

厚生省生活衛生局 殿

最終報告書

1,2-ベンゼンジカルボニトリルのラットを用いた経口投与による
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号 : 8L662)

2000年7月7日

株式会社三菱化学安全科学研究所

目 次

要 約 -----	9
緒 言 -----	11
材料および方法 -----	12
1. 被験物質 -----	12
2. 試験動物 -----	12
3. 動物飼育 -----	13
4. 投 与 -----	13
5. 群構成 -----	14
6. 反復投与毒性に関する観察・検査項目 -----	14
6.1 一般状態 -----	14
6.2 体 重 -----	15
6.3 摂 餌 量 -----	15
6.4 血液学検査 -----	15
6.5 血液生化学検査 -----	16
6.6 病理学検査 -----	16
7. 生殖発生毒性に関する観察・検査項目 -----	17
7.1 生殖機能検査 -----	17
7.2 分娩および哺育状態 -----	18
7.3 新生児の観察・検査 -----	18
8. 統計学的解析 -----	19
結 果 -----	20
1. 反復投与毒性 -----	20
1.1 一般状態 -----	20
1.2 体 重 -----	20
1.3 摂 餌 量 -----	20
1.4 血液学検査 -----	20
1.5 血液生化学検査 -----	21
1.6 器官重量 -----	21

1.7 剖検所見 -----	21
1.8 病理組織所見 -----	21
2. 生殖発生毒性 -----	22
2.1 生殖機能 -----	22
2.2 分娩および哺育状態 -----	22
2.3 新生児への影響 -----	23
考察および結論 -----	24
参考文献 -----	27

図および群別表

要 約

1,2-ベンゼンジカルボニトリルを 1, 6 および 30 mg/kg/day の用量で SD 系ラット [Crj:CD (SD) IGS] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 44 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した。1 群の動物数は雌雄各 12 匹とし、対照群には媒体（0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液）のみを投与した。

1. 反復投与毒性

6 mg/kg 群の雌で総蛋白の増加が認められた。さらに、30 mg/kg 群の雌雄で体重增加の抑制および摂餌量減少がみられ、雌では妊娠末期である妊娠 19 から 23 日に痙攣が認められ全例が死亡した。また、雄では総コレステロールおよび総蛋白の増加、血清尿素窒素の減少がみられ、さらに、肝臓、腎臓および精巣の器官重量の増加、精巣上体の器官重量の減少が認められ、病理組織学検査では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の近位尿細管上皮における硝子滴沈着と好塩基性尿細管、精巣の精細管の萎縮およびそれに伴う精巣上体の管腔内の細胞残屑出現と精子の減少が認められた。

2. 生殖発生毒性

親動物では、30 mg/kg 群において、性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数および着床率に被験物質に起因する変化は認められなかつたが、妊娠末期に全例が死亡したため、分娩以降の成績は得られなかつた。6 mg/kg 群においては、分娩率、出産率、妊娠期間、分娩および哺育行動には、被験物質に起因する変化は認められなかつた。

児動物では、6 mg/kg 群において、出産児数、出産生児数、性比、出生率、新生児の 4 日の生存率、外表、一般状態、体重および剖検には、被験物質に起因する変化は認められなかつた。

以上の結果から、1,2-ベンゼンジカルボニトリルの反復経口投与による一般毒性学的影響として、6 mg/kg 群の雌で総蛋白の増加がみられ、30 mg/kg 群の雌雄で体重增加の抑制および摂餌量減少、雌で妊娠末期に痙攣がみられ全例が死亡した。さらに、雄で総蛋白、総コレステロールの増加、血清尿素窒素の減少、肝臓、腎臓、精巣および精巣上

体に重量と組織学的变化が認められた。したがって本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌では 1 mg/kg/day、雄は 6 mg/kg/day と考えられる。

また、生殖発生に及ぼす影響として、親動物では、30 mg/kg 群の雄で異常は認められなかったが、雌は妊娠末期に全例が死亡したことから、生殖発生毒性に関する親動物の無影響量は雄で 30 mg/kg/day、雌で 6 mg/kg/day と考えられる。さらに、児動物では、6 mg/kg 群で異常が認められなかったことから、生殖発生毒性に関する児動物の無影響量は 6 mg/kg/day と考えられる。

緒 言

1,2-ベンゼンジカルボニトリルはフタロシアニン系染料、顔料の原料等として用いられている¹⁾。毒性情報としては、ラットの経口投与による LD₅₀ 値は 85 mg/kg²⁾であること等が報告されているが、生殖発生毒性については知られていない。

今回、OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いて反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し、反復投与による影響および生殖発生に及ぼす影響について検討したので報告する。

材 料 お よ び 方 法

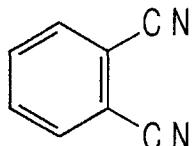
1. 被験物質

から提供された 1,2-ベンゼンジカルボニトリル（略称：OPN, CAS No. 91-15-6, ロット番号 純度 98.7 %）を室温、遮光下で保管し、使用した。被験物質は下記の化学名、構造式、示性式、分子量および不純物を有し、融点 141 °C, 蒸気圧 0.04 mbar/20 °C, 有機溶剤に可溶および水に 0.56g/L 溶解する黄色粉末である。

被験物質の安定性は、被験物質提供者から投与開始前と投与終了後に安定性を保証する資料を入手し、問題がなかったことを確認した（添付資料）。

化学名：o-Phthalonitrile

構造式：



示性式：C₆H₄(CN)₂

分子量：128.13

不純物：Benzonitrile 0.1 %

o-Tolunitrile 0.9 %

Telephthalonitrile/Isophthalonitrile 0.3 %

2. 試験動物

動物は、日本チャールス・リバー(株)筑波飼育センターから 1999 年 3 月 31 日に SD 系ラット [Crj:CD(SD)IGS, SPF] 雌雄各 57 匹を入手した。入荷後、検疫・馴化飼育を 5 日間行い、一般状態、体重増加量および雌は性周期に異常がないことを確認した後、試験に供した。投与開始前日に各群の体重がほぼ均一となるように、体重別層化無作為抽出法により、1 群あたり雌雄各 12 匹を振り分けた。投与開始時の週齢は雌雄とも 9 週齢、体重範囲は雄が 327 ~ 373g、雌が 209 ~ 240g であった。

各動物は耳パンチ法によって個体識別を行った。各ケージには試験番号、試験種、被験物質名、動物番号、性別、用量、動物種および系統等の必要事項を記載したカ

ラーラベルを付けて識別した。

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通じて、温度 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (実測値: $21.4 \sim 23.1^{\circ}\text{C}$)、相対湿度 $55 \pm 15\%$ (実測値: $52.0 \sim 68.8\%$)、換気約 12 回／時、照明 12 時間／日 (7:00-19:00) に設定された飼育室を使用した。

動物飼育には、妊娠・哺育期間を除く期間はステンレス製つり下げ式金網製ケージ ($246\text{W} \times 360\text{D} \times 180\text{Hmm}$, 日本クレア株) を、妊娠・哺育期間は実験動物用床敷 (ベータチップ, 日本チャールス・リバー株) を敷いたポリカーボネート製ケージ ($265\text{W} \times 426\text{D} \times 200\text{H mm}$, トキワ科学器械株) を使用した。1 ケージあたり、交配期間は雌雄各 1 匹、哺育期間は 1 腹、その他の期間は 1 匹ずつ収容した。給餌には、ステンレス製固型飼料用給餌器 (日本クレア株, トキワ科学器械株) を使用した。給水には、ステンレス製つり下げ式金網製ケージでは自動給水装置 (日本クレア株) を、ポリカーボネート製ケージではポリカーボネート製給水瓶 (700 mL, トキワ科学器械株) を使用した。ケージ (含床敷)、給餌器および給水瓶はオートクレーブ滅菌し、週 1 回交換した。

動物には、オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料 (CRF-1, ロット番号 990109, 990309, 990406, オリエンタル酵母工業株) と、孔径 $5 \mu\text{m}$ のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由に摂取させた。飼料と飲用水は週 1 回交換した。

飼料はロットごとに、床敷は定期的に残留農薬等の汚染物質濃度が、当研究所で定めた基準に適合していることを確認した。また、飲用水は水道法に準拠した水質検査を定期的に実施し、分析値が基準に適合していることを確認している。

4. 投与

投与経路はガイドラインに従って、経口投与とした。投与期間は、雄は交配前 14 日間および交配期間を経て剖検前日までの計 44 日間、雌は交配前 14 日間、交配期間、妊娠期間および分娩を経て哺育 4 日までの計 $42 \sim 46$ 日間とした。ただし、未交尾動物は剖検前日までの計 44 日間投与した。投与の際はテフロン製胃ゾンデを用いて 1 日 1 回、午前中に強制経口投与した。

投与用量は予備試験の結果を参考に決定した。すなわち、被験物質を 10, 30, 50 および 90 mg/kg の用量で、1 群雌雄各 3 匹の SD 系ラットに 14 日間反復投与した結果、50 mg/kg 以上の群で痙攣が頻回に認められ雌雄全例が死亡した。30 mg/kg 群の雌雄では体重減少あるいは増加抑制、投与開始後 3 日に摂餌量の低値、雌で肝臓および腎臓重量の高値が認められた。これらの結果および本試験の投与期間を考慮し、高用量は明らかな毒性発現が予想される 30 mg/kg とし、以下公比約 5 で 6 および 1 mg/kg の 3 用量を設定した。また、媒体（0.5 % CMC-Na 水溶液）のみを投与する対照群を設けた。投与液量は 5 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

被験物質は各用量ごとに秤量し、メノウ乳鉢を用いて 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液（岩井化学薬品株）、ロット番号 110810）に懸濁させた。投与液は 1 週間に 1 回調製し、投与に供するまで冷蔵・遮光下で保存したものを、調製後 8 日以内に使用した。投与開始前に冷蔵保存条件下での 0.1 および 200 mg/mL 投与液中の被験物質の 8 日間の安定性を確認した。また、初回調製時に各用量群の投与液を分析し、設定濃度の ± 10 % 以内であることを確認した（添付資料）。

5. 群構成

群名	雄			雌	
	動物数	動物番号		動物数	動物番号
対照	12	00101 ~ 00112		12	50101 ~ 50112
1 mg/kg	12	00201 ~ 00212		12	50201 ~ 50212
6 mg/kg	12	00301 ~ 00312		12	50301 ~ 50312
30 mg/kg	12	00401 ~ 00412		12	50401 ~ 50412

6. 反復投与毒性に関する観察・検査項目

次の項目を検査した。なお、雌雄とも交配前期間は投与開始日を 0 日、また、雌の交尾成立日を妊娠 0 日、分娩完了日を哺育 0 日とした。

6.1 一般状態

1 日 2 回（投与前、後）観察した。

6.2 体 重

雌雄とも投与開始日、投与開始後 3, 7, 14 日およびその後は週 1 回、交尾が成立した雌は妊娠 0, 7, 14, 20 日および哺育 0, 4 日に電子上皿天秤 (EB-5000, EB-3200S : 株島津製作所) を用いて測定した。また、体重増加量を雄では投与開始日の体重を基準に、雌では交配前期間、妊娠期間および哺育期間についてそれぞれ投与開始日、妊娠 0 日および哺育 0 日の体重を基準に算出した。

6.3 摂餌量

雌雄とも投与開始日、投与開始後 3, 7, 14 日およびその後雄は交配期間中を除き週 1 回、交尾した雌は妊娠 0, 7, 14, 20 日および哺育 0, 4 日に電子上皿天秤 (EB-5000, EB-3200S : 株島津製作所) を用いて風袋込み重量を測定し、1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。

6.4 血液学検査

雌雄の全生存動物について、最終投与日（雄：投与開始後 43 日、分娩雌：哺育 4 日）から約 20 時間絶食させ、チオペンタールナトリウム（ラボナール、田辺製薬株）の腹腔内投与による麻酔下で、後大静脈より採取した血液の一部を、凝固阻止剤 EDTA-2K で処理し、下記の項目を検査した。(11), (12) の測定には凝固阻止剤として 3.2% クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し、遠心分離して得られた血漿を用いた。

項 目	測 定 方 法
(1) 赤血球数(RBC)	シースフロー DC インピーダンス検出法
(2) ヘモグロビン濃度(Hb)	SLS ヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値(Ht)	赤血球パルス波高値検出法
(4) 平均赤血球容積(MCV)	(1), (3)より算出
(5) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1), (2)より算出
(6) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(2), (3)より算出
(7) 網状赤血球数	アルゴンレーザーを用いたプロ-サイトメトリ-法
(8) 血小板数(PLT)	シースフロー DC インピーダンス検出法
(9) 白血球数(WBC)	RF/DC インピーダンス検出法
(10) 白血球百分率	Wright 染色塗抹標本について測定
(11) プロトロビン時間(PT)	Quick 一段法
(12) 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	活性化セファロプラスチン法

測定機器

- (1)～(3), (8), (9) : 多項目自動血球分析装置 (NE-4500, シスメックス株)
 (7) : 自動網赤血球測定装置 (R-2000, シスメックス株)
 (10) : 血液細胞自動分析装置 (MICROX HEG-70A, オムロン株)
 (11), (12) : 血液凝固自動分析装置 (KC10A, アメリング社)

6.5 血液生化学検査

雌雄の全生存動物について、解剖日に採取した血液を室温で約 30 分間静置後遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。なお、残余の血清は試験終了時まで凍結保存 (-20 °C以下) した。

項目	測定方法
(1) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ASAT(GOT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
(2) アラニンアミノトランスフェラーゼ ALAT(GPT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
(3) グルタミルトランスペプチダーゼ (γ GT)	γ -グルタミル・p-ニトロアニリド基質法 (SSCC 改良法)
(4) アルカリファスファターゼ (ALP)	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 改良法)
(5) 総ビリルビン(TBil)	酵素法 (BOD 法)
(6) 尿素窒素(UN)	酵素-UV 法 (Urease-GLDH 法)
(7) クレアチニン(CRE)	Jaffé 法
(8) グルコース(Gluc)	酵素-UV 法 (Glck-G6PDH 法)
(9) 総コレステロール(TC)	酵素法 (CES-CO-POD 法)
(10) トリグリセライド(TG)	酵素法 (LPL-GK-G3PO-POD 法)
(11) 総蛋白(TP)	Biuret 法
(12) アルブミン(Alb)	BCG 法
(13) A/G 比	(11)および(12)より算出
(14) カルシウム(Ca)	OCPD 法
(15) 無機リン(IP)	酵素法 (PNP-XOD-POD 法)
(16) ナトリウム(Na)	イオン選択電極法
(17) カリウム(K)	イオン選択電極法
(18) クロール(Cl)	イオン選択電極法

測定機器：

(1)～(12), (14)～(18)：自動分析装置（日立 736-10 形, (株)日立製作所）

6.6 病理学検査

1) 病理解剖検査

雌雄とも最終投与日の翌日（雄；投与開始後 44 日, 雌；投与開始後 42 ~ 46 日）に、全生存動物をチオペンタールナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後、剖検した。未交尾の雌は投与開始後 44 日に、死亡動物は速やかに剖検した。

2) 器官重量

全生存動物について脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巣および精巣上体の器官重量を電子上皿天秤（AEG-120, ED-H60 : (株)島津製作所）を用いて測定した。また、解剖日の体重に基づいて相対重量（対体重比）を算出した。

3) 病理組織学検査

全動物について脳、下垂体、胸腺、リンパ節（下顎・腸間膜）、気管、肺、胃、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、甲状腺・上皮小体、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、精のう、前立腺腹葉、卵巣、子宮、膣、骨髓（大腿骨）、坐骨神経、脊髄および肉眼的異常部位を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、精巣および精巣上体はブアン液で固定した。

病理組織学検査は、対照群と 30 mg/kg 群の雌雄全例について上記の保存した器官・組織および全動物の肉眼的異常部位を常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。また、30 mg/kg 群の雌全例が死亡したため 6 mg/kg 群の雌についても検査した。その結果、雄の肝臓、腎臓、精巣および精巣上体に被験物質によると思われる変化がみられたので、1 および 6 mg/kg 群の雄の当該臓器についても検査した。1 mg/kg 群の未交尾動物 1 例の卵巣も検査した。なお、対照群の 2 例および 30 mg/kg 群の雌で死亡前に痙攣が認められた 2 例（No.50409, 50412）の脳および脊髄は、ルクソールファストブルー（L.F.B.）染色標本を作製し、鏡検した。

7. 生殖発生毒性に関する観察・検査項目

7.1 生殖機能検査

投与開始日から交配開始日までの雌の膣垢を毎日午前中に採取し、エオシン・チオニン染色（ヘマカラー多用途迅速染色セット）して性周期を検査し、平均性周期日数を算出した。なお、性周期が 4 ~ 6 日周期でないものは不整性周期とした。

各群内で雄 1 雌 1 の交配対を設け、投与開始後 14 日の夕方から最長 7 日間昼夜同居させた。交尾確認は毎日午前中に行い、膣栓あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。

これらの結果から次の項目を算出した。

- (1) 交尾所要日数：交配開始後、交尾成立までに要した日数
- (2) 交尾成立までに逸した発情期の回数
- (3) 交尾率 (%) : (交尾動物数 / 同居動物数) × 100
- (4) 受胎率 (%) : (受胎動物数 / 交尾動物数) × 100

7.2 分娩および哺育状態

交尾が成立した雌は全例を自然分娩させた。分娩の観察は妊娠 21 日から妊娠 23 日まで 1 日 2 回（午前 9 時、午後 4 時）行った。午前 9 時の時点で分娩が完了している動物を当該日分娩とし、その日を哺育 0 日とした。分娩状態を観察した後、新生児を生後 4 日（哺育 4 日）まで哺育させ、授乳、営巣、食殺の有無等の哺育状態を毎日観察した。

母動物は剖検時に卵巣および子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。

これらの結果から次の項目を算出した。

- (1) 妊娠期間 : 妊娠 0 日から出産が確認された日までの日数
- (2) 出産率 (%) : $(\text{生児出産雌数} / \text{受胎雌数}) \times 100$
- (3) 着床率 (%) : $(\text{着床数} / \text{黄体数}) \times 100$
- (4) 分娩率 (%) : $(\text{総出産児数} / \text{着床数}) \times 100$

7.3 新生児の観察・検査

1) 新生児の観察

哺育 0 日に総出産児数（出産生児数、死亡児数）、性別および外観異常の有無を検査した。その後は、一般状態、死亡の有無等を哺育 4 日まで毎日観察した。

哺育 0 および 4 日の生存児数から、次の項目を算出した。

- (1) 出生率 (%) : $(\text{出産生児数} / \text{総出産児数}) \times 100$
- (2) 新生児の 4 日の生存率 (%) : $(\text{哺育 4 日生児数} / \text{出産生児数}) \times 100$

2) 体重

哺育 0 および 4 日に全生存児を個体ごとに測定した。また、体重増加量は哺育 0 日の体重を基準に算出した。

3) 剖検

哺育 4 日に全生存児の口腔を含む外観を検査した後、親動物と同様にして安樂死させ、剖検した。死亡動物および母動物の死亡した娩出児は食殺等で検査に耐えないものを除き 10 % 中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬、固定した後、実体顕微鏡下で剖検した。

8. 統計学的解析

新生児に関するデータは、各母動物ごとに算出した数値を標本単位とした。なお、未交尾動物の雌の器官重量は評価の対象から除外した。

計量データは、Bartlett 法による等分散性の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較を行った。一部の項目は Kruskal-Wallis の検定から行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較を行った。病理組織学検査で得られた計数データは $a \times b$ の χ^2 検定を行い、有意差が認められた場合は Armitage の χ^2 検定により対照群と各被験物質投与群間の比較を行った。その他の計数データは Fisher の直接確率法により検定した。各検定の有意水準は 5 % とした。統計学的解析の対象項目は下記の通りである。なお、一般状態および病理解剖検査については、統計学的解析を実施しなかった。

多 重 比 較 検 定 : 体重、体重増加量、摂餌量、血液学検査、血液生化学検査、器官重量、黄体数、着床数、出産児数

Kruskal-Wallis と Dunnett 型の多重比較 : 交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情回数、平均性周期日数、妊娠期間、着床率、分娩率、出生率、新生児の 4 日の生存率

χ^2 検定 および Armitage χ^2 検定 : 病理組織学検査

Fisher の直接確率法 : 不整性周期動物の発現率、交尾率、受胎率、出産率、性比（雄／雌）

結 果

1. 反復投与毒性

1.1 一般状態 (Table 1-5, Appendix 1-5)

30 mg/kg 群の雌で妊娠末期である妊娠 19 ~ 23 日の間に全例が死亡した。死亡動物のうち 7 例では、投与前あるいは投与終了後に突然激しい痙攣が認められ、約 5 分から長いものでは数時間に亘り持続的あるいは断続的に生じた後に死亡した。

その他、一般状態では、30 mg/kg 群の雄で投与開始後 37 日から 40 日まで 1 ~ 2 例に、雌で妊娠 21 日から死亡日まで 2 ~ 3 例に、投与直前あるいは直後に流涎が散見された。また、脱毛が 6 および 30 mg/kg 群の雌でそれぞれ 1 例にみられたが、30 mg/kg 群で多発する傾向はみられなかったことから、被験物質との関連はないと判断した。

1.2 体 重 (Fig. 1, 2, Table 6-13, Appendix 6-13)

30 mg/kg 群の雌雄で投与開始後 3 日から剖検時まで体重に増加抑制がみられ、体重および体重増加量に対照群との間に有意な差が散見された。

1 および 6 mg/kg 群の雌雄では対照群との間に有意な差は認められなかった。

1.3 摂餌量 (Fig. 3, 4, Table 14-17, Appendix 14-17)

30 mg/kg 群の雌雄で投与開始後 3 および 7 日、雌ではさらに妊娠 7 から 20 日までの摂餌量にそれぞれ対照群との間に有意な低値が認められた。

その他、1 mg/kg 群の雄で投与開始後 28 および 42 日の摂餌量に有意な低値がみられたが、6 mg/kg 群では減少傾向が認められなかったことから、偶発的な変化と判断した。

1.4 血液学検査 (Table 18, 19, Appendix 18, 19)

30 mg/kg 群の雄で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有意な差がみられたが、わずかな短縮であった。

その他、6 mg/kg 群の雄で白血球百分率で分葉核球比の有意な高値がみられたが、30 mg/kg 群で増加傾向が認められたことから、偶発的な変化と判断した。

1.5 血液生化学検査 (Table 20, 21, Appendix 20, 21)

30 mg/kg 群の雄で総コレステロールおよび総蛋白の増加, 尿素窒素の減少がみられ, それぞれ対照群との間に有意な差が認められた. また, 6 mg/kg 群の雌で総蛋白の有意な高値が認められた.

その他, 1 mg/kg 群の雄で GOT 活性 (82.0 U/l) の有意な増加がみられたが, 当研究所の背景データの範囲内の値 (平均 85.7 U/l, 最小-最大 63.0-101.0 U/l, 1991-1997) であった. また, 6 mg/kg 群の雌でカルシウムの有意な高値がみられたが, その他の関連する検査項目に異常が認められなかつたことから, 偶発的な変化と判断した.

1.6 器官重量 (Table 22-25, Appendix 22-25)

30 mg/kg 群の雄で肝臓の絶対重量および相対重量, 脳, 腎臓および精巣の相対重量の増加, 精巣上体の絶対重量および相対重量の減少がみられ, それぞれ対照群との間に有意な差が認められた.

1 および 6 mg/kg 群の雌雄ではいずれの器官においても対照群との間に有意な差は認められなかつた.

1.7 剖検所見 (Table 26, Appendix 26, 27)

計画解剖動物では, 被験物質の影響と思われる変化は認められなかつた. 偶発病変として, 前胃の結節, 空腸の憩室, 肝臓の横隔膜面結節および白色斑, 腎臓のう胞および腎孟の拡張, 精嚢の左右不对称, 脳の一部欠損が対照群を含む各群で散発的に認められた.

全例が死亡した 30 mg/kg 群の雌では, 胸腺および脾臓の小型化, 腺胃のびらんや潰瘍が半数例以上に認められた. その他, 脾臓の褪色, 肺のうつ血, 腺胃の出血巣, 前胃の白色斑, 肝臓の白色斑, 副腎の腫大および脱毛が 1 ~ 3 例に認められた.

1.8 病理組織所見 (Table 27, Appendix 26, 27)

被験物質に起因すると思われる変化が 30 mg/kg 群で雄の肝臓, 腎臓, 精巣および精巣上体に認められた. 肝臓では, 小葉中心性肝細胞肥大が雄 11 例でみられ, 対照群との間に有意な増加が認められた. 腎臓では, 近位尿細管上皮細胞の硝子滴が雄 8 例でみられ, 有意な増加が認められた. また, 好塩基性尿細管も雄で増加傾向が認められた. 精巣では, 精細管のび漫性萎縮が全例で認められたが, ステージ IX から X IV の精細管に精子の遺残がみられる程度の軽度な変化であった. なお, 1

mg/kg 群でセルトリー細胞のみからなる精細管がび漫性にみられる中等度の変化が1例にみられたが、30 mg/kg 群でみられる組織像とは異なるため、被験物質との関連はないと判断した。精巣上体では、管腔内の細胞残屑の出現および精子数の減少がみられ、30 mg/kg 群の発現頻度がそれぞれ 12 および 11 例と有意な増加が認められた。

30 mg/kg 群の雌の死亡例では、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節のリンパ嚢の萎縮、胸腺および脾臓の萎縮、腺胃のびらんおよび潰瘍、前胃の角化亢進、扁平上皮細胞の限局性過形成および潰瘍、副腎皮質束状帶細胞の肥大等が認められた。萎縮したリンパ組織ではリンパ球の核崩壊像が認められ、急性の変化であることが示唆された。また、死亡前に痙攣が確認された 2 例の脳および脊髄について、L.F.B.染色を施し精査したが、異常所見はみられず、死亡の直接の原因となる組織変化は認められなかった。

その他、対照群を含む雌雄各群で種々の変化が認められたが、いずれも本系統のラットを用いた毒性試験においてしばしば認められる自然発生性の変化であり、被験物質投与群に多発する傾向はみられなかったことから、被験物質との関連はないと判断した。

2. 生殖発生毒性

2.1 生殖機能 (Table 28, Appendix 28)

性周期検査では、各群の平均性周期日数に変化は認められなかった。なお、30 mg/kg 群で発情休止期の継続を示した動物が 1 例認められた。

交尾は 1 および 6 mg/kg 群でそれぞれ 1 対を除き、30 mg/kg 群の不整性周期を示した動物も含めて確認され、交尾率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数および受胎率とも対照群との間に有意な差は認められなかった。

2.2 分娩および哺育状態 (Table 29, Appendix 29)

30 mg/kg 群の 1 例は妊娠 22 日に分娩を開始したが、翌朝に死亡が確認され、1 例は投与直前に痙攣がみられ、投与 6 時間後に分娩途中の状態で死亡した。なお、30 mg/kg 群の全例が妊娠末期に死亡したため、分娩以降の成績が得られなかった。しかし、30 mg/kg 群の黄体数、着床数および着床率とも対照群との間に有意な差は認められなかった。また、死亡動物の子宮内の観察では、平均児数は 14.5、性比 1.35

で外表異常児は認められなかった。

1 および 6 mg/kg 群においては、いずれの母動物も正常な分娩を示し、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率および分娩率とも対照群との間に有意な差は認められなかつた。また、対照群を含む各群いずれの母動物にも哺育行動に異常は認められなかつた。

2.3 新生児への影響

1) 新生児の観察 (Table 30, 35, Appendix 30, 35)

総出産児数、出産生児数、性比、出生率および新生児の 4 日の生存率に対照群と 1 および 6 mg/kg 群との間に有意な差は認められなかつた。また、対照群を含む各群で新生児の外表異常および一般状態に異常は認められなかつた。

2) 体 重 (Table 31-34, Appendix 31-34)

雌雄の体重および体重増加量とも対照群と 1 および 6 mg/kg 群との間に有意な差は認められなかつた。

4) 剖 檢

対照群、1 および 6 mg/kg 群の哺育 4 日の生存児に異常は認められなかつた。哺育 4 日までの死亡児では、腎盂拡張が対照群の 1 例に認められた。

考察および結論

1,2-ベンゼンジカルボニトリルを 1, 6 および 30 mg/kg の用量で SD 系ラットの雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 44 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した。

1. 反復投与毒性

被験物質の反復投与による一般毒性学的影響としては、30 mg/kg 群の雌雄で体重増加の抑制および摂餌量の減少が認められた。また、雌では 30 mg/kg 群で妊娠末期の投与前あるいは投与終了後に突然的な激しい痙攣がみられ、全例が死亡した。死亡例の病理組織学検査では、リンパ節、胸腺および脾臓の萎縮、腺胃および前胃のびらんおよび潰瘍、副腎皮質束状帯細胞の肥大等ストレス状態の動物に認められる変化^{3,4)}がみられ、被験物質の直接的影響は認められなかった。

同被験物質では、ヒトにおけるてんかん様痙攣を主症状とする産業中毒の報告^{5,6)}や急性毒性試験等^{2,7,8)}でも同様の痙攣が認められている。その他、ラットを用いた急性腹腔内投与試験では、投与 7 日後に中脳および橋などに神経線維の変性を思わせる変化がみられるとの報告⁹⁾もある。しかし、痙攣を示して死亡した代表例の脳および脊髄について L.F.B.染色を施し精査したが、死亡の原因となる組織変化は認められず、中枢神経系への作用機序は明らかではなかった。さらに、同被験物質による 90 日間のラットを用いた神経毒性試験においても、病理組織学的または神経学的な関連性はみつけられず¹⁰⁾、痙攣の発現機序に関してはいまだ十分には解明されていない。また、ラットを用いた 4 週間反復経口投与試験では、30 mg/kg で肝臓の重量増加以外には異常は認められなかつたとの報告¹⁰⁾もある。

以上のことから、本試験条件下における 30 mg/kg は雄では痙攣を惹起しないが、雌では妊娠末期という特異的時期に何らかの機序により痙攣が惹起される用量と考えられる。

一方、雌では 6 mg/kg 群で総蛋白の増加、雄では 30 mg/kg 群で肝臓の重量増加、総コレステロールおよび総蛋白の増加、血清尿素窒素の減少が認められた。雄の 30 mg/kg 群の病理組織学検査では、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。肝細胞肥大は一般に種々の化学物質投与によってしばしば発現する変化であり、肝臓で薬物代謝酵

素が誘導された場合に発現すると考えられていることから^{11,12)}、被験物質による酵素誘導を示唆する変化かも知れない。また、雄の腎臓では、相対重量の増加および近位尿細管上皮細胞の硝子滴と好塩基性尿細管が認められた。本変化は、雄のみに発現したことから、各種の薬物や化学物質の投与により雄ラットに特異的に発現する α_{2u} グロブリン腎症に類似した変化^{13,14)}と考えられる。 α_{2u} グロブリン腎症では、硝子滴の沈着が過剰になった尿細管上皮細胞は変性、脱落の経過をたどることが知られており¹⁵⁾、本試験で認められた好塩基性尿細管は変性、脱落に対する再生性の変化と考えられる。さらに、精巢では精細管の萎縮が認められ、それに伴い精巢上体では管腔内の細胞残屑の出現および精子数の減少がみられ、絶対および相対重量が減少した。これらの変化は、被験物質の精巢に対する影響を示唆するものと考えられる。また、精巢の相対重量の増加については、関連を示唆するものであった。

その他、一般状態で流涎が 30 mg/kg 群の雌雄で数例に散見されたが、一部には投与直前から反射的に発現する例もみられたことから、被験物質の刺激などに起因したものと思われ、反復投与による毒性を示唆する変化ではないと考えられる。また、雄の脳で相対重量の増加がみられたが、関連を示唆する病理組織学的変化はみられなかつたことから、体重低値に伴う二次的な変化と考えられた。

2. 生殖発生毒性

親動物の生殖機能としては、30 mg/kg 群で性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数および着床率に被験物質に起因する変化は認められなかった。なお、30 mg/kg 群の 1 例が分娩途中にも痙攣がみられ死亡したが、上述のように妊娠末期に重篤な一般毒性学的影響により母動物が死亡したものと考えられた。

一方、1 および 6 mg/kg 群で妊娠期間、分娩および哺育行動とともに被験物質に起因する変化は認められなかった。また、新生児の観察では、総出産児数、出産児数、性比、出生率、新生児の 4 日の生存率、外表、一般状態、体重および剖検に被験物質に起因する変化は認められなかったことから、6 mg/kg 群では分娩・哺育行動および児動物への影響はないと考えられる。なお、30 mg/kg 群では分娩動物が得られなかつたため、分娩・哺育行動および児動物への影響は明らかではなかった。

以上の結果から、1,2-ベンゼンジカルボニトリルの反復経口投与による一般毒性学的影響として、6 mg/kg 群の雌で総蛋白の増加がみられ、30 mg/kg 群の雌雄で体重増加の抑制および摂餌量減少、雌で妊娠末期に痙攣がみられ全例が死亡した。さらに、雄で総蛋白、総コレステロールの増加、血清尿素窒素の減少、肝臓、腎臓、精巣および精巣上体に重量と組織学的变化が認められた。したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌では 1mg/kg/day、雄は 6 mg/kg/day と考えられる。また、生殖発生に及ぼす影響として、親動物では、30 mg/kg 群の雄で異常は認められなかつたが、雌は妊娠末期に全例が死亡したことから、生殖発生毒性に関する親動物の無影響量は雄で 30 mg/kg/day、雌で 6 mg/kg/day と考えられる。さらに、児動物では、6 mg/kg 群では異常が認められなかつたことから、生殖発生毒性に関する児動物の無影響量は 6 mg/kg/day と考えられる。

参考文献

- 1) 後藤 稲，池田 正之，原 一郎，産業中毒便覧（増補版），医歯薬出版株式会社，1984, p.1169.
- 2) 須藤雅人ら，1,2-ベンゼンジカルボニトリルのラットを用いた経口投与による急性毒性試験（試験番号：8L649），株式会社三菱化学安全科学研究所，1999.
- 3) P.Greaves, "Histopathology of Preclinical Toxicity studies", Elsevier Amsterdam, 1990, pp.295-326.
- 4) P.Greaves, "Histopathology of Preclinical Toxicity studies", Elsevier Amsterdam, 1990, pp.696-721.
- 5) 上田 久，横浜医学，11(5), 87(1961).
- 6) 労働省安全衛生部労働衛生課，労働衛生，302(1965).
- 7) Toxikologische Bewertung.Heidelberg,Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie,28, 31(1995)
- 8) 吉川 博，医学と生物学，75(4), 131(1967).
- 9) K.Nakamura, et al., *Kobe J.Med.Sci.*, 11, 63(1965).
- 10) 佐藤文明ら，社内資料，昭和電工株式会社(1997).
- 11) C.Gopinath, D.E.Prentis and D.J.Lewis, "Atlas of Experimental Toxicological Pathology" eds. by C.Gopinath, D.E.Prentis and D.J.Lewis, MTP Press, Lancaster, 1987, pp.43-60.
- 12) P.Greaves, "Histopathology of Preclinical Toxicity studies", Elsevier Amsterdam, 1990, pp.393-440.
- 13) P.Greaves, "Histopathology of Preclinical Toxicity studies", Elsevier Amsterdam, 1990, pp.497-554.
- 14) S. B. Swenberg, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 97, 35-46(1989).

図および群別表

目 次

Figure 1 体重(雄)	1
Figure 2 体重(雌)	2
Figure 3 摂餌量(雄)	3
Figure 4 摂餌量(雌)	4
Table 1 一般状態(雄)	5
Table 2 一般状態(雌 交配前期間)	8
Table 3 一般状態(雌 交配期間)	9
Table 4 一般状態(妊娠期間)	11
Table 5 一般状態(哺育期間)	12
Table 6 体重(雄)	13
Table 7 体重(雌 交配前期間)	15
Table 8 体重(妊娠期間)	16
Table 9 体重(哺育期間)	17
Table 10 体重増加量(雄)	18
Table 11 体重増加量(雌 交配前期間)	20
Table 12 体重増加量(妊娠期間)	21
Table 13 体重増加量(哺育期間)	22
Table 14 摂餌量(雄)	23
Table 15 摂餌量(雌 交配前期間)	25
Table 16 摂餌量(妊娠期間)	26
Table 17 摂餌量(哺育期間)	27
Table 18 血液学検査(雄)	28
Table 19 血液学検査(雌)	31
Table 20 血液生化学検査(雄)	33
Table 21 血液生化学検査(雌)	35
Table 22 器官重量(雄 絶対重量)	36
Table 23 器官重量(雌 絶対重量)	37
Table 24 器官重量(雄 相対重量)	38
Table 25 器官重量(雌 相対重量)	39
Table 26 剖検所見	40

Table 27 病理組織所見	42
Table 28 生殖機能検査	50
Table 29 分娩成績	51
Table 30 生存率(F1動物)	52
Table 31 体重(F1動物 雄)	53
Table 32 体重(F1動物 雌)	54
Table 33 体重増加量(F1動物 雄)	55
Table 34 体重増加量(F1動物 雌)	56
Table 35 外表異常	57

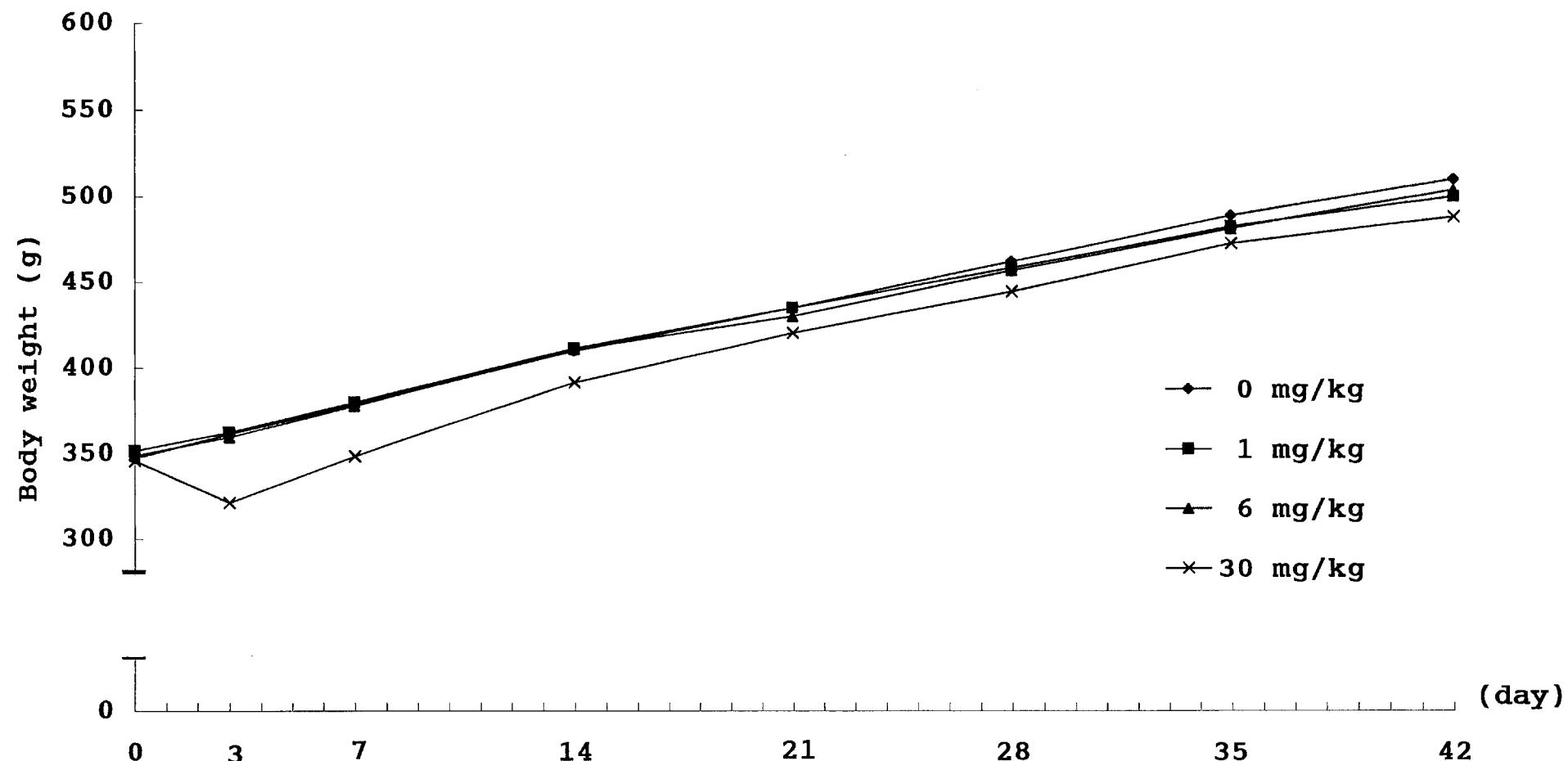


Fig. 1 Body weight changes of male rats treated orally with OPN

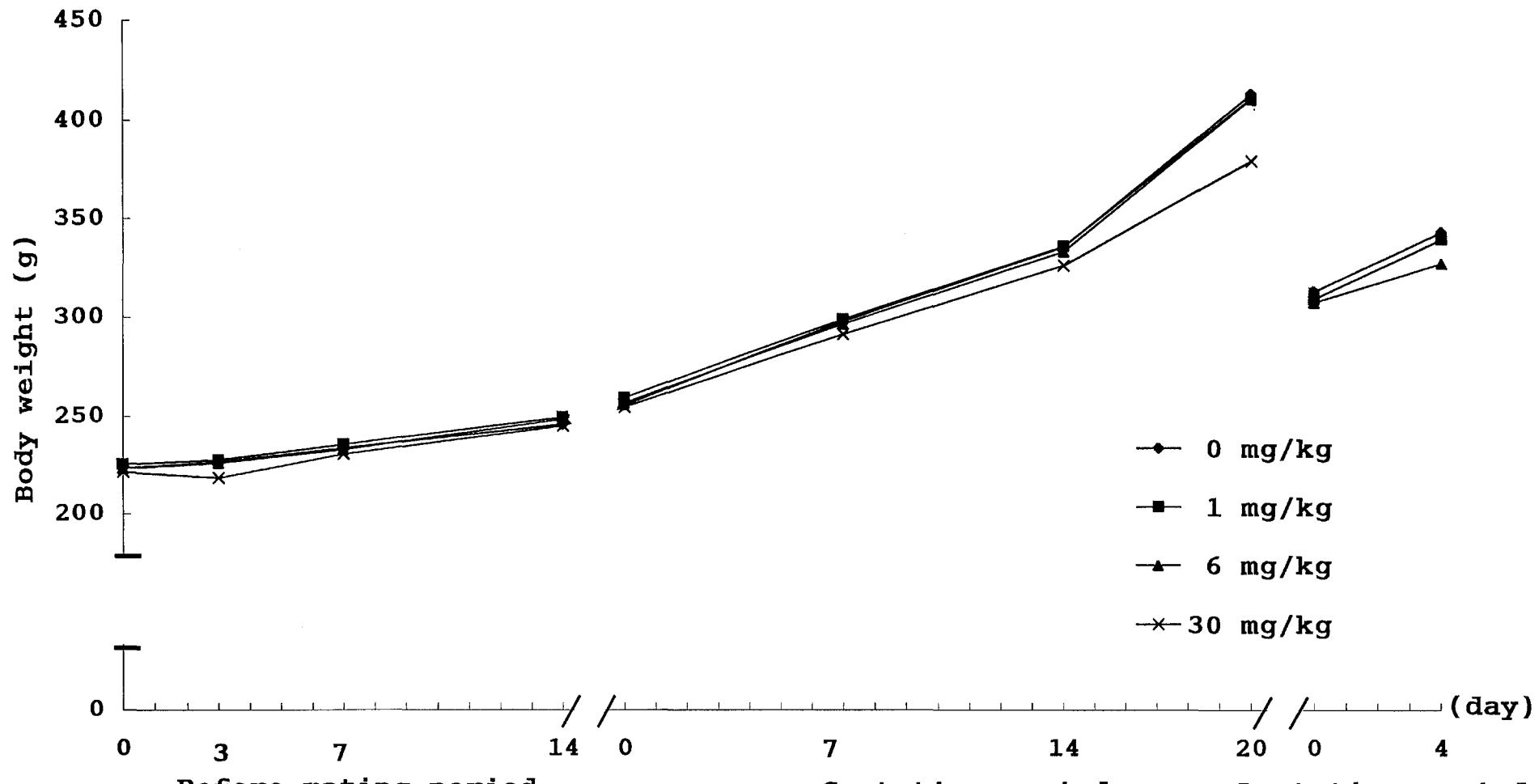


Fig. 2 Body weight changes of female rats treated orally with OPN

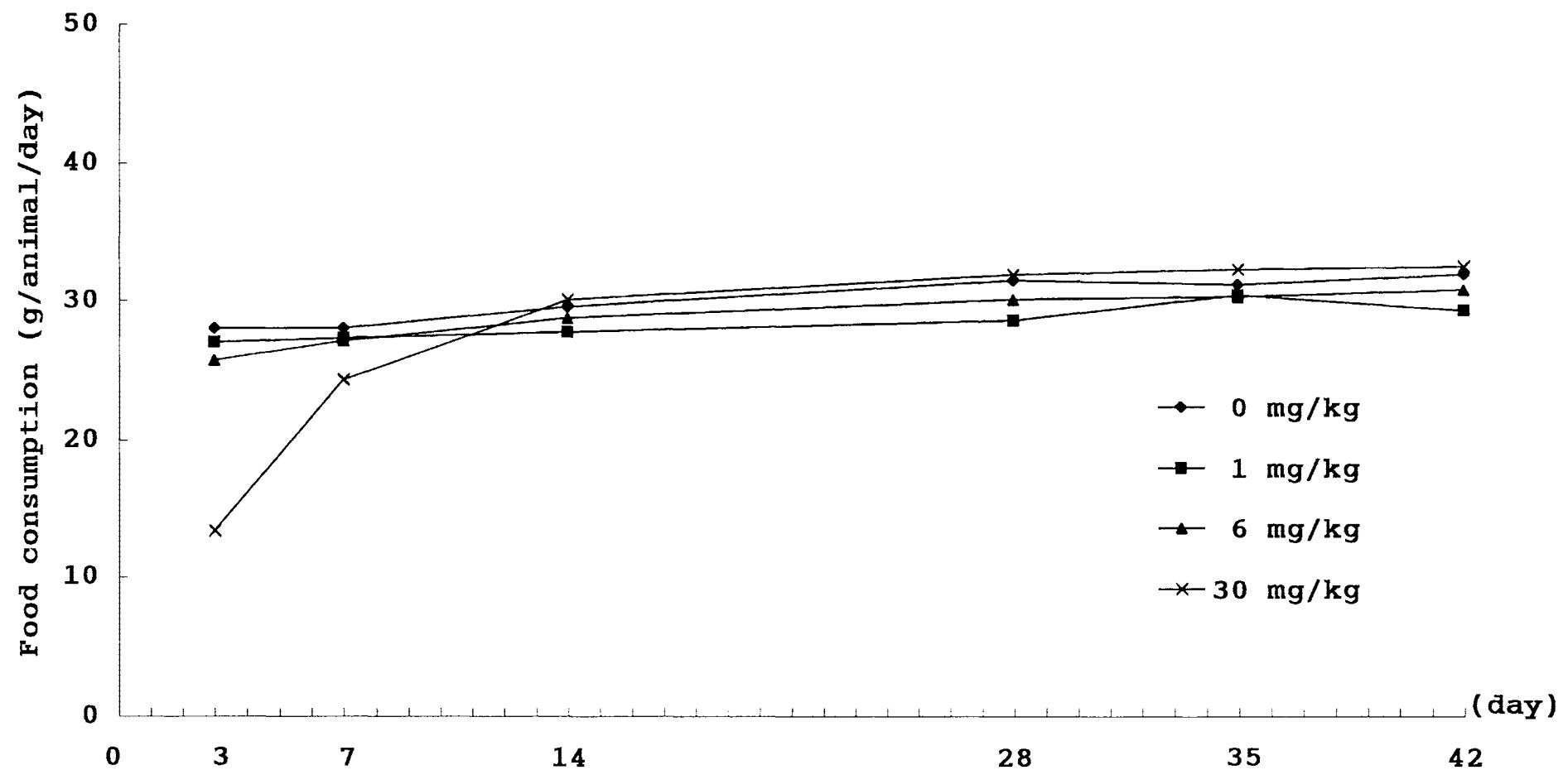


Fig. 3 Food consumption of male rats treated orally with OPN

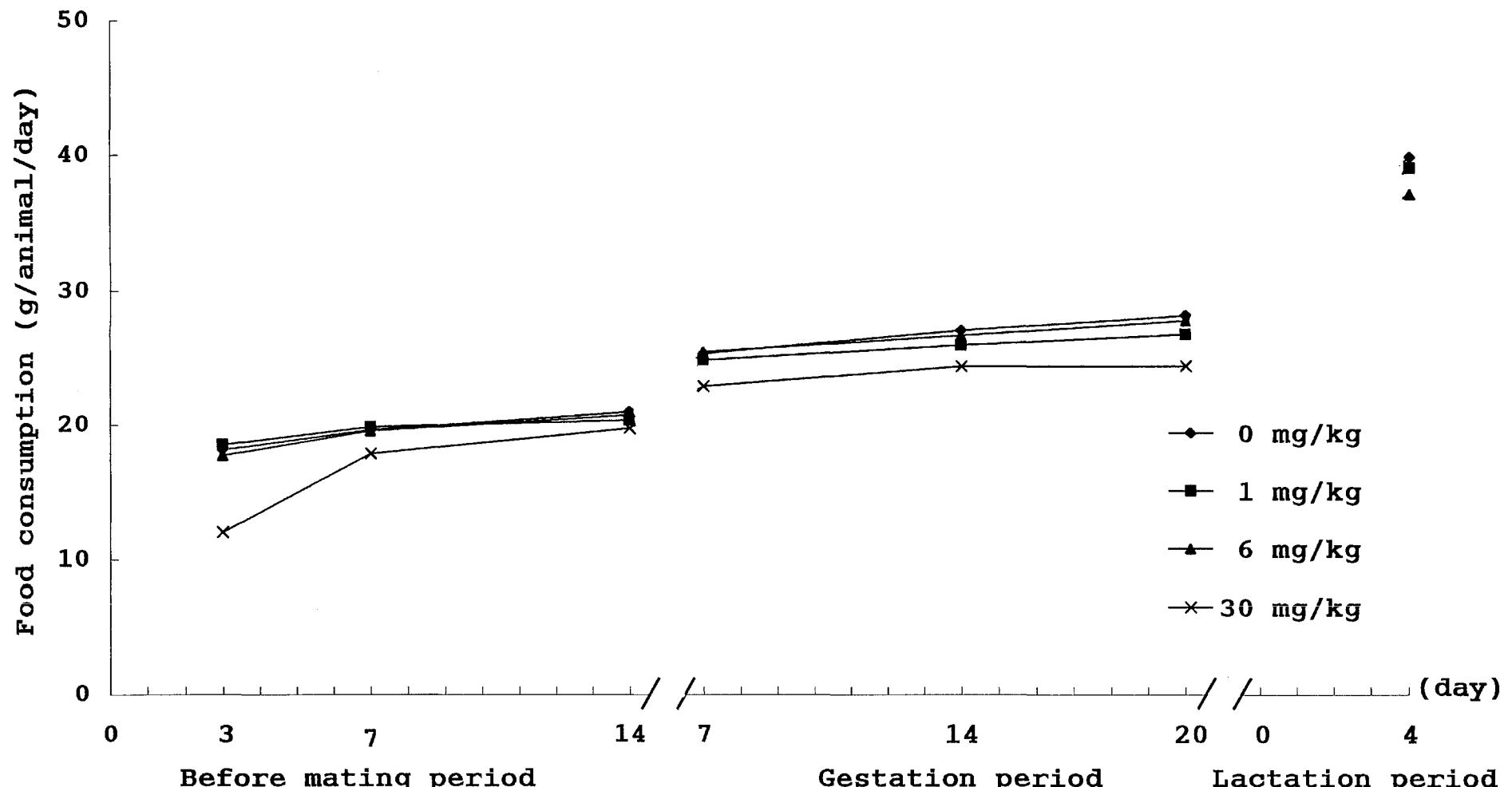


Fig. 4 Food consumption of female rats treated orally with OPN

Table 1

Study No. 8L662

Clinical Sign (F0) - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 1	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 6	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 30	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 1
Table Continued

Study No. 8L662

Clinical Sign (F0) - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day																							
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
OPN 0	Number of animals No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 1	Number of animals No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 6	Number of animals No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 30	Number of animals No abnormality Salivation	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	10
																				1	2				

Table 1
Table Continued

Study No. 8L662

Clinical Sign (F0) - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	40	41	42	43	44
			12	12	12	12	12
OPN 0	Number of animals		12	12	12	12	12
	No abnormality		12	12	12	12	12
CPN 1	Number of animals		12	12	12	12	12
	No abnormality		12	12	12	12	12
OPN 6	Number of animals		12	12	12	12	12
	No abnormality		12	12	12	12	12
OPN 30	Number of animals		12	12	12	12	12
	No abnormality		10	12	12	12	12
	Salivation		2				

Table 2

Study No. 8L662

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
 Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 1	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 6	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 30	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 3

Study No. 8L662

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day																							
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
OPN 0	Number of animals	10	10	3																					
	No abnormality	10	10	3																					
OPN 1	Number of animals	6	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No abnormality	6	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
OPN 6	Number of animals	8	8	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No abnormality	8	8	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
OPN 30	Number of animals	9	7	1																					
	No abnormality	9	7	1																					

Table 3
Table Continued

Study No. 8L662

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day				
		40	41	42	43	44
OPN 1	Number of animals	1	1	1	1	1
	No abnormality	1	1	1	1	1
OPN 6	Number of animals	1	1	1	1	1
	No abnormality	1	1	1	1	1

Table 4

Study No. 8L662

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
OPN 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	
OPN 1	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	
OPN 6	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5	
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5	
OPN 30	Loss of fur																									
	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	8	1	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	8	0	
	Death																						1	3	7	
	Convulsion																						2	5		
	Loss of fur																						1	1	2	
	Salivation																						3	2		

Table 5

Study No. 8L662

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day					
		0	1	2	3	4	5
OPN 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12
OPN 1	Number of animals	11	11	11	11	11	11
	No abnormality	11	11	11	11	11	11
OPN 6	Number of animals	11	11	11	11	11	11
	No abnormality	10	10	10	10	10	10
	Loss of fur	1	1	1	1	1	1
OPN 30	Number of animals	0	0	0	0	0	0

Table 6

Study No. 8L662

Body Weight (F0) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	3	7	14
OPN 0	Mean S. D. n	347.2 6.5 12	360.9 8.4 12	378.1 11.3 12	409.3 14.3 12
OPN 1	Mean S. D. n	351.5 10.9 12	362.0 11.4 12	379.3 13.8 12	410.8 18.6 12
OPN 6	Mean S. D. n	348.8 11.7 12	359.2 13.8 12	377.1 15.7 12	410.4 17.3 12
OPN 30	Mean S. D. n	345.7 9.8 12	320.8** 11.2 12	348.0** 9.0 12	391.0* 15.1 12

Significantly different from control : * , P<0.05; ** , P<0.01.

Table 6
Table Continued

Study No. 8L662

Body Weight (F0) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	21	28	35	42
OPN 0	Mean	434.1	461.2	487.6	508.8
	S. D.	13.0	18.3	18.9	20.5
	n	12	12	12	12
OPN 1	Mean	434.1	457.3	481.2	498.8
	S. D.	23.4	28.5	26.6	30.7
	n	12	12	12	12
OPN 6	Mean	429.3	455.8	480.1	502.7
	S. D.	20.5	25.4	26.3	29.0
	n	12	12	12	12
OPN 30	Mean	419.5	443.5	471.6	486.8
	S. D.	17.3	20.5	24.0	25.8
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *; P<0.05; **; P<0.01.

Table 7

Study No. 8L662

Body Weight (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
OPN 0	Mean S. D. n	223.3 8.7 12	226.2 9.7 12	233.3 10.1 12	245.6 10.6 12
OPN 1	Mean S. D. n	225.3 8.9 12	227.3 10.9 12	235.2 10.5 12	249.3 13.5 12
OPN 6	Mean S. D. n	223.1 9.0 12	225.9 10.5 12	232.7 13.1 12	248.2 16.6 12
OPN 30	Mean S. D. n	221.3 7.5 12	218.1 10.2 12	230.2 12.4 12	244.8 12.8 12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 8

Study No. 8L662

Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	7	14	20
OPN 0	Mean S. D. n	255.3 12.8 12	297.4 11.1 12	334.9 15.0 12	412.7 21.6 12
OPN 1	Mean S. D. n	258.9 12.9 11	298.4 16.1 11	335.2 19.6 11	410.6 30.5 11
OPN 6	Mean S. D. n	256.4 15.8 11	296.0 15.4 11	332.6 16.0 11	410.2 16.3 11
OPN 30	Mean S. D. n	254.3 12.6 12	290.8 17.8 12	325.4 19.2 12	378.6** 29.3 11

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 9

Study No. 8L662

Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	4
OPN 0	Mean	312.5	342.5
	S. D.	15.8	19.8
	n	12	12
OPN 1	Mean	308.8	338.8
	S. D.	17.6	24.0
	n	11	11
OPN 6	Mean	306.9	326.6
	S. D.	17.9	15.1
	n	11	11
OPN 30	Mean		
	S. D.		
	n	0	0

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 10

Study No. 8L662

Body Weight Gain (F0) - Summary Sex : Male Base : Day 0 of Treatment						Unit : g
Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14	
OPN 0	Mean S. D. n	0.0 0.0 12	13.8 5.3 12	30.9 8.3 12	62.2 12.3 12	
OPN 1	Mean S. D. n	0.0 0.0 12	10.5 3.5 12	27.8 6.8 12	59.3 14.1 12	
OPN 6	Mean S. D. n	0.0 0.0 12	10.3 5.3 12	28.3 6.0 12	61.6 8.6 12	
OPN 30	Mean S. D. n	0.0 0.0 12	-24.9** 13.2 12	2.3** 11.6 12	45.3** 14.3 12	

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 10
Table Continued

Study No. 8L662

Body Weight Gain (F0) - Summary
Sex : Male Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance	Dose(mg/kg)	/Day	21	28	35	42
OPN	0	Mean	86.9	114.0	140.4	161.6
		S. D.	13.0	18.0	18.1	19.2
		n	12	12	12	12
OPN	1	Mean	82.6	105.8	129.7	147.3
		S. D.	17.8	22.9	22.0	26.2
		n	12	12	12	12
OPN	6	Mean	80.4	107.0	131.3	153.8
		S. D.	12.6	18.0	21.5	24.7
		n	12	12	12	12
OPN	30	Mean	73.8	97.8	125.9	141.1
		S. D.	16.7	21.4	25.2	26.6
		n	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 11

Study No. 8L662

Body Weight Gain (F0 before Mating) - Summary
 Sex : Female Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
OPN 0	Mean S. D. n	0.0 0.0 12	2.9 3.9 12	10.0 4.9 12	22.3 7.2 12
OPN 1	Mean S. D. n	0.0 0.0 12	2.0 4.5 12	9.8 4.6 12	23.9 6.3 12
OPN 6	Mean S. D. n	0.0 0.0 12	2.8 3.6 12	9.6 6.4 12	25.1 9.8 12
OPN 30	Mean S. D. n	0.0 0.0 12	-3.3* 7.3 12	8.8 8.5 12	23.4 11.3 12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 12

Study No. 8L662

Body Weight Gain (F0 Gestation) - Summary
Base : Day 0 of Gestation

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	7	14	20
OPN 0	Mean S. D. n	0.0 0.0 12	42.2 7.5 12	79.7 15.4 12	157.4 22.2 12
OPN 1	Mean S. D. n	0.0 0.0 11	39.5 8.5 11	76.3 12.9 11	151.7 21.8 11
OPN 6	Mean S. D. n	0.0 0.0 11	39.6 6.4 11	76.3 7.4 11	153.8 9.9 11
OPN 30	Mean S. D. n	0.0 0.0 12	36.6 7.3 12	71.2 9.3 12	124.5** 19.7 11

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 13

Study No. 8L662

Body Weight Gain (P0 Lactation) - Summary
Base : Day 0 of Lactation

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	4	
OPN 0	Mean	0.0	30.0	
	S. D.	0.0	11.7	
	n	12	12	
OPN 1	Mean	0.0	30.0	
	S. D.	0.0	15.3	
	n	11	11	
OPN 6	Mean	0.0	19.7	
	S. D.	0.0	10.0	
	n	11	11	
OPN 30	Mean			
	S. D.			
	n	0	0	

Significantly different from control : * $P<0.05$; ** $P<0.01$.

Table 14

Study No. 8L662

Food Consumption (F0) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	3	7	14
OPN 0	Mean S. D. n	28.0 1.9 12	28.0 2.3 12	29.5 1.9 12
OPN 1	Mean S. D. n	27.0 1.7 12	27.3 1.3 12	27.7 1.7 12
OPN 6	Mean S. D. n	25.7 2.0 12	27.1 2.0 12	28.7 1.9 12
OPN 30	Mean S. D. n	13.3** 3.5 12	24.3** 2.6 12	30.0 3.3 12

Significantly different from control : * , P<0.05 ; ** , P<0.01.

Table 14
Table Continued

Study No. 8L662

Food Consumption (F0) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	28	35	42
OPN 0	Mean S. D. n	31.4 1.5 12	31.1 1.6 12	31.8 2.2 12
OPN 1	Mean S. D. n	28.5** 1.9 12	30.3 1.8 12	29.2* 1.6 12
OPN 6	Mean S. D. n	30.0 2.1 12	30.2 2.3 12	30.7 2.5 12
OPN 30	Mean S. D. n	31.8 2.8 12	32.2 3.7 12	32.4 2.8 12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 15

Study No. 8L662

Food Consumption (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	3	7	14
OPN 0	Mean S. D. n	18.1 1.7 12	19.6 1.5 12	20.9 2.0 12
OPN 1	Mean S. D. n	18.5 1.3 12	19.8 1.3 12	20.3 1.4 12
OPN 6	Mean S. D. n	17.7 1.7 12	19.5 1.6 12	20.7 1.6 12
OPN 30	Mean S. D. n	12.0** 2.6 12	17.8* 2.0 12	19.7 1.8 12

Significantly different from control : * , P<0.05; ** , P<0.01.

Table 16

Study No. 8L662

Food Consumption (F0 Gestation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	7	14	20
OPN 0	Mean S. D. n	25.3 1.7 12	27.0 2.5 12	28.1 1.4 12
OPN 1	Mean S. D. n	24.8 1.8 11	25.9 1.8 11	26.7 2.7 11
OPN 6	Mean S. D. n	25.4 1.6 11	26.6 2.0 11	27.7 1.2 11
OPN 30	Mean S. D. n	22.8** 2.1 12	24.3* 2.1 12	24.3** 2.9 11

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 17

Study No. 8L662

Food Consumption (P0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	4
OPN 0	Mean S. D. n	39.8 5.5 12
OPN 1	Mean S. D. n	39.0 7.8 11
OPN 6	Mean S. D. n	37.1 4.7 11
OPN 30	Mean S. D. n	0

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 18

Hematology - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	RBC		Hb		Ht		MCV		MCH		MCHC		Reticulocyte Ratio %	PLT $\times 10^4 / \mu l$	PT sec	APTT sec
	x10 ⁴ / μl	g/dl	%	fl	pg	%	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44				
							Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44				
OPN	Mean	886.7	16.40	46.74	52.75	18.53	35.11	22.21	94.02	17.21	17.21	19.18				
0	S. D.	43.9	0.55	2.17	2.12	0.72	0.67	3.31	17.04	1.71	1.71	3.60				
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				
OPN	Mean	895.1	16.82	47.68	53.28	18.80	35.28	20.06	92.83	17.40	17.40	19.23				
1	S. D.	40.1	0.69	2.33	1.82	0.70	0.68	2.70	10.14	2.48	2.48	2.01				
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				
OPN	Mean	871.8	16.37	46.60	53.50	18.80	35.13	22.56	90.13	15.77	15.77	17.53				
6	S. D.	30.2	0.54	1.49	2.32	0.94	0.92	2.29	8.69	1.62	1.62	2.40				
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				
OPN	Mean	869.5	16.20	46.23	53.19	18.63	35.05	23.15	95.53	14.87**	14.87**	16.15*				
30	S. D.	55.4	0.90	2.80	1.58	0.58	0.54	3.42	10.06	1.40	1.40	2.82				
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				

Significantly different from control

*: P<0.05; **, P<0.01.

Table 18 Table Continued Hematology - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)	WBC $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Male								
		Lymphocyte %	Neutrophilic Segmented %	Neutrophilic Band %	Eosinophil %	Basophil %	Monocyte %	Lymphocyte $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Neutrophilic Segmented $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Neutrophilic Band $\times 10^2 / \mu\text{l}$
		Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44
OPN 0	Mean	84.58	80.3	8.6	0.3	1.2	0.0	9.6	67.7	7.5
	S. D.	22.40	6.2	3.7	0.7	1.3	0.0	4.3	16.1	4.2
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 1	Mean	94.23	81.7	8.8	0.4	1.5	0.0	7.7	77.4	7.9
	S. D.	31.90	7.0	4.0	0.8	1.1	0.0	3.2	30.5	4.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 6	Mean	86.29	78.0	12.9*	0.3	0.9	0.0	7.9	67.2	11.3
	S. D.	22.80	4.1	3.5	0.6	1.0	0.0	4.0	17.3	5.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN 30	Mean	102.74	81.5	10.1	0.3	0.8	0.0	7.3	83.8	10.6
	S. D.	19.30	5.9	5.0	0.7	1.0	0.0	2.6	16.8	6.1
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 18 Table Continued Hematology - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Eosinophil	Basophil	Monocyte
	$\times 10^2 / \mu\text{l}$	$\times 10^2 / \mu\text{l}$	$\times 10^2 / \mu\text{l}$
	Day 44	Day 44	Day 44
OPN 0	Mean	1.1	0.0
	S. D.	1.2	0.0
	n	12	12
OPN 1	Mean	1.3	0.0
	S. D.	1.0	0.0
	n	12	12
OPN 6	Mean	0.8	0.0
	S. D.	0.9	0.0
	n	12	12
OPN 30	Mean	0.8	0.0
	S. D.	1.0	0.0
	n	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 19

Hematology - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	RBC	Hb	Ht	MCV	MCH	MCHC	Reticulocyte Ratio %	PLT	PT	APTT
	x10 ⁴ / μ l	g/dl	%	f1	pg	%	x10 ⁴ / μ l	sec	sec	sec
OPN	Mean	696.2	13.93	40.01	57.48	20.02	34.84	51.41	97.37	15.23
	0 S. D.	36.1	0.84	2.56	2.34	0.62	0.63	11.18	11.43	0.37
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN	Mean	736.5	14.38	41.61	56.64	19.57	34.57	47.80	91.93	14.99
	1 S. D.	54.9	0.72	1.67	2.39	0.71	0.57	18.10	13.92	0.36
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN	Mean	745.4	14.47	42.25	56.79	19.43	34.23	48.38	107.72	15.02
	6 S. D.	62.9	1.03	2.63	1.91	0.46	0.69	15.68	21.02	0.40
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

*: P<0.05; **, P<0.01.

Table 19 Table Continued Hematology - Summary

Female											
Test Substance Dose (mg/kg)	WBC $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Lymphocyte %	Neutrophilic Segmented %	Neutrophilic Band %	Eosinophil %	Basophil %	Monocyte %	Lymphocyte $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Neutrophilic Segmented $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Neutrophilic Band $\times 10^2 / \mu\text{l}$	
OPN	Mean	88.05	63.4	28.1	1.2	1.0	0.0	6.3	55.3	25.0	1.1
0	S. D.	19.25	9.9	8.0	1.1	1.1	0.0	3.6	12.4	9.3	1.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN	Mean	78.51	67.1	25.0	1.2	0.9	0.0	5.8	52.1	20.1	0.9
1	S. D.	15.29	8.5	7.6	1.4	1.0	0.0	2.6	9.7	8.2	1.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN	Mean	94.34	60.3	28.8	1.2	0.8	0.0	8.9	56.2	27.6	1.1
6	S. D.	22.17	7.8	5.9	1.1	1.2	0.0	3.7	13.1	9.9	1.2
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Test Substance Dose (mg/kg)	Eosinophil $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Basophil $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Monocyte $\times 10^2 / \mu\text{l}$								
OPN	Mean	0.8	0.0	5.9							
0	S. D.	0.8	0.0	3.7							
	n	12	12	12							
OPN	Mean	0.7	0.0	4.5							
1	S. D.	0.7	0.0	2.4							
	n	12	12	12							
OPN	Mean	0.6	0.0	8.8							
6	S. D.	0.7	0.0	5.0							
	n	12	12	12							

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 20

Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	ASAT (GOT)		ALAT (GPT)		γ GT		ALP		Total Bilirubin	Urea Nitrogen	Creatinine	Glucose	Total Cholesterol	Triglyceride
	U/l		U/l		U/l		U/l		mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
		Day 44		Day 44		Day 44		Day 44		Day 44		Day 44		Day 44
OPN 0	Mean	69.4		24.5		0.1		334.5	0.00	13.64	0.47	136.8	55.8	23.7
	S. D.	6.6		3.9		0.3		68.2	0.00	1.02	0.08	24.8	15.6	11.6
	n	12		12		12		12	12	12	12	12	12	12
OPN 1	Mean	82.0**		28.4		0.0		330.8	0.00	12.83	0.51	136.3	56.8	26.4
	S. D.	12.0		5.8		0.0		70.6	0.00	1.00	0.07	29.6	8.2	12.0
	n	12		12		12		12	12	12	12	12	12	12
OPN 6	Mean	71.1		23.3		0.0		316.0	0.01	13.89	0.48	136.9	56.9	21.3
	S. D.	7.3		3.2		0.0		48.8	0.03	2.07	0.04	18.9	14.5	9.0
	n	12		12		12		12	12	12	12	12	12	12
OPN 30	Mean	75.8		27.8		0.2		290.7	0.00	12.28*	0.49	130.1	73.1**	20.9
	S. D.	10.7		3.9		0.4		35.0	0.00	1.45	0.08	44.2	13.1	10.5
	n	12		12		12		12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

*: P<0.05; **, P<0.01.

Table 20 Table Continued Blood Chemistry - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)	Total Protein g/dl	Male						
		Albumin g/dl	A/G Ratio	Calcium mg/dl	Inorganic Phosphorus mg/dl	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l
		Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44	Day 44
OPN 0	Mean	7.00	3.25	0.868	9.56	9.16	143.4	7.49
	S. D.	0.22	0.09	0.048	0.24	0.97	1.7	2.52
	n	12	12	12	12	12	12	12
OPN 1	Mean	7.03	3.28	0.875	9.55	8.76	144.2	6.12
	S. D.	0.27	0.10	0.037	0.43	0.84	1.1	1.74
	n	12	12	12	12	12	12	12
OPN 6	Mean	6.97	3.24	0.875	9.58	8.97	143.9	6.99
	S. D.	0.38	0.09	0.066	0.36	1.16	2.0	2.25
	n	12	12	12	12	12	12	12
OPN 30	Mean	7.45**	3.37	0.826	9.68	8.69	144.8	5.95
	S. D.	0.37	0.18	0.030	0.51	0.90	1.6	1.99
	n	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

*: P<0.05; **, P<0.01.

Table 21

Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT) U/l	ALAT (GPT) U/l	γ -GT U/l	ALP U/l	Total Bilirubin mg/dl	Urea Nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl	Glucose mg/dl	Total Cholesterol mg/dl	Triglyceride mg/dl
OPN	Mean	94.0	51.0	0.3	219.7	0.00	22.03	0.57	122.8	71.8	70.2
0	S. D.	23.8	9.7	0.5	58.1	0.00	4.18	0.05	19.3	9.6	42.1
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN	Mean	100.7	50.3	0.3	237.2	0.00	24.21	0.57	129.8	66.7	68.2
1	S. D.	26.5	11.3	0.5	72.8	0.00	3.83	0.05	30.3	9.5	32.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN	Mean	92.3	56.8	0.3	233.3	0.00	22.07	0.57	142.8	70.9	69.8
6	S. D.	16.3	14.6	0.5	52.3	0.00	4.25	0.05	29.7	14.3	36.8
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Test Substance Dose (mg/kg)		Total Protein g/dl	Albumin g/dl	A/G Ratio	Calcium mg/dl	Inorganic Phosphorus mg/dl	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l		
OPN	Mean	7.16	3.39	0.902	10.13	8.72	142.3	5.22	97.3		
0	S. D.	0.40	0.18	0.053	0.50	1.10	1.2	1.76	1.9		
	n	12	12	12	12	12	12	12	12		
OPN	Mean	7.14	3.38	0.903	10.21	8.68	141.8	5.74	96.4		
1	S. D.	0.52	0.19	0.048	0.66	1.19	1.1	1.97	2.4		
	n	12	12	12	12	12	12	12	12		
OPN	Mean	7.58*	3.54	0.879	10.94**	9.56	143.5	6.83	96.6		
6	S. D.	0.27	0.12	0.025	0.50	1.06	1.8	1.69	2.4		
	n	12	12	12	12	12	12	12	12		

Significantly different from control

*: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 22

Study No. 8L662

Organ Weight - Summary (F0)
Sex : Male

Test Substance		F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Epididy. (g)
OPN	0	Mean S. D. n	476.6 18.0 12	2.198 0.062 12	345.2 54.3 12	1.482 0.096 12	12.685 0.686 12	0.802 0.084 12	3.380 0.330 12	72.48 9.59 12	3.374 0.272 12
OPN	1	Mean S. D. n	467.5 29.1 12	2.183 0.080 12	364.9 88.7 12	1.457 0.095 12	12.046 1.120 12	0.811 0.076 12	3.222 0.305 12	66.83 6.37 12	3.371 0.394 12
OPN	6	Mean S. D. n	471.0 26.2 12	2.174 0.083 12	306.1 69.6 12	1.453 0.125 12	12.526 0.956 12	0.773 0.107 12	3.414 0.213 12	70.90 13.23 12	3.517 0.285 12
OPN	30	Mean S. D. n	449.3* 22.8 12	2.233 0.141 12	290.0 54.0 12	1.436 0.158 12	14.195** 1.050 12	0.748 0.101 12	3.595 0.242 11	66.06 6.83 12	3.610 0.205 12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 23

Study No. 8L662

Organ Weight - Summary (F0)
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)	F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)
OPN 0	Mean S. D. n	304.0 14.8 12	2.022 0.075 12	285.7 62.1 12	1.088 0.126 12	10.967 0.826 12	0.687 0.116 12	2.058 0.208 12
OPN 1	Mean S. D. n	302.5 18.7 11	1.979 0.034 11	264.5 45.1 11	1.027 0.124 11	10.833 1.415 11	0.708 0.089 11	2.105 0.282 11
OPN 6	Mean S. D. n	294.3 14.6 11	2.031 0.058 11	239.2 70.1 11	0.994 0.055 11	11.083 0.671 11	0.678 0.090 11	2.061 0.146 11

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 24

Study No. 8L662

Relative Organ Weight - Summary (F0)											Unit : g/100gBW	
Sex : Male		Test Substance Dose(mg/kg)	F. B. W. (g)	Brain (x10 ⁻³)	Thymus (x10 ⁻³)	Heart (x10 ⁻³)	Liver (x10 ⁻³)	Spleen (x10 ⁻³)	Kidneys (x10 ⁻³)	Adrenals (x10 ⁻³)	Testes (x10 ⁻³)	
OPN	0	Mean	476.6	0.463	72.43	0.312	2.663	0.169	0.709	15.23	0.709	0.275
		S. D.	18.0	0.026	11.20	0.020	0.126	0.020	0.071	2.08	0.060	0.022
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN	1	Mean	467.5	0.468	77.89	0.312	2.573	0.173	0.692	14.33	0.724	0.268
		S. D.	29.1	0.025	17.65	0.016	0.127	0.018	0.079	1.53	0.099	0.032
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN	6	Mean	471.0	0.462	65.04	0.309	2.658	0.165	0.725	15.09	0.748	0.279
		S. D.	26.2	0.017	14.68	0.025	0.130	0.026	0.039	2.94	0.063	0.023
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OPN	30	Mean	449.3*	0.497*	64.51	0.319	3.158**	0.168	0.805**	14.72	0.803**	0.230**
		S. D.	22.8	0.037	11.00	0.035	0.167	0.022	0.049	1.56	0.036	0.018
		n	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 25

Study No. 8L662

Relative Organ Weight - Summary (F0)
Sex : Female

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose(mg/kg)	F. B. W. (g)	Brain (x10 ⁻³)	Thymus (x10 ⁻³)	Heart	Liver	Spleen	Kidneys (x10 ⁻³)	Adrenals (x10 ⁻³)
OPN 0	Mean S. D. n	304.0 14.8 12	0.667 0.029 12	93.86 19.52 12	0.356 0.034 12	3.612 0.290 12	0.226 0.035 12	0.676 0.058 12
OPN 1	Mean S. D. n	302.5 18.7 11	0.657 0.046 11	87.71 15.02 11	0.338 0.029 11	3.569 0.276 11	0.235 0.028 11	0.695 0.056 11
OPN 6	Mean S. D. n	294.3 14.6 11	0.691 0.029 11	80.92 21.21 11	0.339 0.023 11	3.769 0.198 11	0.232 0.023 11	0.701 0.037 11

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 26

Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN
	Dose (mg/kg)	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
Number of Animals Examined :		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Stomach Nodule		0	0	0	0	1	0	0	0
Jejunum Diverticulum		0	1	0	0	0	0	0	0
Liver Hepatodiaphragmatic nodule		0	0	0	1	0	0	0	0
White patch		2	1	0	0	0	0	0	0
Kidney Cyst		0	0	2	0	0	0	0	0
Dilatation, pelvis		0	2	0	0	0	0	0	0
Seminal vesicle Asymmetry		1	0	0	0	0	0	0	0
Brain Defect, partial		0	0	0	1	0	0	0	0
Skin Loss of hair		0	0	0	0	0	0	1	0

Table 26

Necropsy Findings - Summary

Death

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN
	Dose (mg/kg)	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	0	0	0	0	0	0	0	12
	Number of Animals Examined	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<12>
Thymus									
Small		0	0	0	0	0	0	0	6
Spleen									
Discoloration		0	0	0	0	0	0	0	2
Small		0	0	0	0	0	0	0	10
Lung									
Congestion		0	0	0	0	0	0	0	1
Stomach									
Erosion/ulcer, glandular stomach		0	0	0	0	0	0	0	8
Hemorrhage, glandular stomach		0	0	0	0	0	0	0	3
White patch, forestomach		0	0	0	0	0	0	0	3
Liver									
White patch		0	0	0	0	0	0	0	1
Adrenal									
Enlargement		0	0	0	0	0	0	0	3
Skin									
Loss of hair		0	0	0	0	0	0	0	1

Table 27 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Male				Female			
		: OPN	: OPN	: OPN	: OPN				
		: 0	: 1	: 6	: 30	: 0	: 1	: 6	: 30
		: 12	: 12	: 12	: 12	: 12	: 12	: 12	: 0
Heart		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Inflammatory cell infiltration, focal		1 4			2	1		0	
		2 0			0	0		0	
		3 0			0	0		0	
Mandibular lymph node		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Mesenteric lymph node		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Thymus		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Hyperplasia, thymic epithelium		1 2			1	2		0	
		2 0			0	0		0	
		3 0			0	0		0	
Spleen		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Increase in hematopoietic cell, erythrocytic		1 0			0	9		7	
		2 0			0	0		0	
		3 0			0	0		0	
Bone marrow (femur)		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Trachea		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Lung		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Accumulation, foam cell		1 2			3	1		3	
		2 0			0	0		0	
		3 0			0	0		0	
Inflammatory cell infiltration, focal		1 2			1	1		0	
		2 0			0	0		0	
		3 0			0	0		0	
Stomach		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Hemorrhage, glandular stomach, focal		1 0			0	1		1	
		2 0			0	0		0	
		3 0			0	0		0	

< , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27

Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex			Male				Female			
	Test Substance	OPN	OPN	OPN							
	Dose (mg/kg)	0	1	6	30	0	1	6	30	0	
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	0	
Stomach		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>		
Hyperkeratosis	1	0			0	1		0			
	2	0			0	0		0			
	3	0			0	0		0			
Inflammatory cell infiltration, forestomach, focal	1	0			0	1		0			
	2	0			0	0		0			
	3	0			0	0		0			
Duodenum		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>		
Jejunum		<12>	< 1>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>		
Ileum		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>		
Cecum		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>		
Inflammatory cell infiltration	1	0			0	0		1			
	2	0			0	0		0			
	3	0			0	0		0			
Colon		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>		
Rectum		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>		
Liver		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>		
Fatty change, hepatocyte, focal	1	2	1	0	0	0		0			
	2	0	0	0	0	0		0			
	3	0	0	0	0	0		0			
Fatty change, hepatocyte, periportal	1	0	0	0	0	1		0			
	2	0	0	0	0	0		0			
	3	0	0	0	0	0		0			
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	1	0	0	0	11**	0		0			
	2	0	0	0	0	0		0			
	3	0	0	0	0	0		0			

◊ , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN
	Dose (mg/kg)	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	0
Liver		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Microgranuloma	1	8	3	6	6	3	0	6	
	2	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	
Necrosis, focal	1	0	0	0	0	1	2		
	2	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	
Kidney		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Basophilic tubule	1	1	1	1	5	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	
Cyst	1	0	2	3	0	0	2		
	2	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	
Dilatation, pelvis	1	0	2	0	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal	1	1	0	1	8**	0	0	0	
	2	0	0	0	3	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	
Mineralization, papilla	1	3	2	2	2	3	1		
	2	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	
Urinary bladder		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	<12>	< 0>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1			0	0	0	0	
	2	0			0	0	0	0	
	3	0			0	0	0	0	

<>, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27

Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male				Female		
	Test Substance	:	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6
	Number of Animals	:	12	12	12	12	12	12	0
Testis			<12>	<12>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>
Atrophy, seminiferous tubule, diffuse			1 0	0	0	12**			
			2 0	1	0	0			
			3 0	0	0	0			
Epididymis			<12>	<12>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>
Cell debris, lumen			1 0	1	0	12**			
			2 0	0	0	0			
			3 0	0	0	0			
Decrease in sperm			1 0	1	0	11**			
			2 0	0	0	0			
			3 0	0	0	0			
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal			1 1	2	0	0			
			2 0	0	0	0			
			3 0	0	0	0			
Seminal vesicle			<12>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>
Prostate			<12>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte			1 6		3				
			2 0		0				
			3 0		0				
Ovary			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	<12>	< 1>	<12>
Cyst, corpus luteum			1				1	0	0
			2				0	0	0
			3				0	0	0
Uterus			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	<12>
Vagina			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	<12>

◇ , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27

Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex								
		Male				Female			
	Test Substance	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN
	Dose (mg/kg)	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	0
Pituitary	<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<12>	<0>	<0>
Cyst. anterior lobe	1 0	1 0	1 0	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0	<0>
	2 0				0 0				
	3 0				0 0				
Thyroid	<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<11>	<0>	<0>
Ultimobranchial remnant	1 7	4	6	7	0 0	0 0	0 0	0 0	<0>
	2 0				0 0				
	3 0				0 0				
Parathyroid	<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<11>	<0>	<0>
Adrenal	<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<12>	<0>	<0>
Brain	<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<12>	<0>	<0>
Spinal cord	<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<12>	<0>	<0>
Sciatic nerve	<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<12>	<0>	<0>
Skin	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>	<0>	<0>
Bone (femur)	<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<12>	<0>	<0>
Abdominal cavity	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>	<0>	<0>
Inflammatory cell infiltration, adipose tissue, focal	1						1		
	2						0		
	3						0		

<0>, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27

Histological Findings - Summary

Death

Organ Findings	Sex	Male				Female		
	Test Substance	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN
	Dose (mg/kg)	0	1	6	30	0	1	6
	Number of Animals	0	0	0	0	0	0	12
Heart		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Mandibular lymph node		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Atrophy, lymph follicle	1							8
	2							1
	3							0
Mesenteric lymph node		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Atrophy, lymph follicle	1							1
	2							0
	3							0
Thymus		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 11>
Atrophy	1							2
	2							9
	3							0
Spleen		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Atrophy	1							10
	2							2
	3							0
Bone marrow (femur)		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Trachea		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Lung		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Accumulation, foam cell	1							2
	2							0
	3							0
Stomach		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 9>
Erosion, glandular stomach	1							6
	2							0
	3							0

◊ , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27 Histological Findings - Summary Death

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN
	Dose (mg/kg)	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	0	0	0	0	0	0	0	12
Stomach		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Hyperkeratosis	1	1							1
	2							0	
	3							0	
	Hyperplasia, squamous, forestomach, focal	1							4
	2							0	
	3							0	
	Ulcer, forestomach	1							1
	2							0	
	3							0	
	Ulcer, glandular stomach	1							1
	2							0	
	3							0	
Duodenum		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 7>
Jejunum		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 7>
Ileum		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 7>
Cecum		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 7>
Colon		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 10>
Rectum		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 11>
Liver		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Kidney		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Urinary bladder		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Ovary		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 11>

◇ , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27

Histological Findings - Summary

Death

Organ Findings	Sex	Male				Female		
	Test Substance	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN	OPN
	Dose (mg/kg)	0	1	6	30	0	1	6
	Number of Animals	0	0	0	0	0	0	12
Uterus		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 11>
Vagina		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 11>
Pituitary Cyst, intermediate lobe	1	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 10>
	2							1
	3							0
Thyroid Ultimobranchial remnant	1	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
	2							2
	3							0
Parathyroid		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Adrenal Hypertrophy, cortical cell, fascicular zone	1	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
	2							5
	3							0
Brain		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Spinal cord		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Sciatic nerve		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>
Skin		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Bone (femur)		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 12>

<>, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 28

Study No. 8L662

Reproductive Performance (F0) - Summary

Test Substance Dose(mg/kg)		Number of Pairs	Mean Estrus Cycle	Incidence of Females with Irregular Estrus Cycle	Mating Period		Copulation Index (%)	Fertility Index (%)
					Number of Estrus	Day of Conceiving		
OPN	0	Mean S. D. n	4.00 0.00 12	0/12	0.0 0.0 12	2.9 1.0 12	100.0 a) (12/12)	100.0 b) (12/12)
OPN	1	Mean S. D. n	4.00 0.00 12	0/12	0.0 0.0 12	2.0 1.3 11	91.7 (11/12)	100.0 (11/11)
OPN	6	Mean S. D. n	4.00 0.00 12	0/12	0.0 0.0 12	2.4 1.1 11	91.7 (11/12)	100.0 (11/11)
OPN	30	Mean S. D. n	4.00 0.00 11	1/12	0.0 0.0 12	2.4 1.0 12	100.0 (12/12)	100.0 (12/12)

a): Number of copulated females / Number of pairs

b): Number of pregnant females / Number of copulated females

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29

Study No. 8L662

Delivery Data (F0) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)			Gestation Length (days)	Number of Corpora Lutea	Number of Implantation Sites	Total Number of Offspring	Implantation Index (%)	Delivery Index (%)	Gestation Index (%)
OPN 0	Mean		22.4	16.8	15.2	14.1	90.43	92.54	100.0
	S.D.		0.5	2.2	1.9	2.2	7.62	4.94	
	n		12	12	12	12	12	12	(12/12) a
OPN 1	Mean		22.3	18.3	15.6	14.1	87.00	89.92	100.0
	S.D.		0.5	3.2	1.7	2.7	11.57	12.08	
	n		11	11	11	11	11	11	(11/11)
OPN 6	Mean		22.5	17.4	15.4	14.7	89.21	94.64	100.0
	S.D.		0.5	2.1	1.3	1.7	9.47	5.82	
	n		11	11	11	11	11	11	(11/11)
OPN 30	Mean		-	15.8	15.3	-	96.20	-	0.0**
	S.D.		-	1.7	2.0	-	3.36	-	
	n		12	12	12	12	12	12	(0/12)

a):Number of pregnant animals delivered live offspring / number of pregnant animals
Significantly different from control : *,P<0.05; **,P<0.01.

Table 30

Study No. 8L662

Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Total Number of Offspring at Birth			Number of Live Offspring at Birth			Number of Live Offspring on Day 4			Viability Index (%)	
											Day 0	Day 4
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total		
OPN 0	Mean	7.3	6.8	14.1	7.3	6.8	14.1	7.1	6.8	13.9	100.00 0.00 12	98.72 3.01 12
	S.D.	1.8	2.4	2.2	1.8	2.4	2.2	1.8	2.4	2.3		
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
OPN 1	Mean	7.8	6.3	14.1	7.8	6.3	14.1	7.7	6.1	13.8	100.00 0.00 11	97.92 3.81 11
	S.D.	2.2	2.1	2.7	2.2	2.1	2.7	2.3	2.0	2.7		
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11		
OPN 6	Mean	7.3	7.5	14.7	7.1	7.5	14.5	7.0	7.4	14.4	98.85 2.59 11	98.76 2.78 11
	S.D.	1.8	2.2	1.7	1.9	2.2	1.6	1.7	2.2	1.6		
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11		
(M/F)		(87/82)			(87/82)			(85/82)				
(M/F)		(86/69)			(86/69)			(85/67)				
(M/F)		(80/82)			(78/82)			(77/81)				

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 31

Study No. 8L662

Body Weight of Offspring (F1) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day		
		0	4
OPN	0	Mean	7.0
		S. D.	0.7
		n	12
OPN	1	Mean	6.9
		S. D.	0.6
		n	11
OPN	6	Mean	6.8
		S. D.	0.7
		n	11

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 32

Study No. 8L662

Body Weight of Offspring (F1) - Summary
Sex : Female

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	4
OPN 0	Mean S. D. n	6.7 0.7 12	11.2 1.3 12
OPN 1	Mean S. D. n	6.5 0.4 11	10.9 0.9 11
OPN 6	Mean S. D. n	6.4 0.7 11	10.4 1.2 11

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 33

Study No. 8L662

Body Weight Gain of Offspring (F1) - Summary
 Sex : Male Base : Day 0 after Birth

Unit : g

Test Substance		/Day	0 - 4	
Dose (mg/kg)			Mean	S. D.
OPN	0	Mean	4.5	
		S. D.	1.0	
		n	12	
OPN	1	Mean	4.4	
		S. D.	0.7	
		n	11	
OPN	6	Mean	4.2	
		S. D.	0.8	
		n	11	

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 34

Study No. 8L662

Body Weight Gain of Offspring (F1) - Summary
 Sex : Female Base : Day 0 after Birth

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0 - 4	
OPN 0	Mean S. D. n	4.4 0.8 12	
OPN 1	Mean S. D. n	4.4 0.6 11	
OPN 6	Mean S. D. n	4.0 0.7 11	

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 35

Study No. 8L662

External Examination of Offspring (F1) - Summary
 Day : 0 (Birth Day)

Test Substance	OPN	OPN	OPN
Dose (mg/kg)	0	1	6
Number of Dams	12	11	11
Number of Offspring	169	155	160
Number of Dams with Anomalous Offspring	0 { 0.0%}	0 { 0.0%}	0 { 0.0%}
Number of Offspring with Any Anomalies	0 { 0.0%	0 { 0.0%	0 { 0.0%