵抗変化検出法 <sup>c)</sup>	$10^2 / \text{mm}^3$
白血球百分率	May-Giemsa 鏡検法	%
プロトロンビン時間 (PT)	クロット法 <sup>d)</sup>	sec.
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	クロット法 <sup>d)</sup>	sec.
使用測定機器		
c)	コールター全自動8項目血球アナライザーT890 (株式会社 日科機)	
d)	血液凝固自動測定装置 ACL 100 (Instrumentation Laboratory)	

## 6) 血液生化学的検査

血液学的検査のための採血と同時に、腹大動脈から採取した血液を30分～1時間室温で放置した後、遠心分離（3000rpm、10分間）し、得られた血清を用いて以下の項目について測定した。ただし、GOT、GPT、LDH、 $\gamma$ -GTPおよびChEについてはヘパリンを加えた容器に採取後、遠心分離（3000rpm、10分間）し、得られた血漿を用いて測定した。

測定項目	測定方法	単位
GOT	UV-rate法 <sup>*)</sup>	IU/l
GPT	UV-rate法 <sup>*)</sup>	IU/l
LDH	UV-rate法 <sup>*)</sup>	IU/l
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -Glu-DBMA-rate法 <sup>*)</sup>	IU/l
ChE	DTNB法 <sup>*)</sup>	IU/l
ALP	Bessey-Lowry法 <sup>*)</sup>	IU/l
総コレステロール (T. ch o)		
	CEH-COD-POD法 <sup>*)</sup>	mg/dl
トリグリセライド (TG)	GK-GPO-POD法 <sup>*)</sup>	mg/dl
リン脂質 (PL)	PLD-ChOD-POD法 <sup>*)</sup>	mg/dl
総ビリルビン (T. bilirubin)		
	アソビリルビン法 <sup>*)</sup>	mg/dl
血糖 (Glucose)	Hexokinase-G6PD法 <sup>*)</sup>	mg/dl
尿素窒素 (BUN)	Urease-GLDH法 <sup>*)</sup>	mg/dl
クレアチニン (Creatinine)		
	Jaffe法 <sup>*)</sup>	mg/dl
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法 <sup>*)</sup>	mEq/l
カリウム (K)	イオン選択電極法 <sup>*)</sup>	mEq/l
塩素 (Cl)	イオン選択電極法 <sup>*)</sup>	mEq/l
カルシウム (Ca)	OCP法 <sup>*)</sup>	mg/dl
無機リン (P)	モリブデン酸法 <sup>*)</sup>	mg/dl
総蛋白質 (TP)	Biuret法 <sup>*)</sup>	g/dl
アルブミン (Albumin)	BCG法 <sup>*)</sup>	g/dl

測定項目	測定方法	単位
A/G比 (A/G)	総蛋白質およびアルブミンから算出	

#### 使用測定機器

e) : 自動分析装置 Monarch (Instrumentation Laboratory)

## 7) 病理学的検査

### (1) 剖検および器官重量測定

全動物について、採血後放血致死させ、外表異常の有無を観察した後、頭部、胸部および腹部を含む全身の器官・組織について、肉眼的に異常の有無を観察した。続いて、以下に示す器官について摘出後、器官重量（絶対重量）を測定した。また、絶食後の体重および絶対重量から体重100g当たりの相対重量を算出した。なお、両側性の器官は左右別々に測定したが、左右合計の重量も算出し、合計の値で評価した。

脳、胸腺、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

### (2) 病理組織学的検査

全動物について以下に示す全器官・組織を採取し、リン酸緩衝液（1/15M、pH 7.1～7.4）で調製した10%ホルマリン液（但し、眼球およびハーダー腺は3%グルタルアルデヒド・2.5%ホルマリン液）で固定後、下線を施した器官・組織についてパラフィン包埋した。主群ではこのうち、対照群と最高用量群は包埋した全ての器官・組織について、また、高、中および低用量群は最高用量群で被験物質投与によると考えられる変化のみられた肝臓、腎臓および膀胱について切片とし、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を施して鏡検した。回復群については、主群で被験物質による変化が疑われた肝臓、腎臓および膀胱についてまず対照群と最高用量群の動物を検査した。その結果、腎臓と膀胱では被験物質投与による変化がみられたため、これらの器官については、高用量群についても鏡検した。また、肉眼的異常部位については用量に関係なく鏡検した。さらに、正常および異常所見の代表例について写真を撮影した。

脳、脊髄、坐骨神経、胸大動脈、心臓、気管、肺（気管支を含む）、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺（顎下腺・舌下腺）、肝臓、脾臓、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、胸腺、脾臓、腸間膜リン

パ節、頸部リンパ節、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、  
腔、乳腺、皮膚、眼球、ハーター腺、骨及び骨髄（胸骨・大腿骨）、大腿筋、肉  
眼的異常部位

## 8. 統計処理

各検査項目のうち数値化した成績について、まず Bartlett 法により各群の分散の均一性の検定を行った。その結果、分散が均一の場合には一元配置法による分散分析を行い、群間に有意差が認められたならば、各群の例数が等しいときには Dunnell 法を、各群の例数が異なるときには Scheffé 法を用いて、対照群と各投与群との平均値の差の検定を行った。分散が均一でない場合には、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、有意であれば対照群と各投与群との平均順位の差について、Dunnell 型（各群の例数が等しいとき）、または、Scheffé 型（各群の例数が異なるとき）を用いて、対照群と各投与群との平均順位の差の検定を行った。検定はいずれも両側で、有意水準は 5 および 1 % とした<sup>2)</sup>。

## 試験結果

### 1. 一般状態

成績を Table 1-1~1-3、Appendix 1~13 に示した。

#### 1) 投与期間

雄では、流涎が投与13日から投与期間終了まで 250mg/kg投与群の1~4例で投与直後または投与2時間後にみられた。

雌では、流涎が投与14日から21日まで 250mg/kg投与群の1~2例で投与直後にみられた。

#### 2) 回復期間

雌雄いずれの動物にも異常はみられなかった。

### 2. 体重

成績を Fig. 1、Table 2-1、2-2、Appendix 14~21 に示した。

#### 1) 投与期間

雄では、250mg/kg投与群の体重は投与15日頃から対照群をやや下回って推移し、投与期間中の体重増加量は有意に低かった。

雌では、各投与群の体重は対照群と同様に推移した。

#### 2) 回復期間

雄では、250mg/kg投与群の体重は回復10日まで対照群を有意に下回って推移したが、回復期間中の体重増加量は対照群とほぼ同等であった。

雌では、各投与群の体重は対照群と同様に推移した。なお、60mg/kg投与群の回復期間中の体重増加量は有意な低値を示したが、用量に関連した変化ではなかった。

### 3. 摂餌量

成績を Fig. 2、Table 3-1、3-2、Appendix 22~29 に示した。

#### 1) 投与期間

雌雄ともに、各投与群の摂餌量は対照群と同様に推移した。なお、60mg/kg投与群の雌で投与1日（投与開始前日から投与開始直前までの値）に有意な低値を示したが、投与前であり偶発的な変動であった。

## 2) 回復期間

雄では、60mg/kg投与群の摂餌量は回復期間を通じて対照群を有意に上回ったが、用量に関連した変化ではなかった。

雌では、各投与群の摂餌量は対照群と同様に推移した。

## 4. 尿検査

成績をTable 4-1~4-8、Appendix 30~53に示した。

### 1) 投与第4週検査

雄では、250mg/kg投与群で尿量の有意な増加および尿比重の有意な低下がみられた。

雌では、250mg/kg投与群で尿沈渣中への扁平上皮細胞の増加傾向がみられたほか、小円形上皮細胞が2例にみられ、さらに、摂水量と尿量の有意な増加および尿比重の有意な低下がみられた。

### 2) 回復第2週検査

雄では、各投与群で摂水量の有意な増加がみられたが、生理的範囲内の変動であった。

雌では、各投与群ともに対照群との間に差はみられなかった。

## 5. 血液学的検査

成績をTable 5-1~5-4、Appendix 54~69に示した。

### 1) 投与終了時検査

雄では、被験物質投与による変化はみられなかった。

雌では、250mg/kg投与群でヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意な減少がみられた。

### 2) 回復終了時検査

雄では、桿状核好中球比率の有意な増加が60mg/kg投与群にみられたが、用量に関連した変化ではなかった。

雌では、各投与群ともに対照群との間に有意差はみられなかった。

## 6. 血液生化学的検査

成績をTable 6-1~6-4、Appendix 70~85に示した。

## 1) 投与終了時検査

雄では、250mg/kg投与群で尿素窒素および無機リンの有意な増加と塩素の有意な減少がみられた。

雌では、250mg/kg投与群で総蛋白およびトリグリセライドの有意な増加がみられた。

## 2) 回復終了時検査

雄では、250mg/kg投与群で血糖の有意な減少がみられたが、その値は生理的範囲内のものであった。

雌では、各投与群とも対照群との間に有意差はなかった。

## 7. 剖検所見

成績をTable 7-1、7-2、Appendix 86~101に示した。

## 1) 投与終了時剖検例

250mg/kg投与群において、盲腸の拡張が雄全例と雌5例にみられたほか、腎臓で雌1例(No. 5104)に白色点散在(両側性)が、さらに、他の1例(No. 5106)に白色点散在を伴う腫大(両側性)と腎盂拡張(片側性)が重複してみられた。

他に、対照群の雌1例(No. 1104)に腺胃の暗赤色点、また、60mg/kg投与群の雄1例(No. 4006)で脾臓に白色点散在を伴った腫大がみられたが、出現状況からいずれも偶発所見と判断した。

## 2) 回復終了時剖検例

以下の所見がみられたが、出現状況からいずれも偶発所見と判断した。

脾臓：白色点が250mg/kg投与群の雄1例(No. 5012)にみられた。

胃：腺胃の暗赤色点が対照群の雄1例(No. 1011)と60mg/kgおよび250mg/kg投与群の雌各1例(No. 4112、5110)にみられた。

精巣および精巣上体：小型化(両側性)が60mg/kg投与群の1例(No. 4012)にみられた。

## 8. 器官重量

成績をTable 8-1~8-8、Appendix 102~133に示した。なお、両側性の器官は左右別々に測定したが、左右合計の重量も算出し、合計の値で評価した。

## 1) 投与終了時剖検例

肝臓において、相対重量の有意な増加が60mg/kg投与群の雄に、絶対および相対重量の有意な増加が250mg/kg投与群の雌雄にみられた。

腎臓において、絶対および相対重量の有意な増加が250mg/kg投与群の雄にみられた。

他に、心臓で相対重量の有意な増加が4mg/kg投与群の雄に、副腎で絶対および相対重量の有意な増加が60mg/kg投与群の雌にみられたが、いずれも用量に関連した変化ではなかった。

## 2) 回復終了時剖検例

腎臓において、相対重量の有意な増加が250mg/kg投与群の雌雄にみられた。

他に、脳において、相対重量の有意な減少が60mg/kg投与群の雄にみられたが、用量に関連した変化ではなかった。

## 9. 病理組織学的検査

成績をTable 9-1~9-5、Appendix 134~137に、また、代表例の写真をPhoto. 1~17に示した。

## 1) 投与終了時剖検例

被験物質投与によると考えられる変化が肝臓、腎臓および膀胱にみられた。

肝臓：小葉中心帯肝細胞のごく軽度な肥大（Photo. 2）が250mg/kg投与群の雄6例全例と雌5例にみられた。

他に、微小肉芽腫（対照群の雌1例、250mg/kg投与群の雄1例）、クッパー細胞の増殖（60mg/kg投与群の雄1例：肉眼的に脾臓で白色点散在を伴う腫大、組織学的に肉芽腫と髓外造血亢進を示した個体）と変異細胞巣（15mg/kg投与群の雌1例）がみられたが、出現状況とその病理学的性状から偶発所見と判断した。

腎臓：主な変化が、皮髄境界部の近位尿細管、集合管および腎盂粘膜にみられた。

すなわち、皮髄境界部の近位尿細管では、ごく軽度から軽度な好塩基性化（Photo. 4）が250mg/kg投与群の雄4例と雌2例にみられ、さらに、250mg/kg投与群の雌2例ではごく軽度ながら単細胞性壊死（Photo. 5）もみられた。また、上記の好塩基性化あるいは壊死を示した動物のうち、雌の2例では間質にごく軽度から軽度な細胞浸潤が、雌1例では軽度な円柱（Photo. 6）

もみられた。集合管では、ごく軽度から中等度の好塩基性化が250mg/kg投与群の雌雄各6例全例にみられ、うち、雄2例と雌4例の集合管はごく軽度から軽度に拡張していた( Photo. 9)。腎盂粘膜では、ごく軽度な単純性過形成( Photo. 14)が250mg/kg投与群の雌2例にみられた。また、肉眼的に腎盂拡張を示した250mg/kg投与群の雌1例( No. 5106)では、組織学的にも中等度な腎盂拡張が認められた。なお、肉眼的に白色点散在を示した250mg/kg投与群の雌2例( No. 5104、5106)の腎実質における病変の程度は、他の個体と比べやや強かった。他に、間質の細胞浸潤と近位尿細管における限局性の好塩基性化のごく軽度なものが60mg/kg投与群の雌1例にみられたが、病理学的性状から偶発所見と判断した。

膀胱：移行上皮のごく軽度から軽度な単純性過形成( Photo. 16)が250mg/kg投与群の雄2例と雌6例全例にみられた。

上記以外の器官・組織では、以下の変化がみられたが、出現状況とその病理学的性状からいずれも偶発所見と判断した。

心臓：限局性心筋炎(250mg/kg投与群の雄1例)。

気管：粘膜の細胞浸潤(250mg/kg投与群の雄1例)。

盲腸：粘膜の細胞浸潤(対照群の雌雄各1例、250mg/kg投与群の雌雄各2例)。

なお、肉眼的な拡張に対応する組織学的変化は認められなかった。

直腸：粘膜の細胞浸潤(対照群および250mg/kg投与群の雄各1例)。

脾臓：肉芽腫と髄外造血亢進(肉眼的に、白色点散在と腫大を認めた60mg/kg投与群の雄1例)。

前立腺：炎症(250mg/kg投与群の1例)。

投与終了時剖検例で検索したその他の器官・組織、すなわち、脳、脊髄、坐骨神経、肺(気管支を含む)、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、膵臓、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、胸腺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膣、眼球、骨および骨髄(胸骨・大腿骨)に異常所見は認められなかった。

## 2) 回復終了時剖検例

肝臓：肝細胞の肥大は認められなかった。なお、微小肉芽腫が250mg/kg投与群の雌1例にみられた。

腎臓：皮髄境界部における近位尿細管のごく軽度から軽度な好塩基性化と円柱( Photo. 7)が、250mg/kg投与群の雄でそれぞれ5および4例に、集合管

のごく軽度な拡張 (Photo. 10) が 250mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。他に、近位尿細管における限局性の好塩基性化のごく軽度なものが 60mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

膀胱：移行上皮のごく軽度から軽度な単純性過形成 (Photo. 17) が 250mg/kg 投与群の雌 6 例全例にみられた。

肉眼的異常部位：肉眼的に腺胃の暗赤色点を示した対照群の雄 1 例 (No. 1011)、60mg/kg 投与群の雌 1 例 (No. 4112) および 250mg/kg 投与群の雌 1 例 (No. 5110) では、いずれも腺胃のびらんがみられた。肉眼的に精巣と精巣上体の小型化を示した 60mg/kg 投与群の 1 例 (No. 4012) では、精巣で精細管の萎縮、精巣上体で上体管内精子の消失がみられた。また、肉眼的に脾臓で白色点を示した 250mg/kg 投与群の雄 1 例 (No. 5012) では、肉芽腫がみられた。

## 考 察

C<sub>1</sub>j : CD (SD) 系雌雄ラットに、ノニルフェノールを 0 (オリーブ油)、4、15、60 および 250 mg/kg/day の投与量で 28 日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、60 および 250 mg/kg 投与群についてはその後 14 日間休薬させ、変化の回復性について検討した。

試験期間を通じて死亡はみられなかった。一般状態の観察では、250 mg/kg 投与群で投与直後あるいは 2 時間後に流涎がみられた。

体重では、250 mg/kg 投与群の雄に増加抑制がみられた。一方、摂餌量には対照群と差がなかったことから、食餌効率の低下が示唆された。

尿検査では、250 mg/kg 投与群で摂水量と尿量の増加、尿比重の低下がみられ、さらに雌では沈渣中への扁平上皮細胞の増加と小円形上皮細胞の出現がみられた。腎臓では、250 mg/kg 投与群の雄で重量が増加し、組織学的には 250 mg/kg 投与群で皮髄境界部における近位尿細管の好塩基性化、集合管の好塩基性化と拡張がみられたほか、雌では皮髄境界部の近位尿細管に単細胞性壊死、間質の細胞浸潤、円柱、腎盂拡張もみられ、雌の少数例では肉眼的にも白色点などが認められた。従って、上述の検査所見は、腎実質（特に皮髄境界部の近位尿細管と集合管）に対する障害と関連した変化と考えられる。また、250 mg/kg 投与群の膀胱では移行上皮の単純性過形成がみられ、さらに、雌では腎盂粘膜にも過形成がみられ、腎実質のみならず移行上皮から成る尿路系も本被験物質の標的器官と考えられた。

血液学的検査では、250 mg/kg 投与群の雌にヘモグロビンとヘマトクリット値の低下が認められ、赤血球に対する影響が示唆された。

血液生化学的検査では、250 mg/kg 投与群の雌に総蛋白質およびトリグリセライドの増加がみられたほか、雄では腎障害の反映と考えられる尿素窒素と無機リンの増加および塩素の減少がみられた。

病理学的検査では、既に述べた腎臓と膀胱のほかに、肝臓と盲腸に変化がみられた。肝臓では、重量増加が 60 mg/kg 投与群の雄と 250 mg/kg 投与群の雌雄にみられ、組織学的には、小葉中心帯肝細胞の肥大が 250 mg/kg 投与群にみられた。血液生化学的検査では、GOT や GPT 活性など肝機能障害を示す所見はみられなかったことから、肝臓の所見は薬物代謝酵素の誘導を示唆するもの<sup>3)</sup>と推察される。

また、盲腸では肉眼的な拡張が 250mg/kg 投与群にみられたが、組織学的変化は認められなかった。

休薬期間終了後には、被験物質投与に関連すると考えられる変化のうち、250mg/kg 投与群において、腎臓で重量の増加、皮髄境界部における近位尿細管の好塩基性化、円柱および集合管の拡張、また、膀胱で移行上皮の単純性過形成がみられたが、その他の変化は認められず、被験物質投与によって惹起された変化は概ね可逆性のものと考えられた。また、休薬期間終了時の腎臓でみられた近位尿細管の好塩基性化は、障害を受けた尿細管の再生像と考えられることから、腎臓の変化も本質的には可逆性のものと推定された。

以上の如く、ノニルフェノールをラットに 28 日間反復投与した結果、主な変化が 250 mg/kg 投与群の腎臓、膀胱および肝臓にみられ、本被験物質の標的器官は腎臓、膀胱および肝臓と考えられた。また、60mg/kg 投与群では、肝臓相対重量の増加がみられたが、15 mg/kg 以下の投与群では変化は認められなかった。これらの結果から、本試験におけるノニルフェノールの無影響は 15mg/kg/day と推定された。

## 文 献

1)

ノニルフェノールのラットを用いた経口投与による14日間反復投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター 試験番号：B-2815、1995年3月）

2) S. C. Gad and C. S. Weil(1989).

Chapter 15. Statistics for toxicologists. In "Principles and Methods of Toxicology" 2nd Edition, edited by A. Wallace Hayes, Raven Press, Ltd., New York, pp. 435-483.

3) J. R. Glaister(1986).

毒性病理学の基礎、高橋道人監訳、1992年日本語版、ソフトサイエンス社、東京、pp. 95~98.

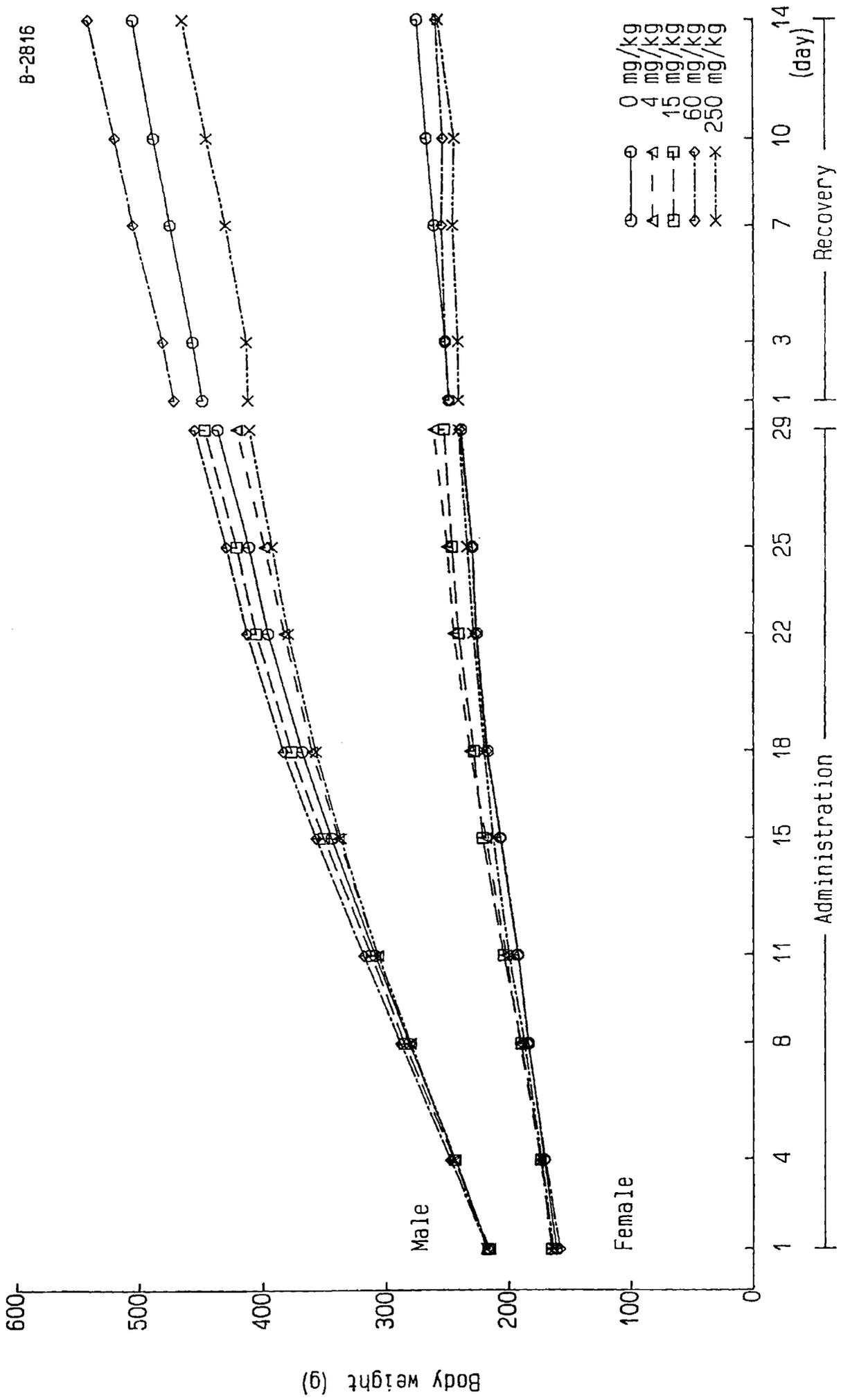


Fig.1 Body weight of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

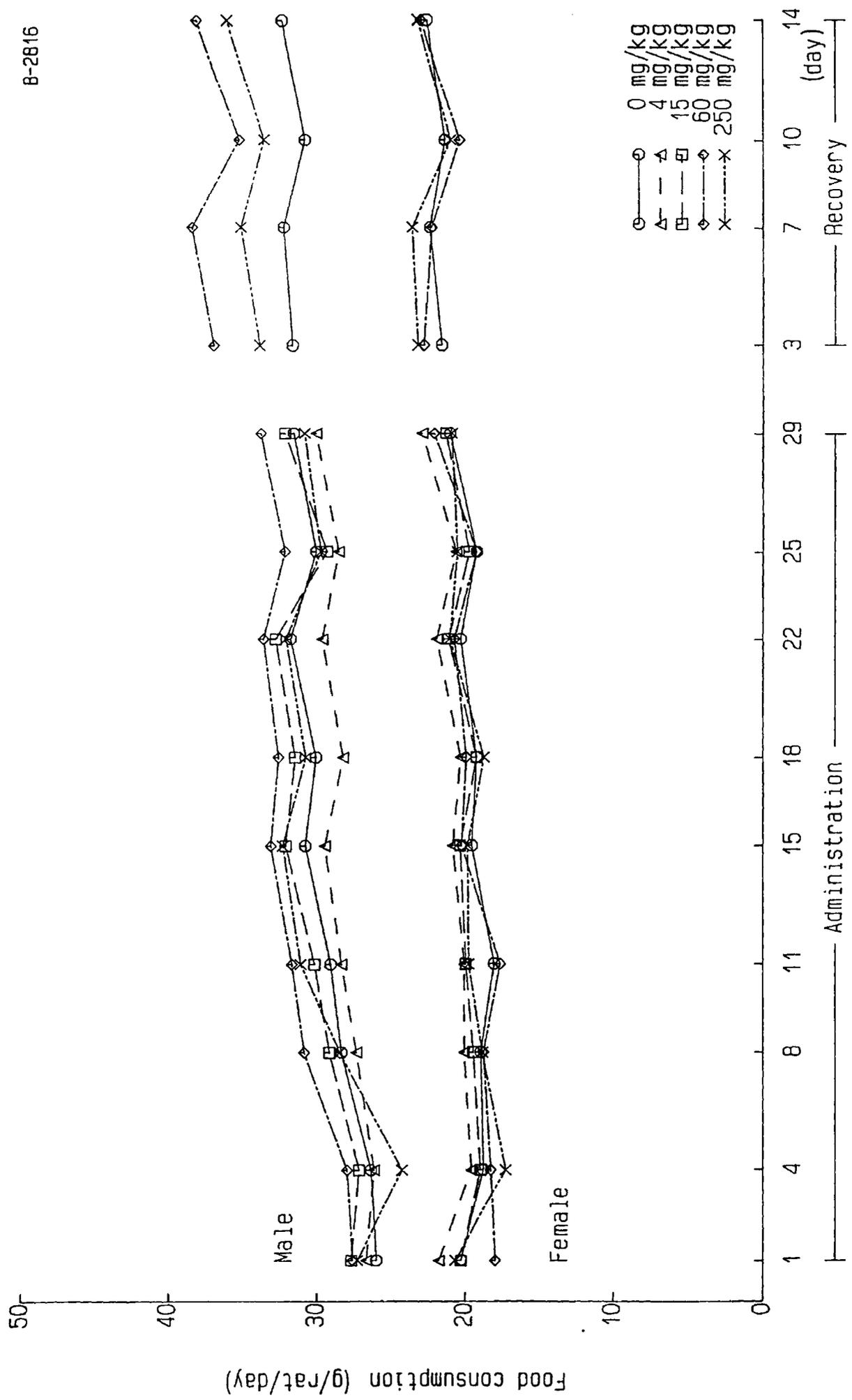


Fig.2 Food consumption of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days







Table 2-1 Body weight of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								Gain 1-29		
			1	4	8	11	15	18	22	25		29	
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	216	243	282	309	345	369	397	412	438	222	
		S.D.	8	8	9	10	12	14	17	19	23	20	
	4	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	216	244	280	307	339	361	383	400	422	206	
		S.D.	11	13	14	13	15	13	17	18	19	16	
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	217	244	286	312	351	377	406	422	448	231	
		S.D.	7	12	16	21	25	28	30	33	34	29	
	60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	217	247	289	319	357	384	414	431	457	240	
		S.D.	7	8	11	12	12	14	15	18	19	16	
	250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	218	243	280	307	338	358	380	394	412	194**	
		S.D.	10	11	14	18	23	27	28	30	31	24	
	Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			Mean	161	172	184	193	208	218	227	230	239	78
			S.D.	6	7	9	10	11	11	13	13	15	12
		4	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
			Mean	164	175	191	203	219	232	245	251	262	98
S.D.			6	7	9	11	13	16	21	23	26	22	
15		No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	165	174	190	205	222	229	241	247	253	88	
		S.D.	5	4	3	4	6	3	6	10	10	7	
60		No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	158	171	185	193	207	219	227	230	241	83	
		S.D.	7	10	11	13	13	16	17	16	18	14	
250		No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	164	174	188	200	213	220	229	234	242	78	
		S.D.	6	7	8	8	11	14	15	15	16	14	

Unit : g

Significantly different from control (\*\*:p&lt;0.01)

Table 2-2

Body weight of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days  
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery					Gain 1-14
			1	3	7	10	14	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	450	458	477	490	507	57
		S.D.	26	28	31	33	33	8
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	473	483	507	522	544	70
		S.D.	15	17	19	24	23	9
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	413*	415*	432*	447*	467	54
		S.D.	29	30	32	30	32	13
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	250	253	262	268	276	27
		S.D.	19	17	20	22	19	8
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	249	253	256	255	261	12*
		S.D.	13	15	19	19	17	12
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	242	242	247	245	259	17
		S.D.	22	21	21	22	19	5

Unit : g

Significantly different from control (\*:p&lt;0.05)

Table 3-1 Food consumption of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Day of administration									
			1	4	8	11	15	18	22	25	29	
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	26.0	26.4	28.4	29.1	30.8	30.1	31.8	30.1	31.6	
		S.D.	2.2	1.9	2.0	2.0	2.4	2.4	3.1	2.4	3.2	
	4	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	26.7	26.2	27.4	28.4	29.5	28.3	29.7	28.6	30.1	
		S.D.	2.3	1.8	1.8	1.9	1.9	1.8	3.0	1.9	1.6	
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	27.7	27.2	29.2	30.2	32.1	31.5	32.8	29.4	32.2	
		S.D.	2.6	3.7	3.7	3.9	4.5	4.7	4.6	4.0	4.2	
	60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	27.6	28.0	30.9	31.7	33.2	32.6	33.6	32.2	33.8	
		S.D.	1.9	1.7	2.8	2.2	2.7	2.3	2.6	3.2	3.4	
	250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	27.3	24.3	28.5	31.1	32.3	30.8	32.1	29.8	30.9	
		S.D.	2.8	2.4	2.6	4.1	6.3	6.0	3.6	3.3	3.6	
	Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			Mean	20.3	18.8	19.0	18.1	19.6	19.3	20.4	19.3	21.1
			S.D.	1.8	1.6	1.2	1.4	1.2	1.8	1.9	2.0	2.0
		4	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
			Mean	21.8	19.6	20.1	20.1	20.9	20.4	22.0	20.7	23.0
S.D.			0.8	1.1	1.8	2.2	2.1	2.2	2.7	2.8	3.4	
15		No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	20.3	19.0	19.5	20.0	20.4	19.3	21.2	19.8	21.5	
		S.D.	2.8	1.5	1.7	1.7	1.8	1.7	2.1	1.5	2.0	
60		No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	18.0*	18.3	18.8	17.7	20.3	20.0	20.8	19.3	22.2	
		S.D.	2.3	2.2	2.2	1.9	2.2	2.7	2.6	2.5	2.6	
250		No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	20.7	17.3	18.9	19.8	19.9	18.8	21.1	20.6	21.0	
		S.D.	1.7	1.8	1.3	3.5	2.8	2.8	1.7	2.6	2.0	

Unit : g/rat/day

Significantly different from control (\*:p&lt;0.05)

Table 3-2 Food consumption of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery			
			3	7	10	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	31.7	32.3	30.9	32.4
		S.D.	4.4	2.8	2.8	3.1
	60	No.	6	6	6	6
		Mean	37.0*	38.5**	35.3*	38.2**
		S.D.	2.1	2.8	3.0	2.3
	250	No.	6	6	6	6
		Mean	33.9	35.2	33.6	36.1
		S.D.	1.5	3.3	2.4	2.7
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	21.7	22.5	21.5	22.7
		S.D.	3.9	2.8	2.7	2.1
	60	No.	6	6	6	6
		Mean	22.9	22.4	20.5	23.1
		S.D.	3.4	3.4	3.5	3.6
	250	No.	6	6	6	6
		Mean	23.3	23.7	21.1	23.3
		S.D.	2.7	1.8	2.6	2.4

Unit : g/rat/day

Significantly different from control (\*:p<0.05, \*\*:p<0.01)

Table 4-1 Urinalysis of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	1	3	2	1	3	1	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	4	6	0	0	0	0	1	0	0	2	3	0	2	3	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	15	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	1	3	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	0	0	1	0	1	4	0	2	4	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	250	6	0	0	0	0	0	0	4	1	1	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	1	0	0	3	2	0	0	1	5	0	0	0	5	0	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	4	6	0	0	0	0	1	0	1	4	0	0	3	3	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	15	6	0	0	0	1	2	0	0	3	0	4	0	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	1	0	0	1	0	3	1	0	3	2	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	250	6	0	0	0	0	2	1	1	2	0	3	3	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0

1) - : 0 - 5 mg/dl    +- : 10 - 20 mg/dl    + : 30 - 70 mg/dl    ++ : 100 - 200 mg/dl    +++ : 250 - 400 mg/dl    ++++ : >400 mg/dl  
 2) - : 0 mg/dl    +- : 5 mg/dl    + : 10 - 20 mg/dl    ++ : 30 - 45 mg/dl    +++ : 60 - 80 mg/dl    ++++ : >80 mg/dl  
 3) - : 0 - 10 mg/dl    +- : 30 - 50 mg/dl    + : 70 - 100 mg/dl    ++ : 150 - 200 mg/dl    +++ : 300 - 500 mg/dl    ++++ : ≥1000 mg/dl

Table 4-2

Urinalysis of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color				
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY	
Male	0	6	4	1	0	1	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0
	4	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0
	15	6	5	0	0	1	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0
	250	6	5	0	0	0	1	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0
Female	0	6	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0
	4	6	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0
	15	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0
	250	6	4	0	2	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0

4) - : 0 mg/dl      +- : 0.03 mg/dl      + : 0.06 - 0.1 mg/dl      ++ : 0.2 - 0.5 mg/dl      +++ : ≥1.0 mg/dl  
 5) - : 0 mg/dl      +- : 0.2 mg/dl      + : 0.5 - 1.0 mg/dl      ++ : 2.0 - 4.0 mg/dl      +++ : 6.0 - 10.0 mg/dl      ++++ : >10.0 mg/dl  
 6) +- : 0.2 - 1.0 mg/dl      + : 2.0 - 3.0 mg/dl      ++ : 4.0 - 6.0 mg/dl      +++ : 8.0 - 12.0 mg/dl      ++++ : >12.0 mg/dl  
 7) LY : Light yellow      Y : Yellow      DY : Dark yellow



Table 4-4 Urinalysis of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake ml/rat/24hrs	Urine volume ml/24hrs	S.G.
Male	0	6	Mean	45	8.0	1.079
			S.D.	7	3.8	0.018
	4	6	Mean	41	9.0	1.074
			S.D.	5	3.4	0.010
	15	6	Mean	47	10.3	1.064
			S.D.	11	5.2	0.010
	60	6	Mean	42	9.9	1.078
			S.D.	3	2.7	0.007
	250	6	Mean	54	15.4**	1.043**
			S.D.	7	3.9	0.011
Female	0	6	Mean	28	4.2	1.081
			S.D.	5	3.0	0.029
	4	6	Mean	31	6.4	1.077
			S.D.	6	4.3	0.019
	15	6	Mean	31	5.5	1.070
			S.D.	6	1.3	0.011
	60	6	Mean	30	5.0	1.074
			S.D.	8	2.2	0.016
	250	6	Mean	64**	28.4**	1.021**
			S.D.	13	6.7	0.004

Significantly different from control (\*\*:p&lt;0.01)

Table 4-5

Urinalysis of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days  
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	1	0	5	0	1	4	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0	1	3	2	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	250	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	0	2	1	0	2	1	2	2	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	3	1	0	1	0	1	1	3	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	250	6	0	0	0	0	1	0	0	2	3	1	4	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
1)	- : 0 - 5 mg/dl	+- : 10 - 20 mg/dl	+ : 30 - 70 mg/dl	++ : 100 - 200 mg/dl	+++ : 250 - 400 mg/dl	++++ : >400 mg/dl																							
2)	- : 0 mg/dl	+- : 5 mg/dl	+ : 10 - 20 mg/dl	++ : 30 - 45 mg/dl	+++ : 60 - 80 mg/dl	++++ : >80 mg/dl																							
3)	- : 0 - 10 mg/dl	+- : 30 - 50 mg/dl	+ : 70 - 100 mg/dl	++ : 150 - 200 mg/dl	+++ : 300 - 500 mg/dl	++++ : ≥1000 mg/dl																							

Table 4-6

Urinalysis of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days  
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color			
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	60	6	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	250	6	5	0	0	1	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0

4) - : 0 mg/dl      +- : 0.03 mg/dl      + : 0.06 - 0.1 mg/dl      ++ : 0.2 - 0.5 mg/dl      +++ : ≥1.0 mg/dl  
5) - : 0 mg/dl      +- : 0.2 mg/dl      + : 0.5 - 1.0 mg/dl      ++ : 2.0 - 4.0 mg/dl      +++ : 6.0 - 10.0 mg/dl      ++++ : >10.0 mg/dl  
6) +- : 0.2 - 1.0 mg/dl      + : 2.0 - 3.0 mg/dl      ++ : 4.0 - 6.0 mg/dl      +++ : 8.0 - 12.0 mg/dl      ++++ : >12.0 mg/dl  
7) LY : Light yellow      Y : Yellow      DY : Dark yellow



Table 4-8

Urinalysis of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days  
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake ml/rat/24hrs	Urine volume ml/24hrs	S.G.
	0	6	Mean	38	12.2	1.075
			S.D.	6	4.8	0.015
Male	60	6	Mean	46*	14.3	1.071
			S.D.	7	7.1	0.015
	250	6	Mean	51**	14.4	1.057
			S.D.	4	2.1	0.005
	0	6	Mean	35	7.3	1.060
			S.D.	3	3.5	0.013
Female	60	6	Mean	30	4.2	1.071
			S.D.	4	1.4	0.017
	250	6	Mean	30	6.6	1.062
			S.D.	7	2.4	0.012

Significantly different from control (\*:p<0.05, \*\*:p<0.01)

Table 5-1 Hematological findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC X10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Hb g/dl	Ht %	MCV $\mu^3$	MCH pg	MCHC %	Reticu- loocyte %	Plate- let X10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	PT sec.	APTT sec.
Male	0	6	Mean	766	15.5	46	59.6	20.2	33.9	19	122.6	11.6	16.9
			S.D.	24	0.5	2	0.7	0.3	0.3	1	8.9	0.6	2.5
	4	6	Mean	784	15.6	46	59.1	19.9	33.7	18	107.5	12.0	17.5
			S.D.	32	0.3	1	1.8	0.9	0.8	3	8.1	0.9	1.5
	15	6	Mean	753	15.6	46	61.4	20.7	33.8	20	111.5	12.2	17.0
			S.D.	13	0.4	2	1.8	0.3	0.6	2	7.8	0.5	1.5
	60	6	Mean	740	14.8	44	59.0	20.0	33.9	21	115.5	11.7	16.6
			S.D.	25	0.6	2	1.6	0.6	0.4	6	16.1	0.7	1.6
	250	6	Mean	746	15.1	44	58.9	20.2	34.3	19	117.9	11.4	16.8
			S.D.	24	0.7	1	1.0	0.5	0.7	3	11.3	0.5	1.5
Female	0	6	Mean	808	15.8	47	58.2	19.6	33.6	17	113.5	11.0	14.1
			S.D.	17	0.5	2	1.1	0.4	0.7	3	13.3	0.2	1.3
	4	6	Mean	786	15.7	46	58.7	19.9	33.9	19	116.1	11.0	14.2
			S.D.	33	0.3	1	2.0	0.6	0.9	3	14.2	0.4	2.5
	15	6	Mean	796	16.0	47	59.6	20.1	33.8	17	116.5	10.9	14.1
			S.D.	29	0.6	1	1.7	0.6	0.4	2	14.8	0.2	0.7
	60	6	Mean	787	15.8	47	59.2	20.0	33.9	17	111.2	10.8	14.4
			S.D.	45	0.5	2	3.0	0.9	0.4	3	5.7	0.7	0.5
	250	6	Mean	756	14.8*	44*	58.5	19.6	33.4	17	118.1	10.8	13.1
			S.D.	36	0.7	2	2.0	0.9	0.5	2	9.5	0.7	1.8

Significantly different from control (\*:p&lt;0.05)

Table 5-2 Hematological findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	WBC x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Differential leukocyte counts (%)							
				Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others	
Male	0	6	Mean	97	89.1	0.3	10.5	0.2	0.0	0.0	0.0
			S.D.	22	5.7	0.4	5.5	0.3	0.0	0.0	0.0
	4	6	Mean	104	90.0	0.0	9.8	0.3	0.0	0.0	0.0
			S.D.	50	6.3	0.0	6.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	15	6	Mean	89	89.8	0.2	9.3	0.5	0.0	0.2	0.0
			S.D.	25	3.8	0.3	3.1	0.6	0.0	0.3	0.0
	60	6	Mean	112	89.9	0.3	9.3	0.3	0.0	0.3	0.0
			S.D.	37	6.2	0.3	5.7	0.5	0.0	0.3	0.0
	250	6	Mean	104	90.0	0.3	9.3	0.4	0.0	0.1	0.0
			S.D.	17	5.4	0.4	5.0	0.4	0.0	0.2	0.0
Female	0	6	Mean	74	90.3	0.3	8.6	0.7	0.0	0.1	0.0
			S.D.	18	5.2	0.6	5.2	0.8	0.0	0.2	0.0
	4	6	Mean	84	87.5	0.0	11.4	1.1	0.0	0.0	0.0
			S.D.	22	3.3	0.0	3.0	0.7	0.0	0.0	0.0
	15	6	Mean	98	92.0	0.4	7.4	0.2	0.0	0.0	0.0
			S.D.	26	5.3	0.6	5.4	0.3	0.0	0.0	0.0
	60	6	Mean	101	90.3	0.2	9.3	0.2	0.0	0.0	0.0
			S.D.	27	4.4	0.3	4.2	0.3	0.0	0.0	0.0
	250	6	Mean	109	92.3	0.0	7.0	0.6	0.0	0.1	0.0
			S.D.	33	2.4	0.0	2.4	0.4	0.0	0.2	0.0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-3

Hematological findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days  
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	Hb g/dl	Ht %	MCV $\mu^3$	MCH pg	MCHC %	Reticu- loocyte %	Plate- let $\times 10^4/\text{mm}^3$	PT sec.	APTT sec.
	0	6	Mean	780	15.3	45	57.6	19.6	34.1	18	95.0	11.7	16.6
			S.D.	33	0.5	2	1.8	0.8	0.8	2	11.7	1.0	3.3
Male	60	5 <sup>a)</sup>	Mean	795	15.5	46	57.2	19.4	33.9	20	103.7	11.7	17.4
			S.D.	35	0.3	2	0.8	0.6	0.8	3	10.7	0.6	1.2
	250	6	Mean	793	15.2	45	56.5	19.1	33.9	19	109.3	11.1	16.2
			S.D.	32	0.6	2	1.0	0.5	0.6	3	11.7	0.4	1.0
	0	6	Mean	818	15.6	47	57.3	19.1	33.3	17	104.0	10.8	14.7
			S.D.	36	0.3	1	1.5	0.8	0.5	2	5.3	0.3	0.9
Female	60	6	Mean	807	15.4	46	56.8	19.1	33.6	19	100.0	10.9	14.4
			S.D.	29	0.4	1	1.8	1.0	1.1	3	10.7	0.3	0.8
	250	6	Mean	809	15.1	46	56.5	18.7	33.1	18	109.0	10.9	14.5
			S.D.	25	0.4	1	1.9	0.3	0.6	3	4.6	0.7	1.3

No significant difference in any treated groups from control group.

a): One sample was not available due to technical error at the time of blood collection.

Table 5-4

Hematological findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC $\times 10^3/\text{mm}^3$	Differential leukocyte counts (%)						
					Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others
Male	0	6	Mean	104	92.0	0.0	7.5	0.4	0.0	0.1	0.0
			S.D.	36	2.5	0.0	2.6	0.2	0.0	0.2	0.0
	60	5 <sup>a)</sup>	Mean	135	93.1	0.3*	6.2	0.3	0.0	0.1	0.0
			S.D.	33	1.5	0.3	1.6	0.7	0.0	0.2	0.0
	250	6	Mean	114	89.8	0.0	9.8	0.4	0.0	0.0	0.0
			S.D.	37	5.9	0.0	6.0	0.4	0.0	0.0	0.0
Female	0	6	Mean	67	88.2	0.3	10.9	0.6	0.0	0.1	0.0
			S.D.	14	3.5	0.4	2.8	0.6	0.0	0.2	0.0
	60	6	Mean	77	90.2	0.2	8.8	0.8	0.0	0.0	0.0
			S.D.	18	5.1	0.3	4.9	0.9	0.0	0.0	0.0
	250	6	Mean	74	85.4	0.3	13.3	0.8	0.0	0.1	0.0
			S.D.	22	6.0	0.3	5.7	0.5	0.0	0.2	0.0

Significantly different from control (\*:p<0.05)

a): One sample was not available due to technical error at the time of blood collection.

Table 6-1 Blood chemical findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		GOT	GPT	LDH	AlP	$\gamma$ -GTP	ChE	TP	Albumin	A/G	T.cho
				IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	g/dl	g/dl		mg/dl
Male	0	6	Mean	55	36	24	327	1.5	745	6.0	3.3	1.24	73
			S.D.	6	2	5	62	0.2	92	0.2	0.1	0.11	12
	4	6	Mean	52	35	24	349	1.5	697	6.0	3.5	1.40	64
			S.D.	10	3	8	80	0.3	54	0.2	0.1	0.08	15
	15	6	Mean	61	34	27	294	1.7	782	6.0	3.4	1.37	64
			S.D.	5	3	4	41	0.3	121	0.2	0.1	0.07	8
	60	6	Mean	65	36	39	301	1.7	755	5.8	3.3	1.36	59
			S.D.	19	6	21	26	0.4	98	0.4	0.2	0.13	13
	250	6	Mean	62	38	28	375	1.8	742	6.2	3.5	1.31	80
			S.D.	13	6	10	154	0.7	58	0.4	0.1	0.08	37
Female	0	6	Mean	67	32	18	167	2.3	2002	6.2	3.5	1.30	73
			S.D.	14	4	1	22	0.7	259	0.2	0.1	0.10	12
	4	6	Mean	63	32	20	187	2.3	2158	6.3	3.5	1.27	79
			S.D.	3	5	3	43	0.5	873	0.2	0.1	0.12	22
	15	6	Mean	62	29	21	176	2.2	2148	6.3	3.6	1.29	63
			S.D.	9	2	5	38	0.6	880	0.3	0.2	0.05	6
	60	6	Mean	66	34	26	204	2.3	2230	6.2	3.5	1.28	65
			S.D.	12	9	6	42	0.6	339	0.3	0.1	0.10	11
	250	6	Mean	58	34	19	221	3.2	1513	6.8*	3.7	1.18	71
			S.D.	8	4	9	146	1.0	499	0.5	0.3	0.10	24

Significantly different from control (\*:p&lt;0.05)

Table 6-2

Blood chemical findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		TG mg/dl	PL mg/dl	T.bili- rubin mg/dl	Glucose mg/dl	BUN mg/dl	Crea- tinine mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Male	0	6	Mean	111	132	0.12	139	11	0.59	144	4.4	110	9.1	8.9
			S.D.	43	19	0.01	18	1	0.04	1	0.3	2	0.2	0.4
	4	6	Mean	95	122	0.12	133	12	0.59	143	4.3	108	9.3	9.0
			S.D.	34	25	0.01	19	1	0.05	1	0.3	2	0.3	0.7
	15	6	Mean	109	122	0.12	144	12	0.63	143	4.2	109	9.3	9.2
			S.D.	34	11	0.01	24	1	0.06	1	0.2	1	0.6	0.6
	60	6	Mean	104	116	0.11	142	12	0.62	143	4.2	108	9.2	8.6
			S.D.	7	14	0.01	24	1	0.05	1	0.3	1	0.2	0.7
	250	6	Mean	106	150	0.12	129	14**	0.64	143	4.4	106**	9.5	10.0*
			S.D.	36	48	0.02	11	2	0.05	1	0.2	2	0.4	0.7
Female	0	6	Mean	32	143	0.11	103	15	0.55	141	4.5	112	9.3	8.7
			S.D.	5	16	0.01	5	1	0.06	1	0.3	1	0.3	0.7
	4	6	Mean	41	152	0.11	108	16	0.58	141	4.4	111	9.4	9.1
			S.D.	17	28	0.02	7	2	0.05	1	0.6	1	0.3	0.5
	15	6	Mean	37	135	0.10	107	15	0.60	142	4.4	111	9.4	9.1
			S.D.	5	10	0.01	7	1	0.07	0	0.4	1	0.3	0.5
	60	6	Mean	33	132	0.11	105	14	0.59	141	4.4	111	9.2	8.8
			S.D.	7	16	0.01	7	2	0.08	1	0.4	2	0.2	0.9
	250	6	Mean	47*	160	0.13	109	20	0.61	142	4.4	110	9.6	8.8
			S.D.	12	31	0.02	5	7	0.12	1	0.2	1	0.2	0.7

Significantly different from control (\*:p&lt;0.05, \*\*:p&lt;0.01)

Table 6-3

Blood chemical findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		GOT	GPT	LDH	AIP	$\gamma$ -GTP	ChE	TP	Albumin	A/G	T.cho
				IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	g/dl	g/dl		mg/dl
Male	0	6	Mean	57	38	30	253	1.8	642	6.2	3.4	1.21	66
			S.D.	11	4	12	43	0.3	60	0.1	0.2	0.12	9
	60	5 <sup>a)</sup>	Mean	65	42	35	282	1.8	732	6.4	3.5	1.18	67
			S.D.	8	5	5	76	0.4	168	0.2	0.1	0.10	11
	250	6	Mean	65	38	29	214	1.8	732	6.2	3.3	1.13	73
			S.D.	11	3	4	28	0.4	111	0.1	0.1	0.06	12
Female	0	6	Mean	65	35	17	138	1.8	2705	6.8	3.7	1.20	76
			S.D.	7	11	3	26	0.5	830	0.4	0.2	0.07	15
	60	6	Mean	66	34	16	157	1.8	2598	6.5	3.5	1.19	76
			S.D.	10	5	4	43	0.4	1470	0.3	0.2	0.05	14
	250	6	Mean	75	38	19	141	1.4	1960	6.7	3.7	1.25	82
			S.D.	10	10	7	27	0.5	451	0.5	0.3	0.09	19

No significant difference in any treated groups from control group.

a): One sample was not available due to technical error at the time of blood collection.

Table 6-4

Blood chemical findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		TG mg/dl	PL mg/dl	T.bili- rubin mg/dl	Glucose mg/dl	BUN mg/dl	Crea- tinine mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Male	0	6	Mean	104	126	0.12	168	14	0.67	143	4.4	109	8.9	7.8
			S.D.	38	12	0.02	19	1	0.07	1	0.3	2	0.3	0.4
	60	5 <sup>a)</sup>	Mean	107	124	0.12	166	13	0.67	142	4.5	107	8.9	8.1
			S.D.	31	13	0.02	22	2	0.06	2	0.3	2	0.2	0.4
	250	6	Mean	74	129	0.12	137*	15	0.64	143	4.8	109	8.7	7.7
			S.D.	14	9	0.02	18	1	0.03	1	0.2	3	0.3	0.4
Female	0	6	Mean	38	159	0.11	129	15	0.66	142	4.7	112	9.2	7.9
			S.D.	7	20	0.02	18	1	0.09	2	0.3	1	0.3	0.8
	60	6	Mean	36	148	0.11	111	15	0.66	142	4.6	113	9.1	8.0
			S.D.	7	20	0.03	15	1	0.07	1	0.3	1	0.4	0.8
	250	6	Mean	35	164	0.10	114	16	0.65	142	4.6	113	9.2	7.9
			S.D.	7	40	0.01	19	2	0.07	1	0.4	1	0.4	1.1

Significantly different from control (\*:p<0.05)

a): One sample was not available due to technical error at the time of blood collection.

Table 7-1 Gross pathological findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Sex	Organs Findings	Dose (mg/kg) No. of animals	0 6	4 6	15 6	60 6	250 6
Male	Spleen						
	Enlargement with disseminated white spots		0	0	0	1	0
	Large intestine						
	Dilatation of cecum		0	0	0	0	6
Female	Kidney						
	Disseminated white spots (bilateral)		0	0	0	0	1
	Enlargement with white spots (bilateral) and dilatation of pelvis (unilateral)		0	0	0	0	1
	Stomach						
	Dark red spot in glandular stomach		1	0	0	0	0
	Large intestine						
	Dilatation of cecum		0	0	0	0	5

Table 7-2

Gross pathological findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Organs Findings	Dose (mg/kg) No. of animals	0 6	60 6	250 6
Male	Spleen				
	White spot		0	0	1
	Stomach				
	Dark red spot in glandular stomach		1	0	0
	Testis				
Small in size (bilateral)		0	1	0	
Epididymis					
	Small in size (bilateral)		0	1	0
Female	Stomach				
	Dark red spot in glandular stomach		0	1	1

Table 8-1

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Dose mg/kg		Body weight g	Brain	Thymus	Heart	Lung	Liver	Spleen	Kidney (R)	Kidney (L)	Kidney (R+L)	
			g/g%	mg/mg%	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%	
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	400	2.03	555	1.25	1.33	12.85	0.67	1.54	1.52	3.06
		S.D.	17	0.10	85	0.04	0.10	0.80	0.05	0.07	0.09	0.16
		4	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	393	2.05	591	1.35	1.32	12.39	0.67	1.49	1.50	2.99
		S.D.	17	0.08	133	0.06	0.04	1.01	0.09	0.13	0.13	0.26
		15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	417	2.05	605	1.29	1.39	14.13	0.68	1.48	1.47	2.95
		S.D.	29	0.06	207	0.08	0.09	2.42	0.08	0.09	0.09	0.17
		60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	413	2.06	687	1.27	1.35	14.75	0.91	1.62	1.60	3.22
		S.D.	23	0.04	308	0.10	0.07	1.20	0.55	0.08	0.06	0.13
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Mean	382	2.06	576	1.17	1.35	15.68*	0.68	1.79**	1.78**	3.57**	
	S.D.	37	0.07	150	0.11	0.15	2.37	0.07	0.14	0.13	0.27	
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.51	139	0.31	0.33	3.21	0.17	0.39	0.38	0.77
		S.D.		0.03	19	0.02	0.02	0.16	0.01	0.02	0.02	0.04
		4	No.		6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.53	150	0.35*	0.34	3.16	0.17	0.38	0.38	0.76
		S.D.		0.02	34	0.02	0.01	0.20	0.03	0.02	0.03	0.05
		15	No.		6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.50	146	0.31	0.34	3.38	0.16	0.35	0.36	0.71
		S.D.		0.04	52	0.01	0.03	0.35	0.02	0.01	0.02	0.03
		60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.50	167	0.31	0.33	3.58*	0.22	0.40	0.39	0.79
		S.D.		0.03	75	0.01	0.02	0.19	0.15	0.02	0.02	0.04
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	
	Mean		0.55	151	0.31	0.35	4.09**	0.18	0.47**	0.47**	0.94**	
	S.D.		0.04	35	0.02	0.01	0.25	0.02	0.03	0.02	0.05	

Significantly different from control (\*:p&lt;0.05, \*\*:p&lt;0.01)

Table 8-2 Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Dose mg/kg		Adrenal	Adrenal	Adrenal	Testis	Testis	Testis	
		(R) mg/mg%	(L) mg/mg%	(R+L) mg/mg%	(R) g/g%	(L) g/g%	(R+L) g/g%	
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	
		Mean	32	35	66	1.56	1.58	3.15
		S.D.	7	5	12	0.10	0.10	0.20
	4	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	31	35	66	1.62	1.64	3.25
		S.D.	3	3	6	0.09	0.07	0.14
	15	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	32	36	68	1.57	1.56	3.12
		S.D.	4	4	8	0.09	0.09	0.17
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	32	35	67	1.67	1.66	3.32
		S.D.	4	6	9	0.13	0.13	0.26
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	34	36	69	1.59	1.61	3.21
		S.D.	5	6	11	0.15	0.15	0.30
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	
		Mean	8	9	17	0.39	0.40	0.79
		S.D.	2	1	2	0.03	0.03	0.06
	4	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	8	9	17	0.41	0.42	0.83
		S.D.	1	1	2	0.03	0.02	0.04
	15	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	8	9	17	0.38	0.38	0.76
		S.D.	1	1	2	0.04	0.04	0.09
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	8	9	17	0.41	0.40	0.81
		S.D.	1	2	3	0.05	0.04	0.09
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	9	10	18	0.42	0.43	0.85
		S.D.	1	1	2	0.05	0.05	0.09

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Dose mg/kg		Body weight g	Brain	Thymus	Heart	Lung	Liver	Spleen	Kidney (R)	Kidney (L)	Kidney (R+L)	
			g/g%	mg/mg%	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%	
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	222	1.87	379	0.80	1.01	6.44	0.49	0.84	0.85	1.69
		S.D.	8	0.07	75	0.04	0.01	0.25	0.06	0.05	0.04	0.08
		4	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	245	1.87	449	0.88	1.05	7.11	0.51	0.89	0.88	1.78
		S.D.	21	0.08	113	0.09	0.08	0.95	0.10	0.09	0.10	0.19
		15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	239	1.91	453	0.83	1.06	6.80	0.50	0.91	0.90	1.81
		S.D.	10	0.10	114	0.06	0.06	0.35	0.07	0.05	0.08	0.13
		60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	222	1.82	383	0.80	1.06	6.79	0.52	0.90	0.89	1.78
		S.D.	22	0.05	66	0.09	0.06	0.75	0.12	0.04	0.04	0.08
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Mean	221	1.83	351	0.78	1.01	8.25**	0.49	1.04	1.07	2.11	
	S.D.	11	0.07	44	0.07	0.07	0.59	0.04	0.17	0.19	0.36	
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.84	170	0.36	0.45	2.90	0.22	0.38	0.38	0.76
		S.D.		0.04	32	0.02	0.02	0.15	0.03	0.03	0.02	0.05
		4	No.		6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.77	182	0.36	0.43	2.89	0.21	0.37	0.36	0.73
		S.D.		0.04	35	0.02	0.01	0.17	0.03	0.02	0.03	0.04
		15	No.		6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.80	190	0.35	0.44	2.84	0.21	0.38	0.38	0.76
		S.D.		0.08	51	0.03	0.03	0.10	0.03	0.03	0.05	0.07
		60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.83	172	0.36	0.48	3.06	0.23	0.40	0.40	0.81
		S.D.		0.10	23	0.03	0.06	0.21	0.04	0.03	0.02	0.05
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	
	Mean		0.83	159	0.35	0.46	3.74**	0.22	0.47	0.49	0.95	
	S.D.		0.03	18	0.02	0.02	0.21	0.01	0.07	0.08	0.14	

Significantly different from control (\*\*:p&lt;0.01)

Table 8-4 Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Dose mg/kg			Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Ovary (R) mg/mg%	Ovary (L) mg/mg%	Ovary (R+L) mg/mg%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	33	33	66	46.1	42.9	89.1
		S.D.	4	4	8	8.4	7.3	11.8
	4	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	36	39*	75	44.6	43.0	87.6
		S.D.	5	5	11	7.5	7.1	13.8
	15	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	34	38	72	45.7	43.6	89.3
		S.D.	2	3	3	8.1	5.0	7.3
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	39*	40*	78*	47.2	49.7	96.9
		S.D.	2	3	4	10.1	7.8	17.1
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	29	32	60	41.8	38.7	80.5
		S.D.	2	1	3	8.5	4.5	12.8
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	15	15	30	20.8	19.4	40.2
		S.D.	2	2	3	3.7	3.5	5.5
	4	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	15	16	31	18.1	17.5	35.6
		S.D.	2	1	3	1.6	1.9	2.8
	15	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	14	16	30	19.2	18.2	37.5
		S.D.	1	1	2	4.0	2.2	4.3
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	18*	18*	36**	21.2	22.3	43.5
		S.D.	3	2	5	4.0	2.0	5.7
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	13	15	27	18.9	17.5	36.4
		S.D.	1	1	2	3.4	1.7	4.9

Significantly different from control (\*:p&lt;0.05, \*\*:p&lt;0.01)

Table 8-5

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R) g/g%	Kidney (L) g/g%	Kidney (R+L) g/g%	
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	472	2.13	464	1.54	1.50	14.74	0.82	1.52	1.55	3.07
		S.D.	30	0.06	92	0.21	0.10	1.92	0.07	0.09	0.15	0.23
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	509	2.10	606	1.56	1.55	16.54	0.86	1.72*	1.75	3.47
		S.D.	21	0.05	161	0.20	0.12	1.24	0.13	0.09	0.16	0.25
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	433	2.08	439	1.34	1.40	13.37	0.84	1.73*	1.74	3.47
		S.D.	31	0.11	114	0.13	0.10	1.42	0.21	0.20	0.25	0.44
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.45	98	0.32	0.32	3.12	0.17	0.32	0.33	0.65
		S.D.		0.02	16	0.03	0.02	0.22	0.01	0.01	0.02	0.03
	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.41*	119	0.31	0.31	3.25	0.17	0.34	0.35	0.68
		S.D.		0.02	32	0.04	0.02	0.22	0.03	0.02	0.04	0.05
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.48	102	0.31	0.32	3.09	0.19	0.40**	0.40**	0.80**
		S.D.		0.02	28	0.02	0.02	0.17	0.04	0.05	0.05	0.09

Significantly different from control (\*:p<0.05, \*\*:p<0.01)

Table 8-6 Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg			Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Testis (R) g/g%	Testis (L) g/g%	Testis (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	34	35	69	1.57	1.60	3.17
		S.D.	4	5	9	0.10	0.14	0.23
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	32	35	67	1.44	1.44	2.89
		S.D.	2	4	6	0.47	0.46	0.92
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	33	35	67	1.61	1.61	3.22
		S.D.	3	3	6	0.13	0.10	0.22
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	7	8	15	0.33	0.34	0.67
		S.D.	1	1	3	0.02	0.02	0.04
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	6	7	13	0.28	0.28	0.57
		S.D.	1	1	1	0.09	0.09	0.18
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	8	8	16	0.37	0.37	0.75
		S.D.	1	1	2	0.02	0.03	0.05

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-7

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R) g/g%	Kidney (L) g/g%	Kidney (R+L) g/g%	
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	256	1.94	338	0.89	1.07	7.09	0.50	0.87	0.87	1.74
		S.D.	21	0.03	66	0.09	0.09	0.85	0.08	0.07	0.06	0.13
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	249	1.91	338	0.88	1.07	6.91	0.53	0.87	0.87	1.74
		S.D.	20	0.07	99	0.05	0.07	0.68	0.05	0.09	0.09	0.18
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	240	1.91	324	0.87	1.06	7.19	0.49	0.93	0.91	1.83
		S.D.	20	0.11	36	0.10	0.08	1.03	0.05	0.09	0.09	0.17
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.76	132	0.35	0.42	2.76	0.20	0.34	0.34	0.68
		S.D.		0.07	28	0.02	0.03	0.13	0.04	0.02	0.01	0.03
	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.77	137	0.36	0.43	2.78	0.21	0.35	0.35	0.70
		S.D.		0.05	42	0.02	0.02	0.14	0.03	0.02	0.01	0.03
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.80	137	0.36	0.44	2.99	0.21	0.39*	0.38	0.77*
		S.D.		0.07	21	0.03	0.03	0.23	0.03	0.03	0.04	0.07

Significantly different from control (\*:p<0.05)

Table 8-8

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg			Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Ovary (R) mg/mg%	Ovary (L) mg/mg%	Ovary (R+L) mg/mg%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	37	38	75	53.1	49.0	102.0
		S.D.	5	6	11	10.8	11.6	22.0
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	39	40	79	50.8	51.9	102.7
		S.D.	5	6	10	9.3	6.6	12.9
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	34	38	72	43.6	48.8	92.4
		S.D.	1	2	3	7.7	6.0	12.1
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	14	15	29	20.7	19.1	39.8
		S.D.	1	2	3	3.5	3.9	7.2
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	16	16	32	20.5	20.9	41.4
		S.D.	1	1	2	4.1	2.4	5.6
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	14	16	30	18.3	20.6	38.9
		S.D.	1	2	3	3.6	3.6	6.5

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-1

Histopathological findings of male rats administered orally with Nonylphenol for 28 days

Organs -findings	Dose (mg/kg) No. of animals Grade	0						4						15						60						250					
		0	1	2	3	4	P TE	0	1	2	3	4	P TE	0	1	2	3	4	P TE	0	1	2	3	4	P TE	0	1	2	3	4	P TE
Heart																															
-myocarditis / focal		6					6																			5	1				6
Trachea																															
-cellular infiltration / mucosa		6					6																			5	1				6
Cecum																															
-cellular infiltration / mucosa		5		1			6																			4	1	1			6
Rectum																															
-cellular infiltration / mucosa		5	1				6																			5	1				6
Liver																															
-hypertrophy / hepatocyte / centrilobular		6					6	6					6	6					6	6						6		6			6
-microgranuloma		6					6	6					6	6					6	6						6	5	1			6
-proliferation / Kupffer cell		6					6	6					6	6					6	5		1				6	6				6
Spleen																															
-granuloma		6					6															1				1		6			6
-hematopoiesis / extramedullary / increased		6					6															1				1		6			6
Kidney																															
-basophilic change / proximal tubule / cortico-medullary junction		6					6	6					6	6					6	6						6	2	3	1		6
-basophilic change / collecting tubule		6					6	6					6	6					6	6						6		6			6
-dilatation / collecting tubule		6					6	6					6	6					6	6						6	4	2			6
Urinary bladder																															
-hyperplasia / transitional cell / simple		6					6	6					6	6					6	6						6	4	2			6
Prostate																															
-inflammation		6					6																			5	1				6

0 : No remarkable changes    1 : Slight    2 : Mild    3 : Moderate    4 : Severe    P : Present a) TE : Total Examined  
a): "Present" is used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion.



Table 9-3

Histopathological findings of male rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Organs	Dose (mg/kg)	0						60						250								
		No. of animals						No. of animals						No. of animals								
-findings	Grade	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE
<b>Kidney</b>																						
-basophilic change / proximal tubule / cortico-medullary junction		6						6	6						6	1	2	3			6	
-cast		6						6	6						6	2	3	1			6	
-basophilic change / proximal tubule / focal		6						6	5	1					6	6					6	

0 : No remarkable changes    1 : Slight    2 : Mild    3 : Moderate    4 : Severe    P : Present a)    TE : Total Examined

a): "Present" is used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion.

Table 9-4

Histopathological findings of female rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Organs	Dose (mg/kg)	0						60						250								
		No. of animals						No. of animals						No. of animals								
-findings	Grade	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE	0	1	2	3	4	P	TE
Liver																						
-microgranuloma		6						6								5	1					6
Kidney																						
-dilatation / collecting tubule		6						6	6						6	5	1					6
Urinary bladder																						
-hyperplasia / transitional cell / simple		6						6	6						6	5	1					6

0 : No remarkable changes    1 : Slight    2 : Mild    3 : Moderate    4 : Severe    P : Present a)    TE : Total Examined  
 a): "Present" is used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion.

Table 9-5

Histopathological findings of rats administered orally with Nonylphenol for 28 days and followed by a recovery period for 14 days (Gross lesions)

Sex	Dose mg/kg	Animal number	Organs	Gross pathological findings	Histopathological findings (grade)*
Male	0	1011	Stomach	-Dark red spot in glandular stomach	-Erosion / glandular stomach (+)
	60	4012	Testis Epididymis	-Small in size (bilateral) -Small in size (bilateral)	-Atrophy / tubular (++) -Loss / sperm (P)
	250	5012	Spleen	-White spot	-Granuloma (+)
Female	60	4112	Stomach	-Dark red spot in glandular stomach	-Erosion / glandular stomach (+)
	250	5110	Stomach	-Dark red spot in glandular stomach	-Erosion / glandular stomach (+)

\* ; + : Mild    ++ : Moderate    P : Present a)

a): "Present" is used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion.