

—最終報告書—

表 題:ベンゾニトリルのラットにおける28日間反復経口投与毒性試験および14日間回復性試験

試験番号:SBL 79-00

当該資料は原本の正式な複写であり、原本と相違ないことを保証いたします。

2001年 3月 30日

試験施設 :株式会社 新日本科学 安全性研究所  
鹿児島県鹿児島郡吉田町宮之浦 2438 番地(〒891-1394)  
電話(099)294-2600, ファクシミリ(099)294-3619

:株式会社 新日本科学 安全性研究所 薬物代謝分析センター  
和歌山県海南市南赤坂 16-1(〒642-0017)  
電話(073)483-8881, ファクシミリ(073)483-7377

## 最終報告書の作成

表 題 : ベンゾニトリルのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験および 14 日間回復性試験

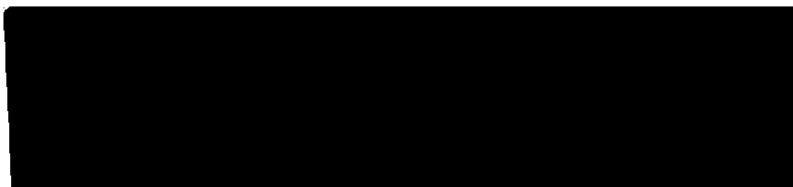
試験番号 : SBL 79-00

本試験の最終報告書は、私の責任の下に作成しました。

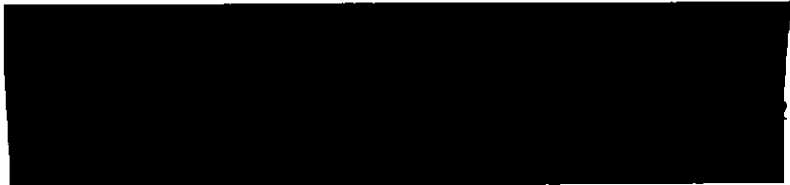


200/年 3 月 30 日

本試験の各検査報告書は、私達の責任の下に作成しました。



200/年 3 月 30 日



2001 年 3 月 30 日

## 陳 述 書

表 題 : ベンゾニトリルのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験および 14 日間回復性試験

試験番号 : SBL 79-00

本試験は、OECD Principles of Good Laboratory Practice(revision in 1997)および OECD Guidelines for Testing of Chemicals 407(Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, Adopted: 27th July 1995)に準拠して実施し、また、最終報告書は試験の方法を正確に記載し、生データを正確に反映したものに相違ありません。

2001年 3 月 30 日

## QAU 陳述書

表 題 : ベンゾニトリルのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験および  
14 日間回復性試験

試験番号 : SBL 79-00

本試験は、OECD Principles of Good Laboratory Practice (revision in 1997) および OECD Guidelines for Testing of Chemicals 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, Adopted: 27th July 1995) に準拠して実施され、また、最終報告書は試験の方法を正確に記載し、生データを正確に反映したものに相違ありません。

査察項目	査察実施日	試験責任者 への報告日	運営管理者 への報告日
試験計画書	2000 年 11 月 14 日	2000 年 11 月 14 日	2000 年 11 月 14 日
試験スケジュール	2000 年 11 月 14 日	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日
試験計画書変更確認書 (No. 1)	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日
試験スケジュール	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日
被験物質保管状態	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日
被験物質の調製	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日
調製液の濃度測定	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日	2000 年 11 月 22 日
試験室	2000 年 11 月 23 日	2000 年 11 月 24 日	2000 年 11 月 24 日
動物の飼育管理	2000 年 11 月 23 日	2000 年 11 月 24 日	2000 年 11 月 24 日
試験動物	2000 年 11 月 23 日	2000 年 11 月 24 日	2000 年 11 月 24 日
投与	2000 年 11 月 23 日	2000 年 11 月 24 日	2000 年 11 月 24 日
一般状態観察	2000 年 11 月 23 日	2000 年 11 月 24 日	2000 年 11 月 24 日
行動薬理学的側面からの 行動観察	2000 年 11 月 23 日	2000 年 11 月 24 日	2000 年 11 月 24 日
摂餌量測定	2000 年 11 月 29 日	2000 年 11 月 29 日	2000 年 11 月 29 日
体重測定	2000 年 11 月 29 日	2000 年 11 月 29 日	2000 年 11 月 29 日
尿検査	2000 年 12 月 18 日	2000 年 12 月 25 日	2000 年 12 月 25 日
眼科的検査	2000 年 12 月 19 日	2000 年 12 月 25 日	2000 年 12 月 25 日
血液学的検査	2000 年 12 月 21 日	2000 年 12 月 25 日	2000 年 12 月 25 日
血液生化学的検査	2000 年 12 月 21 日, 2000 年 12 月 22 日	2000 年 12 月 25 日	2000 年 12 月 25 日

SBL 79-00

査察項目	査察実施日	試験責任者 への報告日	運営管理者 への報告日
剖検	2000 年 12 月 21 日	2000 年 12 月 25 日	2000 年 12 月 25 日
器官重量測定	2000 年 12 月 21 日	2000 年 12 月 25 日	2000 年 12 月 25 日
剖検	2001 年 1 月 4 日	2001 年 1 月 4 日	2001 年 1 月 4 日
器官重量測定	2001 年 1 月 4 日	2001 年 1 月 4 日	2001 年 1 月 4 日
試験計画書変更確認書(No. 2)	2001 年 1 月 23 日	2001 年 1 月 23 日	2001 年 1 月 23 日
病理組織学的検査	2001 年 2 月 14 日	2001 年 2 月 16 日	2001 年 2 月 16 日
試験計画書変更確認書(No. 3)	2001 年 2 月 27 日	2001 年 2 月 27 日	2001 年 2 月 27 日
書類・生データ	2001 年 3 月 12 日	2001 年 3 月 12 日	2001 年 3 月 19 日
最終報告書草案	2001 年 3 月 12 日	2001 年 3 月 12 日	2001 年 3 月 19 日
書類・生データ	2001 年 3 月 14 日	2001 年 3 月 14 日	2001 年 3 月 19 日
最終報告書草案	2001 年 3 月 14 日	2001 年 3 月 14 日	2001 年 3 月 19 日
試験計画書逸脱書(No. 1)	2001 年 3 月 29 日	2001 年 3 月 29 日	2001 年 3 月 29 日
最終報告書	2001 年 3 月 30 日	2001 年 3 月 30 日	2001 年 3 月 30 日

2001 年 3 月 30 日

試験責任者, その他の試験に従事した研究者全員の氏名および業務分担

[REDACTED]

〒891-1394 鹿児島県鹿児島郡吉田町宮之浦 2438 番地

[REDACTED]

〒891-1394 鹿児島県鹿児島郡吉田町宮之浦 2438 番地

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

記録, 資料, 試料および標本の保存場所

株式会社新日本科学内のデータ資料室(記録および資料), 試験物質保管庫  
(保存用被験物質)および器官保管室(標本)

## 目 次

	頁
要 約 .....	1
緒 言 .....	2
材料および方法 .....	3
1. 被験物質およびその調製法 .....	3
2. 試験動物および飼育条件 .....	4
3. 投与量の設定および投与方法 .....	4
4. 群構成 .....	5
5. 観察および検査項目 .....	5
1) 一般状態 .....	5
2) 行動薬理学的側面からの行動観察 .....	5
3) 摂餌量 .....	6
4) 体重 .....	6
5) 眼科的検査 .....	6
6) 尿検査 .....	7
7) 血液学的検査 .....	7
8) 血液生化学的検査 .....	8
9) 剖検 .....	9
10) 器官重量(絶対および相対重量) .....	9
11) 病理組織学的検査 .....	9
6. 統計学的手法 .....	10
7. 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因および試験計画書に 従わなかったこと .....	10
結 果 .....	11
1. 一般状態 .....	11
2. 行動薬理学的側面からの行動観察 .....	11
3. 摂餌量 .....	11
4. 体重 .....	11



5. 眼科的検査.....	11
6. 尿検査.....	12
7. 血液学的検査.....	12
8. 血液生化学的検査.....	12
9. 剖検.....	13
10. 器官重量.....	13
11. 病理組織学的検査.....	13
考 察.....	15
文 献.....	18
別紙	1～3
Figs.	1, 2
Tables	1～11
Appendices	1～11

## 要 約

ベンゾニトリルの 0(対照), 4, 20 および 100 mg/kg を各群雌雄各 5 例の Crj:CD(SD)IGS ラットに 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し, さらに, 0(対照)および 100 mg/kg 群にそれぞれ雌雄各 5 例の 2 週間回復試験例を設けて, その毒性と回復性を調べるとともに NOEL (no-observed-effect level) を求めた. 対照群には媒体のコーン油を被験物質群と同様の方法で投与した.

1. 投与および回復期間中, いずれの群においても死亡はみられなかった. 一般状態観察では, 100 mg/kg 群の雄で投与 27 日に肛門周囲の汚れがみられた. 行動薬理学的側面からの行動観察では, 100 mg/kg 群の雌で投与 27 日に身づくろいの増加および落ち着きのなさがみられた. 回復期間中は異常はみられなかった.
2. 体重では, 100 mg/kg 群の雄で投与 4 週に体重増加量の低値, 回復 1 および 2 週に体重の低値がみられた.
3. 血液生化学的検査では, 投与期間終了時の検査において 100 mg/kg 群の雄でコリンエステラーゼの低値がみられた. 回復期間終了時の検査においては被験物質投与に起因した変化はみられなかった.
4. 器官重量では, 投与期間終了時の測定において 100 mg/kg 群の雄で腎臓の絶対および相対重量の高値, 肝臓の相対重量の高値, 雌で腎臓および肝臓の相対重量の高値がみられた. 回復期間終了時の測定においては 100 mg/kg 群の雄で腎臓の相対重量の高値がみられたのみであった.
5. 摂餌量, 眼科的検査, 尿検査, 血液学的検査, 剖検および病理組織学的検査では, 被験物質投与に起因した変化はみられなかった.

以上の結果, 本試験条件下では 100 mg/kg 群の雌雄で肝および腎重量の高値, 雄で肛門周囲の汚れ, 体重増加抑制およびコリンエステラーゼの低値, 雌で身づくろいの増加および落ち着きのなさがみられたことから, ベンゾニトリルの NOEL は雌雄ともに 20 mg/kg/日と結論した. また, 投与期間中にみられた変化は 2 週間の回復期間終了時までには回復するかあるいは回復傾向にあったため, 可逆性変化と判断した.

## 結 言

本試験の目的は、ベンゾニトリルをラットに28日間毎日1回経口投与し、さらに14日間回復性試験を実施して、その毒性について調べることである。本試験は、OECD Principles of Good Laboratory Practice (revision in 1997) および OECD Guidelines for Testing of Chemicals 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, Adopted: 27th July 1995) に準拠して実施した。

試験開始日:2000年11月14日

実験開始日:2000年11月23日

実験終了日:2001年2月26日

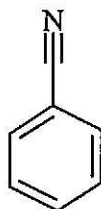
試験終了日:2001年3月30日

試験委託者:経済産業省(旧通商産業省) 製品評価技術センター  
化学物質安全管理センター  
〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

## 材料および方法

## 1. 被験物質およびその調製法

被験物質は、経済産業省(旧通商産業省)製品評価技術センター化学物質安全管理センターから2000年9月15日に提供を受けたベンゾニトリル(ロット番号 [REDACTED] 製造者: [REDACTED])を使用した。ベンゾニトリルは、CAS 番号 100-47-0, 分子式  $C_7H_5N$ , 分子量 103.1, 純度 100.0%, 沸点  $190.7^{\circ}C$ , 融点  $-12.8^{\circ}C$ , 蒸気圧 100Pa( $20^{\circ}C$ )の透明性の無色の液体で、下記に示す構造式を有している。溶解性は、水に 1~5 mg/mL, DMSO, エタノールおよびアセトンに 100 mg/mL 以上である。被験物質の安定性は、投与終了後に株式会社新日本科学で純度を測定し、投与期間中の安定性を確認した(Stability of the Test Article, Certificate No.:790010-3, 別紙 1)。被験物質は、株式会社新日本科学試験物質保管所内の温度  $20 \pm 4^{\circ}C$  に設定した常温室[受領日~返却日(2000年9月15日~2001年3月29日): 温度  $18.0 \sim 24.0^{\circ}C$ ]に遮光下で保存した。なお、残余被験物質は2001年3月29日に保存用被験物質(約 1 g)を除き全て試験委託者に返却した。



ベンゾニトリルの構造式

被験物質の調製は、ベンゾニトリルを秤量し、0.4, 2 および 10 mg/mL になるようにコーン油(ロット番号 SEH7163, 和光純薬工業株式会社)を加えて溶解した。調製は週 1 回以上行い、1 日分毎に分注した後、使用時まで株式会社新日本科学試験物質保管所内の温度  $20 \pm 4^{\circ}C$  に設定した常温室[初回調製日~最終投与日(2000年11月22日~2000年12月20日): 温度  $20.3 \sim 23.9^{\circ}C$ ]に遮光下で保存した。

ベンゾニトリルの 0.1 および 200 mg/mL 濃度の調製液は、室温、遮光下 7 日間安定であることが株式会社新日本科学で確認されている(Stability of the Test Article in the Dosing Preparation, Certificate No.:790010-2, 別紙 2)。また、投与開始日および最終週の投与液について HPLC を用いて株式会社新日本科学で確認した結果、いずれも目標濃度の  $\pm 5\%$  以内であることが確認された(Concentration of the Test Article in the Dosing Preparation,

Certificate No.:7900-1, 7900-2, 別紙 3-1, 3-2).

## 2. 試験動物および飼育条件

試験動物は、4 週齢の Crj:CD (SD) IGS ラット(日本チャールス・リバー株式会社生産)雌雄各 33 匹を 2000 年 11 月 16 日に入手し、検収時に体重測定を行った。その後、1 週間の検疫馴化期間中に、全例について一般状態観察を毎日 1 回、体重測定を検疫馴化終了日に 1 回、また、摂餌量測定および眼科的検査を各 1 回行い、異常のみられなかった雌雄各 30 匹(群分け時体重:雄 131~148 g, 雌 105~127 g)を使用した。

試験動物は、温度  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$  (実測値:18.2~22.7 $^{\circ}\text{C}$ )、湿度  $50 \pm 10\%$  (実測値:39~67%)、換気回数 15 回/時間、人工照明 1 日 12 時間(午前 6 時~午後 6 時)に設定した SPF 施設 86 号室内で、サスペンド式ステンレス製ケージ[32.5 cm (D) × 19.5 cm (W) × 18 cm (H)]に個別飼育した。なお、温湿度は SOP の許容範囲内であった。室内は毎日清掃し、ケージは 4 週間に 1 回、オートクレーブ滅菌処理(121 $^{\circ}\text{C}$ , 30 分間)済みのものと交換した。飼料はコバルト 60 照射滅菌済みの固型飼料(CE-2, ロット番号 E2090, E2100, 日本クレア株式会社)を与え、飲水は水道法水質基準に適合した水を自動給水装置(Edstrom Industries, Inc.)で自由に摂取させた。ただし、代謝ケージによる尿採取時には絶食および絶水とし、剖検前にも 16 時間以上絶食させた。なお、飼料はロットごとに、飲水は定期的に分析した結果、いずれも問題のないことが確認されている。

## 3. 投与量の設定および投与方法

先に実施した 14 日間反復投与毒性試験(試験番号:SBL79-00-20, 投与量:0, 32, 80, 200, 500 mg/kg)において、500 mg/kg 群の雄 2 例および雌全例が死亡または切迫屠殺した。また、雄では 32 mg/kg 以上、雌では 80 mg/kg 以上の群で被験物質投与に起因すると考えられる変化がみられたが、32 および 80 mg/kg 群でみられた変化は軽微であった。従って、本試験の投与量は、高用量を 100 mg/kg とし、以下公比 5 で 20 および 4 mg/kg に設定した。

投与経路は OECD Guidelines for Testing of Chemicals 407 に従い経口とした。投与回数および期間についても OECD Guidelines for Testing of Chemicals 407 に従い 1 日 1 回 4 週間(計 28 日)連日投与とした。投与は 2000 年 11 月 23 日から 2000 年 12 月 20 日の午前 9 時

～正午, ただし, 尿検査日は午後3時～4時の間に行い, ラット用胃ゾンデを用いて10 mL/kgの容量で強制経口投与した. 対照群にはコーン油を被験物質群と同様の方法で投与した.

#### 4. 群構成

群構成は, 対照群1群, 被験物質群3群の計4群とし, 各群には雌雄各5匹を配分した. さらに, 対照群および高用量群には回復性試験のためにそれぞれ雌雄各5匹を加えた. 群分けは投与開始前日の2000年11月22日に各群の平均体重がほぼ均一になるよう, 体重の層別無作為化によって行った.

各個体は耳パンチ法で, ケージはカラーケージカード(試験番号, 群, 投与量, 性および動物番号記載)でそれぞれ識別した.

試験群の構成を次の表に示した.

群	試験物質	投与量 (mg/kg/日)	投与容量 (mL/kg/日)	動物数(動物番号)	
				雄	雌
1	媒体	0	10	5+5*(1～10)	5+5*(11～20)
2	ベンゾニトリル	4	10	5 (21～25)	5 (26～30)
3	ベンゾニトリル	20	10	5 (31～35)	5 (36～40)
4	ベンゾニトリル	100	10	5+5*(41～50)	5+5*(51～60)

\*:回復試験例(動物番号:1～5, 11～15, 41～45, 51～55)

#### 5. 観察および検査項目

投与開始日を投与0日, 投与期間終了の翌日を回復0日, また, 投与あるいは回復開始週を投与あるいは回復1週と起算した. なお, 回復期間は2週間(14日間)とした.

##### 1) 一般状態

投与期間中は毎日3回(投与前, 投与後1～2時間, 投与後4～6時間), 回復期間中は毎日1回および剖検日に1回, 全例について動物の生死と併せて観察した.

##### 2) 行動薬理学的側面からの行動観察

投与0日の投与前および投与後2～4時間, 投与27日の投与後2～4時間および回復2



週に各 1 回, 各群の雌雄とも動物番号の小さい方から各 5 例について Irwin 法を参考にした方法で行動観察を行った。また, 1 分間にみられた立ち上がり動作をカウントした。検査項目を次に示した。

- 行動的側面 ; 認知力(警戒性, 視覚による位置認知, 受動性, 常同反応), 気分(身づくろい, 鳴啼, 落ち着きのなさ, 被刺激性の亢進, 恐怖), 運動性(反応性, 自発運動, 触反応, 疼痛反応), 立ち上がり動作
- 神経学的側面 ; 中枢興奮(驚愕反応, 挙尾反応, 振戦, 攣縮, 痙攣), 協調運動障害(体姿勢, 四肢の位置, よろめき歩行, 異常歩行, 正向反射), 筋緊張度(四肢筋緊張度, 握力, 躯幹筋緊張度, 腹筋緊張度), 反射(耳介反射, 角膜反射, 同側屈曲反射)
- 自律神経的側面 ; 眼徴候(瞳孔径, 眼裂, 眼球突出), 分泌徴候(排尿, 流涎), 一般徴候(もだえ反応, 立毛, 体温下降, 皮膚色, 心拍数, 呼吸数)

### 3) 摂餌量

投与開始前 1 回, 投与および回復期間中週 1 回, 全例について給餌量を電子天秤(FY-3000, 株式会社エー・アンド・デイ)で測定し, その翌日に残余量を測定して 1 日あたりの摂餌量を算出した。

### 4) 体重

投与開始前日に 1 回, 投与および回復期間中週 1 回および剖検日に 1 回, 全例について電子天秤(FY-3000, 株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定した。また, 測定時ごとの体重の増加量を求めた。

### 5) 眼科的検査

投与開始前, 投与 4 週および回復 2 週に各 1 回, 全例についてペンライトを用いて前眼部および中間透光体を詳細に観察した。また, 眼底カメラ(RC-2, 興和株式会社)を用いて眼底を検査した。なお, 中間透光体および眼底の検査時には散瞳剤(Mydrin<sup>®</sup>-P, ロット番号 MP0659, 参天製薬株式会社)を使用した。眼底に異常が認められなかったため写真撮影は

実施しなかった。

## 6) 尿検査

投与 4 週(投与前)および回復 2 週に各 1 回, 全例について強制採尿法により新鮮尿を採取し, 肉眼的に尿の色を確認するとともに, 尿試験紙(マルティスティックス®, バイエル・三共株式会社)および自動尿分析器(Clinitek 200+, Miles Labs., Inc.)を用いて次の項目を測定した。

pH, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン(いずれも試験紙法)

新鮮尿の採取後, 各群の雌雄とも動物番号の小さい方から各 5 例について代謝ケージにより 4 時間の蓄尿を採取し, 尿量をメスシリンダーで, 比重を尿比重屈折計(ユリコーン-JE, 株式会社アタゴ)を用いてそれぞれ測定した。また, 遠心分離(1500 r.p.m., 5 分間, 多本架遠心機, KUBOTA KS-3000P, 株式会社久保田製作所)して得た沈渣を, Sternheimer - Malbin 染色して赤血球, 白血球, 結晶, 上皮細胞, 細菌, 尿円柱, 精子およびその他を鏡検した。

## 7) 血液学的検査

各剖検時に, 全例についてペントバルビタールナトリウム(東京化成工業株式会社)水溶液(6.48 mg/mL, 5 mL/kg)の腹腔内投与による麻酔下で, 後大静脈腹部から注射器を用いて 1 mL 採血し, EDTA-2K で抗凝固処理した。その後別途 3.8w/v%クエン酸ナトリウム溶液を入れた注射器で 1 mL 採血し, 遠心分離(3000 r.p.m., 15 分間, ユニバーサル冷却遠心機 5910, 株式会社久保田製作所)して血漿を得た。

EDTA-2K で抗凝固処理した血液については, 多項目自動血球計数装置(E-4000, シスメックス株式会社)を用いて次の項目を測定あるいは算出した。

赤血球数, 白血球数, 血小板数(いずれも電気抵抗検出方式)

ヘマトクリット値(パルス検出方式)

ヘモグロビン濃度(ラウリル硫酸ナトリウムヘモグロビン法)

MCV, MCH, MCHC(いずれも計算式により算出)

また, 血液細胞自動分析装置(MICROX HEG-120A, 株式会社オムロン)を用いて次の項目を測定した。



網状赤血球数(Brecher 法)

白血球百分率(Wright 染色法)

3.8 w/v%クエン酸ナトリウム溶液で抗凝固処理後遠心分離して得た血漿については、全自動血液凝固測定装置(CA-5000, シスメックス株式会社)を用いて次の項目を測定した。

プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間(いずれも光散乱法)

## 8) 血液生化学的検査

各剖検時に、全例について血液学的検査用に採血後、腹大動脈から注射器を用いて可能な限り採血し、室温で 40～60 分間静置した後、遠心分離(3000 r.p.m., 15 分間, 多本架遠心機, KUBOTA KS-3000P, 株式会社久保田製作所)して得た血清について、自動分析装置(Clinalyzer RX-10, 日本電子株式会社)を用いて次の項目を測定した。

ASAT, ALAT(いずれも JSCC 準拠処方, UV 法)

ALP(p-ニトロフェニルリン酸基質法)

LDH(UV Rate 法)

コリンエステラーゼ(DTNB 法)

γ-GTP(包接 L-γ-グルタミル-p-ニトロアニリド基質法)

総ビリルビン(アルカリアゾビリルビン法)

総蛋白(ビウレット法)

アルブミン(BCG 法)

A/G 比(計算式により算出)

総コレステロール(COD-HDAOS 法)

トリグリセライド(GPO-HDAOS 法)

糖(G1cK・G-6-PDH 法)

尿素窒素(ウレアーゼ-GIDH 法)

クレアチニン(Jaffé 法)

無機リン(モリブデン酸直接法)

Ca(OCPC 法)

Na, K(いずれも電極法)

## Cl(電量滴定法)

## 9) 剖検

全例について、最終投与あるいは回復期間終了の翌日(絶食 16～18 時間後)に体重測定し、ペントバルビタールナトリウム(東京化成工業株式会社)水溶液(6.48 mg/mL, 5 mL/kg)の腹腔内投与による麻酔下で検査用の血液を採取後、放血致死させ、器官および組織を観察した。なお、剖検時に変化がみられた精巣、精巣上体及び脂肪組織の代表例について写真撮影を実施したが、被験物質投与に起因した変化ではないと判断したため、本報告書に剖検写真は添付しなかった。

## 10) 器官重量(絶対および相対重量)

全例について、脳(小脳および脳幹を含む)、心臓、肝臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、脾臓、胸腺、精巣(左右)、精巣上体(左右)および卵巣(左右)を電子天秤(ER-60A, 株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定するとともに、絶対重量および剖検日の体重から相対重量を算出した。

## 11) 病理組織学的検査

全例について、大脳、小脳、脳幹、下垂体、ハーダー腺\*、顎下リンパ節\*\*、甲状腺\*、上皮小体(可能な限り)\*、気管、肺(気管支を含む)\*、胸腺、心臓、骨髄および骨(大腿骨、胸骨：脱灰標本)、脊髓(胸部)、胃(前胃、腺胃)、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、腸間膜リンパ節、肝臓、膀胱、脾臓、副腎\*、腎臓\*、精巣上体\*、精囊、前立腺、卵巣\*、子宮、膣、坐骨神経\*\*および変化のみられた脂肪組織を 10% 中性緩衝ホルマリンで、眼球(視神経を含む)\*をホルムアルデヒド・グルタルアルデヒド混合液で、精巣\*をブアン液でそれぞれ固定し、真空パック後保存した。\*及び\*\*を付した器官および組織は左右両側を採取した。

対照群および高用量群の全例の上記器官および組織について、株式会社新日本科学安全性研究所で常法に従い切り出しされた組織を、株式会社新日本科学安全性研究所薬物代謝分析センターの毒性病理部和歌山グループに送付し、パラフィン包埋、薄切を行い、H.E.

染色, 封入および鏡検を行った。なお, 上記器官および組織のうち, \*を付した器官および組織は左右両側を, \*\*を付した器官および組織は左側を検査した。脂肪組織については被験物質投与に起因した変化ではないと判断したため, 標本作製および鏡検を実施しなかった。被験物質に起因したと考えられる変化がみられなかったため, 写真撮影は実施しなかった。

## 6. 統計学的手法

各群の摂餌量, 体重, 尿検査の定量データ, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 器官重量(絶対および相対重量)のデータについては, まず, Bartlett 法により等分散性の検定を行い, 等分散の場合は, 一元配置法により分散分析を行った。その結果, 群間に有意性が認められた場合, Dunnett 法により対照群に対する被験物質各群の平均値の一对比較検定を行った。Bartlett 法により等分散性が認められない場合は順位変換を行い, Kruskal-Wallis の H 検定を行った。その結果, 有意性が認められた場合, Dunnett 型の平均順位の一对比較検定を行った。定量データ以外の尿検査, 眼科的検査, 剖検および病理組織学的検査については, 評価段階付きのデータは Exact rank sum test, 評価段階なしのデータは Fisher 検定を対照群と被験物質各群の間で実施した。これらの検定および計算には COMPUTER (AlphaServer 1000, DEC)を用い, 有意水準は 5%とした。なお, 一般状態および行動薬理学的側面からの行動観察のデータについては検定は実施しなかった。

## 7. 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因および試験計画書に従わなかったこと

試験計画書では, 行動薬理学的側面からの行動観察は検疫馴化期間中にも 1 回行くと記載されていたが, 投与 0 日目の投与前および投与後 2~4 時間, 投与 27 日目の投与後 2~4 時間および回復 2 週に各 1 回行い, 検疫馴化期間中には行わなかった。検疫馴化期間中の検査は投与開始前の状態を確認することが目的であり, また, 2000 年 11 月 22 日付試験計画書変更確認書(No.1)に従い, 投与 0 日目の投与前に実施していることから試験成績への影響はないものと判断した。

なお, 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因および上述以外の試験計画書に従わなかったことはなかった。

## 結 果

## 1. 一般状態 (Tables 1-1~1-4, Appendices 1-1, 1-2)

投与および回復期間中、いずれの群においても死亡はみられなかった。

100 mg/kg 群では、雄 1 例で肛門周囲の汚れが投与 27 日にみられた。休薬期間中は全例で異常はみられなかった。

20 および 4 mg/kg 群では、全例で異常はみられなかった。

対照群では、雄 1 例で外傷が投与 20 日から回復 1 日までみられた。

## 2. 行動薬理学的側面からの行動観察 (Tables 2-1~2-16, Appendices 2-1~2-16)

100 mg/kg 群では、雌 1 例で身づくろいの増加および落ち着きのなさが投与 27 日の投与後 2~4 時間の観察でみられた。投与 0 日の投与前および投与後 2~4 時間、ならびに回復 2 週の観察では全例で異常はみられなかった。

20 および 4 mg/kg 群、ならびに対照群では、全例で異常はみられなかった。

## 3. 摂餌量 (Fig. 1, Tables 3-1, 3-2, Appendices 3-1, 3-2)

投与および回復期間中、いずれの群においても異常はみられなかった。

## 4. 体重 (Fig. 2, Tables 4-1~4-4, Appendices 4-1~4-4)

100 mg/kg 群では、投与 4 週に雄で体重増加量の低値、回復 1 および 2 週に体重の低値がみられた。雌では投与および回復期間中ともに異常はみられなかった。

20 および 4 mg/kg 群では、雌雄ともに異常はみられなかった。

## 5. 眼科的検査 (Tables 5-1~5-4, Appendices 5-1~5-4)

投与 4 週および回復 2 週の検査では、いずれの群においても全例で異常はみられなかった。

## 6. 尿検査 (Tables 6-1～6-16, Appendices 6-1～6-12)

100 mg/kg 群では、投与4週の検査において雌で蛋白の低値がみられたが、個別値はいずれも背景値<sup>1)</sup>の範囲内であった。回復2週の検査においては雌で比重の低値がみられたが、個別値は背景値<sup>1)</sup>の範囲内であり、投与4週の検査の値とほぼ同様の値であった。

20 mg/kg 群では、投与4週の検査において雌で pH および蛋白の低値がみられたが、これらの個別値はいずれも背景値<sup>1)</sup>の範囲内であった。

4 mg/kg 群では、投与4週の検査において雌で蛋白の低値がみられたが、個別値はいずれも背景値<sup>1)</sup>の範囲内であった。

## 7. 血液学的検査 (Tables 7-1～7-4, Appendices 7-1～7-8)

100 mg/kg 群では、投与期間終了時の検査において雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、雌で単球数およびその比率の高値がみられたが、これらの個別値はいずれも背景値<sup>1)</sup>の範囲内であった。回復期間終了時の検査においては雌雄ともに異常はみられなかった。

20 mg/kg 群では、投与期間終了時の検査において雌で単球数およびその比率の高値がみられたが、これらの個別値はいずれも背景値<sup>1)</sup>の範囲内であった。

4 mg/kg 群では、投与期間終了時の検査において雌雄ともに異常はみられなかった。

## 8. 血液生化学的検査 (Tables 8-1～8-4, Appendices 8-1～8-8)

100 mg/kg 群では、投与期間終了時の検査において雄でコリンエステラーゼの低値と Cl の高値、回復期間終了時の検査において雌で総コレステロールの高値がみられたが、Cl および総コレステロールの個別値はいずれも背景値<sup>1)</sup>の範囲内であった。

20 mg/kg 群では、投与期間終了時の検査において雄で総蛋白の低値がみられたが、個別値は背景値<sup>1)</sup>の範囲内であった。

4 mg/kg 群では、投与期間終了時の検査において雄でコリンエステラーゼの低値および総蛋白の低値がみられたが、総蛋白の個別値は背景値<sup>1)</sup>の範囲内であった。

## 9. 剖検 (Tables 9-1～9-4, Appendices 9-1～9-4)

100 mg/kg 群では、投与期間終了時の剖検において胸腺の赤色巣が雌 1 例、肺の赤色巣が雌雄各 2 例、肝臓の白色巣、黒色巣、赤色巣あるいはこれらの混在が雄 3 例および雌 2 例、回復期間終了時の剖検において肺の赤色巣が雄 2 例、肝臓の白色巣が雄 2 例、精巣の赤色巣が雄 3 例、精巣上体の白色巣が雄 1 例、脂肪組織の赤色巣が雌 1 例でみられた。

20 mg/kg 群では、投与期間終了時の剖検において胸腺の赤色巣が雌 1 例、肺の退縮不全が雄 1 例、肺の赤色巣が雄 3 例、肝臓の白色巣、赤色巣あるいはこれらの混在が雌雄各 1 例、子宮水症が雌 1 例でみられた。

4 mg/kg 群では、投与期間終了時の剖検において肺の赤色巣が雌雄各 1 例、盲腸の赤色巣が雄 1 例、肝臓の白色巣、黒色巣、赤色巣あるいはこれらの混在が雄 3 例および雌 2 例、子宮水症が雌 1 例でみられた。

対照群では、投与期間終了時の剖検において胸腺の赤色巣が雄 2 例、肺の赤色巣が雄 3 例および雌 1 例、肝臓の白色巣、黒色巣、赤色巣あるいはこれらの混在が雄 5 例および雌 1 例、肝臓の小葉構造明瞭が雄 1 例、回復期間終了時の剖検において肺の赤色巣が雌雄各 2 例、肝臓の白色巣、赤色巣あるいはこれらの混在が雄 3 例および雌 2 例、腎臓の嚢胞が雄 1 例、子宮水症が雌 1 例でみられた。

## 10. 器官重量 (Tables 10-1～10-8, Appendices 10-1～10-12)

100 mg/kg 群では、投与期間終了時の測定において雄で腎臓の絶対および相対重量の高値、肝臓および精巣上体の相対重量の高値、雌で腎臓および肝臓の相対重量の高値、回復期間終了時の測定において雄で腎臓の相対重量の高値、雌で右卵巣の絶対重量の低値がみられたが、精巣上体の相対重量および右卵巣の絶対重量の個別値は背景値<sup>1)</sup>の範囲内であった。

20 および 4 mg/kg 群では、投与期間終了時の測定において雌雄ともに異常はみられなかった。

## 11. 病理組織学的検査 (Tables 11-1～11-8, Appendices 11-1～11-8)

100 mg/kg 群では、投与期間終了時の検査において心臓の限局性心筋変性が雄 1 例、脾

臓の髄外造血が雄 2 例, 胸腺の出血が雌 2 例, 肺の限局性出血が雌雄各 1 例, 胃の境界縁炎症および水腫が雌 1 例, 肝臓の門脈領域の肝細胞微細空胞が雄 2 例, 単核細胞浸潤が雌雄各 3 例, 腎臓の尿細管好酸性小体が雄 4 例, 尿細管の塩基性変化が雄 3 例および雌 1 例, 尿円中(出血)が雄 1 例, 単核細胞浸潤が雌雄各 1 例, 甲状腺の鰓嚢遺残が雄 1 例, 異所性胸腺が雌 1 例, 大腿骨の骨膜への褐色色素が雄 1 例, 回復期間終了時の検査において脾臓の髄外造血が雄 3 例および雌 1 例, 肺の肺胞泡沫細胞集簇が雄 3 例, 肺動脈鉍質沈着が雄 2 例, 肝臓の単核細胞浸潤が雄 3 例および雌 4 例, 腎臓の尿細管好酸性小体が雄 2 例, 尿細管の塩基性変化が雌雄各 2 例, 精巣の鬱血が雄 3 例, 精巣上体の精子肉芽腫が雄 1 例, 甲状腺の異所性胸腺が雌雄各 1 例, 鰓嚢異残が雄 2 例および雌 1 例, ハーダー腺の単核細胞浸潤が雄 1 例, 大腿骨の骨膜への褐色色素が雄 4 例および雌 1 例, 骨膜の出血が雄 2 例でみられた。

対照群では, 投与期間終了時の検査において心臓の限局性心筋変性が雄 1 例, 脾臓の髄外造血が雄 3 例, 胸腺の出血が雄 2 例, 肺の限局性出血が雄 2 例, 肺胞泡沫細胞集簇が雄 1 例, 肝臓の門脈領域の肝細胞微細空胞が雌雄各 3 例, 単核細胞浸潤が雄 5 例および雌 4 例, 限局性壊死が雄 1 例, 腎臓の尿細管好酸性小体が雄 3 例, 尿細管の塩基性変化が雄 2 例および雌 1 例, 単核細胞浸潤が雌雄各 1 例, 下垂体の中間葉嚢胞が雄 1 例, 甲状腺の鰓嚢遺残が雌 1 例, 大腿骨の骨膜への褐色色素が雄 1 例, 回復期間終了時の検査において心臓の限局性心筋変性が雄 1 例, 脾臓の髄外造血が雌雄各 2 例, 肺の肺動脈鉍質沈着が雄 3 例および雌 1 例, 肝臓の単核細胞浸潤が雌雄各 2 例, 限局性壊死が雌雄各 1 例, 腎臓の尿細管鉍質沈着が雌 2 例, 尿細管好酸性小体が雄 5 例, 尿細管の塩基性変化が雄 2 例, 子宮の内腔拡張が雌 1 例, 副腎の皮質細胞の限局性過形成が雌 1 例, 甲状腺の鰓嚢異残が雄 1 例および雌 3 例, 大腿骨の骨膜への褐色色素が雄 4 例および雌 5 例, 骨膜の出血が雌雄各 1 例でみられた。



## 考 察

ベンゾニトリルの 0(対照), 4, 20 および 100 mg/kg を各群雌雄各 5 例の Crj:CD(SD)IGS ラットに 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し, さらに, 0(対照)および 100 mg/kg 群にそれぞれ雌雄各 5 例の 2 週間回復試験例を設けて, その毒性と回復性を調べるとともに NOEL (no-observed-effect level) を求めた. 対照群には媒体のコーン油を被験物質群と同様の方法で投与した.

投与および回復期間中, いずれの群においても死亡はみられなかった. 一般状態観察では, 100 mg/kg 群で肛門周囲の汚れがみられたが, 投与 27 日に雄 1 例でみられたのみで, 回復期間中は全例で異常はみられなかった. 行動薬理学的側面からの行動観察においては 100 mg/kg 群で身づくろいの増加および落ち着きのなさがみられたが, 投与 27 日の雌 1 例で投与後にみられたのみで, 回復 2 週の観察では全例で異常はみられなかった.

摂餌量では, 投与および回復期間中, いずれの群においても異常はみられなかった.

体重では, 投与 4 週に 100 mg/kg 群の雄で体重増加量の低値がみられ, 回復 1 および 2 週には体重の低値がみられた. 雌では投与および回復期間中ともに異常はみられなかった.

眼科的検査では, いずれの群においても異常はみられなかった.

尿検査では, 投与 4 週の検査において 4, 20 および 100 mg/kg 群の雌で蛋白の低値, 20 mg/kg 群の雌で pH の低値がみられたが, これらの個別値はいずれも背景値<sup>1)</sup>の範囲内であり, 用量に依存しない変化であることから, 被験物質投与に起因した変化ではないと判断した. また, 回復 2 週の検査において 100 mg/kg 群の雌で比重の低値がみられたが, 個別値は背景値<sup>1)</sup>の範囲内であり, 投与 4 週の検査の値とほぼ同様の値を示していることから, 偶発的变化と判断した.

血液学的検査では, 投与期間終了時の検査において 100 mg/kg 群の雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長, 20 および 100 mg/kg 群の雌で単球数およびその比率の高値がみられたが, これらの個別値はいずれも背景値<sup>1)</sup>の範囲内であること, あるいは, 白血球系の他のパラメーターに変化がみられないことから被験物質投与に起因した変化ではないと判断した. 回復期間終了時の検査においては異常はみられなかった.

血液生化学的検査では, 投与期間終了時の検査において 100 mg/kg 群の雄でコリンエステ



ラーゼの低値がみられた。4 mg/kg 群の雄でみられたコリンエステラーゼの低値, 4 および 20 mg/kg 群の雄でみられた総蛋白の低値, 100 mg/kg 群の雄でみられた Cl の高値は用量に依存しない変化であること, あるいは, 個別値は背景値<sup>1)</sup>の範囲内であることから被験物質投与に起因した変化ではないと判断した。回復期間終了時の検査において 100 mg/kg 群の雌でみられた総コレステロールの高値は, 個別値が背景値<sup>1)</sup>の範囲内であり, 投与期間終了時の検査でみられていない変化であることから, 偶発的变化と判断した。

剖検では, 投与あるいは回復期間終了時において被験物質群で肺の赤色巣, 肺の退縮不全, 肝臓の白色巣, 黒色巣, 赤色巣あるいはこれらの混在, 胸腺の赤色巣, 盲腸の赤色巣, 子宮水症, 精巣の赤色巣, 精巣上体の白色巣, 脂肪組織の赤色巣がみられたが, 病理組織学的検査で被験物質投与に起因した変化がみられず, 対照群にもみられる変化, 用量に依存しない変化, あるいは, 投与期間終了時にみられていない変化であることから, いずれも偶発的变化と判断した。

器官重量では, 投与期間終了時の測定において 100 mg/kg 群の雄で腎臓の絶対および相対重量の高値, 肝臓の相対重量の高値, 雌で腎臓および肝臓の相対重量の高値がみられた。肝臓および腎臓の病理組織学的検査では被験物質投与に起因した変化がみられなかったものの, 被験物質投与に起因した変化の可能性が考えられた。回復期間終了時の測定においては 100 mg/kg 群の雄で腎臓の相対重量の高値がみられたのみであった。投与期間終了時の測定において 100 mg/kg 群の雄でみられた精巣上体の相対重量の高値, 回復期間終了時の測定において 100 mg/kg 群の雌でみられた右卵巢の絶対重量の低値は, 個別値が背景値<sup>1)</sup>の範囲内であり, 当該器官の病理組織学的検査で被験物質投与に起因した変化がみられなかったこと, また, 相対または絶対重量のみの変化であることから, いずれも偶発的变化と判断した。

病理組織学的検査では, 投与あるいは回復期間終了時において 100 mg/kg 群で心臓の限局性心筋変性, 脾臓の髄外造血, 胸腺の出血, 肺の肺胞泡沫細胞集簇, 限局性出血, 肺動脈鉍質沈着, 胃の境界縁炎症および水腫, 肝臓の門脈領域の肝細胞微細空胞, 単核細胞浸潤, 腎臓の尿細管好酸性小体, 尿細管の塩基性変化, 尿円中(出血), 単核細胞浸潤, 精巣の鬱血, 精巣上体の精子肉芽腫, 甲状腺の異所性胸腺, 鰓嚢遺残, ハーダー腺の単核細胞浸潤, 大腿骨の骨膜への褐色色素, 骨膜の出血がみられたが, 対照群あるいは背景デー

タ<sup>1)</sup>にみられる変化, 1 例のみの変化, あるいは, 回復期間終了時のみにみられた変化であることから, いずれも偶発的变化と判断した.

以上の結果, 本試験条件下では 100 mg/kg 群の雌雄で肝および腎重量の高値, 雄で肛門周囲の汚れ, 体重増加抑制およびコリンエステラーゼの低値, 雌で身づくろいの増加および落ち着きのなさがみられたことから, ベンゾニトリルの NOEL は雌雄ともに 20 mg/kg/日と結論した. また, 投与期間中にみられた変化は 2 週間の回復期間終了時までには回復するかあるいは回復傾向にあったため, 可逆性変化と判断した.

文 献

1. SNBL Control Background Data (Crj:CD(SD)IGS), Vol. 47, 株式会社新日本科学社内資料(2000)

## Stability of the Test Article

## (1) Experimental

Test Article (Lot No.) : Denzonitrile [REDACTED]  
Appearance : Clear and colorless liquid  
Sampling Size : 50 mg  
Storage Conditions : Room temperature under light protected conditions

## (2) Results

Container	Time Point	Assay *
Glass bottle (amber)	Initial	100.0
	End of Study	100.0

\* % of total area (mean of 2 values).

Dates of analyses : October 5, 2000 and February 14, 2001.

## Stability of the Test Article in the Dosing Preparation

## (1) Experimental

Test Article (Lot No.) : Benzonitrile [REDACTED]  
Vehicle : Corn Oil  
Form : Solution  
Sampling Size : 1 mL

## (2) Results

Storage Conditions		Stability*	
Container	Temperature and Duration	Conc. of Analyte (mg/mL)	
		0.1	200
Glass bottle (amber)	Initial	100.0	100.0
	After 48 hours at room temperature	100.8	100.1
	After 7 days at room temperature	101.2	100.0

Remaining % (mean of 2 values). Acceptable range:  $100 \pm 5$  %.

Date of analysis : October 5, 2000 - October 12, 2000

(Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

試験結果報告書の内容に関するお問い合わせには応じかねますので御了承下さい。

## Concentration of the Test Article in the Dosing Preparation

## (1) Experimental

Test Article (Lot No.) : Benzonitrile [REDACTED]  
Vehicle : Corn oil  
Form : Solution  
Sampling Size : 1 mL

## (2) Results

Date of Preparation	Date of Analysis	Target Conc. (mg/mL)	Found Conc. (mg/mL)	Found/Target* (%)
		0.4	0.397	99.3
November 22, 2000	November 22, 2000	2	2.099	105.0
		10	10.108	101.1

Data are the mean values of 2 injections of 1 determination.

\* Acceptable range:  $100 \pm 5\%$ .

## Concentration of the Test Article in the Dosing Preparation

## (1) Experimental

Test Article (Lot No.) : Benzonitrile [REDACTED]  
Vehicle : Corn oil  
Form : Solution  
Sampling Size : 1 mL

## (2) Results

Date of Preparation	Date of Analysis	Target Conc. (mg/mL)	Found Conc. (mg/mL)	Found/Target* (%)
		0.4	0.410	102.5
December 18, 2000	December 18, 2000	2	1.916	95.8
		10	9.673	96.7

Data are the mean values of 2 injections of 1 determination.

\* Acceptable range:  $100 \pm 5\%$ .

(Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

ベンゾニトリルのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験および 14 日間回復性試験

試験結果報告書の内容に関するお問い合わせには応じかねますので御了承下さい。



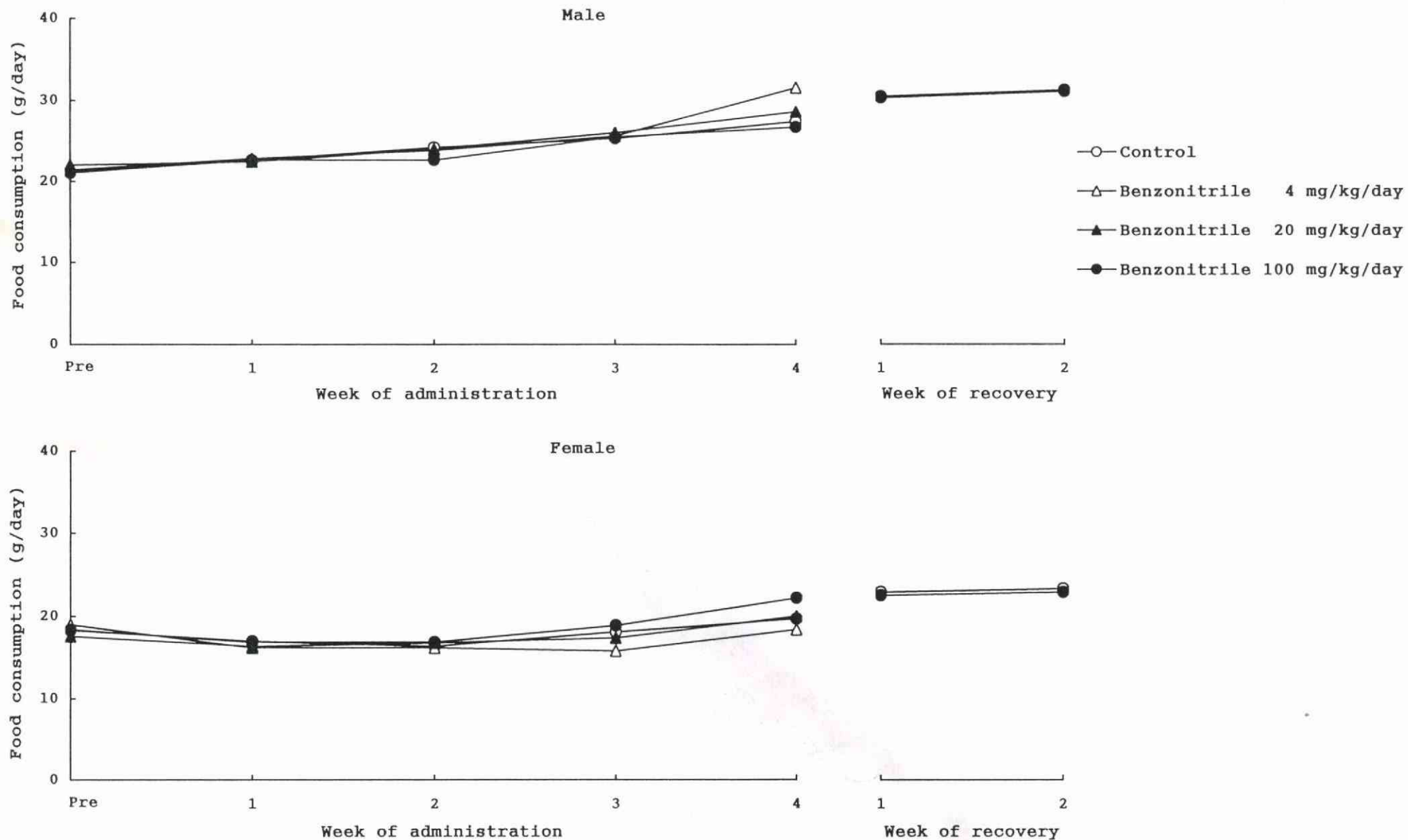


Fig. 1 Changes of food consumption in rats

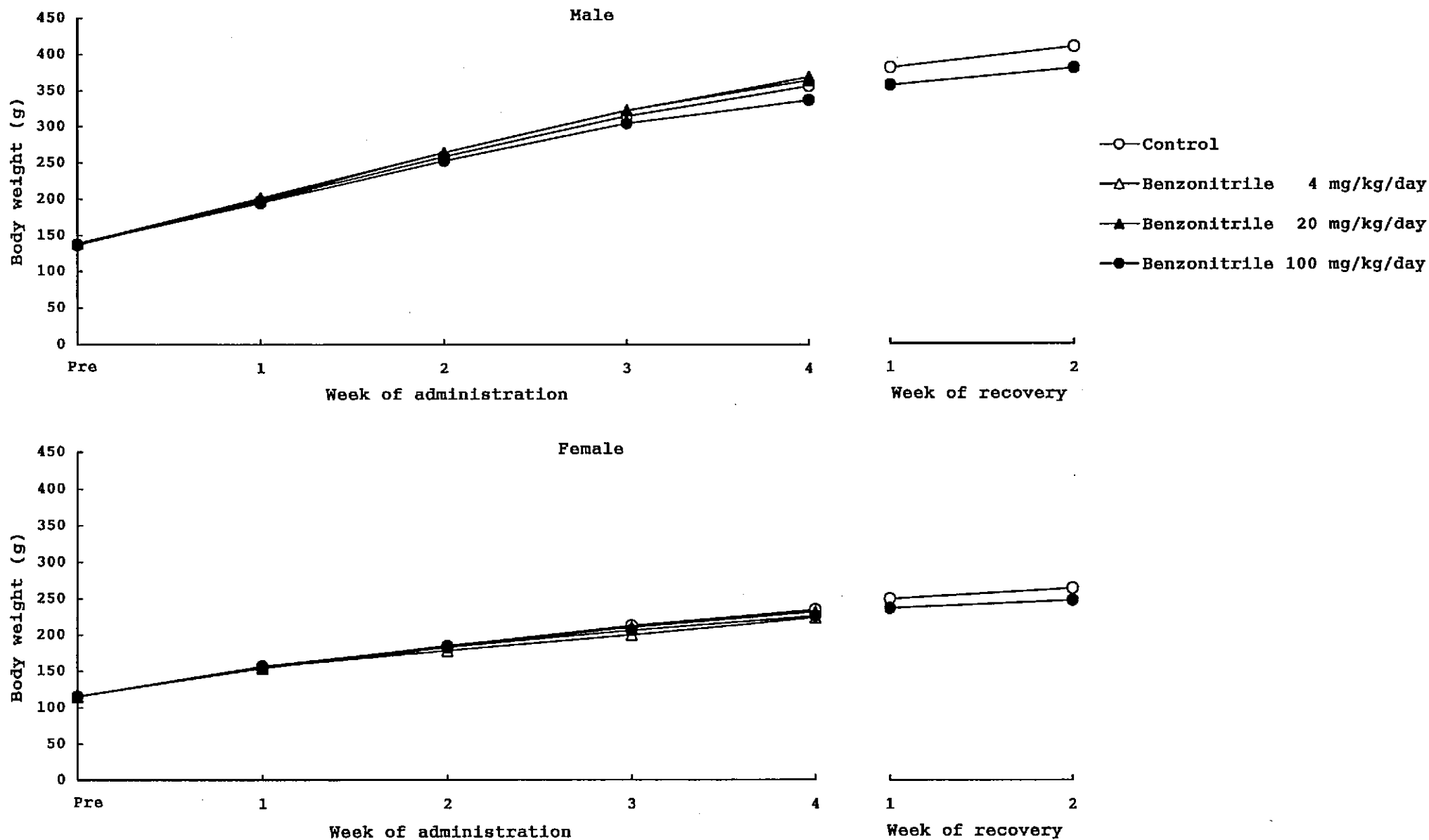


Fig. 2 Changes of body weight in rats

Clinical Sign

Grade

- 0 : No abnormal signs
- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Severe
- + : Non-graded clinical signs

Table 1-1 Clinical signs in male rats

Study No. : SBL79-00

Group Dose (mg/kg/day)	Grade	Control					Benzonitrile 4					Benzonitrile 20					Benzonitrile 100				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																				
0	No abnormal signs	10					5					5					10				
1	No abnormal signs	10					5					5					10				
2	No abnormal signs	10					5					5					10				
3	No abnormal signs	10					5					5					10				
4	No abnormal signs	10					5					5					10				
5	No abnormal signs	10					5					5					10				
6	No abnormal signs	10					5					5					10				
7	No abnormal signs	10					5					5					10				
8	No abnormal signs	10					5					5					10				
9	No abnormal signs	10					5					5					10				
10	No abnormal signs	10					5					5					10				
11	No abnormal signs	10					5					5					10				
12	No abnormal signs	10					5					5					10				
13	No abnormal signs	10					5					5					10				
14	No abnormal signs	10					5					5					10				
15	No abnormal signs	10					5					5					10				
16	No abnormal signs	10					5					5					10				
17	No abnormal signs	10					5					5					10				
18	No abnormal signs	10					5					5					10				
19	No abnormal signs	10					5					5					10				
20	Trauma	9			1		5		0			5		0			10			0	
21	Trauma	9			1		5		0			5		0			10			0	
22	Trauma	9			1		5		0			5		0			10			0	
23	Trauma	9			1		5		0			5		0			10			0	

Numerals represent the number of animals.

試験結果報告書の内容に関するお問い合わせには応じかねますので御了承下さい。

Table 1-2 Clinical signs in male rats

Study No. : SBL79-00

Group Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Benzonitrile 4					Benzonitrile 20					Benzonitrile 100				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																				
24	Trauma	9			1	5	0			5		0			10		0				
25	Trauma	9			1	5	0			5		0			10		0				
26	Trauma	9			1	5	0			5		0			10		0				
27	Trauma	9			1	5	0			5		0			10		0				
	Dirty around anus	10			0	5	0			5		0			9		1				
28	No abnormal signs	5					5				5						5				
R:0	Trauma	4			1										5		0				
R:1	Trauma	4			1										5		0				
R:2	No abnormal signs	5															5				
R:3	No abnormal signs	5															5				
R:4	No abnormal signs	5															5				
R:5	No abnormal signs	5															5				
R:6	No abnormal signs	5															5				
R:7	No abnormal signs	5															5				
R:8	No abnormal signs	5															5				
R:9	No abnormal signs	5															5				
R:10	No abnormal signs	5															5				
R:11	No abnormal signs	5															5				
R:12	No abnormal signs	5															5				
R:13	No abnormal signs	5															5				
R:14	No abnormal signs	5															5				

Numerals represent the number of animals.

Table 1-3 Clinical signs in female rats

Study No. : SBL79-00

Group Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Benzonitrile 4					Benzonitrile 20					Benzonitrile 100				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																				
0	No abnormal signs	10					5					5					10				
1	No abnormal signs	10					5					5					10				
2	No abnormal signs	10					5					5					10				
3	No abnormal signs	10					5					5					10				
4	No abnormal signs	10					5					5					10				
5	No abnormal signs	10					5					5					10				
6	No abnormal signs	10					5					5					10				
7	No abnormal signs	10					5					5					10				
8	No abnormal signs	10					5					5					10				
9	No abnormal signs	10					5					5					10				
10	No abnormal signs	10					5					5					10				
11	No abnormal signs	10					5					5					10				
12	No abnormal signs	10					5					5					10				
13	No abnormal signs	10					5					5					10				
14	No abnormal signs	10					5					5					10				
15	No abnormal signs	10					5					5					10				
16	No abnormal signs	10					5					5					10				
17	No abnormal signs	10					5					5					10				
18	No abnormal signs	10					5					5					10				
19	No abnormal signs	10					5					5					10				
20	No abnormal signs	10					5					5					10				
21	No abnormal signs	10					5					5					10				
22	No abnormal signs	10					5					5					10				
23	No abnormal signs	10					5					5					10				

Numerals represent the number of animals.

Table 1-4 Clinical signs in female rats

Study No. : SBL79-00

Group Dose(mg/kg/day)	Grade	Control					Benzonitrile 4					Benzonitrile 20					Benzonitrile 100				
		0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Item																				
24	No abnormal signs	10					5					5					10				
25	No abnormal signs	10					5					5					10				
26	No abnormal signs	10					5					5					10				
27	No abnormal signs	10					5					5					10				
28	No abnormal signs	5					5					5					5				
R:0	No abnormal signs	5															5				
R:1	No abnormal signs	5															5				
R:2	No abnormal signs	5															5				
R:3	No abnormal signs	5															5				
R:4	No abnormal signs	5															5				
R:5	No abnormal signs	5															5				
R:6	No abnormal signs	5															5				
R:7	No abnormal signs	5															5				
R:8	No abnormal signs	5															5				
R:9	No abnormal signs	5															5				
R:10	No abnormal signs	5															5				
R:11	No abnormal signs	5															5				
R:12	No abnormal signs	5															5				
R:13	No abnormal signs	5															5				
R:14	No abnormal signs	5															5				

Numerals represent the number of animals.

Table 2-1 Effects of benzonitrile on the general behavior in male rats (Prior to administration on Day 0)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Awareness						
Alertness	N		5	5	5	5
Visual Placing	N		5	5	5	5
Stereotypy	N		5	5	5	5
Passivity	N		5	5	5	5
Mood						
Grooming	N		5	5	5	5
Vocalization	N		5	5	5	5
Restlessness	N		5	5	5	5
Irritability	N		5	5	5	5
Fearfulness	N		5	5	5	5
Motor Activity						
Reactivity	N		5	5	5	5
Spontaneous Activity	N		5	5	5	5
Touch Response	N		5	5	5	5
Pain Response	N		5	5	5	5
CNS Excitation						
Startle Response	N		5	5	5	5
Straub Tail	N		5	5	5	5
Tremors	N		5	5	5	5
Twitches	N		5	5	5	5
Convulsions	N		5	5	5	5
Posture						
Body Posture	N		5	5	5	5
Limb Posture	N		5	5	5	5
Motor Incoordination						
Staggering Gait	N		5	5	5	5
Abnormal Gait	N		5	5	5	5
Righting Reflex	N		5	5	5	5

Notes) N : Normal sign

Numerals represent the number of animals.



Table 2-2 Effects of benzonitrile on the general behavior in male rats (Prior to administration on Day 0)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Muscle Tone						
Limb Tone	N		5	5	5	5
Grip Strength	N		5	5	5	5
Body Tone	N		5	5	5	5
Abdominal Tone	N		5	5	5	5
Reflex						
Pinna Reflex	N		5	5	5	5
Corneal Reflex	N		5	5	5	5
IFR	N		5	5	5	5
Autonomic Profile						
Writhing	N		5	5	5	5
Palpebral Opening	N		5	5	5	5
Exophthalmos	N		5	5	5	5
Urination	N		5	5	5	5
Salivation	N		5	5	5	5
Piloerection	N		5	5	5	5
Hypothermia	N		5	5	5	5
Skin Color	N		5	5	5	5
Heart Rate	N		5	5	5	5
Respiratory Rate	N		5	5	5	5
Pupil Size	N		5	5	5	5
Rearing*	0		5	5	5	5

Notes) N : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

Numerals represent the number of animals.

Table 2-3 Effects of benzonitrile on the general behavior in male rats (2 - 4 hours after administration on Day 0)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Awareness						
Alertness	N		5	5	5	5
Visual Placing	N		5	5	5	5
Stereotypy	N		5	5	5	5
Passivity	N		5	5	5	5
Mood						
Grooming	N		5	5	5	5
Vocalization	N		5	5	5	5
Restlessness	N		5	5	5	5
Irritability	N		5	5	5	5
Fearfulness	N		5	5	5	5
Motor Activity						
Reactivity	N		5	5	5	5
Spontaneous Activity	N		5	5	5	5
Touch Response	N		5	5	5	5
Pain Response	N		5	5	5	5
CNS Excitation						
Startle Response	N		5	5	5	5
Straub Tail	N		5	5	5	5
Tremors	N		5	5	5	5
Twitches	N		5	5	5	5
Convulsions	N		5	5	5	5
Posture						
Body Posture	N		5	5	5	5
Limb Posture	N		5	5	5	5
Motor Incoordination						
Staggering Gait	N		5	5	5	5
Abnormal Gait	N		5	5	5	5
Righting Reflex	N		5	5	5	5

Notes) N : Normal sign

Numerals represent the number of animals.

Table 2-4 Effects of benzonitrile on the general behavior in male rats (2 - 4 hours after administration on Day 0)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Muscle Tone						
Limb Tone	N		5	5	5	5
Grip Strength	N		5	5	5	5
Body Tone	N		5	5	5	5
Abdominal Tone	N		5	5	5	5
Reflex						
Pinna Reflex	N		5	5	5	5
Corneal Reflex	N		5	5	5	5
IPR	N		5	5	5	5
Autonomic Profile						
Writhing	N		5	5	5	5
Palpebral Opening	N		5	5	5	5
Exophthalmos	N		5	5	5	5
Urination	N		5	5	5	5
Salivation	N		5	5	5	5
Piloerection	N		5	5	5	5
Hypothermia	N		5	5	5	5
Skin Color	N		5	5	5	5
Heart Rate	N		5	5	5	5
Respiratory Rate	N		5	5	5	5
Pupil Size	N		5	5	5	5
Rearing*	0		4	5	5	5
	1		1	0	0	0

Notes) N : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

Numerals represent the number of animals.

Table 2-5 Effects of benzonitrile on the general behavior in male rats (2 - 4 hours after administration on Day 27)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Awareness						
Alertness	N		5	5	5	5
Visual Placing	N		5	5	5	5
Stereotypy	N		5	5	5	5
Passivity	N		5	5	5	5
Mood						
Grooming	N		5	5	5	5
Vocalization	N		5	5	5	5
Restlessness	N		5	5	5	5
Irritability	N		5	5	5	5
Fearfulness	N		5	5	5	5
Motor Activity						
Reactivity	N		5	5	5	5
Spontaneous Activity	N		5	5	5	5
Touch Response	N		5	5	5	5
Pain Response	N		5	5	5	5
CNS Excitation						
Startle Response	N		5	5	5	5
Straub Tail	N		5	5	5	5
Tremors	N		5	5	5	5
Twitches	N		5	5	5	5
Convulsions	N		5	5	5	5
Posture						
Body Posture	N		5	5	5	5
Limb Posture	N		5	5	5	5
Motor Incoordination						
Staggering Gait	N		5	5	5	5
Abnormal Gait	N		5	5	5	5
Righting Reflex	N		5	5	5	5

Notes) N : Normal sign

Numerals represent the number of animals.

Table 2-6 Effects of benzonitrile on the general behavior in male rats (2 - 4 hours after administration on Day 27)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Muscle Tone						
Limb Tone	N		5	5	5	5
Grip Strength	N		5	5	5	5
Body Tone	N		5	5	5	5
Abdominal Tone	N		5	5	5	5
Reflex						
Pinna Reflex	N		5	5	5	5
Corneal Reflex	N		5	5	5	5
IPR	N		5	5	5	5
Autonomic Profile						
Writhing	N		5	5	5	5
Palpebral Opening	N		5	5	5	5
Exophthalmos	N		5	5	5	5
Urination	N		5	5	5	5
Salivation	N		5	5	5	5
Piloerection	N		5	5	5	5
Hypothermia	N		5	5	5	5
Skin Color	N		5	5	5	5
Heart Rate	N		5	5	5	5
Respiratory Rate	N		5	5	5	5
Pupil Size	N		5	5	5	5
Rearing*	0		5	3	4	4
	1		0	2	1	1

Notes) N : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

Numerals represent the number of animals.

Table 2-7 Effects of benzonitrile on the general behavior in male rats (Week 2 of recovery period)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Awareness						
Alertness	N		5			5
Visual Placing	N		5			5
Stereotypy	N		5			5
Passivity	N		5			5
Mood						
Grooming	N		5			5
Vocalization	N		5			5
Restlessness	N		5			5
Irritability	N		5			5
Fearfulness	N		5			5
Motor Activity						
Reactivity	N		5			5
Spontaneous Activity	N		5			5
Touch Response	N		5			5
Pain Response	N		5			5
CNS Excitation						
Startle Response	N		5			5
Straub Tail	N		5			5
Tremors	N		5			5
Twitches	N		5			5
Convulsions	N		5			5
Posture						
Body Posture	N		5			5
Limb Posture	N		5			5
Motor Incoordination						
Staggering Gait	N		5			5
Abnormal Gait	N		5			5
Righting Reflex	N		5			5

Notes) N : Normal sign

Numerals represent the number of animals.

Table 2-8 Effects of benzonitrile on the general behavior in male rats (Week 2 of recovery period)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Muscle Tone						
Limb Tone	N		5			5
Grip Strength	N		5			5
Body Tone	N		5			5
Abdominal Tone	N		5			5
Reflex						
Pinna Reflex	N		5			5
Corneal Reflex	N		5			5
IFR	N		5			5
Autonomic Profile						
Writhing	N		5			5
Palpebral Opening	N		5			5
Exophthalmos	N		5			5
Urination	N		5			5
Salivation	N		5			5
Piloerection	N		5			5
Hypothermia	N		5			5
Skin Color	N		5			5
Heart Rate	N		5			5
Respiratory Rate	N		5			5
Pupil Size	N		5			5
Rearing*	0		5			5

Notes) N : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

Numerals represent the number of animals.

Table 2-9 Effects of benzonitrile on the general behavior in female rats (Prior to administration on Day 0)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Awareness						
Alertness	N		5	5	5	5
Visual Placing	N		5	5	5	5
Stereotypy	N		5	5	5	5
Passivity	N		5	5	5	5
Mood						
Grooming	N		5	5	5	5
Vocalization	N		5	5	5	5
Restlessness	N		5	5	5	5
Irritability	N		5	5	5	5
Fearfulness	N		5	5	5	5
Motor Activity						
Reactivity	N		5	5	5	5
Spontaneous Activity	N		5	5	5	5
Touch Response	N		5	5	5	5
Pain Response	N		5	5	5	5
CNS Excitation						
Startle Response	N		5	5	5	5
Straub Tail	N		5	5	5	5
Tremors	N		5	5	5	5
Twitches	N		5	5	5	5
Convulsions	N		5	5	5	5
Posture						
Body Posture	N		5	5	5	5
Limb Posture	N		5	5	5	5
Motor Incoordination						
Staggering Gait	N		5	5	5	5
Abnormal Gait	N		5	5	5	5
Righting Reflex	N		5	5	5	5

Notes) N : Normal sign

Numerals represent the number of animals.



Table 2-10 Effects of benzonitrile on the general behavior in female rats (Prior to administration on Day 0)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Muscle Tone						
Limb Tone	N		5	5	5	5
Grip Strength	N		5	5	5	5
Body Tone	N		5	5	5	5
Abdominal Tone	N		5	5	5	5
Reflex						
Pinna Reflex	N		5	5	5	5
Corneal Reflex	N		5	5	5	5
IFR	N		5	5	5	5
Autonomic Profile						
Writhing	N		5	5	5	5
Palpebral Opening	N		5	5	5	5
Exophthalmos	N		5	5	5	5
Urination	N		5	5	5	5
Salivation	N		5	5	5	5
Piloerection	N		5	5	5	5
Hypothermia	N		5	5	5	5
Skin Color	N		5	5	5	5
Heart Rate	N		5	5	5	5
Respiratory Rate	N		5	5	5	5
Pupil Size	N		5	5	5	5
Rearing*	0		5	4	5	5
	1		0	1	0	0

Notes) N : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

Numerals represent the number of animals.

Table 2-11 Effects of benzonitrile on the general behavior in female rats (2 - 4 hours after administration on Day 0)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Awareness						
Alertness	N		5	5	5	5
Visual Placing	N		5	5	5	5
Stereotypy	N		5	5	5	5
Passivity	N		5	5	5	5
Mood						
Grooming	N		5	5	5	5
Vocalization	N		5	5	5	5
Restlessness	N		5	5	5	5
Irritability	N		5	5	5	5
Fearfulness	N		5	5	5	5
Motor Activity						
Reactivity	N		5	5	5	5
Spontaneous Activity	N		5	5	5	5
Touch Response	N		5	5	5	5
Pain Response	N		5	5	5	5
CNS Excitation						
Startle Response	N		5	5	5	5
Straub Tail	N		5	5	5	5
Tremors	N		5	5	5	5
Twitches	N		5	5	5	5
Convulsions	N		5	5	5	5
Posture						
Body Posture	N		5	5	5	5
Limb Posture	N		5	5	5	5
Motor Incoordination						
Staggering Gait	N		5	5	5	5
Abnormal Gait	N		5	5	5	5
Righting Reflex	N		5	5	5	5

Notes) N : Normal sign

Numerals represent the number of animals.

Table 2-12 Effects of benzonitrile on the general behavior in female rats (2 - 4 hours after administration on Day 0)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Muscle Tone						
Limb Tone	N		5	5	5	5
Grip Strength	N		5	5	5	5
Body Tone	N		5	5	5	5
Abdominal Tone	N		5	5	5	5
Reflex						
Pinna Reflex	N		5	5	5	5
Corneal Reflex	N		5	5	5	5
IFR	N		5	5	5	5
Autonomic Profile						
Writhing	N		5	5	5	5
Palpebral Opening	N		5	5	5	5
Exophthalmos	N		5	5	5	5
Urination	N		5	5	5	5
Salivation	N		5	5	5	5
Piloerection	N		5	5	5	5
Hypothermia	N		5	5	5	5
Skin Color	N		5	5	5	5
Heart Rate	N		5	5	5	5
Respiratory Rate	N		5	5	5	5
Pupil Size	N		5	5	5	5
Rearing*	0		5	5	5	5

Notes) N : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

Numerals represent the number of animals.

Table 2-13 Effects of benzonitrile on the general behavior in female rats (2 - 4 hours after administration on Day 27)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Awareness						
Alertness	N		5	5	5	5
Visual Placing	N		5	5	5	5
Stereotypy	N		5	5	5	5
Passivity	N		5	5	5	5
Mood						
Grooming	4		5	5	5	3
	6		0	0	0	2
Vocalization	N		5	5	5	5
Restlessness	0		5	5	5	3
	2		0	0	0	2
Irritability	N		5	5	5	5
Fearfulness	N		5	5	5	5
Motor Activity						
Reactivity	N		5	5	5	5
Spontaneous Activity	N		5	5	5	5
Touch Response	N		5	5	5	5
Pain Response	N		5	5	5	5
CNS Excitation						
Startle Response	N		5	5	5	5
Straub Tail	N		5	5	5	5
Tremors	N		5	5	5	5
Twitches	N		5	5	5	5
Convulsions	N		5	5	5	5
Posture						
Body Posture	N		5	5	5	5
Limb Posture	N		5	5	5	5

Notes) N : Normal sign

Grooming : 4; Nomal, 6; Intermittently

Restlessness : 0; Nomal, 2; Intermittently

Numerals represent the number of animals.

Table 2-14 Effects of benzonitrile on the general behavior in female rats (2 - 4 hours after administration on Day 27)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Motor Incoordination						
Staggering Gait	N		5	5	5	5
Abnormal Gait	N		5	5	5	5
Righting Reflex	N		5	5	5	5
Muscle Tone						
Limb Tone	N		5	5	5	5
Grip Strength	N		5	5	5	5
Body Tone	N		5	5	5	5
Abdominal Tone	N		5	5	5	5
Reflex						
Pinna Reflex	N		5	5	5	5
Corneal Reflex	N		5	5	5	5
IFR	N		5	5	5	5
Autonomic Profile						
Writhing	N		5	5	5	5
Palpebral Opening	N		5	5	5	5
Exophthalmos	N		5	5	5	5
Urination	N		5	5	5	5
Salivation	N		5	5	5	5
Piloerection	N		5	5	5	5
Hypothermia	N		5	5	5	5
Skin Color	N		5	5	5	5
Heart Rate	N		5	5	5	5
Respiratory Rate	N		5	5	5	5
Pupil Size	N		5	5	5	5
Rearing*	0		5	5	5	2
	1		0	0	0	2
	2		0	0	0	1

Notes) N : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

Numerals represent the number of animals.

Table 2-15 Effects of benzonitrile on the general behavior in female rats (Week 2 of recovery period)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Awareness						
Alertness	N		5			5
Visual Placing	N		5			5
Stereotypy	N		5			5
Passivity	N		5			5
Mood						
Grooming	N		5			5
Vocalization	N		5			5
Restlessness	N		5			5
Irritability	N		5			5
Fearfulness	N		5			5
Motor Activity						
Reactivity	N		5			5
Spontaneous Activity	N		5			5
Touch Response	N		5			5
Pain Response	N		5			5
CNS Excitation						
Startle Response	N		5			5
Straub Tail	N		5			5
Tremors	N		5			5
Twitches	N		5			5
Convulsions	N		5			5
Posture						
Body Posture	N		5			5
Limb Posture	N		5			5
Motor Incoordination						
Staggering Gait	N		5			5
Abnormal Gait	N		5			5
Righting Reflex	N		5			5

Notes) N : Normal sign

Numerals represent the number of animals.

Table 2-16 Effects of benzonitrile on the general behavior in female rats (Week 2 of recovery period)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group		Control	Benzonitrile		
	Grade	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Muscle Tone						
Limb Tone	N		5			5
Grip Strength	N		5			5
Body Tone	N		5			5
Abdominal Tone	N		5			5
Reflex						
Pinna Reflex	N		5			5
Corneal Reflex	N		5			5
IPR	N		5			5
Autonomic Profile						
Writhing	N		5			5
Palpebral Opening	N		5			5
Exophthalmos	N		5			5
Urination	N		5			5
Salivation	N		5			5
Piloerection	N		5			5
Hypothermia	N		5			5
Skin Color	N		5			5
Heart Rate	N		5			5
Respiratory Rate	N		5			5
Pupil Size	N		5			5
Rearing*	0		5			5

Notes) N : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

Numerals represent the number of animals.

Table 3-1 Food consumption ( g/day ) in male rats

Study No. : SBL79-00

Group Dose(mg/kg/day)	Control	Benzonitrile 4	Benzonitrile 20	Benzonitrile 100
Pre	21.2 $\pm$ 1.1(10)	21.4 $\pm$ 1.1( 5)	22.0 $\pm$ 1.4( 5)	21.0 $\pm$ 1.8(10)
1w	22.6 $\pm$ 1.7(10)	22.8 $\pm$ 2.5( 5)	22.4 $\pm$ 1.9( 5)	22.6 $\pm$ 2.5(10)
2w	24.2 $\pm$ 2.7(10)	23.8 $\pm$ 2.9( 5)	24.0 $\pm$ 3.5( 5)	22.6 $\pm$ 1.8(10)
3w	25.3 $\pm$ 3.2(10)	25.6 $\pm$ 3.4( 5)	26.0 $\pm$ 4.0( 5)	25.5 $\pm$ 3.4(10)
4w	27.4 $\pm$ 2.6(10)	31.6 $\pm$ 2.2( 5)	28.6 $\pm$ 4.2( 5)	26.7 $\pm$ 3.4(10)
R:1w	30.6 $\pm$ 2.9( 5)			30.4 $\pm$ 1.1( 5)
R:2w	31.4 $\pm$ 2.3( 5)			31.2 $\pm$ 1.3( 5)

Values are expressed as the mean  $\pm$  S.D. (N).  
Not significantly different from Control.



Table 3-2 Food consumption ( g/day ) in female rats

Study No. : SBL79-00

Group Dose(mg/kg/day)	Control	Benzonitrile 4	Benzonitrile 20	Benzonitrile 100
Pre	18.3 $\pm$ 1.5(10)	19.0 $\pm$ 0.7( 5)	17.6 $\pm$ 2.3( 5)	18.4 $\pm$ 1.7(10)
1w	17.0 $\pm$ 2.5(10)	16.2 $\pm$ 1.5( 5)	16.4 $\pm$ 1.1( 5)	16.9 $\pm$ 2.0(10)
2w	16.4 $\pm$ 2.4(10)	16.2 $\pm$ 1.9( 5)	16.8 $\pm$ 1.5( 5)	16.9 $\pm$ 2.6(10)
3w	18.1 $\pm$ 2.3(10)	15.8 $\pm$ 1.3( 5)	17.4 $\pm$ 2.1( 5)	18.9 $\pm$ 3.2(10)
4w	19.7 $\pm$ 2.3(10)	18.4 $\pm$ 4.7( 5)	20.0 $\pm$ 2.5( 5)	22.2 $\pm$ 3.7(10)
R:1w	23.0 $\pm$ 2.5( 5)			22.6 $\pm$ 3.4( 5)
R:2w	23.4 $\pm$ 2.2( 5)			23.0 $\pm$ 2.4( 5)

Values are expressed as the mean  $\pm$  S.D. (N).  
Not significantly different from control.

Table 4-1 Body weight ( g ) in male rats

Study No. : SBL79-00

Group Dose (mg/kg/day)	Control	Benzonitrile 4	Benzonitrile 20	Benzonitrile 100
Pre	136.5 $\pm$ 4.3 (10)	138.4 $\pm$ 4.7 ( 5)	139.0 $\pm$ 5.3 ( 5)	137.4 $\pm$ 5.1 (10)
1w	197.2 $\pm$ 8.1 (10)	201.4 $\pm$ 8.1 ( 5)	199.0 $\pm$ 9.9 ( 5)	194.8 $\pm$ 7.5 (10)
2w	258.6 $\pm$ 11.2 (10)	264.2 $\pm$ 8.5 ( 5)	264.2 $\pm$ 18.5 ( 5)	252.9 $\pm$ 9.5 (10)
3w	315.2 $\pm$ 12.1 (10)	323.0 $\pm$ 5.7 ( 5)	323.4 $\pm$ 25.2 ( 5)	305.1 $\pm$ 13.0 (10)
4w	357.2 $\pm$ 13.9 (10)	369.8 $\pm$ 12.2 ( 5)	365.4 $\pm$ 30.8 ( 5)	337.7 $\pm$ 16.7 (10)
R:1w	383.8 $\pm$ 14.0 ( 5)			359.4 $\pm$ 15.2 ( 5)*
R:2w	413.2 $\pm$ 18.8 ( 5)			383.2 $\pm$ 19.7 ( 5)*

Values are expressed as the mean + S.D. (N).

\* P&lt;0.05 : Significantly different from control.

Table 4-2 Body weight ( g ) in female rats

Study No. : SBL79-00

Group Dose(mg/kg/day)	Control	Benzonitrile 4	Benzonitrile 20	Benzonitrile 100
Pre	115.3 $\pm$ 5.2(10)	115.6 $\pm$ 4.4( 5)	115.0 $\pm$ 6.9( 5)	115.3 $\pm$ 7.3(10)
1w	156.6 $\pm$ 5.4(10)	155.0 $\pm$ 8.0( 5)	153.8 $\pm$ 6.4( 5)	153.9 $\pm$ 8.3(10)
2w	184.5 $\pm$ 6.9(10)	178.4 $\pm$ 12.2( 5)	185.4 $\pm$ 7.3( 5)	183.0 $\pm$ 9.0(10)
3w	212.9 $\pm$ 11.4(10)	200.0 $\pm$ 16.0( 5)	210.2 $\pm$ 8.2( 5)	206.5 $\pm$ 13.5(10)
4w	234.6 $\pm$ 14.5(10)	223.6 $\pm$ 18.5( 5)	232.0 $\pm$ 12.5( 5)	226.4 $\pm$ 16.0(10)
R:1w	250.8 $\pm$ 15.4( 5)			238.0 $\pm$ 21.8( 5)
R:2w	265.6 $\pm$ 19.5( 5)			249.0 $\pm$ 27.3( 5)

Values are expressed as the mean  $\pm$  S.D. (N).  
Not significantly different from Control.

Table 4-3 Body weight gain ( g ) in male rats

Study No. : SBL79-00

Group Dose(mg/kg/day)	Control	Benzonitrile 4	Benzonitrile 20	Benzonitrile 100
1w	60.7 $\pm$ 6.2(10)	63.0 $\pm$ 4.3( 5)	60.0 $\pm$ 5.1( 5)	57.4 $\pm$ 3.6(10)
2w	61.4 $\pm$ 5.1(10)	62.8 $\pm$ 3.1( 5)	65.2 $\pm$ 9.2( 5)	58.1 $\pm$ 4.7(10)
3w	56.6 $\pm$ 2.5(10)	58.8 $\pm$ 5.1( 5)	59.2 $\pm$ 8.0( 5)	52.2 $\pm$ 5.3(10)
4w	42.0 $\pm$ 4.0(10)	46.8 $\pm$ 11.1( 5)	42.0 $\pm$ 9.4( 5)	32.6 $\pm$ 6.2(10)*
R:1w	34.6 $\pm$ 8.2( 5)			32.4 $\pm$ 4.7( 5)
R:2w	29.4 $\pm$ 6.3( 5)			23.8 $\pm$ 6.3( 5)

Values are expressed as the mean + S.D. (N).

\* P&lt;0.05 : Significantly different from control.

Table 4-4 Body weight gain ( g ) in female rats

Study No. : SBL79-00

Group Dose(mg/kg/day)	Control	Benzonitrile 4	Benzonitrile 20	Benzonitrile 100
1w	41.3 $\pm$ 3.3(10)	39.4 $\pm$ 5.3( 5)	38.8 $\pm$ 2.7( 5)	38.6 $\pm$ 6.7(10)
2w	27.9 $\pm$ 3.6(10)	23.4 $\pm$ 10.6( 5)	31.6 $\pm$ 2.9( 5)	29.1 $\pm$ 4.7(10)
3w	28.4 $\pm$ 6.0(10)	21.6 $\pm$ 5.4( 5)	24.8 $\pm$ 5.2( 5)	23.5 $\pm$ 5.4(10)
4w	21.7 $\pm$ 4.3(10)	23.6 $\pm$ 2.8( 5)	21.8 $\pm$ 4.6( 5)	19.9 $\pm$ 5.6(10)
R:1w	13.2 $\pm$ 4.6( 5)			11.8 $\pm$ 10.5( 5)
R:2w	14.8 $\pm$ 5.4( 5)			11.0 $\pm$ 5.7( 5)

Values are expressed as the mean  $\pm$  S.D. (N).  
Not significantly different from Control.

Gross ophthalmological examination

Grade

- 0 : No abnormal changes
- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Severe
- P : Non-graded change
- U : Unexamined

Table 5-1 Gross ophthalmological examination in male rats

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile		
Dose (mg/kg/day)	Week		4	20	100
Item	Grade				
Pre	No abnormal changes	10	5	5	10
4w	No abnormal changes	10	5	5	10
R:2w	No abnormal changes	5			5

Numerals represent the number of animals.

Table 5-2 Gross ophthalmological examination in female rats

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile		
Dose(mg/kg/day)	Week		4	20	100
Item	Grade				
Pre	No abnormal changes	10	5	5	10
4w	No abnormal changes	10	5	5	10
R:2w	No abnormal changes	5			5

Numerals represent the number of animals.



Funduscopy examination

Grade

- 0 : No abnormal changes
- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Severe
- P : Non-graded change
- U : Unexamined

Table 5-3 Fundusoscopic examination in male rats

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile		
Dose (mg/kg/day)	Week		4	20	100
Item	Grade				
Pre	No abnormal changes	10	5	5	10
4w	No abnormal changes	10	5	5	10
R:2w	No abnormal changes	5			5

Numerals represent the number of animals.

Table 5-4 Fundusoscopic examination in female rats

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile		
Dose (mg/kg/day)	Week		4	20	100
Item	Grade				
Pre	No abnormal changes	10	5	5	10
4w	No abnormal changes	10	5	5	10
R:2w	No abnormal changes	5			5

Numerals represent the number of animals.

Number of Animals

Study No. : SBL79-00

Item : Urinalysis  
Sex : Male

Group	Control	Benzonitrile		
		4	20	100
Dose (mg/kg/day)				
4w	10	5	5	10
R:2w	5			5
Urine volume & Specific gravity				
4w	5	5	5	5
R:2w	5			5

Number of Animals

Study No. : SBL79-00

Item : Urinalysis  
Sex : Female

Group	Control	Benzonitrile		
		4	20	100
Dose (mg/kg/day)				
4w	10	5	5	10
R:2w	5			5
Urine volume & Specific gravity				
4w	5	5	5	5
R:2w	5			5

# Standard Urinalysis

Color 0 : Normal color		Protein 0 : -		(mg/dl)	Glucose 0 : -		(g/dl)
1 : Abnormal color		1 : +			1 : +		0.1
		2 : +		30	2 : +		0.25
		3 : ++		100	3 : ++		0.5
		4 : +++		300	4 : +++		1
		5 : ++++		1000	5 : ++++		2
Ketone body 0 : -		Bilirubin 0 : -			Occult blood 0 : -		
1 : +		1 : +			1 : +		
2 : +		2 : ++			2 : +		
3 : ++		3 : +++			3 : ++		
4 : +++					4 : +++		
5 : ++++							
Urobilinogen 0 : +							
1 : +							
2 : ++							
3 : +++							
4 : ++++							
5 : +++++							
Urine volume (U.Volume)							
Specific gravity (S.Gravity)							

Study No. : SBL79-00

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

試験結果報告書の内容に関するお問い合わせには応じかねますので御了承下さい。

Table 6-2 Urinalysis in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Control		Benzonitrile			
Dose (mg/kg/day)	Grade		4	20	100	
Protein	4w	0				
		1	1		1	
		2	4	4	1	6
		3	5	1	3	4
		4				
	5					
	R:2w	0				
		1				
		2	3			4
		3	2			1
		4				
	5					
Glucose	4w	0	10	5	5	10
		1				
		2				
		3				
		4				
	5					
	R:2w	0	5			5
		1				
		2				
		3				
		4				
	5					

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from control.



Table 6-3 Urinalysis in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Control			Benzonitrile		
Dose (mg/kg/day)	Grade			4	20	100
Ketone body	4w	0	5	2	1	7
		1	4	3	4	3
		2	1			
		3				
		4				
		5				
	R:2w	0	2			3
		1	3			1
		2				1
		3				
		4				
		5				
Bilirubin	4w	0	10	5	5	10
		1				
		2				
		3				
	R:2w	0	5			5
		1				
		2				
		3				

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from control.

Table 6-4

Urinalysis in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Control		Benzonitrile		
	Dose (mg/kg/day)		4	20	100
Occult blood	4w	Grade			
		0	10	5	5
		1			8
		2			2
		3			
		4			
	R:2w	0	3		4
		1	1		
		2	1		
		3			1
		4			
Urobilinogen	4w	0	10	4	5
		1		1	10
		2			
		3			
		4			
		5			
	R:2w	0	5		5
		1			
		2			
		3			
		4			
		5			

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from control.

Table 6-5 Urinalysis in male rats

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile		
Dose(mg/kg/day)			4	20	100
U.Volume (mL)	4w	4.04 <u>±</u> 1.09	2.98 <u>±</u> 1.30	4.28 <u>±</u> 1.98	3.22 <u>±</u> 1.06
	R:2w	3.42 <u>±</u> 1.80			3.16 <u>±</u> 1.30
S.Gravity	4w	1.0246 <u>±</u> 0.0066	1.0390 <u>±</u> 0.0168	1.0324 <u>±</u> 0.0258	1.0234 <u>±</u> 0.0092
	R:2w	1.0440 <u>±</u> 0.0222			1.0420 <u>±</u> 0.0079

Values are expressed as the mean  $\pm$  S.D.  
Not significantly different from Control.

Table 6-6 Urinalysis in female rats

Study No. : SBL79-00

Group	Control		Benzonitrile		
	Grade		4	20	100
Color	4w	0	5	5	10
		1			
	R:2w	0	5	5	5
		1			
pH	4w	5	1	3	1
		5.5			
		6	2	2	2
		6.5			
		7	2	2	3
		7.5			
		8	1	4	4
		8.5			
		9	1	2	2
		9			
	R:2w	5	1	3	1
		5.5			
		6	2	2	2
		6.5			
		7	1	2	2
		7.5			
		8	1	2	2
		8.5			
		9	1	2	2
		9			

Numerals represent the number of animals.

\*  $P < 0.05$  : Significantly different from control.

Table 6-7 Urinalysis in female rats

Study No. : SBL79-00

Group	Control			Benzonitrile		
Dose (mg/kg/day)	Grade			4	20	100
Protein	4w	0		3*	1*	5*
		1	1		3	1
		2	8	2	1	4
		3	1			
		4				
		5				
	R:2w	0	3			3
		1	1			
		2	1			2
		3				
		4				
		5				
Glucose	4w	0	10	5	5	10
		1				
		2				
		3				
		4				
		5				
	R:2w	0	5			5
		1				
		2				
		3				
		4				
		5				

Numerals represent the number of animals.

\*  $p < 0.05$  : Significantly different from control.

Table 6-8 Urinalysis in female rats

Study No. : SBL79-00

Group		Control		Benzonitrile		
Dose(mg/kg/day)		Grade		4	20	100
Ketone body	4w	0	9	5	2	10
		1	1		3	
		2				
		3				
		4				
		5				
	R:2w	0	5			4
		1				1
		2				
		3				
		4				
		5				
Bilirubin	4w	0	10	5	5	10
		1				
		2				
		3				
	R:2w	0	5			5
		1				
		2				
		3				

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 6-9 Urinalysis in female rats

Study No. : SBL79-00

Group	Control			Benzonitrile		
Dose (mg/kg/day)				4	20	100
	Grade					
Occult blood	4w	0	9	4	4	10
		1			1	
		2		1		
		3	1			
		4				
	R:2w	0	5			4
		1				
		2				1
		3				
		4				
Urobilinogen	4w	0	6	5	2	8
		1	4		3	2
		2				
		3				
		4				
		5				
	R:2w	0	4			3
		1	1			2
		2				
		3				
4						
5						

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from control.

Table 6-10 Urinalysis in female rats

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile		
Dose (mg/kg/day)			4	20	100
U. Volume (mL)	4w	2.82±1.17	3.72±1.66	3.80±0.89	3.10±0.93
	R:2w	2.54±0.86			2.78±1.31
S. Gravity	4w	1.0312±0.0185	1.0200±0.0060	1.0156±0.0019	1.0180±0.0074
	R:2w	1.0374±0.0134			1.0184±0.0081*

Values are expressed as the mean + S.D.

\* P&lt;0.05 : Significantly different from control.



Urinary Sediment

RBC  
 0 : -  
 1 : 1 - 4 /HPF  
 2 : 5 -10 /HPF  
 3 :10 < /HPF

WBC  
 0 : -  
 1 : 1 - 5 /HPF  
 2 : 6 -20 /HPF  
 3 :20 < /HPF

Phosphate crystal  
 (Phosphate) 0 : -  
 1 : 1 -10 /HPF  
 2 :11 -20 /HPF  
 3 :20 < /HPF

Urate crystal  
 (Urate) 0 : -  
 1 : 1 -10 /HPF  
 2 :11 -20 /HPF  
 3 :20 < /HPF

Oxalate crystal  
 (Oxalate) 0 : -  
 1 : 1 -10 /HPF  
 2 :11 -20 /HPF  
 3 :20 < /HPF

Other crystal  
 (Other c.) 0 : -  
 1 : 1 -10 /HPF  
 2 :11 -20 /HPF  
 3 :20 < /HPF

Epithelial cell  
 (Epith.) 0 : -  
 1 : 1 - 5 /HPF  
 2 : 6 -20 /HPF  
 3 :20 < /HPF

Bacteria  
 0 : -  
 1 : +

Cast  
 0 : -  
 1 : Hyaline Cast  
 2 : Waxy Cast  
 3 : Erythrocytic Cast

Sperm  
 0 : -  
 1 : +

Others  
 0 : -  
 1 : +

HPF : High power field

Table 6-11 Urinary sediments in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Control		Benzonitrile		
			4	20	100
Dose (mg/kg/day)	Grade				
RBC	4w	0	5	5	5
		1			
		2			
		3			
R:2w	0	5			5
	1				
	2				
	3				
WBC	4w	0	5	5	5
		1			
		2			
		3			
R:2w	0	5			5
	1				
	2				
	3				
Phosphate	4w	0	2	1	2
		1	1	2	4
		2	2	1	
		3			
R:2w	0	4			1
	1	1			4
	2				
	3				
Urate	4w	0	5	5	5
		1			
		2			
		3			
R:2w	0	5			5
	1				
	2				
	3				

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 6-12 Urinary sediments in male rats

Study No. : SBL79-00

Group			Control	Benzonitrile		
Dose(mg/kg/day)				4	20	100
	Grade					
Oxalate	4w	0	5	5	5	5
		1				
		2				
		3				
	R:2w	0	5			5
		1				
	2					
	3					
Other c.	4w	0	5	5	5	5
		1				
		2				
		3				
	R:2w	0	5			5
		1				
	2					
	3					
Epith.	4w	0	5	5	5	5
		1				
		2				
		3				
	R:2w	0	5			5
		1				
	2					
	3					
Bacteria	4w	0	5	5	5	5
		1				
	R:2w	0	5			5
		1				

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from control.

Table 6-13 Urinary sediments in male rats

Study No. : SBL79-00

Group		Control		Benzonitrile		
Dose (mg/kg/day)		Grade		4	20	100
Cast	4w	0	5	5	5	5
		1				
		2				
		3				
	R:2w	0	5			5
		1				
		2				
		3				
Sperm	4w	0	3	5	2	5
		1	2		3	
	R:2w	0	3			2
		1	2			3
Others	4w	0	5	5	5	5
		1				
	R:2w	0	5			5
		1				

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from control.

Table 6-14 Urinary sediments in female rats

Study No. : SBL79-00

Group			Control	Benzonitrile		
				4	20	100
Dose(mg/kg/day)		Grade				
RBC	4w	0	5	5	5	5
		1				
		2				
		3				
	R:2w	0	5			5
		1				
		2				
		3				
WBC	4w	0	5	5	5	5
		1				
		2				
		3				
	R:2w	0	5			5
		1				
		2				
		3				
Phosphate	4w	0	4	2	5	4
		1	1	3		1
		2				
		3				
	R:2w	0	3			5
		1	2			
		2				
		3				
Urate	4w	0	5	5	5	5
		1				
		2				
		3				
	R:2w	0	5			5
		1				
		2				
		3				

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 6-15 Urinary sediments in female rats

Study No. : SBL79-00

Group			Control	Benzonitrile		
Dose(mg/kg/day)				4	20	100
	Grade					
Oxalate	4w	0 1 2 3	5	5	5	5
	R:2w	0 1 2 3	5			5
Other c.	4w	0 1 2 3	5	5	5	5
	R:2w	0 1 2 3	5			5
Epith.	4w	0 1 2 3	5	5	5	5
	R:2w	0 1 2 3	5			5
Bacteria	4w	0 1	5	5	5	5
	R:2w	0 1	5			5

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from control.

Table 6-16 Urinary sediments in female rats

Study No. : SBL79-00

Group		Control		Benzonitrile			
Dose (mg/kg/day)		Grade		4	20	100	
Cast	4w	0	5	5	5	5	
		1					
		2					
		3					
	R:2w	0	5			5	
		1					
2							
3							
Sperm	4w	0	5	5	5	5	
		1					
	R:2w	0	5			5	
		1					
	Others	4w	0	5	5	5	5
			1				
R:2w		0	5			5	
		1					

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from control.

# Hematology

RBC	( $10^4/\text{mm}^3$ )	Number of red blood cells
WBC	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of white blood cells
Ht	(%)	Hematocrit value
Hb	(g/dL)	Hemoglobin concentration
Plat.	( $10^4/\text{mm}^3$ )	Number of blood platelets
MCV	(fl)	Mean corpuscular volume
MCH	(pg)	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	(%)	Mean corpuscular hemoglobin concentration
Ret.	( $10^{-1}\%$ )	Number of reticulocytes
Hemogram		
N-Stab	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of stab-form neutrophilic leukocytes
N-Stab	(%)	Stab-form neutrophilic leukocyte ratio
N-Seg.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of segmented neutrophilic leukocytes
N-Seg.	(%)	Segmented neutrophilic leukocyte ratio
Eosino.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of eosinophilic leukocytes
Eosino.	(%)	Eosinophilic leukocyte ratio
Baso.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of basophilic leukocytes
Baso.	(%)	Basophilic leukocyte ratio
Mono.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of monocytes
Mono.	(%)	Monocyte ratio
Lymph.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of lymphocytes
Lymph.	(%)	Lymphocyte ratio
Blood coagulation test		
PT	(Sec)	Prothrombin time
APTT	(Sec)	Activated partial thromboplastin time



Table 7-1

Hematology in male rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose (mg/kg/day)				20	100
N		5	5	5	5
RBC	( $10^4/\text{mm}^3$ )	727.6 $\pm$ 32.4	700.6 $\pm$ 28.4	729.4 $\pm$ 52.5	736.8 $\pm$ 23.7
WBC	( $10^2/\text{mm}^3$ )	84.6 $\pm$ 35.6	61.8 $\pm$ 8.7	79.2 $\pm$ 12.4	86.8 $\pm$ 6.5
Ht	(%)	42.48 $\pm$ 0.76	41.24 $\pm$ 1.30	43.34 $\pm$ 2.61	43.28 $\pm$ 0.89
Hb	(g/dL)	14.84 $\pm$ 0.36	14.54 $\pm$ 0.33	14.96 $\pm$ 0.88	14.86 $\pm$ 0.48
Plat.	( $10^4/\text{mm}^3$ )	126.66 $\pm$ 13.32	122.26 $\pm$ 5.32	122.88 $\pm$ 11.77	116.14 $\pm$ 6.86
MCV	(fl)	58.6 $\pm$ 1.5	58.8 $\pm$ 1.9	59.4 $\pm$ 1.5	58.8 $\pm$ 1.9
MCH	(pg)	20.42 $\pm$ 0.78	20.78 $\pm$ 0.97	20.54 $\pm$ 0.42	20.16 $\pm$ 0.56
MCHC	(%)	34.94 $\pm$ 0.87	35.24 $\pm$ 0.81	34.52 $\pm$ 0.59	34.34 $\pm$ 0.89
Ret.	( $10^{-1}\%$ )	22.2 $\pm$ 9.1	17.2 $\pm$ 3.0	18.8 $\pm$ 8.0	16.0 $\pm$ 3.6
N-Stab	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
N-Stab	(%)	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
N-Seg.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	5.44 $\pm$ 3.01	4.82 $\pm$ 1.75	4.94 $\pm$ 2.41	4.02 $\pm$ 2.29
N-Seg.	(%)	7.4 $\pm$ 4.6	7.8 $\pm$ 2.6	6.4 $\pm$ 3.4	4.6 $\pm$ 2.5
Eosino.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.78 $\pm$ 0.87	1.00 $\pm$ 1.54	0.30 $\pm$ 0.42	0.18 $\pm$ 0.40
Eosino.	(%)	0.8 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 2.1	0.4 $\pm$ 0.5	0.2 $\pm$ 0.4
Baso.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Baso.	(%)	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Mono.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.28 $\pm$ 0.39	0.70 $\pm$ 0.48	0.26 $\pm$ 0.36	1.10 $\pm$ 0.78
Mono.	(%)	0.6 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 0.8	0.4 $\pm$ 0.5	1.2 $\pm$ 0.8
Lymph.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	78.08 $\pm$ 34.68	55.32 $\pm$ 7.28	73.74 $\pm$ 13.21	81.56 $\pm$ 5.48
Lymph.	(%)	91.2 $\pm$ 5.0	89.6 $\pm$ 3.8	92.8 $\pm$ 3.9	94.0 $\pm$ 2.7
PT	(Sec)	10.12 $\pm$ 0.91	10.10 $\pm$ 0.37	10.12 $\pm$ 1.97	11.50 $\pm$ 0.78
APTT	(Sec)	19.36 $\pm$ 1.15	19.84 $\pm$ 0.90	19.64 $\pm$ 0.82	21.66 $\pm$ 0.74**

Values are expressed as the mean  $\pm$  S.D.\*\*  $P < 0.01$  : Significantly different from control.

Table 7-2

Hematology in female rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose (mg/kg/day)				20	100
N		5	5	5	5
RBC	( $10^4/\text{mm}^3$ )	730.8 $\pm$ 33.0	754.8 $\pm$ 62.5	716.6 $\pm$ 25.3	700.4 $\pm$ 27.3
WBC	( $10^2/\text{mm}^3$ )	69.6 $\pm$ 7.3	59.2 $\pm$ 9.4	66.8 $\pm$ 13.4	68.0 $\pm$ 15.8
Ht	(%)	41.72 $\pm$ 1.26	42.50 $\pm$ 2.81	41.64 $\pm$ 1.44	40.54 $\pm$ 0.97
Hb	(g/dL)	15.02 $\pm$ 0.48	15.34 $\pm$ 1.08	14.94 $\pm$ 0.30	14.26 $\pm$ 0.34
Plat.	( $10^4/\text{mm}^3$ )	112.06 $\pm$ 27.96	114.30 $\pm$ 21.22	118.50 $\pm$ 23.17	112.70 $\pm$ 9.53
MCV	(fl)	57.2 $\pm$ 1.6	56.4 $\pm$ 1.1	58.2 $\pm$ 0.8	58.0 $\pm$ 1.0
MCH	(pg)	20.56 $\pm$ 0.84	20.34 $\pm$ 0.30	20.86 $\pm$ 0.55	20.40 $\pm$ 0.48
MCHC	(%)	36.00 $\pm$ 0.44	36.08 $\pm$ 0.19	35.90 $\pm$ 0.95	35.18 $\pm$ 0.45
Ret.	( $10^{-1}\%$ )	8.6 $\pm$ 2.2	11.2 $\pm$ 5.0	12.6 $\pm$ 4.6	11.8 $\pm$ 2.2
N-Stab	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
N-Stab	(%)	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
N-Seg.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	3.40 $\pm$ 1.11	4.22 $\pm$ 1.69	2.12 $\pm$ 0.93	3.32 $\pm$ 1.68
N-Seg.	(%)	4.8 $\pm$ 1.3	7.4 $\pm$ 3.5	3.2 $\pm$ 1.3	5.0 $\pm$ 2.9
Eosino.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.56 $\pm$ 0.91	0.24 $\pm$ 0.33	0.26 $\pm$ 0.37	0.34 $\pm$ 0.47
Eosino.	(%)	0.8 $\pm$ 1.3	0.4 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.5
Baso.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Baso.	(%)	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Mono.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.00 $\pm$ 0.00	0.10 $\pm$ 0.22	0.80 $\pm$ 0.54*	0.94 $\pm$ 0.56*
Mono.	(%)	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.8*	1.4 $\pm$ 0.9*
Lymph.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	65.64 $\pm$ 6.40	54.64 $\pm$ 10.20	63.62 $\pm$ 12.85	63.40 $\pm$ 14.96
Lymph.	(%)	94.4 $\pm$ 2.2	92.0 $\pm$ 3.4	95.2 $\pm$ 1.9	93.2 $\pm$ 2.6
PT	(Sec)	7.68 $\pm$ 0.26	7.68 $\pm$ 0.29	7.72 $\pm$ 0.16	7.94 $\pm$ 0.33
APTT	(Sec)	17.38 $\pm$ 0.68	17.36 $\pm$ 1.40	18.34 $\pm$ 0.79	17.96 $\pm$ 0.55

Values are expressed as the mean  $\pm$  S.D.\*  $P < 0.05$  : Significantly different from control.

Table 7-3

Hematology in male rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose(mg/kg/day)			4	20	100
N		5	0	0	5
RBC	( $10^4/\text{mm}^3$ )	772.4 $\pm$ 17.1			775.8 $\pm$ 44.2
WBC	( $10^2/\text{mm}^3$ )	72.8 $\pm$ 21.4			60.4 $\pm$ 19.6
Ht	(%)	43.34 $\pm$ 0.99			43.80 $\pm$ 1.38
Hb	(g/dL)	15.66 $\pm$ 0.57			15.56 $\pm$ 0.42
Plat.	( $10^4/\text{mm}^3$ )	105.60 $\pm$ 21.92			109.76 $\pm$ 29.49
MCV	(fl)	56.2 $\pm$ 1.8			56.4 $\pm$ 1.8
MCH	(pg)	20.30 $\pm$ 0.93			20.10 $\pm$ 0.73
MCHC	(%)	36.14 $\pm$ 0.93			35.50 $\pm$ 0.38
Ret.	( $10^{-1}\%$ )	14.6 $\pm$ 5.6			18.2 $\pm$ 7.7
N-Stab	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.00 $\pm$ 0.00			0.00 $\pm$ 0.00
N-Stab	(%)	0.0 $\pm$ 0.0			0.0 $\pm$ 0.0
N-Seg.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	2.54 $\pm$ 1.53			4.00 $\pm$ 2.90
N-Seg.	(%)	3.6 $\pm$ 1.9			6.4 $\pm$ 3.2
Eosino.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	1.24 $\pm$ 0.93			0.34 $\pm$ 0.47
Eosino.	(%)	1.8 $\pm$ 1.1			0.6 $\pm$ 0.9
Baso.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.00 $\pm$ 0.00			0.00 $\pm$ 0.00
Baso.	(%)	0.0 $\pm$ 0.0			0.0 $\pm$ 0.0
Mono.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	1.48 $\pm$ 1.43			0.90 $\pm$ 0.57
Mono.	(%)	1.8 $\pm$ 1.5			1.4 $\pm$ 0.5
Lymph.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	67.56 $\pm$ 19.92			55.18 $\pm$ 17.57
Lymph.	(%)	92.8 $\pm$ 1.9			91.6 $\pm$ 3.8
PT	(Sec)	12.60 $\pm$ 2.16			12.84 $\pm$ 1.39
APTT	(Sec)	19.52 $\pm$ 2.30			20.70 $\pm$ 3.03

Values are expressed as the mean  $\pm$  S.D.  
 Not significantly different from Control.

Table 7-4

Hematology in female rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose(mg/kg/day)			4	20	100
N		5	0	0	5
RBC	( $10^4/\text{mm}^3$ )	712.8 $\pm$ 23.0			744.6 $\pm$ 54.8
WBC	( $10^2/\text{mm}^3$ )	46.6 $\pm$ 15.1			37.2 $\pm$ 7.3
Ht	(%)	40.98 $\pm$ 1.42			42.74 $\pm$ 2.29
Hb	(g/dL)	14.88 $\pm$ 0.66			15.22 $\pm$ 1.04
Plat.	( $10^4/\text{mm}^3$ )	90.78 $\pm$ 21.24			113.34 $\pm$ 29.68
MCV	(fL)	57.6 $\pm$ 0.9			57.2 $\pm$ 1.5
MCH	(pg)	20.86 $\pm$ 0.52			20.44 $\pm$ 0.49
MCHC	(%)	36.30 $\pm$ 0.73			35.60 $\pm$ 0.86
Ret.	( $10^{-1}\%$ )	14.0 $\pm$ 1.4			13.8 $\pm$ 4.8
N-Stab	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.00 $\pm$ 0.00			0.00 $\pm$ 0.00
N-Stab	(%)	0.0 $\pm$ 0.0			0.0 $\pm$ 0.0
N-Seg.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	3.04 $\pm$ 1.25			2.94 $\pm$ 1.59
N-Seg.	(%)	7.2 $\pm$ 3.6			7.4 $\pm$ 3.1
Eosino.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.46 $\pm$ 0.68			0.08 $\pm$ 0.18
Eosino.	(%)	1.0 $\pm$ 1.4			0.2 $\pm$ 0.4
Baso.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.00 $\pm$ 0.00			0.00 $\pm$ 0.00
Baso.	(%)	0.0 $\pm$ 0.0			0.0 $\pm$ 0.0
Mono.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	0.40 $\pm$ 0.41			0.22 $\pm$ 0.35
Mono.	(%)	0.8 $\pm$ 0.8			0.6 $\pm$ 0.9
Lymph.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	42.70 $\pm$ 15.41			33.96 $\pm$ 5.70
Lymph.	(%)	91.0 $\pm$ 4.0			91.8 $\pm$ 3.6
PT	(Sec)	7.78 $\pm$ 0.40			7.76 $\pm$ 0.24
APTT	(Sec)	18.04 $\pm$ 1.11			18.02 $\pm$ 0.31

Values are expressed as the mean  $\pm$  S.D.  
 Not significantly different from control.

# Blood Chemistry

ASAT	(IU/L)	Aspartate aminotransferase
ALAT	(IU/L)	Alanine aminotransferase
ALP	(IU/L)	Alkaline phosphatase
LDH	(IU/L)	Lactate dehydrogenase
G-GTP	(IU/L)	Gamma - glutamyl transpeptidase
T.Bil.	(mg/dL)	Total bilirubin
T.Prot.	(g/dL)	Total protein
Albumin	(g/dL)	Albumin
A/G		Albumin / Globulin
T.Chol.	(mg/dL)	Total cholesterol
TGL	(mg/dL)	Triglyceride
Glucose	(mg/dL)	Glucose
BUN	(mg/dL)	Blood urea nitrogen
Creat.	(mg/dL)	Creatinine
ChE	(IU/L)	Cholinesterase
IP	(mg/dL)	Inorganic phosphorus
Ca	(mg/dL)	Calcium
Na	(mEq/L)	Sodium
K	(mEq/L)	Potassium
Cl	(mEq/L)	Chloride

Table 8-1 Blood chemistry in male rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Group	Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose (mg/kg/day)				
N	5	5	5	5
ASAT (IU/L)	81.6±10.4	91.6±18.8	72.8±10.9	79.4±12.1
ALAT (IU/L)	28.0±4.3	28.2±2.8	25.8±5.1	33.8±4.6
ALP (IU/L)	361.8±50.7	390.6±90.3	313.8±31.3	334.2±109.9
LDH (IU/L)	1633.0±573.9	1583.8±804.0	1077.8±781.6	1138.6±710.2
G-GTP (IU/L)	0.64±0.18	0.62±0.24	0.46±0.30	0.62±0.19
T.Bil. (mg/dL)	0.108±0.013	0.120±0.007	0.120±0.019	0.130±0.023
T.Prot. (g/dL)	5.92±0.34	5.50±0.12*	5.52±0.19*	5.80±0.23
Albumin (g/dL)	4.18±0.22	3.98±0.11	4.02±0.16	4.28±0.13
A/G	2.424±0.150	2.598±0.231	2.760±0.303	2.778±0.247
T.Chol. (mg/dL)	60.8±9.4	57.4±9.2	60.2±12.2	55.0±11.9
TGL (mg/dL)	35.8±15.8	42.0±30.1	39.2±12.4	22.6±7.5
Glucose (mg/dL)	157.0±19.2	156.6±32.6	143.4±9.5	147.6±13.0
BUN (mg/dL)	13.24±1.54	12.54±2.46	12.62±2.22	14.06±2.94
Creat. (mg/dL)	0.508±0.073	0.480±0.089	0.432±0.043	0.486±0.063
ChE (IU/L)	509.2±108.3	385.4±85.3*	396.8±21.3	344.8±43.8**
IP (mg/dL)	8.434±0.580	8.600±0.609	8.268±0.457	8.336±0.954
Ca (mg/dL)	9.90±0.34	10.28±0.40	9.82±0.61	9.96±0.34
Na (mEq/L)	141.0±1.6	143.0±1.4	142.8±1.9	142.6±1.1
K (mEq/L)	4.18±0.34	3.98±0.41	3.92±0.47	4.02±0.28
Cl (mEq/L)	101.4±1.8	101.8±1.1	103.0±0.7	103.8±1.1*

Values are expressed as the mean + S.D.

\* P&lt;0.05 , \*\* P&lt;0.01 : Significantly different from control.

Table 8-2

Blood chemistry in female rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose (mg/kg/day)					
N		5	5	5	5
ASAT	(IU/L)	79.2±9.9	90.8±22.9	76.8±3.4	84.2±5.3
ALAT	(IU/L)	24.0±4.5	19.2±1.9	18.4±3.6	23.6±3.8
ALP	(IU/L)	210.0±26.0	193.0±40.3	210.4±15.8	232.2±23.4
LDH	(IU/L)	1114.0±338.0	1762.0±848.9	1351.2±515.0	1295.0±497.8
G-GTP	(IU/L)	0.82±0.13	0.76±0.30	0.76±0.30	0.96±0.21
T.Bil.	(mg/dL)	0.106±0.009	0.124±0.017	0.118±0.023	0.106±0.015
T.Prot.	(g/dL)	5.88±0.19	5.96±0.35	5.88±0.39	5.66±0.26
Albumin	(g/dL)	4.34±0.05	4.44±0.25	4.30±0.20	4.24±0.18
A/G		2.762±0.256	2.952±0.421	2.746±0.258	3.068±0.544
T.Chol.	(mg/dL)	58.8±13.1	56.8±13.7	67.6±17.4	65.4±11.7
TGL	(mg/dL)	11.0±3.7	19.8±11.2	10.6±3.8	15.8±5.6
Glucose	(mg/dL)	120.2±14.3	127.8±11.1	122.0±18.3	124.4±8.3
BUN	(mg/dL)	20.60±4.79	20.44±5.68	18.48±7.62	19.82±2.82
Creat.	(mg/dL)	0.532±0.084	0.518±0.075	0.552±0.124	0.476±0.064
ChE	(IU/L)	1298.2±228.4	1262.6±124.6	1285.8±162.6	1283.6±426.7
IP	(mg/dL)	8.634±0.596	8.190±0.551	8.246±0.733	8.860±0.582
Ca	(mg/dL)	10.00±0.69	10.30±0.12	9.94±0.22	9.96±0.67
Na	(mEq/L)	143.2±1.5	143.0±1.0	143.4±0.9	144.0±0.0
K	(mEq/L)	3.60±0.23	3.88±0.36	3.74±0.11	3.74±0.13
Cl	(mEq/L)	105.2±0.4	105.2±2.2	105.4±1.5	106.0±0.7

Values are expressed as the mean ± S.D.  
 Not significantly different from Control.

Table 8-3

Blood chemistry in male rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose(mg/kg/day)					
N		5	4 0	20 0	100 5
ASAT	(IU/L)	96.2±21.6			81.6±18.5
ALAT	(IU/L)	31.2±4.8			28.2±7.7
ALP	(IU/L)	283.2±66.5			241.8±31.6
LDH	(IU/L)	1491.6±1031.8			1319.4±1013.7
G-GTP	(IU/L)	0.78±0.16			0.70±0.24
T.Bil.	(mg/dL)	0.146±0.011			0.136±0.021
T.Prot.	(g/dL)	5.86±0.46			5.84±0.53
Albumin	(g/dL)	4.14±0.24			4.08±0.28
A/G		2.390±0.185			2.410±0.252
T.Chol.	(mg/dL)	59.8±8.8			59.2±10.0
TGL	(mg/dL)	26.8±5.2			28.8±8.4
Glucose	(mg/dL)	164.4±21.4			144.4±7.7
BUN	(mg/dL)	20.40±3.09			19.14±2.19
Creat.	(mg/dL)	0.514±0.076			0.508±0.055
ChE	(IU/L)	445.2±104.3			438.4±101.6
IP	(mg/dL)	8.396±0.723			8.518±1.242
Ca	(mg/dL)	10.58±0.25			10.50±0.89
Na	(mEq/L)	151.4±3.3			152.2±5.2
K	(mEq/L)	4.02±0.19			4.16±0.47
Cl	(mEq/L)	106.2±3.6			109.2±5.0

Values are expressed as the mean + S.D.  
 Not significantly different from Control.



Table 8-4

Blood chemistry in female rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose (mg/kg/day)			4	20	100
N		5	0	0	5
ASAT	(IU/L)	81.2±8.4			87.0±17.2
ALAT	(IU/L)	22.2±3.7			21.0±3.4
ALP	(IU/L)	143.0±26.3			145.2±49.2
LDH	(IU/L)	1620.0±571.5			1831.2±1071.0
G-GTP	(IU/L)	1.00±0.21			1.08±0.36
T.Bil.	(mg/dL)	0.142±0.019			0.144±0.018
T.Prot.	(g/dL)	6.04±0.38			6.02±0.36
Albumin	(g/dL)	4.28±0.26			4.22±0.19
A/G		2.500±0.107			2.318±0.156
T.Chol.	(mg/dL)	61.4±6.7			73.6±7.5*
TGL	(mg/dL)	19.6±18.4			16.8±4.2
Glucose	(mg/dL)	147.8±25.2			157.2±8.1
BUN	(mg/dL)	21.04±1.75			19.58±3.03
Creat.	(mg/dL)	0.474±0.055			0.528±0.043
ChE	(IU/L)	1561.6±736.3			1623.4±815.5
IP	(mg/dL)	7.502±1.215			6.558±0.509
Ca	(mg/dL)	10.16±0.61			10.32±0.63
Na	(mEq/L)	147.8±4.4			148.8±3.1
K	(mEq/L)	3.74±0.09			3.90±0.14
Cl	(mEq/L)	106.8±3.8			106.6±3.0

Values are expressed as the mean + S.D.

\* P&lt;0.05 : Significantly different from control.

Gross Autopsy Findings

Grade

- 0 : No abnormal changes
- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Marked
- P : Non-graded changes

Table 9-1 Gross autopsy findings in male rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control					Benzonitrile 4					Benzonitrile 20					Benzonitrile 100				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
Thymus																					
Red focus, single		3				2	5				0	5				0	5				0
Lung																					
Incomplete retraction		5				0	5				0	4				1	5				0
Red focus, several		2				3	4				1	2				3	3				2
Cecum																					
Red focus, single, mucosa		5				0	4				1	5				0	5				0
Liver																					
White and red and black focus, single		4				1	4				1	5				0	4				1
White and red focus, single		4				1	5				0	4				1	4				1
White and black focus, single		4				1	5				0	5				0	4				1
Accentuated lobular pattern		4				1	5				0	5				0	5				0
White focus, several		5				0	5				0	5				0	4				1
White focus, single		4				1	4				1	4				1	3				2
Black focus, single		5				0	4				1	5				0	5				0
White and red focus, several		2				3	5				0	5				0	5				0

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 9-2 Gross autopsy findings in female rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control					Benzonitrile 4					Benzonitrile 20					Benzonitrile 100				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
Thymus																					
Red focus, several		5				0	5				0	4				1	5				0
Red focus, single		5				0	5				0	5				0	4				1
Lung																					
Red focus, several		4				1	4				1	5				0	4				1
Red focus, single		5				0	5				0	5				0	4				1
Liver																					
White and black focus, single		5				0	5				0	5				0	4				1
White focus, several		5				0	4				1	5				0	5				0
White focus, single		4				1	4				1	4				1	3				2
Uterus																					
Hydrometra		5				0	4				1	4				1	5				0

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 9-3 Gross autopsy findings in male rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control					Benzonitrile 4					Benzonitrile 20					Benzonitrile 100				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
Lung																					
Red focus, several		3				2											5			0	
Red focus, single		5				0											3			2	
Liver																					
White focus, single		2				3											3			2	
Kidney																					
Cyst, single, right		4				1											5			0	
Testis																					
Red focus, several, bilateral		5				0											2			3	
Epididymis																					
White focus, single, left		5				0											4			1	
White focus, several, right		5				0											4			1	

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 9-4 Gross autopsy findings in female rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control					Benzonitrile 4					Benzonitrile 20					Benzonitrile 100				
		0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P	0	1	2	3	P
Adipose tissue																					
Red focus, single		5				0											4				1
Lung																					
Red focus, several		3				2											5				0
Liver																					
White and red focus, single		4				1											5				0
White focus, single		4				1											3				2
Uterus																					
Hydrometra		4				1											5				0

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Organ weight

Epididy.	Epididymis
-R	(Right)
-L	(Left)
-R&L	(Right and Left)

Table 10-1 Organ weight in male rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose(mg/kg/day)					
N		5	5	5	5
Adrenal-R (mg)		28.20±2.31	25.52±3.78	26.76±2.56	27.58±2.56
Adrenal-L (mg)		30.98±4.37	26.96±3.49	28.50±4.33	29.98±1.74
Adrenal-R&L (mg)		59.18±6.47	52.48±6.92	55.26±6.59	57.56±4.02
Testis-R (mg)		1423.4±99.8	1469.2±99.7	1479.8±128.4	1511.6±115.7
Testis-L (mg)		1408.8±70.6	1447.6±100.5	1489.6±111.9	1494.2±94.7
Testis-R&L (mg)		2832.2±166.3	2916.8±189.6	2969.4±233.5	3005.8±206.3
Thymus (mg)		543.0±186.0	571.2±76.2	649.4±206.3	518.8±56.9
Spleen (mg)		684.0±148.7	699.4±75.2	670.2±128.2	641.0±127.5
Brain (mg)		1946.2±91.3	1925.4±43.4	1966.4±52.2	1932.4±37.5
Heart (mg)		1184.4±57.3	1165.6±30.4	1249.0±79.7	1185.0±79.0
Liver (g)		12.930±1.022	12.818±1.098	13.168±1.465	13.494±0.858
Kidney-R (mg)		1442.8±131.1	1464.4±89.3	1483.0±151.4	1665.6±118.4*
Kidney-L (mg)		1444.4±208.2	1439.6±79.7	1458.2±174.1	1678.0±208.7
Kidney-R&L (mg)		2887.2±334.0	2904.0±160.8	2941.2±324.6	3343.6±318.2
Epididym.-R (mg)		351.6±21.0	359.2±24.5	390.8±22.0	386.0±33.9
Epididym.-L (mg)		348.8±11.3	352.8±25.7	382.4±9.3*	378.4±53.8
Epididym.-R&L (mg)		700.4±26.6	712.0±49.4	773.2±28.4	764.4±81.7

Values are expressed as the mean + S.D.

\* P&lt;0.05 : Significantly different from control.



Table 10-2

Organ weight in female rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose (mg/kg/day)			4	20	100
N		5	5	5	5
Adrenal-R	(mg)	30.48±4.48	30.40±6.11	30.38±5.52	32.80±7.40
Adrenal-L	(mg)	30.10±4.35	31.90±7.48	30.90±2.91	34.98±8.20
Adrenal-R&L	(mg)	60.58±8.57	62.30±13.43	61.28±8.16	67.78±14.91
Ovary-R	(mg)	34.06±7.64	37.86±6.22	42.22±8.24	40.82±9.56
Ovary-L	(mg)	35.60±3.80	39.76±11.09	34.52±4.07	43.94±13.99
Ovary-R&L	(mg)	69.66±9.79	77.62±17.11	76.74±10.33	84.76±21.74
Thymus	(mg)	486.6±45.9	499.2±158.4	517.0±34.3	432.2±73.6
Spleen	(mg)	518.0±67.3	508.0±89.2	471.0±70.3	471.0±91.7
Brain	(mg)	1820.0±48.9	1815.8±69.2	1771.2±59.4	1866.0±106.9
Heart	(mg)	756.2±58.0	766.2±86.7	787.2±15.4	806.0±83.8
Liver	(g)	7.028±0.602	7.104±1.013	7.448±0.543	7.952±0.864
Kidney-R	(mg)	901.6±87.5	883.0±79.4	887.8±38.4	954.4±72.4
Kidney-L	(mg)	849.0±48.3	855.0±82.4	870.2±50.5	946.0±81.4
Kidney-R&L	(mg)	1750.6±133.4	1738.0±158.5	1758.0±88.2	1900.4±144.9

Values are expressed as the mean + S.D.  
 Not significantly different from Control.

Table 10-3

Organ weight in male rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose (mg/kg/day)					
N		5	4	20	100
			0	0	5
Adrenal-R (mg)		29.56±2.18			28.10±4.70
Adrenal-L (mg)		30.64±4.95			30.18±4.21
Adrenal-R&L (mg)		60.20±7.03			58.28±8.61
Testis-R (mg)		1521.0±57.4			1433.2±79.8
Testis-L (mg)		1536.4±71.3			1444.8±72.3
Testis-R&L (mg)		3057.4±110.1			2878.0±151.8
Thymus (mg)		498.6±91.1			437.2±94.9
Spleen (mg)		721.2±173.5			725.8±108.0
Brain (mg)		1976.6±78.1			1964.8±109.8
Heart (mg)		1237.8±129.9			1187.0±92.4
Liver (g)		12.056±1.023			11.722±0.508
Kidney-R (mg)		1476.8±142.4			1509.0±132.9
Kidney-L (mg)		1479.8±126.9			1490.2±130.2
Kidney-R&L (mg)		2956.6±264.2			2999.2±260.2
Epididym.-R (mg)		488.6±31.8			494.8±22.1
Epididym.-L (mg)		492.0±20.3			516.2±82.9
Epididym.-R&L (mg)		980.6±50.5			1011.0±103.3

Values are expressed as the mean ± S.D.  
 Not significantly different from Control.

Table 10-4 Organ weight in female rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Group		Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
Dose(mg/kg/day)			4	20	100
N		5	0	0	5
Adrenal-R	(mg)	31.00±2.61			30.08±1.71
Adrenal-L	(mg)	34.02±5.11			31.76±2.14
Adrenal-R&L	(mg)	65.02±7.15			61.84±2.96
Ovary-R	(mg)	48.64±5.59			40.48±3.87*
Ovary-L	(mg)	41.44±7.41			39.96±10.02
Ovary-R&L	(mg)	90.08±8.99			80.44±13.16
Thymus	(mg)	481.2±52.7			412.0±134.2
Spleen	(mg)	594.4±100.2			507.8±124.3
Brain	(mg)	1881.0±48.8			1868.6±77.9
Heart	(mg)	905.0±85.4			837.6±83.2
Liver	(g)	7.450±0.757			7.118±0.656
Kidney-R	(mg)	1003.4±141.4			979.4±107.6
Kidney-L	(mg)	983.6±153.9			919.6±127.3
Kidney-R&L	(mg)	1987.0±295.1			1899.0±233.5

Values are expressed as the mean + S.D.

\* P&lt;0.05 : Significantly different from control.

Table 10-5

Relative organ weight in male rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Group Dose(mg/kg/day) N	Control 5	Benzonitrile 4 5	Benzonitrile 20 5	Benzonitrile 100 5
Body weight (g)	348.8±12.0	352.4±9.8	349.8±29.4	331.4±15.2
Adrenal-R (mg/100gBW)	8.08±0.48	7.26±1.28	7.64±0.56	8.36±0.94
Adrenal-L (mg/100gBW)	8.86±1.09	7.66±1.16	8.12±0.77	9.06±0.55
Adrenal-R&L (mg/100gBW)	16.96±1.54	14.92±2.35	15.80±1.13	17.38±1.49
Testis-R (mg/100gBW)	408.2±29.2	417.0±29.8	423.8±26.8	456.8±42.4
Testis-L (mg/100gBW)	404.4±25.1	411.0±28.3	427.8±41.4	451.6±38.5
Testis-R&L (mg/100gBW)	812.6±52.7	827.8±54.7	851.8±67.4	909.0±79.8
Thymus (mg/100gBW)	154.2±49.5	162.8±24.8	186.2±55.8	156.2±12.9
Spleen (mg/100gBW)	195.2±36.6	198.4±20.8	193.0±39.3	192.6±31.7
Brain (mg/100gBW)	558.2±30.2	546.6±13.2	565.2±46.9	584.0±25.6
Heart (mg/100gBW)	339.8±23.2	330.8±11.3	359.6±40.9	358.4±33.5
Liver (g/100gBW)	3.708±0.230	3.636±0.286	3.762±0.221	4.068±0.086*
Kidney-R (mg/100gBW)	413.6±32.9	416.0±30.6	423.8±23.0	502.8±31.8**
Kidney-L (mg/100gBW)	413.6±51.4	409.0±30.9	416.4±28.9	505.6±47.5**
Kidney-R&L (mg/100gBW)	827.2±81.8	825.0±59.6	840.2±51.1	1008.0±72.5**
Epididym.-R (mg/100gBW)	100.8±3.5	102.0±7.1	112.4±14.0	116.6±8.1*
Epididym.-L (mg/100gBW)	100.0±3.4	100.2±7.8	110.2±10.8	114.0±15.0
Epididym.-R&L (mg/100gBW)	200.8±2.5	202.2±14.7	222.4±23.9	230.6±21.3*

Values are expressed as the mean + S.D.

\* P&lt;0.05 , \*\* P&lt;0.01 : Significantly different from control.

Table 10-6

Relative organ weight in female rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Group Dose (mg/kg/day) N	Control 5	Benzonitrile 4 5	Benzonitrile 20 5	Benzonitrile 100 5
Body weight (g)	217.8±8.5	208.4±20.5	219.2±11.5	215.8±19.3
Adrenal-R (mg/100gBW)	14.06±2.48	14.52±2.03	13.92±2.73	15.14±2.98
Adrenal-L (mg/100gBW)	13.88±2.42	15.22±2.89	14.12±1.33	16.10±2.64
Adrenal-R&L (mg/100gBW)	27.94±4.81	29.74±4.83	28.00±3.95	31.26±5.30
Ovary-R (mg/100gBW)	15.64±3.54	18.16±2.18	19.36±4.33	18.88±4.25
Ovary-L (mg/100gBW)	16.38±2.09	18.90±4.09	15.86±2.55	20.14±5.15
Ovary-R&L (mg/100gBW)	32.02±4.73	37.04±6.01	35.16±6.11	39.06±8.25
Thymus (mg/100gBW)	223.8±23.7	238.2±67.1	236.2±17.3	199.4±21.0
Spleen (mg/100gBW)	238.0±29.5	242.6±21.7	215.0±31.5	217.2±23.3
Brain (mg/100gBW)	836.8±41.0	876.4±67.3	810.4±55.1	867.2±49.2
Heart (mg/100gBW)	347.4±21.7	367.8±23.3	359.6±14.9	373.2±10.4
Liver (g/100gBW)	3.224±0.183	3.400±0.228	3.398±0.125	3.682±0.123**
Kidney-R (mg/100gBW)	413.6±31.3	425.0±31.0	405.4±10.2	443.2±27.3
Kidney-L (mg/100gBW)	389.6±15.9	410.8±20.0	397.0±8.5	439.4±34.3**
Kidney-R&L (mg/100gBW)	803.4±45.6	835.6±50.4	802.2±16.9	882.8±57.4*

Values are expressed as the mean + S.D.

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

Table 10-7

Relative organ weight in male rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Group Dose (mg/kg/day) N	Control 5	Benzonitrile 4 0	Benzonitrile 20 0	Benzonitrile 100 5
Body weight (g)	385.0±17.4			359.6±19.4
Adrenal-R (mg/100gBW)	7.70±0.60			7.82±1.37
Adrenal-L (mg/100gBW)	7.96±1.13			8.40±0.98
Adrenal-R&L (mg/100gBW)	15.62±1.62			16.20±2.27
Testis-R (mg/100gBW)	395.8±22.2			399.2±26.3
Testis-L (mg/100gBW)	399.4±10.6			402.4±23.5
Testis-R&L (mg/100gBW)	794.8±29.8			801.8±49.7
Thymus (mg/100gBW)	129.2±21.3			121.8±28.2
Spleen (mg/100gBW)	186.6±40.6			202.0±27.0
Brain (mg/100gBW)	513.6±21.1			547.2±31.2
Heart (mg/100gBW)	320.8±20.7			329.8±13.0
Liver (g/100gBW)	3.134±0.239			3.268±0.237
Kidney-R (mg/100gBW)	383.2±23.2			419.2±20.3*
Kidney-L (mg/100gBW)	384.0±20.8			414.4±24.3
Kidney-R&L (mg/100gBW)	767.0±42.4			833.2±42.9*
Epididym.-R (mg/100gBW)	127.2±9.6			138.2±11.7
Epididym.-L (mg/100gBW)	128.0±9.4			144.2±26.2
Epididym.-R&L (mg/100gBW)	255.2±18.4			282.2±36.3

Values are expressed as the mean ± S.D.

\* P&lt;0.05 : Significantly different from control.

Table 10-8

Relative organ weight in female rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Group Dose(mg/kg/day)	Control	Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile
N	5	4 0	20 0	100 5
Body weight (g)	242.0±16.4			232.8±28.9
Adrenal-R (mg/100gBW)	12.84±0.98			13.02±1.51
Adrenal-L (mg/100gBW)	13.98±1.28			13.74±1.46
Adrenal-R&L (mg/100gBW)	26.84±1.81			26.82±2.82
Ovary-R (mg/100gBW)	20.18±2.85			17.56±2.42
Ovary-L (mg/100gBW)	17.04±2.47			17.46±5.19
Ovary-R&L (mg/100gBW)	37.26±3.08			35.02±7.39
Thymus (mg/100gBW)	198.6±16.6			173.6±33.9
Spleen (mg/100gBW)	245.8±36.4			216.4±28.4
Brain (mg/100gBW)	779.4±37.0			813.2±114.1
Heart (mg/100gBW)	373.4±20.4			360.8±21.7
Liver (g/100gBW)	3.074±0.140			3.066±0.178
Kidney-R (mg/100gBW)	413.4±37.4			421.8±27.8
Kidney-L (mg/100gBW)	404.8±42.3			394.8±20.6
Kidney-R&L (mg/100gBW)	818.4±79.6			816.6±46.5

Values are expressed as the mean + S.D.  
 Not significantly different from Control.

# Histopathological Findings

## Grade

- 0 : No abnormal changes
- 1 : Very slight
- 2 : Slight
- 3 : Moderate
- 4 : Marked
- P : Non-graded change
- U : Unexamined



Table 11-1 Histopathological findings in male rats (End of drug administration) - [H.E STAINING]

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control							Benzonitrile 4							Benzonitrile 20							Benzonitrile 100						
		0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U
Heart																													
Myocardial degeneration, focal		4	1	0	0	0																	4	1	0	0	0		
Spleen																													
Extramedullary hematopoiesis		2	3	0	0	0																	3	2	0	0	0		
Thymus																													
Hemorrhage		3	2	0	0	0																	5	0	0	0	0		
Femoral bone marrow		5																					5						
Sternal bone marrow		5																					5						
Lymph node (Mesenteric)		5																					5						
Lymph node (Submandibular)		5																					5						
Lung																													
Hemorrhage, focal		3	2	0	0	0																	4	1	0	0	0		
Foamy cell aggregation, alveolus		4	1	0	0	0																	5	0	0	0	0		
Trachea		5																					5						
Bronchus/Bronchiole		5																					5						
Stomach		5																					5						
Duodenum		5																					5						
Jejunum		5																					5						
Ileum		5																					5						
Cecum		5																					5						
Colon		5																					5						
Rectum		5																					5						
Liver																													
Microvacuolization, hepatocyte, periportal		2	3	0	0	0																	3	2	0	0	0		
Mononuclear cell infiltration		0	5	0	0	0																	2	3	0	0	0		
Necrosis, focal		4	1	0	0	0																	5	0	0	0	0		

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 11-2

Histopathological findings in male rats (End of drug administration) - [H.E STAINING]

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose (mg/kg/day) Grade	Control							Benzonitrile 4							Benzonitrile 20							Benzonitrile 100						
		0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U
Kidney																													
Eosinophilic body, renal tubule		2	3	0	0	0																	1	3	1	0	0		
Basophilic change, renal tubule		3	2	0	0	0																	2	3	0	0	0		
Cast, hemorrhagic		5	0	0	0	0																	4	1	0	0	0		
Mononuclear cell infiltration		4	1	0	0	0																	4	1	0	0	0		
Urinary bladder		5																					5						
Testis		5																					5						
Epididymis		5																					5						
Seminal vesicle		5																					5						
Prostate		5																					5						
Pituitary		5																					5						
Cyst, pars intermedia		4	1	0	0	0																	5	0	0	0	0		
Adrenal		5																					5						
Thyroid		5																					5						
Ultimobranchial body		5						0															4					1	
Parathyroid		5																					5						
Cerebrum		5																					5						
Cerebellum		5																					5						
Sciatic nerve		5																					5						
Brain stem		5																					5						
Spinal cord (Thoracic)		5																					5						
Eyeball (Optic n.)		5																					5						
Harderian gland		5																					5						
Femur		5																					5						
Brown pigment, periosteum		4	1	0	0	0																	4	1	0	0	0		
Sternum		5																					5						

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 11-3

Histopathological findings in female rats (End of drug administration) - [H.E STAINING]

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control							Benzonitrile 4							Benzonitrile 20							Benzonitrile 100						
		0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U
Heart		5														5							5						
Spleen		5														5							5						
Thymus																													
Hemorrhage		5	0	0	0	0										3	2	0	0	0			3	2	0	0	0		
Femoral bone marrow		5														5							5						
Sternal bone marrow		5														5							5						
Lymph node (Mesenteric)		5														5							5						
Lymph node (Submandibular)		5														5							5						
Lung																													
Hemorrhage, focal		5	0	0	0	0										4	1	0	0	0			4	1	0	0	0		
Trachea		5														5							5						
Bronchus/Bronchiole		5														5							5						
Stomach																													
Inflammation and edema, limiting ridge		5	0	0	0	0										4	1	0	0	0			4	1	0	0	0		
Duodenum		5														5							5						
Jejunum		5														5							5						
Ileum		5														5							5						
Cecum		5														5							5						
Colon		5														5							5						
Rectum		5														5							5						
Liver																													
Microvacuolization, hepatocyte, periportal		2	3	0	0	0										5	0	0	0	0			5	0	0	0	0		
Mononuclear cell infiltration		1	4	0	0	0										2	3	0	0	0			2	3	0	0	0		
Kidney																													
Basophilic change, renal tubule		4	1	0	0	0										4	1	0	0	0			4	1	0	0	0		
Mononuclear cell infiltration		4	1	0	0	0										4	1	0	0	0			4	1	0	0	0		

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 11-4

Histopathological findings in female rats (End of drug administration) - [H.E STAINING]

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose (mg/kg/day) Grade	Control							Benzonitrile 4							Benzonitrile 20							Benzonitrile 100						
		0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U
Urinary bladder		5																					5						
Ovary		5																					5						
Uterus		5																					5						
Vagina		5																					5						
Pituitary		5																					5						
Adrenal		5																					5						
Thyroid		5																					5						
Ectopic thymus		5						0															4					1	
Ultimobranchial body		4						1															5					0	
Parathyroid		5																					5						
Cerebrum		5																					5						
Cerebellum		5																					5						
Sciatic nerve		5																					5						
Brain stem		5																					5						
Spinal cord (Thoracic)		5																					5						
Eyeball (Optic n.)		5																					5						
Harderian gland		5																					5						
Femur		5																					5						
Sternum		5																					5						

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 11-5 Histopathological findings in male rats (End of recovery test) - [H.E STAINING]

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control							Benzonitrile 4							Benzonitrile 20							Benzonitrile 100						
		0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U
Heart																													
Myocardial degeneration, focal		4	1	0	0	0																	5	0	0	0	0		
Spleen																													
Extramedullary hematopoiesis		3	2	0	0	0																	2	3	0	0	0		
Thymus		5																					5						
Femoral bone marrow		5																					5						
Sternal bone marrow		5																					5						
Lymph node (Mesenteric)		5																					5						
Lymph node (Submandibular)		5																					5						
Lung																													
Foamy cell aggregation, alveolus		5	0	0	0	0																	2	3	0	0	0		
Mineralization, pulmonary artery		2	3	0	0	0																	3	2	0	0	0		
Trachea		5																					5						
Bronchus/Bronchiole		5																					5						
Stomach		5																					5						
Duodenum		5																					5						
Jejunum		5																					5						
Ileum		5																					5						
Cecum		5																					5						
Colon		5																					5						
Rectum		5																					5						
Liver																													
Mononuclear cell infiltration		3	2	0	0	0																	2	3	0	0	0		
Necrosis, focal		4	1	0	0	0																	5	0	0	0	0		
Kidney																													
Eosinophilic body, renal tubule		0	3	2	0	0																	3	1	1	0	0		
Basophilic change, renal tubule		3	2	0	0	0																	3	1	1	0	0		

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 11-6 Histopathological findings in male rats (End of recovery test) - [H.E STAINING]

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose (mg/kg/day) Grade	Control							Benzonitrile 4							Benzonitrile 20							Benzonitrile 100						
		0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U
Urinary bladder		5																					5						
Testis																													
Congestion		5	0	0	0	0																	2	3	0	0	0		
Epididymis																													
Granuloma, spermatic		5	0	0	0	0																	4	0	0	1	0		
Seminal vesicle		5																					5						
Prostate		5																					5						
Pituitary		5																					5						
Adrenal		5																					5						
Thyroid																													
Ectopic thymus		5						0															4					1	
Ultimobranchial body		4						1															3					2	
Parathyroid		5																					5						
Cerebrum		5																					5						
Cerebellum		5																					5						
Sciatic nerve		5																					5						
Brain stem		5																					5						
Spinal cord (Thoracic)		5																					5						
Eyeball (Optic n.)		5																					5						
Harderian gland																													
Mononuclear cell infiltration		5	0	0	0	0																	4	1	0	0	0		
Femur																													
Brown pigment, periosteum		1	4	0	0	0																	1	4	0	0	0		
Hemorrhage, periosteum		4	1	0	0	0																	3	2	0	0	0		
Sternum		5																					5						

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 11-7

Histopathological findings in female rats (End of recovery test) - [H.E STAINING]

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose (mg/kg/day) Grade	Control							Benzonitrile 4							Benzonitrile 20							Benzonitrile 100						
		0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U
Heart		5																					5						
Spleen																													
Extramedullary hematopoiesis		3	2	0	0	0																	4	1	0	0	0		
Thymus		5																					5						
Femoral bone marrow		5																					5						
Sternal bone marrow		5																					5						
Lymph node (Mesenteric)		5																					5						
Lymph node (Submandibular)		5																					5						
Lung																													
Mineralization, pulmonary artery		4	1	0	0	0																	5	0	0	0	0		
Trachea		5																					5						
Bronchus/Bronchiole		5																					5						
Stomach		5																					5						
Duodenum		5																					5						
Jejunum		5																					5						
Ileum		5																					5						
Cecum		5																					5						
Colon		5																					5						
Rectum		5																					5						
Liver																													
Mononuclear cell infiltration		3	2	0	0	0																	1	4	0	0	0		
Necrosis, focal		4	1	0	0	0																	5	0	0	0	0		
Kidney																													
Mineralization, renal tubule		3	2	0	0	0																	5	0	0	0	0		
Basophilic change, renal tubule		5	0	0	0	0																	3	2	0	0	0		
Urinary bladder		5																					5						
Ovary		5																					5						

Numerals represent the number of animals.  
Not significantly different from control.

Table 11-8

Histopathological findings in female rats (End of recovery test) - [H.E STAINING]

Study No. : SBL79-00

Findings	Group Dose(mg/kg/day) Grade	Control							Benzonitrile 4							Benzonitrile 20							Benzonitrile 100						
		0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U	0	1	2	3	4	P	U
Uterus																													
Dilatation, lumen		4	0	1	0	0																	5	0	0	0	0		
Vagina		5																					5						
Pituitary		5																					5						
Adrenal																													
Hypertrophy, cortical cell, focal		4	1	0	0	0																	5	0	0	0	0		
Thyroid																													
Ectopic thymus		5						0															4					1	
Ultimobranchial body		2						3															4					1	
Parathyroid		5																					5						
Cerebrum		5																					5						
Cerebellum		5																					5						
Sciatic nerve		5																					5						
Brain stem		5																					5						
Spinal cord (Thoracic)		5																					5						
Eyeball (Optic n.)		5																					5						
Harderian gland		5																					5						
Femur																							*						
Brown pigment, periosteum		0	5	0	0	0																	4	1	0	0	0		
Hemorrhage, periosteum		4	1	0	0	0																	5	0	0	0	0		
Sternum		5																					5						

Numerals represent the number of animals.

\* P&lt;0.05 : Significantly different from control.



Clinical Sign

Grade

- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Severe
- + : Non-graded clinical signs

Time

- Pre: Before administration
- S1 : 1-2 hours after administration
- S2 : 4-6 hours after administration

Group	Anim.No.	Item	Grade	Time	Day															
Control																				
	1	No abnormal signs																		
	2	Trauma	+	Pre	21	22	23	24	25	26	27	R:0	R:1							
				S1	20	21	22	23	24	25	26	27								
				S2	20	21	22	23	24	25	26	27								
	3	No abnormal signs																		
	4	No abnormal signs																		
	5	No abnormal signs																		
	6	No abnormal signs																		
	7	No abnormal signs																		
	8	No abnormal signs																		
	9	No abnormal signs																		
	10	No abnormal signs																		
Benzonitrile																				
4 (mg/kg/day)																				
	21	No abnormal signs																		
	22	No abnormal signs																		
	23	No abnormal signs																		
	24	No abnormal signs																		
	25	No abnormal signs																		
Benzonitrile																				
20 (mg/kg/day)																				
	31	No abnormal signs																		
	32	No abnormal signs																		
	33	No abnormal signs																		
	34	No abnormal signs																		
	35	No abnormal signs																		
Benzonitrile																				
100 (mg/kg/day)																				
	41	No abnormal signs																		
	42	No abnormal signs																		
	43	No abnormal signs																		
	44	No abnormal signs																		
	45	No abnormal signs																		
	46	Dirty around anus	+	Pre																
				S1																
				S2	27															
	47	No abnormal signs																		
	48	No abnormal signs																		
	49	No abnormal signs																		
	50	No abnormal signs																		

Group	Anim.No.	Item	Grade	Time	Day
-------	----------	------	-------	------	-----

## Control

11	No abnormal signs
12	No abnormal signs
13	No abnormal signs
14	No abnormal signs
15	No abnormal signs
16	No abnormal signs
17	No abnormal signs
18	No abnormal signs
19	No abnormal signs
20	No abnormal signs

## Benzonitrile

4 (mg/kg/day)

26	No abnormal signs
27	No abnormal signs
28	No abnormal signs
29	No abnormal signs
30	No abnormal signs

## Benzonitrile

20 (mg/kg/day)

36	No abnormal signs
37	No abnormal signs
38	No abnormal signs
39	No abnormal signs
40	No abnormal signs

## Benzonitrile

100 (mg/kg/day)

51	No abnormal signs
52	No abnormal signs
53	No abnormal signs
54	No abnormal signs
55	No abnormal signs
56	No abnormal signs
57	No abnormal signs
58	No abnormal signs
59	No abnormal signs
60	No abnormal signs

General behavior	Group	Control					Benzonitrile														
	Dose(mg/kg/day)						4					20					100				
	Animal No.	1	2	3	4	5	21	22	23	24	25	31	32	33	34	35	41	42	43	44	45
Awareness																					
Alertness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visual Placing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stereotypy		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Passivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mood																					
Grooming		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vocalization		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Restlessness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Irritability		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fearfulness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Activity																					
Reactivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spontaneous Activity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Touch Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pain Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CNS Excitation																					
Startle Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Straub Tail		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tremors		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Twitches		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsions		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Posture																					
Body Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Limb Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Incoordination																					
Staggering Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Righting Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note) - : Normal sign

General behavior	Group Dose(mg/kg/day) Animal No.	Control					Benzonitrile														
							4					20					100				
		1	2	3	4	5	21	22	23	24	25	31	32	33	34	35	41	42	43	44	45
Muscle Tone																					
Limb Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grip Strength		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abdominal Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reflex																					
Pinna Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Corneal Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IFR		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Autonomic Profile																					
Writhing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpebral Opening		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Exophthalmos		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urination		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piloerection		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypothermia		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skin Color		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratory Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pupil Size		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rearing*		0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Notes) - : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

General behavior	Group Dose(mg/kg/day) Animal No.	Control					Benzonitrile														
							4					20					100				
		1	2	3	4	5	21	22	23	24	25	31	32	33	34	35	41	42	43	44	45
Awareness																					
Alertness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visual Placing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stereotypy		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Passivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mood																					
Grooming		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vocalization		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Restlessness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Irritability		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fearfulness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Activity																					
Reactivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spontaneous Activity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Touch Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pain Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CNS Excitation																					
Startle Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Straub Tail		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tremors		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Twitches		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsions		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Posture																					
Body Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Limb Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Incoordination																					
Staggering Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Righting Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note) - : Normal sign

General behavior	Group Dose(mg/kg/day) Animal No.	Control					Benzonitrile														
							4					20					100				
		1	2	3	4	5	21	22	23	24	25	31	32	33	34	35	41	42	43	44	45
Muscle Tone																					
Limb Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grip Strength		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abdominal Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reflex																					
Pinna Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Corneal Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IPR		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Autonomic Profile																					
Writhing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpebral Opening		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Exophthalmos		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urination		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piloerection		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypothermia		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skin Color		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratory Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pupil Size		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rearing*		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Notes) - : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

General behavior	Group	Control					Benzonitrile														
	Dose(mg/kg/day)						4					20					100				
	Animal No.	1	2	3	4	5	21	22	23	24	25	31	32	33	34	35	41	42	43	44	45
Awareness																					
Alertness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visual Placing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stereotypy		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Passivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mood																					
Grooming		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vocalization		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Restlessness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Irritability		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fearfulness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Activity																					
Reactivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spontaneous Activity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Touch Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pain Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CNS Excitation																					
Startle Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Straub Tail		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tremors		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Twitches		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsions		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Posture																					
Body Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Limb Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Incoordination																					
Staggering Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Righting Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note) - : Normal sign



General behavior	Group Dose(mg/kg/day) Animal No.	Control					Benzonitrile														
							4					20					100				
		1	2	3	4	5	21	22	23	24	25	31	32	33	34	35	41	42	43	44	45
Muscle Tone																					
Limb Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grip Strength		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abdominal Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reflex																					
Pinna Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Corneal Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IFR		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Autonomic Profile																					
Writhing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpebral Opening		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Exophthalmos		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urination		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piloerection		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypothermia		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skin Color		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratory Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pupil Size		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rearing*		0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0

Notes) - : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

General behavior	Group	Control					Benzonitrile									
	Dose(mg/kg/day)						4	20	100							
	Animal No.	1	2	3	4	5			41	42	43	44	45			
Awareness																
Alertness		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Visual Placing		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Stereotypy		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Passivity		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Mood																
Grooming		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Vocalization		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Restlessness		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Irritability		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Fearfulness		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Motor Activity																
Reactivity		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Spontaneous Activity		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Touch Response		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Pain Response		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
CNS Excitation																
Startle Response		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Straub Tail		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Tremors		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Twitches		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Convulsions		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Posture																
Body Posture		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Limb Posture		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Motor Incoordination																
Staggering Gait		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Abnormal Gait		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Righting Reflex		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			

Note) - : Normal sign

General behavior	Group	Control					Benzonitrile									
	Dose(mg/kg/day)						4	20	100							
	Animal No.	1	2	3	4	5			41	42	43	44	45			
Muscle Tone																
Limb Tone		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Grip Strength		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Body Tone		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Abdominal Tone		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Reflex																
Pinna Reflex		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Corneal Reflex		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
IPR		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Autonomic Profile																
Writhing		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Palpebral Opening		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Exophthalmos		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Urination		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Salivation		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Piloerection		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Hypothermia		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Skin Color		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Heart Rate		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Respiratory Rate		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Pupil Size		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			
Rearing*		0	0	0	0	0			0	0	0	0	0			

Notes) - : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

General behavior	Group	Control					Benzonitrile														
	Dose(mg/kg/day)						4					20					100				
	Animal No.	11	12	13	14	15	26	27	28	29	30	36	37	38	39	40	51	52	53	54	55
Awareness																					
Alertness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visual Placing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stereotypy		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Passivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mood																					
Grooming		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vocalization		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Restlessness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Irritability		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fearfulness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Activity																					
Reactivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spontaneous Activity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Touch Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pain Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CNS Excitation																					
Startle Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Straub Tail		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tremors		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Twitches		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsions		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Posture																					
Body Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Limb Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Incoordination																					
Staggering Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Righting Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note) - : Normal sign

General behavior	Group Dose(mg/kg/day) Animal No.	Control					Benzonitrile														
							4					20					100				
		11	12	13	14	15	26	27	28	29	30	36	37	38	39	40	51	52	53	54	55
Muscle Tone																					
Limb Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grip Strength		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abdominal Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reflex																					
Pinna Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Corneal Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IPR		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Autonomic Profile																					
Writhing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpebral Opening		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Exophthalmos		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urination		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piloerection		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypothermia		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skin Color		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratory Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pupil Size		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rearing*		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Notes) - : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

General behavior	Group	Control					Benzonitrile														
	Dose(mg/kg/day)						4					20					100				
	Animal No.	11	12	13	14	15	26	27	28	29	30	36	37	38	39	40	51	52	53	54	55
<b>Awareness</b>																					
Alertness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visual Placing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stereotypy		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Passivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Mood</b>																					
Grooming		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vocalization		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Restlessness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Irritability		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fearfulness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Motor Activity</b>																					
Reactivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spontaneous Activity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Touch Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pain Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>CNS Excitation</b>																					
Startle Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Straub Tail		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tremors		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Twitches		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsions		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Posture</b>																					
Body Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Limb Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Motor Incoordination</b>																					
Staggering Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Righting Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note) - : Normal sign

General behavior	Group Dose(mg/kg/day) Animal No.	Control					Benzonitrile														
							4					20					100				
		11	12	13	14	15	26	27	28	29	30	36	37	38	39	40	51	52	53	54	55
Muscle Tone																					
Limb Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grip Strength		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abdominal Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reflex																					
Pinna Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Corneal Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IFR		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Autonomic Profile																					
Writhing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpebral Opening		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Exophthalmos		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urination		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piloerection		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypothermia		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skin Color		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratory Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pupil Size		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rearing*		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Notes) - : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

## Appendix 2-13 Effects of benzonitrile on the general behavior in female rats (2 - 4 hours after administration on Day 27)

Study No. : SBL79-00

General behavior	Group Dose(mg/kg/day) Animal No.	Control					Benzonitrile									
							4					20				
		11	12	13	14	15	26	27	28	29	30	36	37	38	39	40
Awareness																
Alertness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visual Placing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stereotypy		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Passivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mood																
Grooming		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-
Vocalization		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Restlessness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Irritability		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fearfulness		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Activity																
Reactivity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spontaneous Activity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Touch Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pain Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CNS Excitation																
Startle Response		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Straub Tail		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tremors		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Twitches		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsions		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Posture																
Body Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Limb Posture		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Incoordination																
Staggering Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal Gait		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Righting Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Notes) - : Normal sign

Grooming : 4; Nomal, 6; Intermittently, 8; Continuously

Restlessness : 0; Nomal, 2; Intermittently, 4; Continuously



General behavior	Group Dose(mg/kg/day) Animal No.	Control					Benzonitrile									
							4					20				
		11	12	13	14	15	26	27	28	29	30	36	37	38	39	40
Muscle Tone																
Limb Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grip Strength		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abdominal Tone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reflex																
Pinna Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Corneal Reflex		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IPR		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Autonomic Profile																
Writhing		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpebral Opening		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Exophthalmos		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urination		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piloerection		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypothermia		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skin Color		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratory Rate		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pupil Size		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rearing*		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Notes) - : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

General behavior	Group	Control					Benzonitrile									
	Dose(mg/kg/day)						4		20		100					
	Animal No.	11	12	13	14	15					51	52	53	54	55	
Awareness																
Alertness		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Visual Placing		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Stereotypy		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Passivity		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Mood																
Grooming		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Vocalization		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Restlessness		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Irritability		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Fearfulness		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Motor Activity																
Reactivity		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Spontaneous Activity		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Touch Response		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Pain Response		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
CNS Excitation																
Startle Response		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Straub Tail		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Tremors		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Twitches		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Convulsions		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Posture																
Body Posture		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Limb Posture		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Motor Incoordination																
Staggering Gait		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Abnormal Gait		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	
Righting Reflex		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-	

Note) - : Normal sign

General behavior	Group	Control					Benzonitrile						
	Dose(mg/kg/day)						4	20	100				
	Animal No.	11	12	13	14	15			51	52	53	54	55
Muscle Tone													
Limb Tone		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Grip Strength		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Body Tone		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Abdominal Tone		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Reflex													
Pinna Reflex		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Corneal Reflex		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
IPR		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Autonomic Profile													
Writhing		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Palpebral Opening		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Exophthalmos		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Urination		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Salivation		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Piloerection		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Hypothermia		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Skin Color		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Heart Rate		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Respiratory Rate		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Pupil Size		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Rearing*		0	0	0	0	0			0	0	0	0	0

Notes) - : Normal sign

\* : Numerals represent the count of rearing

## Appendix 3-1 Food consumption ( g/day ) in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	R:1w	R:2w
Control								
	1	20	20	21	23	28	31	31
	2	20	20	21	22	23	27	28
	3	21	22	22	24	28	35	34
	4	23	23	29	28	30	30	31
	5	22	25	25	25	31	30	33
	6	21	23	23	23	24		
	7	23	23	28	33	30		
	8	21	22	23	25	26		
	9	20	25	25	24	26		
	10	21	23	25	26	28		
	Mean	21.2	22.6	24.2	25.3	27.4	30.6	31.4
	+S.D.	1.1	1.7	2.7	3.2	2.6	2.9	2.3
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)								
	21	21	21	22	27	28		
	22	21	22	27	28	32		
	23	20	21	22	25	34		
	24	22	23	21	20	32		
	25	23	27	27	28	32		
	Mean	21.4	22.8	23.8	25.6	31.6		
	+S.D.	1.1	2.5	2.9	3.4	2.2		
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)								
	31	21	20	18	20	23		
	32	21	21	25	27	30		
	33	21	23	25	27	26		
	34	23	23	25	25	34		
	35	24	25	27	31	30		
	Mean	22.0	22.4	24.0	26.0	28.6		
	+S.D.	1.4	1.9	3.5	4.0	4.2		
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)								
	41	19	21	19	22	21	29	30
	42	20	24	24	27	25	31	30
	43	20	20	21	24	23	30	31
	44	19	22	22	24	29	32	32
	45	20	23	22	22	28	30	33
	46	20	23	22	21	24		
	47	22	23	24	26	28		
	48	23	25	25	29	32		
	49	24	18	23	30	27		
	50	23	27	24	30	30		
	Mean	21.0	22.6	22.6	25.5	26.7	30.4	31.2
	+S.D.	1.8	2.5	1.8	3.4	3.4	1.1	1.3

## Appendix 3-2 Food consumption ( g/day ) in female rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	R:1w	R:2w
Control								
	11	18	11	19	20	21	20	20
	12	19	19	15	22	20	23	24
	13	18	19	18	19	24	26	26
	14	16	17	15	14	19	25	24
	15	18	18	15	20	22	21	23
	16	19	19	17	17	19		
	17	17	16	13	17	17		
	18	17	16	21	16	19		
	19	20	16	15	19	20		
	20	21	19	16	17	16		
	Mean	18.3	17.0	16.4	18.1	19.7	23.0	23.4
	+S.D.	1.5	2.5	2.4	2.3	2.3	2.5	2.2
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)								
	26	19	16	17	15	22		
	27	18	18	19	17	18		
	28	19	16	14	14	23		
	29	19	14	15	17	18		
	30	20	17	16	16	11		
	Mean	19.0	16.2	16.2	15.8	18.4		
	+S.D.	0.7	1.5	1.9	1.3	4.7		
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)								
	36	16	16	17	16	21		
	37	16	18	17	16	19		
	38	16	16	16	17	18		
	39	19	15	15	21	24		
	40	21	17	19	17	18		
	Mean	17.6	16.4	16.8	17.4	20.0		
	+S.D.	2.3	1.1	1.5	2.1	2.5		
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)								
	51	21	17	15	16	21	21	22
	52	17	17	16	20	21	20	20
	53	18	20	22	20	28	24	26
	54	17	14	14	16	17	20	22
	55	17	15	18	26	27	28	25
	56	21	17	17	21	22		
	57	17	17	17	18	21		
	58	20	17	16	16	17		
	59	17	15	14	16	23		
	60	19	20	20	20	25		
	Mean	18.4	16.9	16.9	18.9	22.2	22.6	23.0
	+S.D.	1.7	2.0	2.6	3.2	3.7	3.4	2.4

## Appendix 4-1 Body weight ( g ) in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	R:1w	R:2w
Control								
	1	136	189	247	303	349	381	405
	2	132	189	244	298	332	362	384
	3	133	187	243	301	343	392	427
	4	144	204	268	326	366	399	429
	5	132	198	257	313	356	385	421
	6	143	206	265	317	360		
	7	137	195	267	323	370		
	8	137	196	259	319	364		
	9	133	196	259	315	352		
	10	138	212	277	337	380		
	Mean	136.5	197.2	258.6	315.2	357.2	383.8	413.2
	+S.D.	4.3	8.1	11.2	12.1	13.9	14.0	18.8
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)								
	21	135	195	261	321	358		
	22	134	199	264	326	361		
	23	136	193	252	316	364		
	24	144	210	270	321	383		
	25	143	210	274	331	383		
	Mean	138.4	201.4	264.2	323.0	369.8		
	+S.D.	4.7	8.1	8.5	5.7	12.2		
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)								
	31	133	186	237	283	312		
	32	134	192	253	316	366		
	33	143	210	280	347	383		
	34	145	206	277	335	386		
	35	140	201	274	336	380		
	Mean	139.0	199.0	264.2	323.4	365.4		
	+S.D.	5.3	9.9	18.5	25.2	30.8		
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)								
	41	136	192	242	291	322	353	373
	42	134	189	252	312	338	372	392
	43	133	183	241	291	318	353	375
	44	134	189	243	288	316	341	363
	45	131	191	249	299	341	378	413
	46	139	199	262	311	338		
	47	148	206	267	320	355		
	48	141	203	255	304	335		
	49	136	193	253	308	344		
	50	142	203	265	327	370		
	Mean	137.4	194.8	252.9	305.1	337.7	359.4	383.2
	+S.D.	5.1	7.5	9.5	13.0	16.7	15.2	19.7

## Appendix 4-2 Body weight ( g ) in female rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Pre	1w	2w	3w	4w	R:1w	R:2w
Control								
	11	110	152	183	212	235	247	255
	12	118	164	193	220	241	250	266
	13	122	167	198	232	261	274	297
	14	109	151	173	190	210	231	245
	15	117	157	182	216	241	252	265
	16	115	157	187	218	236		
	17	113	154	180	207	226		
	18	109	152	183	209	231		
	19	116	153	184	221	247		
	20	124	159	182	204	218		
	Mean	115.3	156.6	184.5	212.9	234.6	250.8	265.6
	+S.D.	5.2	5.4	6.9	11.4	14.5	15.4	19.5
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)								
	26	117	154	184	211	237		
	27	110	152	180	200	221		
	28	119	165	195	219	246		
	29	112	144	168	192	215		
	30	120	160	165	178	199		
	Mean	115.6	155.0	178.4	200.0	223.6		
	+S.D.	4.4	8.0	12.2	16.0	18.5		
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)								
	36	114	151	186	210	231		
	37	114	157	185	205	222		
	38	105	144	174	200	219		
	39	118	157	188	221	250		
	40	124	160	194	215	238		
	Mean	115.0	153.8	185.4	210.2	232.0		
	+S.D.	6.9	6.4	7.3	8.2	12.5		
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)								
	51	119	155	178	195	215	218	223
	52	117	146	178	201	221	231	239
	53	105	158	189	212	245	274	294
	54	117	150	180	201	222	226	236
	55	111	146	181	209	228	241	253
	56	124	163	189	214	230		
	57	110	149	173	195	212		
	58	127	166	191	213	225		
	59	106	143	171	189	206		
	60	117	163	200	236	260		
	Mean	115.3	153.9	183.0	206.5	226.4	238.0	249.0
	+S.D.	7.3	8.3	9.0	13.5	16.0	21.8	27.3

## Appendix 4-3 Body weight gain ( g ) in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	1w	2w	3w	4w	R:1w	R:2w
Control							
	1	53	58	56	46	32	24
	2	57	55	54	34	30	22
	3	54	56	58	42	49	35
	4	60	64	58	40	33	30
	5	66	59	56	43	29	36
	6	63	59	52	43		
	7	58	72	56	47		
	8	59	63	60	45		
	9	63	63	56	37		
	10	74	65	60	43		
Mean		60.7	61.4	56.6	42.0	34.6	29.4
+S.D.		6.2	5.1	2.5	4.0	8.2	6.3
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)							
	21	60	66	60	37		
	22	65	65	62	35		
	23	57	59	64	48		
	24	66	60	51	62		
	25	67	64	57	52		
Mean		63.0	62.8	58.8	46.8		
+S.D.		4.3	3.1	5.1	11.1		
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)							
	31	53	51	46	29		
	32	58	61	63	50		
	33	67	70	67	36		
	34	61	71	58	51		
	35	61	73	62	44		
Mean		60.0	65.2	59.2	42.0		
+S.D.		5.1	9.2	8.0	9.4		
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)							
	41	56	50	49	31	31	20
	42	55	63	60	26	34	20
	43	50	58	50	27	35	22
	44	55	54	45	28	25	22
	45	60	58	50	42	37	35
	46	60	63	49	27		
	47	58	61	53	35		
	48	62	52	49	31		
	49	57	60	55	36		
	50	61	62	62	43		
Mean		57.4	58.1	52.2	32.6	32.4	23.8
+S.D.		3.6	4.7	5.3	6.2	4.7	6.3



## Appendix 4-4 Body weight gain ( g ) in female rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	1w	2w	3w	4w	R:1w	R:2w
Control							
	11	42	31	29	23	12	8
	12	46	29	27	21	9	16
	13	45	31	34	29	13	23
	14	42	22	17	20	21	14
	15	40	25	34	25	11	13
	16	42	30	31	18		
	17	41	26	27	19		
	18	43	31	26	22		
	19	37	31	37	26		
	20	35	23	22	14		
	Mean	41.3	27.9	28.4	21.7	13.2	14.8
	+S.D.	3.3	3.6	6.0	4.3	4.6	5.4
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)							
	26	37	30	27	26		
	27	42	28	20	21		
	28	46	30	24	27		
	29	32	24	24	23		
	30	40	5	13	21		
	Mean	39.4	23.4	21.6	23.6		
	+S.D.	5.3	10.6	5.4	2.8		
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)							
	36	37	35	24	21		
	37	43	28	20	17		
	38	39	30	26	19		
	39	39	31	33	29		
	40	36	34	21	23		
	Mean	38.8	31.6	24.8	21.8		
	+S.D.	2.7	2.9	5.2	4.6		
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)							
	51	36	23	17	20	3	5
	52	29	32	23	20	10	8
	53	53	31	23	33	29	20
	54	33	30	21	21	4	10
	55	35	35	28	19	13	12
	56	39	26	25	16		
	57	39	24	22	17		
	58	39	25	22	12		
	59	37	28	18	17		
	60	46	37	36	24		
	Mean	38.6	29.1	23.5	19.9	11.8	11.0
	+S.D.	6.7	4.7	5.4	5.6	10.5	5.7

Gross ophthalmological examination

Grade

1 : Slight

2 : Moderate

3 : Severe

P : Non-graded change

N : No abnormal changes

U : Unexamined

## Appendix 5-1 Gross ophthalmological examination in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Item	Pre	4w	R:2w
Control	1		N	N	N
	2		N	N	N
	3		N	N	N
	4		N	N	N
	5		N	N	N
	6		N	N	
	7		N	N	
	8		N	N	
	9		N	N	
	10		N	N	
Benzonitrile					
4 (mg/kg/day)					
	21		N	N	
	22		N	N	
	23		N	N	
	24		N	N	
	25		N	N	
Benzonitrile					
20 (mg/kg/day)					
	31		N	N	
	32		N	N	
	33		N	N	
	34		N	N	
	35		N	N	
Benzonitrile					
100 (mg/kg/day)					
	41		N	N	N
	42		N	N	N
	43		N	N	N
	44		N	N	N
	45		N	N	N
	46		N	N	
	47		N	N	
	48		N	N	
	49		N	N	
	50		N	N	

Group	Anim.No.	Item	Pre	4w	R:2w
Control	11		N	N	N
	12		N	N	N
	13		N	N	N
	14		N	N	N
	15		N	N	N
	16		N	N	
	17		N	N	
	18		N	N	
	19		N	N	
	20		N	N	
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)	26		N	N	
	27		N	N	
	28		N	N	
	29		N	N	
	30		N	N	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)	36		N	N	
	37		N	N	
	38		N	N	
	39		N	N	
	40		N	N	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)	51		N	N	N
	52		N	N	N
	53		N	N	N
	54		N	N	N
	55		N	N	N
	56		N	N	
	57		N	N	
	58		N	N	
	59		N	N	
	60		N	N	

Funduscopy examination

Grade

- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Severe
- P : Non-graded change
- N : No abnormal changes
- U : Unexamined

Group	Anim.No.	Item	Pre	4w	R:2w
Control					
	1		N	N	N
	2		N	N	N
	3		N	N	N
	4		N	N	N
	5		N	N	N
	6		N	N	
	7		N	N	
	8		N	N	
	9		N	N	
	10		N	N	
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)					
	21		N	N	
	22		N	N	
	23		N	N	
	24		N	N	
	25		N	N	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)					
	31		N	N	
	32		N	N	
	33		N	N	
	34		N	N	
	35		N	N	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)					
	41		N	N	N
	42		N	N	N
	43		N	N	N
	44		N	N	N
	45		N	N	N
	46		N	N	
	47		N	N	
	48		N	N	
	49		N	N	
	50		N	N	

Group	Anim.No.	Item	Pre	4w	R:2w
Control					
	11		N	N	N
	12		N	N	N
	13		N	N	N
	14		N	N	N
	15		N	N	N
	16		N	N	
	17		N	N	
	18		N	N	
	19		N	N	
	20		N	N	
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)					
	26		N	N	
	27		N	N	
	28		N	N	
	29		N	N	
	30		N	N	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)					
	36		N	N	
	37		N	N	
	38		N	N	
	39		N	N	
	40		N	N	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)					
	51		N	N	N
	52		N	N	N
	53		N	N	N
	54		N	N	N
	55		N	N	N
	56		N	N	
	57		N	N	
	58		N	N	
	59		N	N	
	60		N	N	

# Standard Urinalysis

Color		0 : Normal color		Protein		0 : -	(mg/dL)	Glucose		0 : -	(g/dL)
		1 : Abnormal color				1 : +				1 : +	0.1
						2 : +	30			2 : +	0.25
						3 : ++	100			3 : ++	0.5
						4 : +++	300			4 : +++	1
						5 : ++++	1000			5 : ++++	2
Ketone body		0 : -	(mg/dL)	Bilirubin		0 : -		Occult blood		0 : -	
{Ketone}		1 : +	5	{Bil.}		1 : +		{Oc.Bld.}		1 : +	
		2 : +	15			2 : ++				2 : +	
		3 : ++	40			3 : +++				3 : ++	
		4 : +++	80							4 : +++	
		5 : ++++	160								
Urobilinogen		0 : +	(Ehrlich unit/dL)								
{Urobil.}		1 : +	0.1								
		2 : ++	1								
		3 : +++	2								
		4 : ++++	4								
		5 : +++++	8								
			12								
Urine volume		(U.Vol.)									
Specific gravity		(S.Grav.)									



Group	Anim.No.	Color		pH		Protein		Glucose		Ketone		Bil.	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	1	0	0	8.5	8	2	2	0	0	0	1	0	0
	2	0	0	7.5	8	1	2	0	0	0	1	0	0
	3	0	0	7.5	8	3	2	0	0	1	0	0	0
	4	0	0	7	8	2	3	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	7.5	8	2	3	0	0	1	1	0	0
	6	0		7.5		3		0		0		0	
	7	0		7.5		3		0		1		0	
	8	0		8		3		0		0		0	
	9	0		8		2		0		1		0	
	10	0		7.5		3		0		2		0	
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	21	0		7		2		0		0		0	
	22	0		7.5		3		0		0		0	
	23	0		8		2		0		1		0	
	24	0		7.5		2		0		1		0	
	25	0		7.5		2		0		1		0	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	31	0		7		1		0		0		0	
	32	0		7.5		3		0		1		0	
	33	0		7.5		3		0		1		0	
	34	0		8		3		0		1		0	
	35	0		7.5		2		0		1		0	

Group	Anim.No.	Color		pH		Protein		Glucose		Ketone		Bil.	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Benzonitrile													
100 (mg/kg/day)													
	41	0	0	7.5	8	2	2	0	0	0	1	0	0
	42	0	0	7.5	8	2	3	0	0	1	2	0	0
	43	0	0	7	7.5	2	2	0	0	0	0	0	0
	44	0	0	7.5	8	3	2	0	0	0	0	0	0
	45	0	0	7	8.5	3	2	0	0	1	0	0	0
	46	0		7.5		2		0		0		0	
	47	0		7.5		2		0		0		0	
	48	0		7.5		2		0		0		0	
	49	0		7.5		3		0		1		0	
	50	0		7.5		3		0		0		0	

## Appendix 6-3 Urinalysis in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Oc.Bld.		Urobil.		U.Vol. (mL)		S.Grav.	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control									
	1	0	0	0	0	4.8	3.9	1.018	1.038
	2	0	0	0	0	3.0	2.1	1.028	1.061
	3	0	1	0	0	3.1	1.2	1.029	1.073
	4	0	2	0	0	5.5	5.8	1.017	1.025
	5	0	0	0	0	3.8	4.1	1.031	1.023
	6	0		0					
	7	0		0					
	8	0		0					
	9	0		0					
	10	0		0					
	Mean					4.04	3.42	1.0246	1.0440
	+S.D.					1.09	1.80	0.0066	0.0222
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)									
	21	0		0		1.3		1.067	
	22	0		0		4.5		1.027	
	23	0		0		4.0		1.025	
	24	0		0		2.2		1.036	
	25	0		1		2.9		1.040	
	Mean					2.98		1.0390	
	+S.D.					1.30		0.0168	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)									
	31	0		0		3.6		1.022	
	32	0		0		6.1		1.012	
	33	0		0		1.3		1.077	
	34	0		0		6.0		1.020	
	35	0		0		4.4		1.031	
	Mean					4.28		1.0324	
	+S.D.					1.98		0.0258	

## Appendix 6-4 Urinalysis in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Oc.Bld.		Urobil.		U.Vol. (mL)		S.Grav.	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Benzonitrile									
100 (mg/kg/day)									
	41	1	0	0	0	1.4	1.5	1.028	1.046
	42	0	0	0	0	3.6	3.6	1.032	1.047
	43	0	0	0	0	4.0	2.1	1.023	1.044
	44	1	3	0	0	3.9	4.5	1.008	1.045
	45	0	0	0	0	3.2	4.1	1.026	1.028
	46	0		0					
	47	0		0					
	48	0		0					
	49	0		0					
	50	0		0					
	Mean					3.22	3.16	1.0234	1.0420
	+S.D.					1.06	1.30	0.0092	0.0079

## Appendix 6-5 Urinalysis in female rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Color		pH		Protein		Glucose		Ketone		Bil.	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	11	0	0	7.5	8	2	1	0	0	0	0	0	0
	12	0	0	7.5	7.5	2	2	0	0	0	0	0	0
	13	0	0	7	7.5	2	0	0	0	0	0	0	0
	14	0	0	7.5	6	1	0	0	0	0	0	0	0
	15	0	0	7.5	7.5	3	0	0	0	1	0	0	0
	16	0		7		2		0		0		0	
	17	0		6.5		2		0		0		0	
	18	0		7.5		2		0		0		0	
	19	0		6.5		2		0		0		0	
	20	0		8		2		0		0		0	
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	26	0		6		2		0		0		0	
	27	0		6.5		0		0		0		0	
	28	0		7.5		0		0		0		0	
	29	0		7.5		2		0		0		0	
	30	0		6.5		0		0		0		0	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	36	0		6		1		0		0		0	
	37	0		7		1		0		1		0	
	38	0		6		1		0		1		0	
	39	0		6		0		0		1		0	
	40	0		7		2		0		0		0	

Group	Anim.No.	Color		pH		Protein		Glucose		Ketone		Bil.	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Benzonitrile													
100 (mg/kg/day)													
	51	0	0	6.5	7.5	2	2	0	0	0	1	0	0
	52	0	0	7.5	8	2	0	0	0	0	0	0	0
	53	0	0	7	7.5	2	2	0	0	0	0	0	0
	54	0	0	7.5	7.5	2	0	0	0	0	0	0	0
	55	0	0	7.5	8	0	0	0	0	0	0	0	0
	56	0		6		0		0		0		0	
	57	0		7.5		0		0		0		0	
	58	0		7		0		0		0		0	
	59	0		6.5		0		0		0		0	
	60	0		7		1		0		0		0	

## Appendix 6-7

## Urinalysis in female rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Oc.Bld.		Urobil.		U.Vol. (mL)		S.Grav.	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control									
	11	0	0	1	0	4.1	3.3	1.023	1.020
	12	0	0	1	0	1.5	1.7	1.064	1.043
	13	0	0	0	0	4.0	3.1	1.024	1.045
	14	0	0	0	1	2.1	1.5	1.019	1.052
	15	0	0	1	0	2.4	3.1	1.026	1.027
	16	3		1					
	17	0		0					
	18	0		0					
	19	0		0					
	20	0		0					
	Mean					2.82	2.54	1.0312	1.0374
	+S.D.					1.17	0.86	0.0185	0.0134
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)									
	26	0		0		3.6		1.021	
	27	0		0		5.5		1.017	
	28	2		0		1.2		1.030	
	29	0		0		4.9		1.015	
	30	0		0		3.4		1.017	
	Mean					3.72		1.0200	
	+S.D.					1.66		0.0060	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)									
	36	0		0		4.5		1.015	
	37	1		1		3.1		1.013	
	38	0		1		3.2		1.015	
	39	0		1		3.2		1.018	
	40	0		0		5.0		1.017	
	Mean					3.80		1.0156	
	+S.D.					0.89		0.0019	

Group	Anim.No.	Oc.Bld.		Urobil.		U.Vol. (mL)		S.Grav.	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Benzonitrile									
100 (mg/kg/day)									
	51	0	0	0	1	2.1	2.6	1.020	1.010
	52	0	0	1	0	3.8	2.6	1.023	1.016
	53	0	2	0	1	4.3	5.0	1.026	1.021
	54	0	0	1	0	2.4	1.6	1.013	1.031
	55	0	0	0	0	2.9	2.1	1.008	1.014
	56	0		0					
	57	0		0					
	58	0		0					
	59	0		0					
	60	0		0					
	Mean					3.10	2.78	1.0180	1.0184
	+S.D.					0.93	1.31	0.0074	0.0081



Urinary Sediment

RBC  
0 : -  
1 : 1 - 4 /HPF  
2 : 5 -10 /HPF  
3 :10 < /HPF

WBC  
0 : -  
1 : 1 - 5 /HPF  
2 : 6 -20 /HPF  
3 :20 < /HPF

Phosphate crystal  
(Phosphate) 0 : -  
1 : 1 -10 /HPF  
2 :11 -20 /HPF  
3 :20 < /HPF

Urate crystal  
(Urate) 0 : -  
1 : 1 -10 /HPF  
2 :11 -20 /HPF  
3 :20 < /HPF

Oxalate crystal  
(Oxalate) 0 : -  
1 : 1 -10 /HPF  
2 :11 -20 /HPF  
3 :20 < /HPF

Other crystal  
(Other c.) 0 : -  
1 : 1 -10 /HPF  
2 :11 -20 /HPF  
3 :20 < /HPF

Epithelial cell  
(Epith.) 0 : -  
1 : 1 - 5 /HPF  
2 : 6 -20 /HPF  
3 :20 < /HPF

Bacteria  
0 : -  
1 : +

Cast  
0 : -  
1 : Hyaline Cast  
2 : Waxy Cast  
3 : Erythrocytic Cast

Sperm  
0 : -  
1 : +

Others  
0 : -  
1 : +

HPF : High power field

Group	Anim.No.	RBC		WBC		Phosphate		Urate		Oxalate		Other c.	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	21	0		0		2		0		0		0	
	22	0		0		1		0		0		0	
	23	0		0		0		0		0		0	
	24	0		0		1		0		0		0	
	25	0		0		2		0		0		0	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	31	0		0		1		0		0		0	
	32	0		0		0		0		0		0	
	33	0		0		1		0		0		0	
	34	0		0		0		0		0		0	
	35	0		0		2		0		0		0	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	41	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	42	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	43	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	45	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

Group	Anim.No.	Epith.		Bacteria		Cast		Sperm		Others	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control											
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)											
	21	0		0		0		0		0	
	22	0		0		0		0		0	
	23	0		0		0		0		0	
	24	0		0		0		0		0	
	25	0		0		0		0		0	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)											
	31	0		0		0		0		0	
	32	0		0		0		1		0	
	33	0		0		0		1		0	
	34	0		0		0		1		0	
	35	0		0		0		0		0	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)											
	41	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	42	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	45	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Group	Anim.No.	RBC		WBC		Phosphate		Urate		Oxalate		Other c.	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	13	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	26	0		0		1		0		0		0	
	27	0		0		1		0		0		0	
	28	0		0		0		0		0		0	
	29	0		0		0		0		0		0	
	30	0		0		1		0		0		0	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	36	0		0		0		0		0		0	
	37	0		0		0		0		0		0	
	38	0		0		0		0		0		0	
	39	0		0		0		0		0		0	
	40	0		0		0		0		0		0	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	54	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Group	Anim.No.	Epith.		Bacteria		Cast		Sperm		Others	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control											
	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)											
	26	0		0		0		0		0	
	27	0		0		0		0		0	
	28	0		0		0		0		0	
	29	0		0		0		0		0	
	30	0		0		0		0		0	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)											
	36	0		0		0		0		0	
	37	0		0		0		0		0	
	38	0		0		0		0		0	
	39	0		0		0		0		0	
	40	0		0		0		0		0	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)											
	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

# Hematology

RBC	( $10^4/\text{mm}^3$ )	Number of red blood cells
WBC	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of white blood cells
Ht	(%)	Hematocrit value
Hb	(g/dL)	Hemoglobin concentration
Plat.	( $10^4/\text{mm}^3$ )	Number of blood platelets
MCV	(fl)	Mean corpuscular volume
MCH	(pg)	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	(%)	Mean corpuscular hemoglobin concentration
Ret.	( $10^{-1}\%$ )	Number of reticulocytes

Hemogram		
N-Stab	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of stab-form neutrophilic leukocytes
N-Stab	(%)	Stab-form neutrophilic leukocyte ratio
N-Seg.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of segmented neutrophilic leukocytes
N-Seg.	(%)	Segmented neutrophilic leukocyte ratio
Eosino.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of eosinophilic leukocytes
Eosino.	(%)	Eosinophilic leukocyte ratio
Baso.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of basophilic leukocytes
Baso.	(%)	Basophilic leukocyte ratio
Mono.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of monocytes
Mono.	(%)	Monocyte ratio
Lymph.	( $10^2/\text{mm}^3$ )	Number of lymphocytes
Lymph.	(%)	Lymphocyte ratio

Blood coagulation test		
PT	(Sec)	Prothrombin time
APTT	(Sec)	Activated partial thromboplastin time

Group	Anim.No.	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		Ht (%)		Hb (g/dL)		Plat <sub>3</sub> (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		MCV (fl)	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	1		759		85		43.4		16.0		67.5		57
	2		784		96		44.5		15.6		114.2		57
	3		750		83		42.5		15.4		113.1		57
	4		779		52		44.1		16.4		123.6		57
	5		790		48		42.2		14.9		109.6		53
	6	779		88		43.5		15.1		131.6		56	
	7	699		99		41.9		14.5		134.6		60	
	8	726		133		42.5		15.3		141.8		59	
	9	701		39		41.6		14.8		113.2		59	
	10	733		64		42.9		14.5		112.1		59	
	Mean	727.6	772.4	84.6	72.8	42.48	43.34	14.84	15.66	126.66	105.60	58.6	56.2
	+S.D.	32.4	17.1	35.6	21.4	0.76	0.99	0.36	0.57	13.32	21.92	1.5	1.8
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	21	662		55		41.0		14.9		116.1		62	
	22	701		53		40.7		14.3		117.9		58	
	23	702		74		39.9		14.3		123.4		57	
	24	742		67		43.4		14.9		124.6		58	
	25	696		60		41.2		14.3		129.3		59	
	Mean	700.6		61.8		41.24		14.54		122.26		58.8	
	+S.D.	28.4		8.7		1.30		0.33		5.32		1.9	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	31	703		89		42.9		14.6		116.3		61	
	32	727		85		43.5		14.7		109.2		60	
	33	658		63		39.2		13.8		137.4		60	
	34	769		90		45.7		15.9		132.7		59	
	35	790		69		45.4		15.8		118.8		57	
	Mean	729.4		79.2		43.34		14.96		122.88		59.4	
	+S.D.	52.5		12.4		2.61		0.88		11.77		1.5	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	41		771		74		44.2		15.8		110.5		57
	42		830		70		45.1		15.8		149.9		54
	43		760		79		43.7		15.4		103.0		58
	44		804		44		44.5		15.9		117.6		55
	45		714		35		41.5		14.9		67.8		58
	46	723		88		42.5		14.1		106.5		59	
	47	712		95		43.5		14.7		117.0		61	
	48	743		77		44.6		15.3		125.6		60	
	49	774		88		43.4		15.2		117.4		56	
	50	732		86		42.4		15.0		114.2		58	
	Mean	736.8	775.8	86.8	60.4	43.28	43.80	14.86	15.56	116.14	109.76	58.8	56.4
	+S.D.	23.7	44.2	6.5	19.6	0.89	1.38	0.48	0.42	6.86	29.49	1.9	1.8

Group	Anim.No.	MCH (pg)		MCHC (%)		Ret. (10 <sup>-1</sup> %)		N-Stab (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		N-Stab (%)		N-Seg. (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	1		21.1		36.9		9		0.0		0		0.9
	2		19.9		35.1		20		0.0		0		4.8
	3		20.5		36.2		13		0.0		0		2.5
	4		21.1		37.2		10		0.0		0		3.1
	5		18.9		35.3		21		0.0		0		1.4
	6	19.4		34.7		10		0.0		0		3.5	
	7	20.7		34.6		32		0.0		0		2.0	
	8	21.1		36.0		16		0.0		0		9.3	
	9	21.1		35.6		29		0.0		0		4.7	
	10	19.8		33.8		24		0.0		0		7.7	
	Mean	20.42	20.30	34.94	36.14	22.2	14.6	0.00	0.00	0.0	0.0	5.44	2.54
	+S.D.	0.78	0.93	0.87	0.93	9.1	5.6	0.00	0.00	0.0	0.0	3.01	1.53
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	21	22.5		36.3		20		0.0		0		5.0	
	22	20.4		35.1		19		0.0		0		5.3	
	23	20.4		35.8		13		0.0		0		7.4	
	24	20.1		34.3		19		0.0		0		3.4	
	25	20.5		34.7		15		0.0		0		3.0	
	Mean	20.78		35.24		17.2		0.00		0.0		4.82	
	+S.D.	0.97		0.81		3.0		0.00		0.0		1.75	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	31	20.8		34.0		7		0.0		0		3.6	
	32	20.2		33.8		24		0.0		0		2.6	
	33	21.0		35.2		28		0.0		0		6.9	
	34	20.7		34.8		19		0.0		0		8.1	
	35	20.0		34.8		16		0.0		0		3.5	
	Mean	20.54		34.52		18.8		0.00		0.0		4.94	
	+S.D.	0.42		0.59		8.0		0.00		0.0		2.41	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	41		20.5		35.7		31		0.0		0		1.5
	42		19.0		35.0		14		0.0		0		6.3
	43		20.3		35.2		11		0.0		0		7.9
	44		19.8		35.7		19		0.0		0		2.2
	45		20.9		35.9		16		0.0		0		2.1
	46	19.5		33.2		21		0.0		0		5.3	
	47	20.6		33.8		13		0.0		0		6.7	
	48	20.6		34.3		12		0.0		0		4.6	
	49	19.6		35.0		17		0.0		0		2.6	
	50	20.5		35.4		17		0.0		0		0.9	
	Mean	20.16	20.10	34.34	35.50	16.0	18.2	0.00	0.00	0.0	0.0	4.02	4.00
	+S.D.	0.56	0.73	0.89	0.38	3.6	7.7	0.00	0.00	0.0	0.0	2.29	2.90



Group	Anim.No.	N-Seg. (%)		Eosino. (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		Eosino. (%)		Baso. (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		Baso. (%)		Mono. (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	1		1		1.7		2		0.0		0		0.9
	2		5		0.0		0		0.0		0		3.8
	3		3		2.5		3		0.0		0		1.7
	4		6		1.0		2		0.0		0		0.0
	5		3		1.0		2		0.0		0		1.0
	6	4		0.0		0		0.0		0		0.0	
	7	2		2.0		2		0.0		0		0.0	
	8	7		1.3		1		0.0		0		0.0	
	9	12		0.0		0		0.0		0		0.8	
	10	12		0.6		1		0.0		0		0.6	
	Mean	7.4	3.6	0.78	1.24	0.8	1.8	0.00	0.00	0.0	0.0	0.28	1.48
	+S.D.	4.6	1.9	0.87	0.93	0.8	1.1	0.00	0.00	0.0	0.0	0.39	1.43
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	21	9		0.0		0		0.0		0		1.1	
	22	10		0.0		0		0.0		0		0.5	
	23	10		3.7		5		0.0		0		0.7	
	24	5		0.7		1		0.0		0		0.0	
	25	5		0.6		1		0.0		0		1.2	
	Mean	7.8		1.00		1.4		0.00		0.0		0.70	
	+S.D.	2.6		1.54		2.1		0.00		0.0		0.48	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	31	4		0.9		1		0.0		0		0.0	
	32	3		0.0		0		0.0		0		0.0	
	33	11		0.6		1		0.0		0		0.6	
	34	9		0.0		0		0.0		0		0.0	
	35	5		0.0		0		0.0		0		0.7	
	Mean	6.4		0.30		0.4		0.00		0.0		0.26	
	+S.D.	3.4		0.42		0.5		0.00		0.0		0.36	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	41		2		0.0		0		0.0		0		0.7
	42		9		0.0		0		0.0		0		1.4
	43		10		0.8		1		0.0		0		1.6
	44		5		0.9		2		0.0		0		0.4
	45		6		0.0		0		0.0		0		0.4
	46	6		0.0		0		0.0		0		1.8	
	47	7		0.0		0		0.0		0		1.9	
	48	6		0.0		0		0.0		0		0.0	
	49	3		0.9		1		0.0		0		0.9	
	50	1		0.0		0		0.0		0		0.9	
	Mean	4.6	6.4	0.18	0.34	0.2	0.6	0.00	0.00	0.0	0.0	1.10	0.90
	+S.D.	2.5	3.2	0.40	0.47	0.4	0.9	0.00	0.00	0.0	0.0	0.78	0.57

Group	Anim.No.	Mono. (%)		Lymph. (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		Lymph. (%)		PT (Sec)		APTT (Sec)	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control											
	1		1		81.6		96		10.5		19.6
	2		4		87.4		91		14.1		21.5
	3		2		76.4		92		10.0		19.1
	4		0		47.8		92		14.0		15.9
	5		2		44.6		93		14.4		21.5
	6	0		84.5		96		10.3		18.9	
	7	0		95.0		96		8.6		17.8	
	8	0		122.4		92		10.1		19.1	
	9	2		33.5		86		11.0		20.4	
	10	1		55.0		86		10.6		20.6	
	Mean	0.6	1.8	78.08	67.56	91.2	92.8	10.12	12.60	19.36	19.52
	+S.D.	0.9	1.5	34.68	19.92	5.0	1.9	0.91	2.16	1.15	2.30
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)											
	21	2		49.0		89		10.6		20.5	
	22	1		47.2		89		9.8		20.8	
	23	1		62.2		84		9.8		19.3	
	24	0		63.0		94		9.9		20.0	
	25	2		55.2		92		10.4		18.6	
	Mean	1.2		55.32		89.6		10.10		19.84	
	+S.D.	0.8		7.28		3.8		0.37		0.90	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)											
	31	0		84.6		95		9.0		18.9	
	32	0		82.5		97		8.5		19.3	
	33	1		54.8		87		9.7		19.1	
	34	0		81.9		91		9.9		20.0	
	35	1		64.9		94		13.5		20.9	
	Mean	0.4		73.74		92.8		10.12		19.64	
	+S.D.	0.5		13.21		3.9		1.97		0.82	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)											
	41		1	71.8		97		11.7		23.0	
	42		2	62.3		89		14.6		21.9	
	43		2	68.7		87		14.0		15.9	
	44		1	40.5		92		12.4		23.1	
	45		1	32.6		93		11.5		19.6	
	46	2		81.0		92		11.8		21.7	
	47	2		86.5		91		10.7		21.1	
	48	0		72.4		94		12.6		22.9	
	49	1		83.6		95		11.6		21.1	
	50	1		84.3		98		10.8		21.5	
	Mean	1.2	1.4	81.56	55.18	94.0	91.6	11.50	12.84	21.66	20.70
	+S.D.	0.8	0.5	5.48	17.57	2.7	3.8	0.78	1.39	0.74	3.03

Group	Anim.No.	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		Ht (%)		Hb (g/dL)		Plat <sup>3</sup> (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		MCV (fl)	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	11		744		70		43.0		15.5		118.5		58
	12		685		50		39.0		13.8		69.9		57
	13		720		43		41.2		14.9		105.8		57
	14		719		41		40.9		15.3		88.1		57
	15		696		29		40.8		14.9		71.6		59
	16	698		70		39.9		14.4		64.5		57	
	17	731		72		41.4		14.8		111.4		57	
	18	701		74		42.0		15.4		122.5		60	
	19	777		57		43.4		15.6		126.4		56	
	20	747		75		41.9		14.9		135.5		56	
	Mean	730.8	712.8	69.6	46.6	41.72	40.98	15.02	14.88	112.06	90.78	57.2	57.6
	+S.D.	33.0	23.0	7.3	15.1	1.26	1.42	0.48	0.66	27.96	21.24	1.6	0.9
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	26	809		50		45.4		16.5		122.5		56	
	27	821		60		45.0		16.3		134.4		55	
	28	684		52		39.1		14.1		121.8		57	
	29	762		74		42.8		15.4		114.2		56	
	30	698		60		40.2		14.4		78.6		58	
	Mean	754.8		59.2		42.50		15.34		114.30		56.4	
	+S.D.	62.5		9.4		2.81		1.08		21.22		1.1	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	36	699		54		40.9		14.5		139.2		59	
	37	720		52		42.2		15.2		123.2		59	
	38	758		69		43.9		15.2		134.8		58	
	39	712		82		40.9		14.8		114.4		57	
	40	694		77		40.3		15.0		80.9		58	
	Mean	716.6		66.8		41.64		14.94		118.50		58.2	
	+S.D.	25.3		13.4		1.44		0.30		23.17		0.8	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	51		698		32		40.1		14.1		92.4		57
	52		762		44		44.1		15.3		157.8		58
	53		828		42		45.8		16.9		117.1		55
	54		694		41		41.1		14.8		80.7		59
	55		741		27		42.6		15.0		118.7		57
	56	717		56		40.9		14.6		116.7		57	
	57	657		64		39.0		13.7		112.3		59	
	58	729		83		41.2		14.3		105.6		57	
	59	699		86		40.2		14.3		102.4		58	
	60	700		51		41.4		14.4		126.5		59	
	Mean	700.4	744.6	68.0	37.2	40.54	42.74	14.26	15.22	112.70	113.34	58.0	57.2
	+S.D.	27.3	54.8	15.8	7.3	0.97	2.29	0.34	1.04	9.53	29.68	1.0	1.5

Group	Anim.No.	MCH (pg)		MCHC (%)		Ret. (10 <sup>-1</sup> %)		N-Stab (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		N-Stab (%)		N-Seg. (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	11		20.8		36.0		12		0.0		0		2.1
	12		20.1		35.4		15		0.0		0		2.0
	13		20.7		36.2		15		0.0		0		4.3
	14		21.3		37.4		15		0.0		0		4.5
	15		21.4		36.5		13		0.0		0		2.3
	16	20.6		36.1		9		0.0		0		4.2	
	17	20.2		35.7		9		0.0		0		3.6	
	18	22.0		36.7		11		0.0		0		3.0	
	19	20.1		35.9		5		0.0		0		1.7	
	20	19.9		35.6		9		0.0		0		4.5	
	Mean	20.56	20.86	36.00	36.30	8.6	14.0	0.00	0.00	0.0	0.0	3.40	3.04
	+S.D.	0.84	0.52	0.44	0.73	2.2	1.4	0.00	0.00	0.0	0.0	1.11	1.25
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	26	20.4		36.3		11		0.0		0		4.0	
	27	19.9		36.2		8		0.0		0		1.8	
	28	20.6		36.1		12		0.0		0		6.2	
	29	20.2		36.0		6		0.0		0		3.7	
	30	20.6		35.8		19		0.0		0		5.4	
	Mean	20.34		36.08		11.2		0.00		0.0		4.22	
	+S.D.	0.30		0.19		5.0		0.00		0.0		1.69	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	36	20.7		35.5		9		0.0		0		2.2	
	37	21.1		36.0		14		0.0		0		2.1	
	38	20.1		34.6		20		0.0		0		0.7	
	39	20.8		36.2		9		0.0		0		3.3	
	40	21.6		37.2		11		0.0		0		2.3	
	Mean	20.86		35.90		12.6		0.00		0.0		2.12	
	+S.D.	0.55		0.95		4.6		0.00		0.0		0.93	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	51		20.2		35.2		9		0.0		0		1.3
	52		20.1		34.7		16		0.0		0		4.0
	53		20.4		36.9		11		0.0		0		4.2
	54		21.3		36.0		21		0.0		0		4.1
	55		20.2		35.2		12		0.0		0		1.1
	56	20.4		35.7		11		0.0		0		5.6	
	57	20.9		35.1		14		0.0		0		1.9	
	58	19.6		34.7		14		0.0		0		4.2	
	59	20.5		35.6		9		0.0		0		3.4	
	60	20.6		34.8		11		0.0		0		1.5	
	Mean	20.40	20.44	35.18	35.60	11.8	13.8	0.00	0.00	0.0	0.0	3.32	2.94
	+S.D.	0.48	0.49	0.45	0.86	2.2	4.8	0.00	0.00	0.0	0.0	1.68	1.59

Group	Anim.No.	N-Seg. (%)		Eosino. (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		Eosino. (%)		Baso. (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		Baso. (%)		Mono. (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	11		3		0.0		0		0.0		0		0.7
	12		4		1.5		3		0.0		0		0.0
	13		10		0.0		0		0.0		0		0.9
	14		11		0.8		2		0.0		0		0.4
	15		8		0.0		0		0.0		0		0.0
	16	6		2.1		3		0.0		0		0.0	
	17	5		0.0		0		0.0		0		0.0	
	18	4		0.7		1		0.0		0		0.0	
	19	3		0.0		0		0.0		0		0.0	
	20	6		0.0		0		0.0		0		0.0	
	Mean	4.8	7.2	0.56	0.46	0.8	1.0	0.00	0.00	0.0	0.0	0.00	0.40
	+S.D.	1.3	3.6	0.91	0.68	1.3	1.4	0.00	0.00	0.0	0.0	0.00	0.41
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	26	8		0.0		0		0.0		0		0.5	
	27	3		0.6		1		0.0		0		0.0	
	28	12		0.0		0		0.0		0		0.0	
	29	5		0.0		0		0.0		0		0.0	
	30	9		0.6		1		0.0		0		0.0	
	Mean	7.4		0.24		0.4		0.00		0.0		0.10	
	+S.D.	3.5		0.33		0.5		0.00		0.0		0.22	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	36	4		0.0		0		0.0		0		0.0	
	37	4		0.5		1		0.0		0		1.0	
	38	1		0.0		0		0.0		0		0.7	
	39	4		0.8		1		0.0		0		0.8	
	40	3		0.0		0		0.0		0		1.5	
	Mean	3.2		0.26		0.4		0.00		0.0		0.80	
	+S.D.	1.3		0.37		0.5		0.00		0.0		0.54	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	51		4		0.0		0		0.0		0		0.3
	52		9		0.0		0		0.0		0		0.0
	53		10		0.0		0		0.0		0		0.8
	54		10		0.4		1		0.0		0		0.0
	55		4		0.0		0		0.0		0		0.0
	56	10		0.0		0		0.0		0		0.6	
	57	3		0.0		0		0.0		0		1.9	
	58	5		0.8		1		0.0		0		0.8	
	59	4		0.9		1		0.0		0		0.9	
	60	3		0.0		0		0.0		0		0.5	
	Mean	5.0	7.4	0.34	0.08	0.4	0.2	0.00	0.00	0.0	0.0	0.94	0.22
	+S.D.	2.9	3.1	0.47	0.18	0.5	0.4	0.00	0.00	0.0	0.0	0.56	0.35

Group	Anim.No.	Mono. (%)		Lymph. (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		Lymph. (%)		PT (Sec)		APTT (Sec)	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control											
	11		1		67.2		96		7.6		16.5
	12		0		46.5		93		8.3		18.5
	13		2		37.8		88		8.1		18.7
	14		1		35.3		86		7.5		19.2
	15		0		26.7		92		7.4		17.3
	16	0		63.7		91		7.4		16.6	
	17	0		68.4		95		7.6		18.4	
	18	0		70.3		95		7.5		17.0	
	19	0		55.3		97		8.0		17.3	
	20	0		70.5		94		7.9		17.6	
	Mean	0.0	0.8	65.64	42.70	94.4	91.0	7.68	7.78	17.38	18.04
	+S.D.	0.0	0.8	6.40	15.41	2.2	4.0	0.26	0.40	0.68	1.11
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)											
	26	1		45.5		91		7.7		19.6	
	27	0		57.6		96		7.7		16.7	
	28	0		45.8		88		8.0		17.4	
	29	0		70.3		95		7.2		15.8	
	30	0		54.0		90		7.8		17.3	
	Mean	0.2		54.64		92.0		7.68		17.36	
	+S.D.	0.4		10.20		3.4		0.29		1.40	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)											
	36	0		51.8		96		7.8		17.9	
	37	2		48.4		93		7.6		17.4	
	38	1		67.6		98		7.8		19.5	
	39	1		77.1		94		7.5		18.6	
	40	2		73.2		95		7.9		18.3	
	Mean	1.2		63.62		95.2		7.72		18.34	
	+S.D.	0.8		12.85		1.9		0.16		0.79	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)											
	51		1	30.4		95		8.1		17.7	
	52		0	40.0		91		7.7		18.1	
	53		2	37.0		88		7.9		17.8	
	54		0	36.5		89		7.6		18.5	
	55		0	25.9		96		7.5		18.0	
	56	1		49.8		89		8.2		17.9	
	57	3		60.2		94		8.2		17.8	
	58	1		77.2		93		7.9		18.7	
	59	1		80.8		94		7.4		17.2	
	60	1		49.0		96		8.0		18.2	
	Mean	1.4	0.6	63.40	33.96	93.2	91.8	7.94	7.76	17.96	18.02
	+S.D.	0.9	0.9	14.96	5.70	2.6	3.6	0.33	0.24	0.55	0.31

# Blood Chemistry

ASAT	(IU/L)	Aspartate aminotransferase
ALAT	(IU/L)	Alanine aminotransferase
ALP	(IU/L)	Alkaline phosphatase
LDH	(IU/L)	Lactate dehydrogenase
G-GTP	(IU/L)	Gamma - glutamyl transpeptidase
T.Bil.	(mg/dL)	Total bilirubin
T.Prot.	(g/dL)	Total protein
Albumin	(g/dL)	Albumin
A/G		Albumin / Globulin
T.Chol.	(mg/dL)	Total cholesterol
TGL	(mg/dL)	Triglyceride
Glucose	(mg/dL)	Glucose
BUN	(mg/dL)	Blood urea nitrogen
Creat.	(mg/dL)	Creatinine
ChE	(IU/L)	Cholinesterase
IP	(mg/dL)	Inorganic phosphorus
Ca	(mg/dL)	Calcium
Na	(mEq/L)	Sodium
K	(mEq/L)	Potassium
Cl	(mEq/L)	Chloride

Group	Anim.No.	ASAT (IU/L)		ALAT (IU/L)		ALP (IU/L)		LDH (IU/L)		G-GTP (IU/L)		T.Bil. (mg/dL)	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	1		82		32		226		1373		0.6		0.15
	2		81		24		295		1080		1.0		0.15
	3		130		30		393		3297		0.7		0.13
	4		82		33		259		818		0.7		0.14
	5		106		37		243		890		0.9		0.16
	6	94		34		354		2309		0.4		0.10	
	7	90		29		418		2047		0.8		0.10	
	8	70		27		345		1106		0.8		0.13	
	9	81		22		402		1707		0.5		0.11	
	10	73		28		290		996		0.7		0.10	
	Mean	81.6	96.2	28.0	31.2	361.8	283.2	1633.0	1491.6	0.64	0.78	0.108	0.146
	+S.D.	10.4	21.6	4.3	4.8	50.7	66.5	573.9	1031.8	0.18	0.16	0.013	0.011
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	21	82		27		523		1254		0.7		0.13	
	22	86		31		407		1083		0.5		0.12	
	23	81		30		287		1331		0.4		0.12	
	24	84		29		407		1238		0.5		0.11	
	25	125		24		329		3013		1.0		0.12	
	Mean	91.6		28.2		390.6		1583.8		0.62		0.120	
	+S.D.	18.8		2.8		90.3		804.0		0.24		0.007	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	31	87		22		282		2391		0.3		0.15	
	32	58		24		323		760		0.5		0.12	
	33	79		29		363		1177		0.9		0.11	
	34	69		21		305		599		0.5		0.10	
	35	71		33		296		462		0.1		0.12	
	Mean	72.8		25.8		313.8		1077.8		0.46		0.120	
	+S.D.	10.9		5.1		31.3		781.6		0.30		0.019	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	41		81		27		271		1333		0.8		0.12
	42		58		21		190		322		0.4		0.13
	43		104		28		243		2970		0.8		0.12
	44		95		41		263		1276		1.0		0.14
	45		70		24		242		696		0.5		0.17
	46	83		35		223		1606		0.6		0.15	
	47	68		31		299		686		0.4		0.11	
	48	83		41		516		938		0.5		0.15	
	49	67		29		339		355		0.9		0.10	
	50	96		33		294		2108		0.7		0.14	
	Mean	79.4	81.6	33.8	28.2	334.2	241.8	1138.6	1319.4	0.62	0.70	0.130	0.136
	+S.D.	12.1	18.5	4.6	7.7	109.9	31.6	710.2	1013.7	0.19	0.24	0.023	0.021



Group	Anim.No.	T.Prot. (g/dL)		Albumin (g/dL)		A/G		T.Chol. (mg/dL)		TGL (mg/dL)		Glucose (mg/dL)	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	1		6.0		4.3		2.44		66		32		185
	2		6.3		4.2		2.08		72		28		186
	3		5.2		3.8		2.58		54		23		135
	4		5.6		4.0		2.43		51		20		159
	5		6.2		4.4		2.42		56		31		157
	6	5.4		3.9		2.61		45		24		179	
	7	6.1		4.3		2.47		65		63		147	
	8	6.0		4.3		2.49		60		36		174	
	9	6.3		4.4		2.32		65		27		152	
	10	5.8		4.0		2.23		69		29		133	
	Mean	5.92	5.86	4.18	4.14	2.424	2.390	60.8	59.8	35.8	26.8	157.0	164.4
	+S.D.	0.34	0.46	0.22	0.24	0.150	0.185	9.4	8.8	15.8	5.2	19.2	21.4
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	21	5.4		3.9		2.67		58		53		144	
	22	5.5		3.9		2.36		52		27		127	
	23	5.7		4.1		2.61		73		90		132	
	24	5.4		4.1		2.94		50		19		176	
	25	5.5		3.9		2.41		54		21		204	
	Mean	5.50		3.98		2.598		57.4		42.0		156.6	
	+S.D.	0.12		0.11		0.231		9.2		30.1		32.6	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	31	5.3		3.8		2.61		76		53		133	
	32	5.6		4.1		2.63		55		33		142	
	33	5.5		3.9		2.52		65		50		142	
	34	5.4		4.1		3.28		43		37		159	
	35	5.8		4.2		2.76		62		23		141	
	Mean	5.52		4.02		2.760		60.2		39.2		143.4	
	+S.D.	0.19		0.16		0.303		12.2		12.4		9.5	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	41		6.2		4.2		2.19		74		22		152
	42		5.1		3.7		2.83		47		36		151
	43		6.0		4.2		2.32		60		39		133
	44		6.4		4.4		2.27		61		20		144
	45		5.5		3.9		2.44		54		27		142
	46	5.6		4.2		3.09		49		31		148	
	47	5.7		4.2		2.77		39		12		170	
	48	5.6		4.2		2.80		58		26		139	
	49	6.1		4.5		2.83		71		26		142	
	50	6.0		4.3		2.40		58		18		139	
	Mean	5.80	5.84	4.28	4.08	2.778	2.410	55.0	59.2	22.6	28.8	147.6	144.4
	+S.D.	0.23	0.53	0.13	0.28	0.247	0.252	11.9	10.0	7.5	8.4	13.0	7.7

Group	Anim.No.	BUN (mg/dL)		Creat. (mg/dL)		ChE (IU/L)		IP (mg/dL)		Ca (mg/dL)		Na (mEq/L)	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	1		19.1		0.63		431		7.65		10.8		149
	2		24.5		0.53		628		9.26		10.5		151
	3		21.4		0.52		400		9.08		10.2		151
	4		16.1		0.44		394		7.98		10.6		149
	5		20.9		0.45		373		8.01		10.8		157
	6	13.6		0.54		450		9.44		10.4		139	
	7	13.5		0.49		404		8.39		10.0		141	
	8	14.9		0.60		525		8.07		9.7		140	
	9	13.5		0.51		686		8.23		9.5		142	
	10	10.7		0.40		481		8.04		9.9		143	
	Mean	13.24	20.40	0.508	0.514	509.2	445.2	8.434	8.396	9.90	10.58	141.0	151.4
	+S.D.	1.54	3.09	0.073	0.076	108.3	104.3	0.580	0.723	0.34	0.25	1.6	3.3
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	21	11.7		0.43		534		8.74		10.5		142	
	22	10.9		0.48		372		8.07		10.3		144	
	23	13.0		0.36		353		8.89		10.8		144	
	24	10.5		0.58		350		7.91		9.8		144	
	25	16.6		0.55		318		9.39		10.0		141	
	Mean	12.54		0.480		385.4		8.600		10.28		143.0	
	+S.D.	2.46		0.089		85.3		0.609		0.40		1.4	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	31	10.5		0.49		397		8.47		9.6		143	
	32	10.4		0.38		431		7.69		10.2		144	
	33	13.4		0.42		388		7.93		10.7		140	
	34	15.7		0.41		395		8.84		9.3		142	
	35	13.1		0.46		373		8.41		9.3		145	
	Mean	12.62		0.432		396.8		8.268		9.82		142.8	
	+S.D.	2.22		0.043		21.3		0.457		0.61		1.9	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	41		20.7		0.60		410		8.19		10.7		158
	42		18.5		0.49		338		6.73		9.9		144
	43		19.3		0.45		447		9.30		11.7		154
	44		21.4		0.50		391		10.01		9.4		154
	45		15.8		0.50		606		8.36		10.8		151
	46	10.6		0.48		391		7.49		9.6		143	
	47	12.9		0.48		285		9.53		9.8		141	
	48	13.3		0.42		364		7.27		10.0		143	
	49	15.0		0.46		370		8.47		10.5		144	
	50	18.5		0.59		314		8.92		9.9		142	
	Mean	14.06	19.14	0.486	0.508	344.8	438.4	8.336	8.518	9.96	10.50	142.6	152.2
	+S.D.	2.94	2.19	0.063	0.055	43.8	101.6	0.954	1.242	0.34	0.89	1.1	5.2

## Appendix 8-4 Blood chemistry in male rats

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
		4w	R:2w	4w	R:2w
Control					
	1		4.1		102
	2		3.8		106
	3		4.3		106
	4		3.9		105
	5		4.0		112
	6	4.7		100	
	7	3.8		99	
	8	4.3		102	
	9	4.1		103	
	10	4.0		103	
	Mean	4.18	4.02	101.4	106.2
	+S.D.	0.34	0.19	1.8	3.6
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)					
	21	3.9		103	
	22	3.7		102	
	23	3.8		102	
	24	3.8		102	
	25	4.7		100	
	Mean	3.98		101.8	
	+S.D.	0.41		1.1	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)					
	31	4.0		103	
	32	3.7		103	
	33	4.7		104	
	34	3.7		102	
	35	3.5		103	
	Mean	3.92		103.0	
	+S.D.	0.47		0.7	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)					
	41		4.5		112
	42		3.7		102
	43		4.8		113
	44		3.9		113
	45		3.9		106
	46	4.4		104	
	47	3.8		102	
	48	4.1		105	
	49	3.7		104	
	50	4.1		104	
	Mean	4.02	4.16	103.8	109.2
	+S.D.	0.28	0.47	1.1	5.0

Group	Anim.No.	ASAT (IU/L)		ALAT (IU/L)		ALP (IU/L)		LDH (IU/L)		G-GTP (IU/L)		T.Bil. (mg/dL)	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	11		83		27		132		2140		1.2		0.15
	12		84		24		185		770		1.2		0.14
	13		68		23		146		1302		1.0		0.17
	14		91		19		138		1978		0.9		0.13
	15		80		18		114		1910		0.7		0.12
	16	64		17		235		891		0.9		0.11	
	17	85		26		179		1425		0.8		0.11	
	18	75		23		189		1261		0.9		0.11	
	19	89		29		211		635		0.6		0.09	
	20	83		25		236		1358		0.9		0.11	
	Mean	79.2	81.2	24.0	22.2	210.0	143.0	1114.0	1620.0	0.82	1.00	0.106	0.142
	+S.D.	9.9	8.4	4.5	3.7	26.0	26.3	338.0	571.5	0.13	0.21	0.009	0.019
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	26	86		18		132		1476		1.1		0.13	
	27	110		20		198		3021		0.8		0.15	
	28	63		17		230		748		0.7		0.11	
	29	77		19		178		1477		0.9		0.12	
	30	118		22		227		2088		0.3		0.11	
	Mean	90.8		19.2		193.0		1762.0		0.76		0.124	
	+S.D.	22.9		1.9		40.3		848.9		0.30		0.017	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	36	73		15		225		1180		0.4		0.14	
	37	78		18		213		1751		0.5		0.14	
	38	82		15		189		2028		1.1		0.09	
	39	76		23		225		854		0.8		0.10	
	40	75		21		200		943		1.0		0.12	
	Mean	76.8		18.4		210.4		1351.2		0.76		0.118	
	+S.D.	3.4		3.6		15.8		515.0		0.30		0.023	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	51		76		24		91		1144		1.5		0.14
	52		99		17		172		2910		1.1		0.12
	53		68		20		177		723		0.5		0.15
	54		110		25		193		3046		1.2		0.17
	55		82		19		93		1333		1.1		0.14
	56	80		23		202		495		0.8		0.11	
	57	85		23		224		1195		1.1		0.10	
	58	93		20		261		1741		1.2		0.09	
	59	81		30		250		1662		1.0		0.13	
	60	82		22		224		1382		0.7		0.10	
	Mean	84.2	87.0	23.6	21.0	232.2	145.2	1295.0	1831.2	0.96	1.08	0.106	0.144
	+S.D.	5.3	17.2	3.8	3.4	23.4	49.2	497.8	1071.0	0.21	0.36	0.015	0.018

Group	Anim.No.	T.Prot. (g/dL)		Albumin (g/dL)		A/G		T.Chol. (mg/dL)		TGL (mg/dL)		Glucose (mg/dL)	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	11		5.8		4.1		2.44		65		16		137
	12		6.4		4.5		2.46		65		10		186
	13		6.5		4.6		2.51		66		52		147
	14		5.8		4.2		2.68		50		7		117
	15		5.7		4.0		2.41		61		13		152
	16	5.9		4.3		2.59		75		16		123	
	17	5.6		4.3		3.21		63		8		126	
	18	6.0		4.4		2.71		56		11		134	
	19	6.1		4.4		2.61		61		13		122	
	20	5.8		4.3		2.69		39		7		96	
	Mean	5.88	6.04	4.34	4.28	2.762	2.500	58.8	61.4	11.0	19.6	120.2	147.8
	+S.D.	0.19	0.38	0.05	0.26	0.256	0.107	13.1	6.7	3.7	18.4	14.3	25.2
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	26	6.2		4.5		2.60		47		14		126	
	27	6.3		4.5		2.53		78		37		131	
	28	5.4		4.0		3.00		53		25		132	
	29	6.0		4.6		3.05		62		13		140	
	30	5.9		4.6		3.58		44		10		110	
	Mean	5.96		4.44		2.952		56.8		19.8		127.8	
	+S.D.	0.35		0.25		0.421		13.7		11.2		11.1	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	36	6.0		4.4		2.76		71		8		111	
	37	5.5		4.1		3.06		55		12		119	
	38	6.5		4.6		2.34		71		11		110	
	39	5.7		4.2		2.77		93		16		154	
	40	5.7		4.2		2.80		48		6		116	
	Mean	5.88		4.30		2.746		67.6		10.6		122.0	
	+S.D.	0.39		0.20		0.258		17.4		3.8		18.3	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	51		6.0		4.3		2.43		79		15		153
	52		5.5		3.9		2.45		67		14		152
	53		6.1		4.3		2.34		78		17		171
	54		6.0		4.2		2.31		64		14		158
	55		6.5		4.4		2.06		80		24		152
	56	5.3		4.0		3.21		75		18		121	
	57	5.7		4.1		2.58		77		15		138	
	58	5.5		4.4		3.95		61		24		122	
	59	5.9		4.3		2.76		66		9		116	
	60	5.9		4.4		2.84		48		13		125	
	Mean	5.66	6.02	4.24	4.22	3.068	2.318	65.4	73.6	15.8	16.8	124.4	157.2
	+S.D.	0.26	0.36	0.18	0.19	0.544	0.156	11.7	7.5	5.6	4.2	8.3	8.1

Group	Anim.No.	BUN (mg/dL)		Creat. (mg/dL)		ChE (IU/L)		IP (mg/dL)		Ca (mg/dL)		Na (mEq/L)	
		4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w	4w	R:2w
Control													
	11		19.0		0.42		1043		5.69		9.3		143
	12		20.8		0.55		855		8.87		10.7		152
	13		21.5		0.42		2463		8.32		10.7		153
	14		23.7		0.49		2241		7.40		9.8		145
	15		20.2		0.49		1206		7.23		10.3		146
	16	19.0		0.60		1362		9.47		10.2		143	
	17	21.5		0.49		1569		8.51		9.8		141	
	18	19.0		0.49		1358		8.65		10.9		143	
	19	15.3		0.44		1259		7.80		9.0		145	
	20	28.2		0.64		943		8.74		10.1		144	
	Mean	20.60	21.04	0.532	0.474	1298.2	1561.6	8.634	7.502	10.00	10.16	143.2	147.8
	+S.D.	4.79	1.75	0.084	0.055	228.4	736.3	0.596	1.215	0.69	0.61	1.5	4.4
BenzonitriTe 4 (mg/kg/day)													
	26	19.7		0.57		1123		8.85		10.3		143	
	27	27.6		0.54		1177		8.60		10.2		144	
	28	14.1		0.45		1247		8.22		10.3		144	
	29	16.1		0.43		1328		7.59		10.5		142	
	30	24.7		0.60		1438		7.69		10.2		142	
	Mean	20.44		0.518		1262.6		8.190		10.30		143.0	
	+S.D.	5.68		0.075		124.6		0.551		0.12		1.0	
BenzonitriTe 20 (mg/kg/day)													
	36	31.3		0.77		1449		9.15		10.1		144	
	37	15.5		0.49		1411		8.90		9.7		144	
	38	17.1		0.47		1344		7.51		9.7		144	
	39	11.0		0.50		1109		7.94		10.1		143	
	40	17.5		0.53		1116		7.73		10.1		142	
	Mean	18.48		0.552		1285.8		8.246		9.94		143.4	
	+S.D.	7.62		0.124		162.6		0.733		0.22		0.9	
BenzonitriTe 100 (mg/kg/day)													
	51		18.0		0.53		3001		5.66		10.4		148
	52		16.9		0.46		856		6.73		9.5		144
	53		23.9		0.58		1491		6.68		11.2		151
	54		17.5		0.53		1240		6.91		10.0		149
	55		21.6		0.54		1529		6.81		10.5		152
	56	19.9		0.43		1310		8.84		9.7		144	
	57	19.1		0.53		1983		9.06		10.1		144	
	58	16.1		0.40		1160		9.66		10.2		144	
	59	24.0		0.55		1127		8.06		10.8		144	
	60	20.0		0.47		838		8.68		9.0		144	
	Mean	19.82	19.58	0.476	0.528	1283.6	1623.4	8.860	6.558	9.96	10.32	144.0	148.8
	+S.D.	2.82	3.03	0.064	0.043	426.7	815.5	0.582	0.509	0.67	0.63	0.0	3.1

Group	Anim.No.	K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
		4w	R:2w	4w	R:2w
Control					
	11		3.6		101
	12		3.8		111
	13		3.8		109
	14		3.8		106
	15		3.7		107
	16	3.6		105	
	17	3.8		105	
	18	3.7		106	
	19	3.2		105	
	20	3.7		105	
	Mean	3.60	3.74	105.2	106.8
	+S.D.	0.23	0.09	0.4	3.8
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)					
	26	3.8		102	
	27	4.5		106	
	28	3.6		105	
	29	3.7		105	
	30	3.8		108	
	Mean	3.88		105.2	
	+S.D.	0.36		2.2	
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)					
	36	3.7		107	
	37	3.7		106	
	38	3.8		106	
	39	3.6		103	
	40	3.9		105	
	Mean	3.74		105.4	
	+S.D.	0.11		1.5	
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)					
	51		3.8		107
	52		4.1		102
	53		3.8		106
	54		4.0		108
	55		3.8		110
	56	3.8		106	
	57	3.8		105	
	58	3.6		106	
	59	3.6		107	
	60	3.9		106	
	Mean	3.74	3.90	106.0	106.6
	+S.D.	0.13	0.14	0.7	3.0

Gross Autopsy Findings

Grade

- : No abnormal changes
- + : Slight
- ++ : Moderate
- +++ : Marked
- P : Non-graded changes



Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control					Benzonitrile 4					Benzonitrile 20					Benzonitrile 100				
	Animal No.	6	7	8	9	10	21	22	23	24	25	31	32	33	34	35	46	47	48	49	50
Thymus																					
Red focus, single		-	P	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lung																					
Incomplete retraction		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-
Red focus, several		P	-	-	P	P	P	-	-	-	-	P	P	-	P	-	-	-	P	-	P
Cecum																					
Red focus, single, mucosa		-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Liver																					
White and red and black focus, single		-	-	-	-	P	-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-
White and red focus, single		P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	P	-
White and black focus, single		-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-
Accentuated lobular pattern		-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
White focus, several		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-
White focus, single		-	-	-	P	-	P	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	P	P	-
Black focus, single		-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
White and red focus, several		-	P	-	P	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control					Benzonitrile 4					Benzonitrile 20					Benzonitrile 100				
	Animal No.	16	17	18	19	20	26	27	28	29	30	36	37	38	39	40	56	57	58	59	60
Thymus																					
Red focus, several		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	-
Red focus, single		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-
Lung																					
Red focus, several		-	P	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-
Red focus, single		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-
Liver																					
White and black focus, single		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-
White focus, several		-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
White focus, single		-	-	P	-	-	-	-	-	-	P	P	-	-	-	-	P	-	-	-	P
Uterus																					
Hydrometra		-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	P	-	-	-	-	-	-

Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control					Benzonitrile 4		Benzonitrile 20		Benzonitrile 100				
	Animal No.	1	2	3	4	5					41	42	43	44	45
Lung															
Red focus, several		-	-	-	P	P					-	-	-	-	-
Red focus, single		-	-	-	-	-					P	-	P	-	-
Liver															
White focus, single		-	P	P	P	-					P	-	-	P	-
Kidney															
Cyst, single, right		P	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Testis															
Red focus, several, bilateral		-	-	-	-	-					-	-	P	P	P
Epididymis															
White focus, single, left		-	-	-	-	-					-	-	P	-	-
White focus, several, right		-	-	-	-	-					-	-	P	-	-

Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control					Benzonitrile		Benzonitrile		Benzonitrile			
	Animal No.	11	12	13	14	15	4	20	100	51	52	53	54	55
Adipose tissue														
Red focus, single		-	-	-	-	-				-	P	-	-	-
Lung														
Red focus, several		P	-	P	-	-				-	-	-	-	-
Liver														
White and red focus, single		P	-	-	-	-				-	-	-	-	-
White focus, single		-	-	-	P	-				-	-	-	P	P
Uterus														
Hydrometra		-	P	-	-	-				-	-	-	-	-

Organ weight

Adre.R	Adrenal (Right)
Adre.L	Adrenal (Left)
Testi.R	Testis (Right)
Testi.L	Testis (Left)
Ovary.R	Ovary (Right)
Ovary.L	Ovary (Left)
Kid.R	Kidney (Right)
Kid.L	Kidney (Left)
Epid.R	Epididymis (Right)
Epid.L	Epididymis (Left)

## Appendix 10-1

## Organ weight in male rats (End of drug administration)

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Adre.R mg	Adre.L mg	Testi.R mg	Testi.L mg	Thymus mg	Spleen mg	Brain mg	Heart mg	Liver g	Kid.R mg	Kid.L mg	Epid.R mg
Control													
	6	26.6	29.8	1331	1393	478	600	1805	1261	12.09	1522	1447	325
	7	31.6	35.9	1313	1297	585	835	1908	1176	14.48	1381	1326	368
	8	26.8	25.1	1543	1484	666	579	2033	1101	12.20	1295	1243	351
	9	26.4	29.4	1439	1426	256	550	2000	1200	12.42	1389	1418	338
	10	29.6	34.7	1491	1444	730	856	1985	1184	13.46	1627	1788	376
	Mean	28.20	30.98	1423.4	1408.8	543.0	684.0	1946.2	1184.4	12.930	1442.8	1444.4	351.6
	+S.D.	2.31	4.37	99.8	70.6	186.0	148.7	91.3	57.3	1.022	131.1	208.2	21.0
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	21	27.8	31.3	1601	1500	521	771	1897	1131	13.18	1615	1561	392
	22	30.7	29.4	1345	1286	626	694	1870	1146	10.92	1444	1435	341
	23	25.1	25.7	1451	1522	676	579	1964	1211	13.57	1381	1436	339
	24	22.1	26.1	1532	1517	536	754	1972	1167	12.88	1460	1429	379
	25	21.9	22.3	1417	1413	497	699	1924	1173	13.54	1422	1337	345
	Mean	25.52	26.96	1469.2	1447.6	571.2	699.4	1925.4	1165.6	12.818	1464.4	1439.6	359.2
	+S.D.	3.78	3.49	99.7	100.5	76.2	75.2	43.4	30.4	1.098	89.3	79.7	24.5
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	31	24.4	22.6	1346	1458	545	614	1935	1228	11.01	1249	1181	407
	32	26.1	30.3	1423	1420	797	812	1968	1342	12.91	1573	1596	381
	33	28.3	32.9	1686	1679	402	531	2052	1131	14.37	1540	1522	413
	34	24.6	25.4	1505	1493	585	801	1916	1298	14.69	1422	1400	358
	35	30.4	31.3	1439	1398	918	593	1961	1246	12.86	1631	1592	395
	Mean	26.76	28.50	1479.8	1489.6	649.4	670.2	1966.4	1249.0	13.168	1483.0	1458.2	390.8
	+S.D.	2.56	4.33	128.4	111.9	206.3	128.2	52.2	79.7	1.465	151.4	174.1	22.0
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	46	28.7	30.6	1657	1615	500	665	1945	1148	13.20	1574	1570	394
	47	30.6	32.3	1610	1541	611	623	1944	1252	14.03	1799	1966	429
	48	27.3	27.8	1474	1514	469	458	1871	1286	12.38	1720	1595	335
	49	27.7	30.4	1415	1377	481	643	1972	1132	13.24	1512	1445	380
	50	23.6	28.8	1402	1424	533	816	1930	1107	14.62	1723	1814	392
	Mean	27.58	29.98	1511.6	1494.2	518.8	641.0	1932.4	1185.0	13.494	1665.6	1678.0	386.0
	+S.D.	2.56	1.74	115.7	94.7	56.9	127.5	37.5	79.0	0.858	118.4	208.7	33.9

Group	Anim.No.	Epid.L mg
Control		
	6	353
	7	352
	8	358
	9	329
	10	352
	Mean	348.8
	+S.D.	11.3
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)		
	21	383
	22	326
	23	347
	24	376
	25	332
	Mean	352.8
	+S.D.	25.7
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)		
	31	383
	32	392
	33	384
	34	367
	35	386
	Mean	382.4
	+S.D.	9.3
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)		
	46	380
	47	470
	48	355
	49	333
	50	354
	Mean	378.4
	+S.D.	53.8

Group	Anim.No.	Adre.R mg	Adre.L mg	Testi.R mg	Testi.L mg	Thymus mg	Spleen mg	Brain mg	Heart mg	Liver g	Kid.R mg	Kid.L mg	Epid.R mg
Control													
	1	30.7	31.9	1459	1474	359	608	1918	1147	11.92	1526	1509	463
	2	28.8	27.4	1520	1448	460	535	1929	1057	10.99	1223	1266	482
	3	30.2	31.1	1472	1591	561	832	2111	1359	11.78	1560	1477	474
	4	31.9	37.9	1559	1562	528	669	1951	1330	11.83	1538	1562	480
	5	26.2	24.9	1595	1607	585	962	1974	1296	13.76	1537	1585	544
	Mean	29.56	30.64	1521.0	1536.4	498.6	721.2	1976.6	1237.8	12.056	1476.8	1479.8	488.6
	+S.D.	2.18	4.95	57.4	71.3	91.1	173.5	78.1	129.9	1.023	142.4	126.9	31.8
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	41	25.6	27.4	1352	1373	457	678	1956	1211	11.30	1424	1397	490
	42	23.8	29.1	1512	1517	460	590	2106	1206	12.44	1661	1619	498
	43	24.7	25.8	1344	1361	571	760	1800	1102	11.82	1388	1336	527
	44	33.2	32.2	1495	1490	320	718	1965	1096	11.88	1426	1473	494
	45	33.2	36.4	1463	1483	378	883	1997	1320	11.17	1646	1626	465
	Mean	28.10	30.18	1433.2	1444.8	437.2	725.8	1964.8	1187.0	11.722	1509.0	1490.2	494.8
	+S.D.	4.70	4.21	79.8	72.3	94.9	108.0	109.8	92.4	0.508	132.9	130.2	22.1



Appendix 10-4 Organ weight in male rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Epid.L mg
Control		
	1	477
	2	503
	3	471
	4	488
	5	521
	Mean	492.0
	+S.D.	20.3
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)		
	41	468
	42	510
	43	660
	44	486
	45	457
	Mean	516.2
	+S.D.	82.9

Group	Anim.No.	Adre.R mg	Adre.L mg	Ovary.R mg	Ovary.L mg	Thymus mg	Spleen mg	Brain mg	Heart mg	Liver g	Kid.R mg	Kid.L mg
Control												
	16	32.8	30.2	41.2	40.8	503	584	1886	816	7.49	851	846
	17	30.6	27.9	21.5	35.5	420	415	1804	667	6.23	812	806
	18	26.8	27.5	38.1	35.3	473	488	1853	780	7.12	877	809
	19	25.6	27.3	32.8	30.1	491	551	1764	785	7.68	1038	925
	20	36.6	37.6	36.7	36.3	546	552	1793	733	6.62	930	859
	Mean	30.48	30.10	34.06	35.60	486.6	518.0	1820.0	756.2	7.028	901.6	849.0
	+S.D.	4.48	4.35	7.64	3.80	45.9	67.3	48.9	58.0	0.602	87.5	48.3
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)												
	26	37.3	38.5	48.3	56.6	442	562	1792	743	8.00	989	962
	27	33.3	39.2	35.6	40.1	366	440	1814	825	7.49	928	863
	28	33.5	33.7	37.9	42.4	669	637	1935	872	7.93	877	900
	29	24.4	24.6	35.6	31.4	668	473	1768	745	6.40	837	795
	30	23.5	23.5	31.9	28.3	351	428	1770	646	5.70	784	755
	Mean	30.40	31.90	37.86	39.76	499.2	508.0	1815.8	766.2	7.104	883.0	855.0
	+S.D.	6.11	7.48	6.22	11.09	158.4	89.2	69.2	86.7	1.013	79.4	82.4
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)												
	36	27.7	30.6	32.1	37.2	488	550	1806	802	7.28	899	885
	37	36.9	32.1	39.4	33.6	545	506	1809	768	7.14	875	848
	38	25.6	27.4	54.8	40.1	481	360	1765	781	7.04	835	796
	39	25.9	29.3	43.6	30.9	512	470	1806	804	8.39	941	929
	40	35.8	35.1	41.2	30.8	559	469	1670	781	7.39	889	893
	Mean	30.38	30.90	42.22	34.52	517.0	471.0	1771.2	787.2	7.448	887.8	870.2
	+S.D.	5.52	2.91	8.24	4.07	34.3	70.3	59.4	15.4	0.543	38.4	50.5
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)												
	56	31.7	32.9	36.4	31.5	472	444	1915	837	7.80	943	1022
	57	22.1	24.6	50.5	41.6	429	434	1755	725	7.67	851	813
	58	41.7	38.2	43.1	54.1	384	449	1791	791	8.02	970	963
	59	31.1	32.4	26.6	30.3	344	397	1845	743	6.95	954	935
	60	37.4	46.8	47.5	62.2	532	631	2024	934	9.32	1054	997
	Mean	32.80	34.98	40.82	43.94	432.2	471.0	1866.0	806.0	7.952	954.4	946.0
	+S.D.	7.40	8.20	9.56	13.99	73.6	91.7	106.9	83.8	0.864	72.4	81.4

## Appendix 10-6 Organ weight in female rats (End of recovery test)

Study No. : SBL79-00

Group	Anim.No.	Adre.R mg	Adre.L mg	Ovary.R mg	Ovary.L mg	Thymus mg	Spleen mg	Brain mg	Heart mg	Liver g	Kid.R mg	Kid.L mg
Control												
	11	28.2	30.2	44.8	43.4	532	563	1914	929	7.73	1015	996
	12	31.1	34.8	43.3	42.3	487	687	1883	940	7.34	1054	1032
	13	31.7	40.8	46.3	44.5	530	710	1915	1001	8.47	1190	1198
	14	29.1	27.9	52.2	28.8	412	534	1797	772	6.38	803	781
	15	34.9	36.4	56.6	48.2	445	478	1896	883	7.33	955	911
	Mean	31.00	34.02	48.64	41.44	481.2	594.4	1881.0	905.0	7.450	1003.4	983.6
	+S.D.	2.61	5.11	5.59	7.41	52.7	100.2	48.8	85.4	0.757	141.4	153.9
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)												
	51	31.4	32.8	35.1	35.6	275	446	1991	756	6.29	922	841
	52	28.6	30.6	40.1	31.2	350	438	1885	852	7.05	897	821
	53	30.9	34.8	38.8	33.2	632	726	1851	939	7.85	1119	1113
	54	27.9	31.4	44.5	55.5	382	494	1834	750	6.71	888	836
	55	31.6	29.2	43.9	44.3	421	435	1782	891	7.69	1071	987
	Mean	30.08	31.76	40.48	39.96	412.0	507.8	1868.6	837.6	7.118	979.4	919.6
	+S.D.	1.71	2.14	3.87	10.02	134.2	124.3	77.9	83.2	0.656	107.6	127.3

Group	Anim.No.	BW (g)	Adre.R mg/100gBW	Adre.L mg/100gBW	Testi.R mg/100gBW	Testi.L mg/100gBW	Thymus mg/100gBW	Spleen mg/100gBW	Brain mg/100gBW	Heart mg/100gBW	Liver g/100gBW	Kid.R mg/100gBW	Kid.L mg/100gBW	Epid.R mg/100gBW
Control														
	6	( 341)	7.8	8.7	390	409	140	176	529	370	3.55	446	424	95
	7	( 354)	8.9	10.1	371	366	165	236	539	332	4.09	390	375	104
	8	( 348)	7.7	7.2	443	426	191	166	584	316	3.51	372	357	101
	9	( 335)	7.9	8.8	430	426	76	164	597	358	3.71	415	423	101
	10	( 366)	8.1	9.5	407	395	199	234	542	323	3.68	445	489	103
	Mean	(348.8)	8.08	8.86	408.2	404.4	154.2	195.2	558.2	339.8	3.708	413.6	413.6	100.8
	+S.D.	( 12.0)	0.48	1.09	29.2	25.1	49.5	36.6	30.2	23.2	0.230	32.9	51.4	3.5
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)														
	21	( 346)	8.0	9.0	463	434	151	223	548	327	3.81	467	451	113
	22	( 343)	9.0	8.6	392	375	183	202	545	334	3.18	421	418	99
	23	( 347)	7.2	7.4	418	439	195	167	566	349	3.91	398	414	98
	24	( 362)	6.1	7.2	423	419	148	208	545	322	3.56	403	395	105
	25	( 364)	6.0	6.1	389	388	137	192	529	322	3.72	391	367	95
	Mean	(352.4)	7.26	7.66	417.0	411.0	162.8	198.4	546.6	330.8	3.636	416.0	409.0	102.0
	+S.D.	( 9.8)	1.28	1.16	29.8	28.3	24.8	20.8	13.2	11.3	0.286	30.6	30.9	7.1
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)														
	31	( 300)	8.1	7.5	449	486	182	205	645	409	3.67	416	394	136
	32	( 348)	7.5	8.7	409	408	229	233	566	386	3.71	452	459	109
	33	( 372)	7.6	8.8	453	451	108	143	552	304	3.86	414	409	111
	34	( 360)	6.8	7.1	418	415	163	223	532	361	4.08	395	389	99
	35	( 369)	8.2	8.5	390	379	249	161	531	338	3.49	442	431	107
	Mean	(349.8)	7.64	8.12	423.8	427.8	186.2	193.0	565.2	359.6	3.762	423.8	416.4	112.4
	+S.D.	( 29.4)	0.56	0.77	26.8	41.4	55.8	39.3	46.9	40.9	0.221	23.0	28.9	14.0
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)														
	46	( 324)	8.9	9.4	511	498	154	205	600	354	4.07	486	485	122
	47	( 341)	9.0	9.5	472	452	179	183	570	367	4.11	528	577	126
	48	( 316)	8.6	8.8	466	479	148	145	592	407	3.92	544	505	106
	49	( 323)	8.6	9.4	438	426	149	199	611	350	4.10	468	447	118
	50	( 353)	6.7	8.2	397	403	151	231	547	314	4.14	488	514	111
	Mean	(331.4)	8.36	9.06	456.8	451.6	156.2	192.6	584.0	358.4	4.068	502.8	505.6	116.6
	+S.D.	( 15.2)	0.94	0.55	42.4	38.5	12.9	31.7	25.6	33.5	0.086	31.8	47.5	8.1

Group	Anim.No.	Epid.L mg/100gBW
Control		
	6	104
	7	99
	8	103
	9	98
	10	96
	Mean	(348.8) 100.0
	+S.D.	( 12.0) 3.4
Benzonitrile		
4 (mg/kg/day)		
	21	111
	22	95
	23	100
	24	104
	25	91
	Mean	(352.4) 100.2
	+S.D.	( 9.8) 7.8
Benzonitrile		
20 (mg/kg/day)		
	31	128
	32	113
	33	103
	34	102
	35	105
	Mean	(349.8) 110.2
	+S.D.	( 29.4) 10.8
Benzonitrile		
100 (mg/kg/day)		
	46	117
	47	138
	48	112
	49	103
	50	100
	Mean	(331.4) 114.0
	+S.D.	( 15.2) 15.0

Group	Anim.No.	BW (g)	Adre.R mg/100gBW	Adre.L mg/100gBW	Testi.R mg/100gBW	Testi.L mg/100gBW	Thymus mg/100gBW	Spleen mg/100gBW	Brain mg/100gBW	Heart mg/100gBW	Liver g/100gBW	Kid.R mg/100gBW	Kid.L mg/100gBW	Epid.R mg/100gBW
Control														
	1	( 381)	8.1	8.4	383	387	94	160	503	301	3.13	401	396	122
	2	( 357)	8.1	7.7	426	406	129	150	540	296	3.08	343	355	135
	3	( 398)	7.6	7.8	370	400	141	209	530	341	2.96	392	371	119
	4	( 400)	8.0	9.5	390	391	132	167	488	333	2.96	385	391	120
	5	( 389)	6.7	6.4	410	413	150	247	507	333	3.54	395	407	140
	Mean	(385.0)	7.70	7.96	395.8	399.4	129.2	186.6	513.6	320.8	3.134	383.2	384.0	127.2
	+S.D.	( 17.4)	0.60	1.13	22.2	10.6	21.3	40.6	21.1	20.7	0.239	23.2	20.8	9.6
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)														
	41	( 350)	7.3	7.8	386	392	131	194	559	346	3.23	407	399	140
	42	( 370)	6.4	7.9	409	410	124	159	569	326	3.36	449	438	135
	43	( 351)	7.0	7.4	383	388	163	217	513	314	3.37	395	381	150
	44	( 339)	9.8	9.5	441	440	94	212	580	323	3.50	421	435	146
	45	( 388)	8.6	9.4	377	382	97	228	515	340	2.88	424	419	120
	Mean	(359.6)	7.82	8.40	399.2	402.4	121.8	202.0	547.2	329.8	3.268	419.2	414.4	138.2
	+S.D.	( 19.4)	1.37	0.98	26.3	23.5	28.2	27.0	31.2	13.0	0.237	20.3	24.3	11.7

Group	Anim.No.	Epid.L mg/100gBW
Control		
	1	125
	2	141
	3	118
	4	122
	5	134
	Mean	(385.0) 128.0
	+S.D.	( 17.4) 9.4
Benzonitrile		
100 (mg/kg/day)		
	41	134
	42	138
	43	188
	44	143
	45	118
	Mean	(359.6) 144.2
	+S.D.	( 19.4) 26.2

Group	Anim.No.	BW (g)	Adre.R mg/100gBW	Adre.L mg/100gBW	Ovary.R mg/100gBW	Ovary.L mg/100gBW	Thymus mg/100gBW	Spleen mg/100gBW	Brain mg/100gBW	Heart mg/100gBW	Liver g/100gBW	Kid.R mg/100gBW	Kid.L mg/100gBW
Control													
	16	( 219)	15.0	13.8	18.8	18.6	230	267	861	373	3.42	389	386
	17	( 212)	14.4	13.2	10.1	16.7	198	196	851	315	2.94	383	380
	18	( 218)	12.3	12.6	17.5	16.2	217	224	850	358	3.27	402	371
	19	( 231)	11.1	11.8	14.2	13.0	213	239	764	340	3.32	449	400
	20	( 209)	17.5	18.0	17.6	17.4	261	264	858	351	3.17	445	411
	Mean	(217.8)	14.06	13.88	15.64	16.38	223.8	238.0	836.8	347.4	3.224	413.6	389.6
	+S.D.	( 8.5)	2.48	2.42	3.54	2.09	23.7	29.5	41.0	21.7	0.183	31.3	15.9
Benzonitrile 4 (mg/kg/day)													
	26	( 221)	16.9	17.4	21.9	25.6	200	254	811	336	3.62	448	435
	27	( 206)	16.2	19.0	17.3	19.5	178	214	881	400	3.64	450	419
	28	( 234)	14.3	14.4	16.2	18.1	286	272	827	373	3.39	375	385
	29	( 201)	12.1	12.2	17.7	15.6	332	235	880	371	3.18	416	396
	30	( 180)	13.1	13.1	17.7	15.7	195	238	983	359	3.17	436	419
	Mean	(208.4)	14.52	15.22	18.16	18.90	238.2	242.6	876.4	367.8	3.400	425.0	410.8
	+S.D.	( 20.5)	2.03	2.89	2.18	4.09	67.1	21.7	67.3	23.3	0.228	31.0	20.0
Benzonitrile 20 (mg/kg/day)													
	36	( 219)	12.6	14.0	14.7	17.0	223	251	825	366	3.32	411	404
	37	( 209)	17.7	15.4	18.9	16.1	261	242	866	367	3.42	419	406
	38	( 207)	12.4	13.2	26.5	19.4	232	174	853	377	3.40	403	385
	39	( 234)	11.1	12.5	18.6	13.2	219	201	772	344	3.59	402	397
	40	( 227)	15.8	15.5	18.1	13.6	246	207	736	344	3.26	392	393
	Mean	(219.2)	13.92	14.12	19.36	15.86	236.2	215.0	810.4	359.6	3.398	405.4	397.0
	+S.D.	( 11.5)	2.73	1.33	4.33	2.55	17.3	31.5	55.1	14.9	0.125	10.2	8.5
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	56	( 220)	14.4	15.0	16.5	14.3	215	202	870	380	3.55	429	465
	57	( 202)	10.9	12.2	25.0	20.6	212	215	869	359	3.80	421	402
	58	( 217)	19.2	17.6	19.9	24.9	177	207	825	365	3.70	447	444
	59	( 195)	15.9	16.6	13.6	15.5	176	204	946	381	3.56	489	479
	60	( 245)	15.3	19.1	19.4	25.4	217	258	826	381	3.80	430	407
	Mean	(215.8)	15.14	16.10	18.88	20.14	199.4	217.2	867.2	373.2	3.682	443.2	439.4
	+S.D.	( 19.3)	2.98	2.64	4.25	5.15	21.0	23.3	49.2	10.4	0.123	27.3	34.3



Group	Anim.No.	BW (g)	Adre.R mg/100gBW	Adre.L mg/100gBW	Ovary.R mg/100gBW	Ovary.L mg/100gBW	Thymus mg/100gBW	Spleen mg/100gBW	Brain mg/100gBW	Heart mg/100gBW	Liver g/100gBW	Kid.R mg/100gBW	Kid.L mg/100gBW
Control													
	11	( 240)	11.8	12.6	18.7	18.1	222	235	798	387	3.22	423	415
	12	( 236)	13.2	14.7	18.3	17.9	206	291	798	398	3.11	447	437
	13	( 266)	11.9	15.3	17.4	16.7	199	267	720	376	3.18	447	450
	14	( 221)	13.2	12.6	23.6	13.0	186	242	813	349	2.89	363	353
	15	( 247)	14.1	14.7	22.9	19.5	180	194	768	357	2.97	387	369
	Mean	(242.0)	12.84	13.98	20.18	17.04	198.6	245.8	779.4	373.4	3.074	413.4	404.8
	+S.D.	( 16.4)	0.98	1.28	2.85	2.47	16.6	36.4	37.0	20.4	0.140	37.4	42.3
Benzonitrile 100 (mg/kg/day)													
	51	( 206)	15.2	15.9	17.0	17.3	133	217	967	367	3.05	448	408
	52	( 223)	12.8	13.7	18.0	14.0	157	196	845	382	3.16	402	368
	53	( 281)	11.0	12.4	13.8	11.8	225	258	659	334	2.79	398	396
	54	( 219)	12.7	14.3	20.3	25.3	174	226	837	342	3.06	405	382
	55	( 235)	13.4	12.4	18.7	18.9	179	185	758	379	3.27	456	420
	Mean	(232.8)	13.02	13.74	17.56	17.46	173.6	216.4	813.2	360.8	3.066	421.8	394.8
	+S.D.	( 28.9)	1.51	1.46	2.42	5.19	33.9	28.4	114.1	21.7	0.178	27.8	20.6

# Histopathological Findings

## Grade

- : No abnormal changes
- + : Very slight
- + : Slight
- ++ : Moderate
- +++ : Marked
- P : Non-graded change
- U : Unexamined
- N : Negative

Findings	Group Dose (mg/kg/day) Animal No.	Control					Benzonitrile 4		Benzonitrile 20		Benzonitrile 100				
		6	7	8	9	10					46	47	48	49	50
Heart															
Myocardial degeneration, focal		+	-	-	-	-					-	+	-	-	-
Spleen															
Extramedullary hematopoiesis		-	+	+	-	+					+	-	-	-	+
Thymus															
Hemorrhage		-	+	+	-	-					-	-	-	-	-
Femoral bone marrow		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Sternal bone marrow		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Lymph node (Mesenteric)		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Lymph node (Submandibular)		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Lung															
Hemorrhage, focal		+	-	-	-	+					-	-	-	-	+
Foamy cell aggregation, alveolus		-	-	-	+	-					-	-	-	-	-
Trachea		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Bronchus/Bronchiole		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Stomach		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Duodenum		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Jejunum		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Ileum		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Cecum		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Colon		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Rectum		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Liver															
Microvacuolization, hepatocyte, periportal		-	-	+	+	+					-	+	+	-	-
Mononuclear cell infiltration		+	+	+	+	+					+	+	-	-	+
Necrosis, focal		-	-	-	+	-					-	-	-	-	-

Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control					Benzonitrile 4	Benzonitrile 20	Benzonitrile 100				
	Animal No.	6	7	8	9	10			46	47	48	49	50
Kidney													
Eosinophilic body, renal tubule		-	<u>+</u>	<u>+</u>	-	<u>+</u>			<u>+</u>	-	<u>+</u>	+	<u>+</u>
Basophilic change, renal tubule		<u>+</u>	-	-	-	<u>+</u>			<u>+</u>	<u>+</u>	-	-	<u>+</u>
Cast, hemorrhagic		-	-	-	-	-			-	-	-	-	<u>+</u>
Mononuclear cell infiltration		-	-	-	-	<u>+</u>			-	-	-	-	<u>+</u>
Urinary bladder		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Testis		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Epididymis		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Seminal vesicle		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Prostate		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Pituitary													
Cyst, pars intermedia		<u>+</u>	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Adrenal		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Thyroid													
Ultimobranchial body		-	-	-	-	-			P	-	-	-	-
Parathyroid		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Cerebrum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Cerebellum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Sciatic nerve		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Brain stem		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Spinal cord (Thoracic)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Eyeball (Optic n.)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Harderian gland		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Femur													
Brown pigment, periosteum		-	<u>+</u>	-	-	-			<u>+</u>	-	-	-	-
Sternum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-

Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control					Benzonitrile 4	Benzonitrile 20	Benzonitrile 100				
	Animal No.	16	17	18	19	20			56	57	58	59	60
Heart		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Spleen		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Thymus													
Hemorrhage		-	-	-	-	-			-	+	+	-	-
Femoral bone marrow		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Sternal bone marrow		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Lymph node (Mesenteric)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Lymph node (Submandibular)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Lung													
Hemorrhage, focal		-	-	-	-	-			-	-	+	-	-
Trachea		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Bronchus/Bronchiole		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Stomach													
Inflammation and edema, limiting ridge		-	-	-	-	-			-	-	+	-	-
Duodenum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Jejunum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Ileum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Cecum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Colon		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Rectum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Liver													
Microvacuolization, hepatocyte, periportal		+	+	-	+	-			-	-	-	-	-
Mononuclear cell infiltration		+	+	-	+	+			+	+	-	+	-
Kidney													
Basophilic change, renal tubule		-	-	-	+	-			-	-	-	-	+
Mononuclear cell infiltration		+	-	-	-	-			-	-	+	-	-

Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control					Benzonitrile 4	Benzonitrile 20	Benzonitrile 100				
	Animal No.	16	17	18	19	20			56	57	58	59	60
Urinary bladder		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Ovary		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Uterus		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Vagina		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Pituitary		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Adrenal		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Thyroid		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Ectopic thymus		-	-	-	-	-			-	-	-	P	-
Ultimobranchial body		-	-	-	P	-			-	-	-	-	-
Parathyroid		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Cerebrum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Cerebellum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Sciatic nerve		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Brain stem		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Spinal cord (Thoracic)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Eyeball (Optic n.)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Harderian gland		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Femur		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Sternum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-

Findings	Group Dose (mg/kg/day) Animal No.	Control					Benzonitrile 4		Benzonitrile 20		Benzonitrile 100				
		1	2	3	4	5					41	42	43	44	45
Heart															
Myocardial degeneration, focal		-	+	-	-	-					-	-	-	-	-
Spleen															
Extramedullary hematopoiesis		-	+	+	-	-					-	+	-	+	+
Thymus		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Femoral bone marrow		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Sternal bone marrow		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Lymph node (Mesenteric)		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Lymph node (Submandibular)		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Lung															
Foamy cell aggregation, alveolus		-	-	-	-	-					+	-	+	+	-
Mineralization, pulmonary artery		+	+	+	-	-					+	-	+	-	-
Trachea		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Bronchus/Bronchiole		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Stomach		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Duodenum		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Jejunum		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Ileum		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Cecum		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Colon		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Rectum		-	-	-	-	-					-	-	-	-	-
Liver															
Mononuclear cell infiltration		+	-	-	-	+					+	-	-	+	+
Necrosis, focal		-	-	-	-	+					-	-	-	-	-
Kidney															
Eosinophilic body, renal tubule		+	+	+	+	+					-	-	+	-	+
Basophilic change, renal tubule		-	+	-	+	-					+	-	+	-	-

Findings	Group	Control					Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile				
	Dose (mg/kg/day)						4	20	100				
	Animal No.	1	2	3	4	5			41	42	43	44	45
Urinary bladder		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Testis													
Congestion		-	-	-	-	-			-	-	+	+	+
Epididymis													
Granuloma, spermatic		-	-	-	-	-			-	-	++	-	-
Seminal vesicle		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Prostate		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Pituitary		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Adrenal		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Thyroid													
Ectopic thymus		-	-	-	-	-			P	-	-	-	-
Ultimobranchial body		-	-	-	-	P			P	-	-	P	-
Parathyroid		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Cerebrum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Cerebellum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Sciatic nerve		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Brain stem		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Spinal cord (Thoracic)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Eyeball (Optic n.)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Harderian gland													
Mononuclear cell infiltration		-	-	-	-	-			-	-	-	+	-
Femur													
Brown pigment, periosteum		+	+	+	-	+			+	+	-	+	+
Hemorrhage, periosteum		+	-	-	-	-			-	-	-	+	+
Sternum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-



Findings	Group	Control					Benzonitrile	Benzonitrile	Benzonitrile				
	Dose (mg/kg/day)						4	20	100				
	Animal No.	11	12	13	14	15			51	52	53	54	55
Heart		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Spleen													
Extramedullary hematopoiesis		-	-	+	+	-			-	-	+	-	-
Thymus		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Femoral bone marrow		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Sternal bone marrow		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Lymph node (Mesenteric)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Lymph node (Submandibular)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Lung													
Mineralization, pulmonary artery		-	-	+	-	-			-	-	-	-	-
Trachea		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Bronchus/Bronchiole		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Stomach		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Duodenum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Jejunum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Ileum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Cecum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Colon		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Rectum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Liver													
Mononuclear cell infiltration		+	-	-	-	+			+	+	-	+	+
Necrosis, focal		-	-	-	-	+			-	-	-	-	-
Kidney													
Mineralization, renal tubule		-	-	+	+	-			-	-	-	-	-
Basophilic change, renal tubule		-	-	-	-	-			-	+	+	-	-
Urinary bladder		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-

Findings	Group Dose (mg/kg/day)	Control					Benzonitrile 4	Benzonitrile 20	Benzonitrile 100				
	Animal No.	11	12	13	14	15			51	52	53	54	55
Ovary		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Uterus													
Dilatation, lumen		-	+	-	-	-			-	-	-	-	-
Vagina		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Pituitary		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Adrenal													
Hypertrophy, cortical cell, focal		+	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Thyroid													
Ectopic thymus		-	-	-	-	-			-	-	-	P	-
Ultimobranchial body		-	P	P	-	P			-	P	-	-	-
Parathyroid		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Cerebrum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Cerebellum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Sciatic nerve		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Brain stem		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Spinal cord (Thoracic)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Eyeball (Optic n.)		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Harderian gland		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-
Femur													
Brown pigment, periosteum		+	+	+	+	+			+	-	-	-	-
Hemorrhage, periosteum		-	-	+	-	-			-	-	-	-	-
Sternum		-	-	-	-	-			-	-	-	-	-