
2-メルカプトベンツイミダゾール (CAS No.583-39-1) のラットにおける
28日間経口投与および14日間回復による反復投与毒性試験

最 終 報 告 書

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所

NBR-1

目 次

	頁
要 約	1
緒 言	3
試験材料および試験方法	
1. 被験物質および媒体	3
2. 投与検体および濃度確認	3
3. 試験動物および飼育方法	4
4. 投与経路、投与方法および群構成	5
5. 観察および検査項目	6
6. 統計学的方法	9
試験成績	
1. 一般状態	10
2. 体 重	10
3. 摂餌量	11
4. 摂水量	11
5. 尿検査	11
6. 血液学的検査	12
7. 血液化学的検査	12
8. 剖検所見	13
9. 器官重量	13
10. 病理組織学的検査	14
考 察	14
資料および文献	16
Table (1-1~34)	21
Fig. (1~6)	66

Table 1-1	General sign of male rats during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	21
Table 1-2	General sign of male rats during recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	22
Table 2-1	General sign of female rats during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	23
Table 2-2	General sign of female rats during recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	24
Table 3-1	Mortality of male rats during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	25
Table 3-2	Mortality of male rats during recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	26
Table 4-1	Mortality of female rats during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	27
Table 4-2	Mortality of female rats during recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	28
Table 5	Body weight of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	29
Table 6	Body weight of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	30

Table 7	Food consumption of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	31
Table 8	Food consumption of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	32
Table 9	Water consumption of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	33
Table 10	Water consumption of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	34
Table 11-1~11-2	Urinalysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	35
Table 12-1~12-2	Urinalysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	37
Table 13-1~13-2	Urinalysis of male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	39
Table 14-1~14-2	Urinalysis of female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	41
Table 15	Hematological finding of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	43
Table 16	Hematological finding of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	44
Table 17	Hematological finding of male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	45
Table 18	Hematological finding of female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	46

Table 19	Blood chemical analysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	47
Table 20	Blood chemical analysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	48
Table 21	Blood chemical analysis of male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	49
Table 22	Blood chemical analysis of female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	50
Table 23	Necropsy finding of surviving male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	51
Table 24-1	Necropsy finding of surviving female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	52
Table 24-2	Necropsy finding of dead female rat during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	53
Table 25	Necropsy finding of surviving male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	54
Table 26	Necropsy finding of surviving female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	55
Table 27	Organ weight of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	56
Table 28-1	Organ weight of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	57

Table 28-2 Organ weight of dead female rat during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	58
Table 29 Organ weight of male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	59
Table 30 Organ weight of female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	60
Table 31 Histopathological finding of surviving male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	61
Table 32-1 Histopathological finding of surviving female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	62
Table 32-2 Histopathological finding of dead female rat during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	63
Table 33 Histopathological finding of surviving male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	64
Table 34 Histopathological finding of surviving female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	65

	頁
Fig. 1 Body weight of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	66
Fig. 2 Body weight of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	67
Fig. 3 Food consumption of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	68
Fig. 4 Food consumption of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	69
Fig. 5 Water consumption of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	70
Fig. 6 Water consumption of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days	71

要 約

2-メルカプトベンツイミダゾール (CAS No.583-39-1) を雌雄ラットに 1 日 1 回、28 日間連続して経口投与し、その毒性について検討した。また、一部の動物については 14 日間の回復期間を設けた。投与量は 1.2、4、12 および 40 mg/kg とし、対照として媒体の 0.5 % CMC 投与群を設けた。

1. 一般状態：40 mg/kg 群の雌では、投与 18 日以降～回復 8 日まで 1～3 例で被毛光沢不良がみられた。同群では、投与 24 日に 1 例が死亡した。

2. 体重：12 mg/kg 群の雄は投与 18 日から、40 mg/kg 群の雄は投与 11 日から、雌は投与 15 日から、いずれも最終投与日まで有意な体重増加抑制が認められた。

回復期間中では、40 mg/kg 群の雌雄とも有意な増加抑制が継続して認められた。

3. 摂餌量：12 mg/kg 群の雄では投与 2 週から、40 mg/kg 群の雌雄は投与 1 週から、いずれも投与 4 週まで有意な低値が認められた。

回復期間中では、40 mg/kg 群の雌雄とも有意な低値が継続して認められた。

4. 摂水量：各投与群ではやや高値傾向を示したが、投与量に依存した変動は認められなかった。

5. 尿検査：40 mg/kg 群の雄で尿量が有意な高値を、12 mg/kg 以上の群の雄で尿比重が有意な低値を示した。

当変動は、回復期間終了前には消失した。

6. 血液学的検査：血小板数および網状赤血球数の低値ならびに平均赤血球血色素濃度の高値が 12 mg/kg 以上の群の雄と 40 mg/kg 群の雌で、平均赤血球容積の低値が 12 mg/kg 以上の群の雄で、赤血球数の低値が 12 mg/kg 以上の群の雌で、ヘマトクリット値の低値、プロトロンビン時間の延長が 40 mg/kg 群の雌雄で、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が 40 mg/kg 群の雄で、白血球数の低値が 12 mg/kg 群の雄と 40 mg/kg 群の雌で認められた。

回復期間終了時には、40 mg/kg 群の雌雄でヘマトクリット値、雌で赤血球数の低値が継続して認められた他に、雄で赤血球数の低値、雌雄でヘモグロビン量の低値、雄で白血球数の低値が認められた。一方、平均赤血球血色素濃度は雄で低値、血小板数は雌で、網状赤血球数は雄で高値であり、投与期間終了時とは逆の数値を示した。

7. 血液化学的検査：K の低値が 4 mg/kg 以上の群の雌雄で、Ca の低値が 4 mg/kg 以上の群の雄で、Cl および GOT の低値が 12 mg/kg 以上の群の雌雄で、総蛋白、尿素窒素、ク

レアチニン、総コレステロールの高値が 12 mg/kg以上の群の雄と 40 mg/kg群の雌で、 γ -GTP、アルブミン量の高値が 40 mg/kg群の雌雄で、 α_2 -グロブリン比、 β -グロブリン比、トリグリセライド、無機リンの低値が 12 mg/kg以上の群の雄で、アルブミン比、A/G 比、総ビリルビンの高値が 40 mg/kg群の雄で、ブドウ糖の高値が 40 mg/kg群の雌で、Na の高値が 12 mg/kg群の雄と 12 mg/kg以上の群の雌で、GPT の低値が 4 mg/kg群の雄と 12 mg/kg群の雌雄で認められた。

回復期間終了時には、40 mg/kg群の雄で GOT、 β -グロブリン比の低値が継続して認められた他に、雄で GPT の低値、Na の高値、雌で無機リンの高値が新たに認められた。一方、総蛋白、クレアチニンは雄で、ブドウ糖は雌で低値、無機リンは雄で高値であり、投与期間終了時とは逆の数値を示した。

8. 剖検所見：4 mg/kg以上の群の雌雄では、甲状腺の大型化がみられた。回復期間終了時にも、同様の所見が得られた。

9. 器官重量：4 mg/kg以上の群の雄および 12 mg/kg以上の群の雌では、甲状腺絶対重量および相対重量がともに有意な高値を示した。回復期間終了時には変動の程度はやや弱くなったものの、40 mg/kg 群の雌雄では投与期間終了時と同様の有意な変動が継続して認められた。

10. 病理組織学的検査：甲状腺では、濾胞細胞の増生および肥大が 1.2 mg/kg以上の群の雌雄でみられた。副腎では、皮質細胞の空胞化が 40 mg/kg群の雌雄でみられた。回復期間終了時には、甲状腺および副腎の変化は程度が弱くなった。

以上により、2-メルカプトベンツイミダゾールは造血機能、甲状腺、肝機能および腎機能などに影響を及ぼすことが推測された。当試験条件下における 28 日間反復経口投与による毒性学的無影響量は、1.2 mg/kg未満と考えられた。

緒 言

2-メルカプトベンツイミダゾールは、ゴムの加硫促進剤あるいは老化防止剤としてゴム工業界において広く使用されている。今回、著者らは当物質が経口的に継続して人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、化審法の毒性試験法ガイドライン¹⁾に従って2-メルカプトベンツイミダゾールを雌雄ラットに1日1回、28日間連続して経口投与し、その後一部の動物について14日間の回復期間を設けた反復投与毒性試験を実施した。

なお、当物質はラットに対する経口あるいは吸入投与により肝臓重量の増加、甲状腺の肥大、胸腺の萎縮などの影響が現れることが報告されている^{2,3,4)}。

試験材料および試験方法

1. 被験物質および媒体

被験物質の2-メルカプトベンツイミダゾール(CAS No.583-39-1)は、分子量：150、融点：約304℃で水にほとんど溶けない淡黄色白色粉末である。当試験には、平成5年9月10日に から提供されたものを用いた (Lot No. 純度：98.5%)。入手後は少量ずつ分割し、遮光・気密条件下で試験施設の被験物質保管室の保管庫に室温下で保存した。なお、当試験の投与終了後に残余被験物質の一部を製造元に送付して分析した結果、純度は98.5%であり、使用期間中は安定であったことが確認された。

媒体として、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を用いた。カルボキシメチルセルロースナトリウム(以下CMC、Lot No.2407、丸石製薬株式会社、平成4年7月16日購入)は、入手後は試験施設の被験物質保管室の保管庫に室温下で保管した。

2. 投与検体および濃度確認

被験物質を秤取し、注射用水(Lot No.3E00N、株式会社大塚製薬工場、使用期限：1998年4月)により0.5%溶液としたCMCに懸濁して必要濃度の投与検体液を調製した。なお、被験物質の純度換算はしないで原体重量で表示した。

投与開始時および投与期間終了時に用いる各投与検体液中の被験物質濃度を、試験施設内で滴定法により測定した。その結果、被験物質濃度は表示濃度の98.3~102.1%で、設

定した適正範囲内（表示濃度の± 10 %以内）を示し、濃度に問題はなかった（Attached table 1、2）。

0.5 % CMC 溶液中の 0.6、10 および 40 mg/ml濃度の被験物質は、調製後冷蔵・遮光下で 7 日間、さらに室温・遮光下で 4 時間の保存条件下で安定であることが確認された（Attached table 3）。そこで、当濃度範囲内の投与検体液は 1 週間に 1 回以上の頻度で調製し、1 日分毎に分割して冷蔵・遮光下で保存し、用時室温に戻して投与に用いた。当濃度以下の投与検体液は用時調製とし、調製後は速やかに投与に用いた。なお、投与終了後の残余投与検体液は廃棄した。

3. 試験動物および飼育方法

1) 試験動物

試験には、毒性試験に一般的に用いられている動物種で、その系統維持が明らかであり、集積データも揃っている Sprague-Dawley 系雌雄ラット [(SPF)、Crj: CD (SD)] を用いた。動物は、4 週齢の雄および 3 週齢の雌を平成 6 年 2 月 23 日にそれぞれ 73 匹ずつを、チャールス・リバー株式会社（日野飼育センター）から購入した。入手 2 日後の体重範囲は、雄が 75~98 g、雌が 45~62 gであった。

2) 検疫・馴化および群分け法

入手した動物は、5 日間の検疫期間およびその後、雄は 7 日間、雌は 14 日間の馴化期間を設けた。この間に雄は 3 回、雌は 4 回の体重測定および毎日一般状態の観察を行って検疫・馴化とし、一般状態および体重推移に異常の認められない約 6 週齢の動物を群分けして試験に用いた。

体重を層別に分けた後に、無作為抽出法により各群の平均体重および分散がほぼ等しくなるように、投与開始の前日に群分けした。一群の動物数は、雌雄各 10 あるいは 15 匹ずつとした。なお、動物の体重の変動範囲は平均値から± 20 %を越えていないことを確認した。群分け後の残余動物は、初回投与日にエーテルで麻酔致死後に廃棄処分した。

3) 個体識別法

検疫・馴化期間中の動物は入手日に油性インクならびに色素による染毛法により、群分け後の動物は色素による染毛法および耳パンチ法を併用して識別した。さらに、検疫・馴化期間中の各ケージには試験番号、入手年月日、性別および馴化動物番号を記入したラベルを、群分け後の各ケージには試験番号、投与量、性別および動物番号を記入し、群ごとに色分けしたラベルを取り付けた。

4) 動物飼育環境

動物は、室温 20~24 °C、湿度 40~70 %、明暗各 12 時間（照明：午前 6 時~午後

6 時)、換気回数 12 回/時(フィルターにより除菌した新鮮空気)に設定した動物飼育室(C棟 11号室)で飼育した。

動物飼育ケージは、検疫・馴化期間中はステンレス製懸垂式ケージ(W:240 x D:380 x H:200 mm)を用いて 1 ケージあたり 5 匹までの群飼育とし、群分け後にはステンレス製五連ケージ(W:755 x D:210 x H:170 mm)を用いて個別飼育した。ステンレス製懸垂式ケージおよびステンレス製五連ケージの受け皿交換、給水瓶交換は 1 週間に 2 回以上、ステンレス製懸垂式ケージの交換およびステンレス製五連ケージの交換(給餌器とも)は 2 週間に 1 回以上行った。なお、動物飼育室の清掃(床の掃き掃除)および 500 倍希釈次亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日行った。

5) 飼料および飲料水

飼料は、入手後 3 カ月以内の固型飼料(CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社)を給餌器に入れ、自由に摂取させた。飼料の分析結果は、財団法人日本食品分析センターおよびオリエンタル酵母工業株式会社から入手した。

飲料水は、水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。飲料水の水質検査は、ほぼ 3 カ月毎(4 回/年)に財団法人岐阜県公衆衛生検査センターで実施した成績を入手した。

飼料および飲料水の分析の結果、いずれも検査結果は試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

4. 投与経路、投与方法および群構成

1) 投与経路およびその選択理由

2-メルカプトベンツイミダゾールは継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられるため、当試験の投与経路は経口投与とした。

2) 投与方法

金属製経口胃ゾンデを取り付けたプラスチック製ディスプレイ注射筒を用いて、強制経口投与した。

投与液量は投与日に最も近い測定日の体重を基準とし、5 ml/kgで算出した。投与は、午前 9 時 28 分から 11 時 58 分までの間に行った。投与開始時の体重範囲は、雄が 167~195 g、雌が 139~164 gであった。

投与期間は、化審法のスクリーニング毒性試験法¹⁾に準じて 1 日 1 回で 28 日間反復投与とした。また、28 日間の投与後に一部の動物について 14 日間の回復期間を設けた。なお、初回投与日を投与 1 日とし、最終投与日の翌日を回復 1 日とした。

3) 群構成および投与量

群構成は、以下の如くとした。すなわち、被験物質投与群として 4 群を設定し、その他

に对照群を設けた。一群の動物数は、雌雄それぞれ对照群および最高用量群は投与期間終了時剖検例 10 匹と回復期間終了時剖検例 5 匹の合計 15 匹とした。また、被験物質の低用量、中用量および高用量群は、雌雄それぞれ投与期間終了時剖検例 10 匹とした。

群	投与量 (濃度)	雄 (動物番号)	雌 (動物番号)
第1群 对照 (0.5 % CMC)	0 mg/kg (0 %)	10*+5#(001~015)	10*+5#(051~065)
第2群 2-メルカプトベンゾイミダゾール	1.2mg/kg (0.024%)	10* (101~110)	10* (151~160)
第3群 2-メルカプトベンゾイミダゾール	4 mg/kg (0.08 %)	10* (201~210)	10* (251~260)
第4群 2-メルカプトベンゾイミダゾール	12 mg/kg (0.24 %)	10* (301~310)	10* (351~360)
第5群 2-メルカプトベンゾイミダゾール	40 mg/kg (0.8 %)	10*+5#(401~415)	10*+5#(451~465)

*:投与期間終了時剖検例数、#:回復期間終了時剖検例数

4) 投与量設定の理由

投与量は、雌雄ラットを用いた 2 週間投与による予備試験 (投与段階: 0、6.25、12.5、25、50、100 および 200 mg/kg、一群 5 例) の結果により決定した。すなわち、200 mg/kg 群では雌雄とも投与 5 日までに全例が、100 mg/kg 群では投与 13 日までに雄 4 例と雌の全例が死亡した。50 mg/kg 以下の投与群では、一般状態に異常はみられなかった。一方、25 mg/kg 以上の投与群では雌雄とも体重は増加抑制傾向であり、雄では 25 mg/kg 群は投与開始 15 日に、50 mg/kg 群は投与 11 日および投与開始 15 日に有意差が認められた⁵⁾。

そこで、当試験の最高用量は投与期間を考慮して、25 mg/kg と 50 mg/kg の間の用量の 40 mg/kg とし、以下公比約 3 により 12、4、1.2 mg/kg とした。なお、对照として被験物質と同一液量の媒体 (0.5 % CMC) を投与する群を設けた。

5. 観察および検査項目

1) 一般状態

一般状態および死亡の有無を、投与期間中は投与前・後の 1 日 2 回 (ただし、剖検日は 1 回のみ) ならびに回復期間中は毎日 1 回観察した。

2) 体重測定

投与期間中および回復期間中とも 1 週間に 2 回測定した (測定日: 投与 1、4、8、11、15、18、22、25、28 日、回復 1、4、8、11、14 日)。

3) 摂餌量測定

投与期間中および回復期間中ともに 1 週間に 1 回 (連続 2 日間量を測定して 1 日量を算出) 測定し、摂餌量の表示は残量の測定日 (測定日: 投与 3、10、17、24 日、回復

3、10日)とした。なお、剖検前日の午後4時から絶食とした。

4) 摂水量測定

摂餌量測定と同様にして摂水量を測定した(ただし、絶食期間中は給水を行った)。

5) 尿検査

投与期間終了前に投与期間終了時の剖検用動物を、また回復期間終了前に回復期間終了時の剖検用動物について実施した。すなわち、採尿ケージを用いて絶食・給水下で3時間で採取した尿(3時間尿)と引き続いて給餌・給水下で21時間で採取した尿(21時間尿)ならびにそれらを合計した尿(24時間尿)について、以下の検査を実施した。なお、検査後の尿は廃棄した。

3時間尿:色調は、外観判定とした。pH、潜血、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビンは、エームスクリニテック用検査紙(マイルス・三共株式会社)に尿を滴下後に、エームス尿分析器(クリニテック200、マイルス・三共株式会社)を用いて検査した。尿沈渣は、沈渣を尿沈渣染色液で染色後に顕微鏡下で観察した。なお、投与期間中の採尿は、当日の検体投与後に行った。

21時間尿:比重(S.G.)を、屈折率により屈折型比重計(ユリペット・IID、株式会社ニコン)を用いて測定した。

24時間尿:尿量(UV)を重量により測定した。

6) 血液学的検査

最終投与の翌日および回復期間終了後に、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与(約40mg/kg)による麻酔下で、腹大動脈からカニューレーションにより血液を採取し、以下の血液学的検査を実施した。なお、残余血液は廃棄した。

プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)は、3.13%クエン酸ナトリウムで処理した血漿について、散乱光検出方式により血液凝固分析装置(コアグマスターII、三共株式会社)を用いて測定した。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数および白血球数(WBC)は、EDTA-2KコーティングしたSysmexサンプルカップに採取した血液について、多項目自動血球計数装置(Sysmex E-2000、東亜医用電子株式会社)を用いて測定した。さらに、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)および平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。

網状赤血球数(RET)は、EDTA-2K処理した血球をBrecher法により超生体染色してスライドガラスに塗抹後、Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で赤血球1000個中の数を計数した。

白血球百分率は、EDTA-2K処理した血液をスライドガラスに塗抹し、May-Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で白血球100個を分類計数した。

7) 血液化学的検査

血液学的検査用の血液と同時期に腹大動脈から採取した血液から分離（約 4 °C、3000 rpm、15 分間）して得た血清について、以下の血液化学的検査を実施した。なお、測定用血清は測定時までには冷凍庫（-80 °C）内に保存し、保存用血清は最終報告書提出時まで冷凍庫（-80 °C）内に保管した。

GOT および GPT は Henry 変法、ALP は p-NPP 基質法、 γ -GTP は γ -G-P-NA 基質法、総蛋白 (TP) は Biuret 法、総ビリルビン (T-BIL) は Azobilirubin 法、尿素窒素 (BUN) は Urease-GLDH 法、クレアチニンは Jaffé 法、ブドウ糖は Glucose dehydrogenase 法、総コレステロール (T-CHO) は COD-DAOS 法、トリグリセライド (TG) は GPO-DAOS 法、Ca は o-CPC 法、無機リン (IP) は Molybdenum blue 法により、自動分析装置 (AU 500、オリンパス光学工業株式会社) を用いて測定した。

Na および K はイオン選択電極法により、Cl は電量滴定法により、いずれも全自動電解質分析装置 (EA04、株式会社 A & T) を用いて測定した。

蛋白分画は、自動電気泳動装置 (AES 600、オリンパス光学工業株式会社) を用いて測定した。

アルブミン量は総蛋白量および蛋白分画値から、A/G (アルブミン/グロブリン) 比は蛋白分画値から算出した。

8) 剖 検

最終投与の翌日および回復期間終了後の剖検時に、剖検所見を記録した。すなわち、上記の 6) および 7) の項で採血した動物をさらに放血致死させた後に、器官・組織の肉眼的観察を行った。異常の認められた部位につき、代表例の写真を撮影した。

9) 器官重量の測定

剖検時に、以下の器官重量を測定した（ただし、対器官は一括秤量）。さらに、剖検前に測定した体重を基準として、器官重量の体重比（相対重量）を算出した。

脳（大脳、小脳、延髄）、肝臓、腎臓、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、精巣または卵巣。

10) 病理組織学的検査

以下の器官または組織を摘出して 10 % 中性緩衝ホルマリン液（ただし、眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリン液）で固定し、全例について常法に従ってパラフィン包埋標本を作製した。

心臓、肺、肝臓、胃、脾臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、脳（大脳、小脳、延髄）、眼球、骨髄（大腿骨）。

投与期間終了時剖検例の対照群および最高用量（40 mg/kg）群の心臓、肝臓、脾臓および腎臓について H-E 染色組織標本を作製し、病理組織学的検査を行った。さらに、剖検時に大型の所見が得られた甲状腺（上皮小体を含む）および投与期間終了時の 40 mg/kg 群の

観察で対照群に比して異常所見を示す動物数が多かった副腎は、投与期間終了時および回復期間終了時の対照群を含む全投与群の雌雄について同様に検査した。また、死亡例の剖検で異常がみられた肺および胸腺についても検査した。

観察時に、代表例の写真を撮影した。

6. 統計学的方法

測定値の統計学的方法は下記のように多重比較検定を行い、有意差検定は対照群と 2-メルカプトベンツイミダゾールの各投与群との間で行った。いずれの検定においても、危険率 5 %未満を有意とし、5 %未満 ($p < 0.05$) と 1 %未満 ($p < 0.01$) とに分けて表示した。

体重、摂餌量、摂水量、尿量、尿比重、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量（相対重量を含む）については、各群で平均値および標準偏差を算出した。多重比較検定では、Bartlett 法による等分散性の検定を行い、等分散ならば一元配置法による分散分析を行い、有意ならば対照群との群間比較は Dunnett 法（例数が等しい場合）または Scheffé 法（例数が等しくない場合）を用いて行った。一方、等分散と認められなかった場合は、順位を利用した一元配置法による分析（Kruskal-Wallis の検定）を行い、有意ならば対照群との群間比較は順位を利用した Dunnett 法（例数が等しい場合）または Scheffé 法（例数が等しくない場合）を用いて行った。

試 験 成 績

1. 一般状態 (Table 1-1~1-2、2-1~2-2、Appendix 1-1~1-7、2-1~2-7、Table 3-1~3-2、4-1~4-2)

1) 投与期間中

対照群および 12 mg/kg以下の群の雌雄ならびに 40 mg/kg群の雄では、異常症状は観察されなかった。40 mg/kg 群の雌では、投与 18 日以降剖検日まで 1~3 例 (動物番号：456、461、463) で被毛光沢不良がみられた。投与 24 日に、40 mg/kg 群の 1 例 (No. 453) が死亡した。当例では、死亡前日まで異常症状は観察されなかった。

2) 回復期間中

40 mg/kg 群の雌では、投与期間中から引き続いて 1~2 例で被毛光沢不良がみられたが、回復 9 日以降には当症状は消失した。その他には、異常症状は観察されなかった。

2. 体 重 (Table 5、6、Fig.1、2、Appendix 3-1~3-5、4-1~4-5)

1) 投与期間中

4 mg/kg以下の群の雌雄および 12 mg/kg群の雌の体重は、対照群とほぼ同様の推移を示した。

12 mg/kg 群の雄では対照群に比して投与 3 週頃から体重増加抑制傾向、あるいは前回測定値に比して減少を示す日もあり、投与 18 日から最終投与日まで有意差が認められた。

40 mg/kg 群では、雌雄ともに対照群に比して投与 2 週頃から体重増加抑制傾向、あるいは前回測定値に比して減少を示す日もあり、雄は投与 11 日から、雌は投与 15 日からいずれも最終投与日まで有意差が認められた。一般状態の観察で被毛光沢不良がみられた 3 例の体重は、同群内でもやや低い値で推移した。なお、40 mg/kg 群の雌の死亡例では、同一群内の他の動物に比して体重推移に異常はみられなかった。

2) 回復期間中

40 mg/kg 群では、雌雄ともに回復期間中の体重増加量は対照群よりも大きかったが、回復 14 日まで有意な低値が継続して認められた。

3. 摂餌量 (Table 7、8、Fig. 3、4、Appendix 5-1~5-5、6-1~6-5)

1) 投与期間中

4 mg/kg以下の群の雌雄および 12 mg/kg群の雌の摂餌量は、対照群とほぼ同様の推移を示した。

12 mg/kg 群の雄では対照群に比して低値であり、投与 2 週 (10 日) から投与 4 週 (24 日) まで有意差が認められた。

40 mg/kg 群では、雌雄とも投与 1 週 (3 日) から投与 4 週 (24 日) まで有意な低値を示した。一般状態の観察で被毛光沢不良であった 3 例の内の 2 例 (No. 461、463) の摂餌量は、低い値を示す日がみられた。なお、40 mg/kg 群の雌の死亡例では、同一群内の他の動物に比して摂餌量推移に異常はみられなかった。

2) 回復期間中

40 mg/kg 群では、雌雄ともに回復期間中の摂餌量は投与期間中の後期よりもわずかの増加傾向がうかがわれたが、対照群に比して有意な低値が継続して認められた。

4. 摂水量 (Table 9、10、Fig. 5、6、Appendix 7-1~7-5、8-1~8-5)

1) 投与期間中

各投与群の摂水量は、雌雄とも対照群に比してほぼ同程度かやや高値傾向であった。用量依存性の無い変動として、1.2 mg/kg群の雄で投与 4 週 (24 日) に有意な高値が認められた。なお、40 mg/kg 群の雌の死亡例では同一群内の他の動物に比して、摂水量推移に異常はみられなかった。

2) 回復期間中

対照群に比して 40 mg/kg群の雄はほぼ同程度、雌は高値であったが、有意差は認められなかった。

5. 尿検査

1) 投与期間終了前 (Table 11-1~11-2、12-1~12-2、Appendix 9-1~9-5、10-1~10-5)

尿量は、対照群に比して 12 mg/kg以上の群の雌と 40 mg/kg群の雄で高値であり、雄では有意差が認められた。

尿比重は、対照群に比して 12 mg/kg以上の群の雌雄で低値であり、12 および 40 mg/kg群の雄で有意差が認められた。

色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、

各投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様であった。

2) 回復期間終了前 (Table 13-1~13-2、14-1~14-2、Appendix 11-1~11-2、12-1~12-2)

尿量は、40 mg/kg 群の雄で投与期間終了前の有意な高値に代わり、有意な低値を示した。また、尿比重は 40 mg/kg群の雌で新たに有意な低値が認められた。

色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、40 mg/kg 群の雌雄とも対照群とほぼ同様であった。

6. 血液学的検査

1) 投与期間終了時 (Table 15、16、Appendix 13-1~13-5、14-1~14-5)

4 mg/kg以下の群では、雌雄ともにいずれの検査項目とも対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

12 mg/kg 群では、雌で赤血球数の低値に、雄で平均赤血球容積、血小板数、網状赤血球数および白血球数の低値ならびに平均赤血球血色素濃度の高値に有意差が認められた。

40 mg/kg 群の雄では、12 mg/kg 群にみられた白血球数の低値以外の変動に加え、ヘマトクリット値の低値および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の延長に有意差が認められた。雌では、赤血球数の低値に加え、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網状赤血球数およびプロトロンビン時間に雄と同様の変動が認められた。さらに、雌では白血球数が有意な低値を示した。

2) 回復期間終了時 (Table 17、18、Appendix 15-1~15-2、16-1~16-2)

投与期間終了時に認められた 40 mg/kg群の雌の赤血球数の低値および雌雄のヘマトクリット値の有意な低値が継続してみられた。新たに、雄で赤血球数および白血球数、雌雄でヘモグロビン量の低値が認められた。一方、雌雄でプロトロンビン時間の延長、雄で平均赤血球容積および血小板数の低値、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、雌で平均赤血球血色素濃度の高値、網状赤血球数の低値および白血球数の低値の各有意差は消失した。なお、雄で平均赤血球血色素濃度は低値を、網状赤血球数は高値を、雌で血小板数は高値を示し、投与期間終了時とは逆の有意差が認められた。

7. 血液化学的検査

1) 投与期間終了時 (Table 19、20、Appendix 17-1~17-5、18-1~18-5)

1.2 mg/kg群では、雌雄ともにいずれの検査項目とも対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

4 mg/kg群では、雌雄で K が、雄で GPT および Ca が有意な低値を示した。

12 mg/kg 群では、4 mg/kg群でみられた変動に加え、雌雄で GOT、Cl の低値と Na の高値、雄で α_2 -グロブリン比、 β -グロブリン比、トリグリセライド、無機リンの低値、総蛋白、 α_1 -グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロールの高値、雌で GPT の低値に有意差が認められた。

40 mg/kg 群では、12 mg/kg 群でみられた雌雄の GPT の低値および雄の Na、 α_1 -グロブリン比の高値以外の変動に加え、雌雄で γ -GTP、アルブミン量の高値、雄でアルブミン比、A/G 比、総ビリルビンの高値、雌で総蛋白、尿素窒素、クレアチニン、ブドウ糖、総コレステロールの高値に有意差が認められた。

2) 回復期間終了時 (Table 21、22、Appendix 19-1~19-2、20-1~20-2)

投与期間終了時と同様に、40 mg/kg 群の雄で GOT および β -グロブリン比が有意な低値を示した。新たに、雄で Na の有意な高値、GPT の有意な低値、雌で無機リンの有意な高値が認められた。なお、雄では無機リンが高値を、総蛋白、クレアチニンが低値を、雌ではブドウ糖が低値を示し、投与期間終了時とは逆の有意差が認められた。

8. 剖検所見

1) 投与期間終了時 (Table 23、24-1~24-2、Appendix 21-1~21-5、22-1~22-5)

4 mg/kg以上の群の雌雄では、甲状腺の大型化が 5~10 例 (全例) にみられた。その他には、著変はみられなかった。

死亡例 (雌 1 例) では、甲状腺の大型化に加えて胸水 (無色) 貯留、胸腺の暗赤色化、肺の暗赤色化がみられた。

2) 回復期間終了時 (Table 25、26、Appendix 23-1~23-2、24-1~24-2)

投与期間終了時と同様に、40 mg/kg 群の雌雄の全例で甲状腺の大型化がみられた。その他には、著変はみられなかった。

9. 器官重量

1) 投与期間終了時 (Table 27、28-1~28-2、Appendix 25-1~25-5、26-1~26-5)

4 mg/kg以上の投与群では、対照群に比して雌雄ともに甲状腺の絶対重量および相対重量がともに高値であり、4 mg/kg以上の投与群の雄および 12 mg/kg以上の群の雌で有意差が認められた。その他に、脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣あるいは卵巣で有意差が認められたが、絶対重量と相対重量で一定方向の変動ではなかった。

2) 回復期間終了時 (Table 29、30、Appendix 27-1~27-2、28-1~28-2)

40 mg/kg群では、対照群に比して甲状腺の絶対重量および相対重量がともに有意な高値を示したが、その程度は投与期間終了時によりも弱くなった。その他に、脳、肝臓、腎臓、副腎あるいは精巣で有意差が認められたが、絶対重量と相対重量で一定方向の変動ではなかった。

10. 病理組織学的検査

1) 投与期間終了時 (Table 31、32-1~32-2、Appendix 29-1~29-5、30-1~30-5)

甲状腺：濾胞細胞の増生および肥大 (Photo.1、2) が、1.2 mg/kg以上の群の雌雄の 4~10 例 (全例) にみられた。当所見を示す動物数および組織変化の程度には雌雄ともに用量依存性がうかがわれ、1.2 mg/kg 群では約半数例がごく軽度~軽度であったが、40 mg/kg 群では全例が強度の変化であった。

副腎：皮質細胞の空胞化 (Photo.3) が、雄では対照群の 3 例、1.2 mg/kg以上の群の 4~10 例 (全例) に、雌では 40 mg/kg群の 5 例にみられた。雄では、当所見を示す動物数および組織変化の程度に用量依存性がうかがわれ、対照群および 12 mg/kg以下の群ではごく軽度であったが、40 mg/kg 群ではほとんどが軽度の変化であった。

その他に、心臓で間質への細胞浸潤、肝臓で肉芽腫、脾臓で髓外造血、腎臓で尿細管の拡張および好塩基性化などがみられたが、程度はごく軽度であり、例数は 1 例のみかあるいは対照群にも認められる程度であった。

死亡例でも、甲状腺で濾胞細胞の増生および肥大がみられた。また、肝臓で肉芽腫が、肺でうっ血が、肺および腎臓では死後変化がみられた。

2) 回復期間終了時 (Table 33、34、Appendix 31-1~31-2、32-1~32-2)

甲状腺：40 mg/kg 群の雌雄全例で濾胞細胞の増生および肥大がみられたが、その程度は投与期間終了時に比して弱くなり、ごく軽度であった。

副腎：皮質細胞の空胞化が、雄の対照群の 3 例および 40 mg/kg群の 4 例にみられた。変化の程度は対照群の 1 例が軽度であった以外は、ごく軽度であった。

考 察

2-メルカプトベンツイミダゾールを雌雄ラットに 1.2、4、12 および 40 mg/kgの用量段階で 1 日 1 回、28 日間連続して経口投与した反復投与毒性試験を実施した。また、対照群および 40 mg/kg群には 14 日間の回復期間を設け、休業による回復性について検討した。

一般状態では、投与期間の後半に 40 mg/kg群の雌の少数例で被毛光沢不良がみられたが、これらの例では同群内でも体重が比較的軽く、摂餌量も少ないところから、体重増加抑制、摂餌量の低値に関連した変化と思われた。同群では投与期間中に 1 例が死亡したが、一般状態、体重推移、摂餌量推移、摂水量推移などに異常はみられず、また剖検および病理組織学的検査によっても死亡原因は明らかではなかった。

体重は 12 mg/kg群の雄と 40 mg/kg群の雌雄で低値が認められ、摂餌量の低値に起因した変動と思われた。回復期間中の 40 mg/kg群の体重増加量は対照群よりも大きく、摂餌量は投与期間の後半よりも増加傾向がうかがわれたが、有意な低値が継続して認められた。したがって、体重および摂餌量は休薬により回復傾向はうかがえるものの、回復期間が 2 週間では不十分であったと考えられた。

尿検査では、12 mg/kg以上の群の雄で尿比重の低値、40 mg/kg群の雄で尿量の高値が認められた。血液化学的検査では 12 mg/kg群の雄と 40 mg/kg群の雌雄で尿素窒素およびクレアチニンの高値が認められていること、電解質にも変動がみられることから、腎機能の低下に関連した変化と推測された。しかしながら、腎臓の病理組織学的検査では 40 mg/kg群の雌雄に特異的な組織変化はみられず、回復期間終了時には尿量およびクレアチニンは逆に低値を示していることから、尿比重、尿量、尿素窒素、クレアチニンの変動は休薬によって回復する可逆的变化と考えられた。

血液学的検査では、12 mg/kg以上の群の雄、雌または雌雄で赤血球数、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数および白血球数の低値、ならびにプロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。平均赤血球容積の低値、平均赤血球色素濃度の高値は、主としてヘマトクリット値の低値に起因した変動と思われた。休薬により、これらの変化の中で平均赤血球容積、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチンの有意差は消失し、逆に血小板数および網状赤血球数は高値を、平均赤血球色素濃度は低値を示した。一方、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低値が 40 mg/kg群の雌雄で、白血球数の低値が 40 mg/kg群の雄で認められたことから、これらの検査値の回復には長期間が必要とされることが推測された。病理組織学的検査では、被験物質投与群にヘモジリン沈着などの赤血球破壊を示唆する組織変化がみられていないことから、軽度の造血機能抑制の影響と考えられた。

血液化学的検査では、4 mg/kg以上の群の雄、雌または雌雄で γ -GTP、総蛋白、アルブミン量、蛋白分画値、総ビリルビン、総コレステロール、ブドウ糖、トリグリセライドなどの主として肝機能、あるいは尿素窒素、クレアチニン、Na、Cl、Ca、無機リンなどの主として腎機能に関する検査値の変動が認められたが、ほとんどは休薬により回復あるいは回復傾向がみられた。なお、Ca 値は甲状腺機能との関連性が知られており、甲状腺の重量および組織検査に異常がみられた雌では変動が認められなかったものの、雄では 4 mg/kg群から認められていることから、甲状腺機能あるいは組織変化に伴ったものと推測された。また、GOT、GPT では低値が認められたが、高値を示す場合に比して毒性を示唆する可能性は低いと思われた。なお、両検査値とも当社のほぼ同週齢ラットの集積データ⁶⁾の範囲内の数値であった。

器官重量では、甲状腺重量の高値が認められた。病理組織学的検査では濾胞細胞の増生および肥大が低用量の 1.2 mg/kg群からみられ、この組織変化が重量増加の原因と考えられた。なお、当組織変化の程度はやや弱くなるものの回復期間終了時にも同様の組織像がみられており、可逆性の変化ではあるが 2 週間の回復期間では不十分であったと思われる。また、副腎にみられた皮質細胞の空胞化も、2 週間の休薬により回復傾向を示す可逆性変化であった。

甲状腺の変化は、2-メルカプトベンツイミダゾールの反復投与により甲状腺ホルモンの合成が抑制される結果、血中の甲状腺ホルモン濃度が減少し、これが TSH の遊離を刺激して甲状腺の肥大を惹起すると考えられている²⁾。

本物質のその他の毒性については、Gaworski ら³⁾はラットの反復吸入毒性試験を行い、肝臓重量増加、胸腺重量減少、白血球数減少、貧血症状、遊離脂肪酸減少、コレステロール値増加、GPT および尿素窒素増加を観察している。また、川崎ら⁴⁾はラットでの反復経口投与毒性試験により体重増加抑制、摂餌量減少、白血球数減少、貧血傾向（回復群）、尿素窒素・コレステロール・ γ -GTP 増加、胸腺重量減少を観察している。今回の著者らの成績は、これらの報告とほぼ一致するものと思われた。なお、胸腺への影響については情報の入手が遅れたため、死亡例を除き検査を行わなかった。

以上のように、2-メルカプトベンツイミダゾールは造血機能、甲状腺、肝機能および腎機能などに影響を及ぼすことが推測された。当試験条件下における 28 日間反復経口投与による毒性学的無影響量は、雌雄とも 1.2 mg/kg未満と考えられた。

資料および文献

- 1) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修、化審法 毒性試験法の解説（化学工業日報社、平成 4 年 2 月 19 日）から引用
- 2) Janssen, F.W. et al : Biotransformation of the Immunomodulator, 3-(*p*-Chlorophenyl)-2,3-dihydro-3-hydroxythiazolo [3,2a] benzimidazole-2-acetic Acid, and its Relationship to Thyroid Toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 59, 355~363 (1981)
- 3) Gaworski, C.L. et al. : Prechronic inhalation toxicity studies of 2-mercaptobenzimidazole (2-MBI) in F344/N rats. Fundam. Appl. Toxicol. 16, 161~171 (1991)

- 4) 川崎 靖ほか：ゴム老化防止剤 2-Mercaptobenzimidazole のラット 28 日間経口反復投与による甲状腺障害について．第 21 回日本毒科学会プログラム・要旨集、平成 6 年 6 月 9 日（木）・10 日（金）（1994年、札幌）
- 5) 「2-メルカプトベンツイミダゾール（CAS No.583-39-1）のラットにおける 28 日間経口投与および 14 日間回復による反復投与毒性試験の予備試験」の最終報告書（試験番号：5023P）（株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所、平成 6 年 10 月 28 日）
- 6) Background Data, Blood chemical analyses, Male and Female Rats, 8~10 weeks, (Nihon Bioresearch Inc. Hashima Laboratory) 1994.5

Table 1-1. General sign of male rats during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Number of males and general sign	Days of administration																													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29#	
Control	0	Number of males	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
		Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
2-Mercaptobenzimidazole	1.2	Number of males	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	4	Number of males	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	12	Number of males	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	40	Number of males	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
		Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10

#: The day of necropsy.

Table 1-2. General sign of male rats during recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)		Number of males and general sign	Days of recovery														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15#
Control	0	Number of males	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2-Mercaptobenzimidazole	40	Number of males	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

#: The day of necropsy.

Table 2-1. General sign of female rats during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Number of females and general sign	Days of administration																													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29#	
Control	0	Number of females	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
		Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
2-Mercaptobenzimidazole	1.2	Number of females	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	4	Number of females	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	12	Number of females	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	40	Number of females	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	14	14	14	9
		Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	13	13	13	13	13	13	11	11	11	11	8	
Rough coat		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	1		
Death		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		

#: The day of necropsy.

Table 2-2. General sign of female rats during recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Number of females and general sign	Days of recovery															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15#	
Control	0	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2-Mercaptobenzimidazole	40	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	3	3	3	3	3	3	3	3	4	5	5	5	5	5	5
		Rough coat	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0

#: The day of necropsy.

Table 3-1. Mortality of male rats during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Number of males	Days of administration																												Total number of deaths		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		29*	
Control	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Mercaptobenzimidazole 1.2	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Mercaptobenzimidazole 4.0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Mercaptobenzimidazole 12	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Mercaptobenzimidazole 40	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*: The day of necropsy.

Table 3-2. Mortality of male rats during recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Number of males	Days of recovery														Total number of deaths		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		15*	
Control	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Mercaptobenzimidazole	40	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*: The day of necropsy.

Table 4-1. Mortality of female rats during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Number of females	Days of administration																												Total number of deaths		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		29*	
Control	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Mercaptobenzimidazole 1.2	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Mercaptobenzimidazole 4.0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Mercaptobenzimidazole 12	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Mercaptobenzimidazole 40	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

*: The day of necropsy.

Table 4-2. Mortality of female rats during recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Number of females	Days of recovery														Total number of deaths		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		15*	
Control	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Mercaptobenzimidazole 40	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*: The day of necropsy.

Table 5. Body weight of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole			
	0		1,2	4	12	40
Number of males	15		10	10	10	15
Days of administration						
1	179.7 ± 7.6		180.0 ± 7.9	179.9 ± 8.8	179.7 ± 8.1	179.7 ± 7.4
4	204.1 ± 10.1		206.5 ± 9.1	204.8 ± 10.1	208.5 ± 7.9	204.3 ± 9.4
8	235.5 ± 13.3		240.0 ± 12.1	235.7 ± 11.3	236.7 ± 7.9	226.1 ± 9.9
11	259.3 ± 15.5		265.7 ± 15.5	260.4 ± 13.1	252.4 ± 9.2	234.6 ± 12.1**
15	288.6 ± 18.2		298.1 ± 17.8	289.2 ± 14.1	269.7 ± 12.7	239.9 ± 12.7**
18	308.9 ± 23.3		317.0 ± 23.3	308.9 ± 16.3	276.5 ± 15.5**	241.0 ± 13.0**
22	333.8 ± 26.0		341.9 ± 28.2	332.9 ± 16.6	278.8 ± 17.4**	242.9 ± 13.1**
25	347.9 ± 27.2		355.9 ± 30.6	345.4 ± 17.7	278.3 ± 18.2**	241.9 ± 14.3**
28	364.5 ± 28.0		375.3 ± 30.9	360.6 ± 18.6	280.5 ± 18.1*	243.8 ± 12.8**
Number of males	5		0	0	0	5
Days of recovery						
1	388.4 ± 28.7		—	—	—	242.0 ± 14.1**
4	403.2 ± 30.4		—	—	—	243.8 ± 13.8**
8	419.6 ± 33.3		—	—	—	261.2 ± 13.3**
11	421.6 ± 31.1		—	—	—	277.8 ± 8.1**
14	439.2 ± 28.9		—	—	—	300.8 ± 8.1**

Each value shows mean (g) ± S.D.
Significantly different from control (*: P<0.05, **: P<0.01).

Table 6. Body weight of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole			
	0	1.2	4	12	40	
Number of females	15	10	10	10	15	
Days of administration						
1	151.0 ± 6.1	152.9 ± 6.7	151.5 ± 6.8	150.9 ± 7.9	151.7 ± 6.0	
4	156.5 ± 7.9	158.6 ± 9.9	159.6 ± 7.9	161.2 ± 8.6	156.5 ± 7.7	
8	169.8 ± 9.8	171.0 ± 10.8	171.0 ± 9.3	174.0 ± 10.2	170.9 ± 8.8	
11	177.6 ± 9.7	179.6 ± 12.5	179.5 ± 11.0	180.8 ± 10.7	172.5 ± 10.8	
15	189.8 ± 10.9	190.7 ± 12.8	187.2 ± 10.9	191.4 ± 10.8	172.2 ± 11.4**	
18	199.9 ± 12.5	196.5 ± 12.3	197.2 ± 11.8	202.5 ± 15.7	170.7 ± 14.0**	
22	209.3 ± 13.0	206.3 ± 12.5	205.7 ± 13.1	207.2 ± 16.5	176.1 ± 9.1**	
25	211.9 ± 18.7	210.9 ± 12.9	204.8 ± 16.6	210.7 ± 17.8	170.5 ± 13.8** (14)	
28	224.1 ± 14.7	221.4 ± 12.7	216.6 ± 12.8	222.3 ± 17.0	175.7 ± 9.5** (14)	
Number of females	5	0	0	0	5	
Days of recovery						
1	222.6 ± 10.4	—	—	—	176.2 ± 9.6**	
4	228.0 ± 13.7	—	—	—	171.6 ± 9.8**	
8	235.8 ± 14.8	—	—	—	184.2 ± 9.7**	
11	237.0 ± 16.9	—	—	—	192.4 ± 4.4**	
14	247.2 ± 16.8	—	—	—	200.4 ± 4.9**	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

Significantly different from control (**: P<0.01).

Table 7. Food consumption of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole							
	0		1.2		4		12		40	
Number of males	15		10		10		10		15	
Days of administration										
3	24.3 ± 1.5		24.5 ± 1.1		24.5 ± 1.4		22.8 ± 1.0		20.6 ± 1.3**	
10	25.9 ± 2.3		26.9 ± 2.7		26.1 ± 1.7		21.9 ± 1.4**		19.4 ± 2.4**	
17	27.2 ± 2.9		28.1 ± 2.7		27.6 ± 1.6		20.1 ± 1.9**		17.7 ± 2.0**	
24	27.1 ± 3.0		27.2 ± 2.7		26.3 ± 1.1		17.2 ± 1.4**		15.2 ± 1.8**	
Number of males	5		0		0		0		5	
Days of recovery										
3	31.0 ± 2.0		—		—		—		19.8 ± 1.5**	
10	33.2 ± 2.6		—		—		—		20.6 ± 2.3**	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.
Significantly different from control (**: P<0.01).

Table 8. Food consumption of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole				
	0		1.2	4	12	40	
Number of females	15		10	10	10	15	
Days of administration							
3	17.4 ± 1.7		17.3 ± 2.1	18.0 ± 0.7	17.3 ± 2.0	13.2 ± 2.2**	
10	18.7 ± 2.2		18.9 ± 0.7	19.3 ± 1.5	17.4 ± 2.2	15.1 ± 2.8*	
17	20.1 ± 2.3		19.6 ± 2.5	19.6 ± 2.0	17.6 ± 2.1	13.9 ± 1.6**	
24	20.5 ± 2.2		20.3 ± 2.1	20.6 ± 1.8	19.0 ± 2.0	14.3 ± 2.3** (14)	
Number of females	5		0	0	0	5	
Days of recovery							
3	20.8 ± 2.0		—	—	—	16.4 ± 0.9**	
10	21.6 ± 1.9		—	—	—	17.6 ± 1.5**	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

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

Table 9. Water consumption of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole							
	0		1.2		4		12		40	
Number of males	15		10		10		10		15	
Days of administration										
3	27.8 ± 2.8		27.2 ± 2.3		29.4 ± 3.9		28.5 ± 3.0		28.4 ± 3.7	
10	30.7 ± 3.3		33.6 ± 8.7		34.5 ± 5.5		31.3 ± 3.1		31.6 ± 5.1	
17	31.7 ± 3.5		37.2 ± 7.8		36.0 ± 4.5		31.7 ± 3.5		35.3 ± 3.8	
24	31.5 ± 3.0		39.3 ± 4.8**		36.5 ± 6.7		30.9 ± 4.1		35.4 ± 4.0	
Number of males	5		0		0		0		5	
Days of recovery										
3	39.4 ± 5.2		—		—		—		36.0 ± 4.4	
10	34.2 ± 4.8		—		—		—		33.6 ± 4.1	

Each value shows mean (ml/day) ± S.D.

Significantly different from control (**: P<0.01).

Table 10. Water consumption of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole				
	0		1.2	4	12	40	
Number of females	15		10	10	10	15	
Days of administration							
3	23.0 ± 2.9	22.8 ± 2.8	24.3 ± 2.7	25.2 ± 3.8	20.5 ± 7.0		
10	24.7 ± 3.4	23.8 ± 2.6	26.8 ± 3.7	26.7 ± 3.7	25.0 ± 5.8		
17	25.9 ± 4.6	26.6 ± 4.4	29.2 ± 4.0	31.8 ± 7.1	28.4 ± 3.9		
24	29.7 ± 7.1	29.6 ± 2.7	31.4 ± 6.0	32.5 ± 4.2	30.1 ± 5.9 (14)		
Number of females	5		0	0	0	5	
Days of recovery							
3	25.8 ± 4.2	—	—	—	30.2 ± 4.9		
10	27.0 ± 3.5	—	—	—	34.2 ± 7.3		

Each value shows mean (ml/day) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 11-1. Urinalysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole			
	0		1.2	4	12	40
Number of males	10		10	10	10	10
Volume (g): Mean ± S.D.	15.25 ± 4.41		17.07 ± 3.57	19.10 ± 7.05	17.34 ± 6.06	23.63 ± 6.44**
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.0543 ± 0.0117		1.0493 ± 0.0124	1.0441 ± 0.0130	1.0348 ± 0.0092*	1.0255 ± 0.0043**
<hr/>						
Color						
Light yellow	9		9	8	10	10
Yellow	1		1	2	0	0
pH						
6.0	0		0	0	1	0
6.5	0		0	0	0	2
7.0	1		0	0	4	3
7.5	1		1	2	3	4
8.0	2		4	6	2	1
8.5	4		3	2	0	0
> 9.0	2		2	0	0	0
Protein						
Negative	1		1	2	1	5
Trace	1		2	0	6	2
30 mg/dl	8		7	5	3	3
100 mg/dl	0		0	3	0	0
Glucose						
Negative	10		10	10	10	10
Ketone body						
Negative	8		7	7	7	10
5 mg/dl	1		3	0	3	0
15 mg/dl	1		0	3	0	0
Bilirubin						
Negative	10		10	10	10	10
Occult blood						
Negative	9		10	9	10	10
Trace	1		0	1	0	0
Urobilinogen						
0.1 E.U./dl	7		7	5	10	10
1.0 E.U./dl	3		3	5	0	0

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

Table 11-2. Urinalysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole		
	0	1.2	4	12	40
Number of males	10	10	10	10	10
Urinary sediments					
Epithelial cells					
0~20 cells/100 fields	10	10	8	9	9
21~100 cells/100 fields	0	0	2	1	1
Erythrocytes					
0~20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Leukocytes					
0~20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Casts					
Not observed	10	10	10	10	10
Crystals					
Not observed	2	4	5	2	0
Observed	8	6	5	8	10

Table 12-1. Urinalysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole			
	0	1.2	4	12	40	
Number of females	10	10	10	10	9	
Volume (g): Mean ± S.D.	12.29 ± 4.97	18.18 ± 5.53	11.65 ± 6.61	23.32 ± 11.11	27.80 ± 13.46	
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.0367 ± 0.0096	1.0326 ± 0.0133	1.0492 ± 0.0208	1.0274 ± 0.0170	1.0190 ± 0.0078	
<hr/>						
Color						
Light yellow	10	10	8	9	9	
Yellow	0	0	2	1	0	
pH						
6.0	0	0	1	1	0	
6.5	0	0	1	2	0	
7.0	0	3	0	2	2	
7.5	1	2	1	2	4	
8.0	6	0	2	1	2	
8.5	2	5	5	2	1	
≧ 9.0	1	0	0	0	0	
Protein						
Negative	6	7	5	4	8	
Trace	1	3	1	5	0	
30 mg/dl	3	0	2	1	1	
100 mg/dl	0	0	2	0	0	
Glucose						
Negative	10	10	10	10	9	
Ketone body						
Negative	9	10	7	9	9	
5 mg/dl	1	0	3	1	0	
Bilirubin						
Negative	10	10	10	10	9	
Occult blood						
Negative	9	10	10	10	9	
Trace	1	0	0	0	0	
Urobilinogen						
0.1 E.U./dl	3	5	5	5	8	
1.0 E.U./dl	7	5	5	5	1	

Table 12-2. Urinalysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole		
	0	1.2	4	12	40
Number of females	10	10	10	10	9
Urinary sediments					
Epithelial cells					
0~20 cells/100 fields	9	10	10	7	8
21~100 cells/100 fields	1	0	0	3	1
Erythrocytes					
0~20 cells/100 fields	10	10	10	10	9
Leukocytes					
0~20 cells/100 fields	10	10	10	10	9
Casts					
Not observed	10	10	10	10	9
Crystals					
Not observed	3	4	6	4	0
Observed	7	6	4	6	9

Table 13-1. Urinalysis of male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole	
	0		40	
Number of males	5		5	
Volume (g): Mean±S.D.	17.20 ± 2.87		11.86 ± 1.51**	
Specific gravity: Mean±S.D.	1.0450 ± 0.0150		1.0456 ± 0.0095	
<hr/>				
Color				
Light yellow	5		5	
pH				
8.5	3		0	
≥ 9.0	2		5	
Protein				
Trace	1		2	
30 mg/dl	2		2	
100 mg/dl	2		1	
Glucose				
Negative	5		5	
Ketone body				
Negative	1		1	
5 mg/dl	2		3	
15 mg/dl	2		1	
Bilirubin				
Negative	5		5	
Occult blood				
Negative	5		4	
Slight	0		1	
Urobilinogen				
0.1 E.U./dl	2		2	
1.0 E.U./dl	3		3	

Table 13-2. Urinalysis of male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control	2-Mercaptobenzimidazole
	0	40
Number of males	5	5
Urinary sediments		
Epithelial cells		
0~20 cells/100 fields	5	5
Erythrocytes		
0~20 cells/100 fields	5	5
Leukocytes		
0~20 cells/100 fields	5	5
Casts		
Not observed	5	5
Crystals		
Not observed	2	0
Observed	3	5

Table 14-1. Urinalysis of female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole	
	0	30	40	50
Number of females	5		5	
Volume (g): Mean ± S.D.	10.38 ± 3.72		14.00 ± 7.43	
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.0594 ± 0.0096		1.0398 ± 0.0094*	

Color				
Light yellow	5		5	
pH				
7.5	2		0	
8.0	1		0	
8.5	1		2	
≥ 9.0	1		3	
Protein				
Negative	3		4	
Trace	0		1	
30 mg/dl	2		0	
Glucose				
Negative	5		5	
Ketone body				
Negative	4		5	
5 mg/dl	1		0	
Bilirubin				
Negative	5		5	
Occult blood				
Negative	5		5	
Urobilinogen				
0.1 E.U./dl	1		3	
1.0 E.U./dl	4		2	

Table 14-2. Urinalysis of female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control	2-Mercaptobenzimidazole
	0	40
Number of females	5	5
Urinary sediments		
Epithelial cells		
0~20 cells/100 fields	5	5
Erythrocytes		
0~20 cells/100 fields	5	5
Leukocytes		
0~20 cells/100 fields	5	5
Casts		
Not observed	5	5
Crystals		
Not observed	0	2
Observed	5	3

Table 15. Hematological finding of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole									
	0		1.2		4		12		40			
Number of males	10		10		10		10		10			
RBC ($10^3/mm^3$)	778.5 ± 28.0		785.3 ± 29.9		753.1 ± 27.6		802.6 ± 28.6		788.1 ± 28.4			
Hemoglobin (g/dl)	15.28 ± 0.41		15.15 ± 0.28		14.83 ± 0.57		15.48 ± 0.76		15.07 ± 0.81			
Hematocrit (%)	45.50 ± 1.17		44.96 ± 0.97		43.79 ± 1.31		44.67 ± 1.86		43.12 ± 2.29**			
MCV (μm^3)	58.48 ± 1.69		57.28 ± 1.32		58.17 ± 1.33		55.64 ± 0.97**		54.69 ± 2.28**			
MCH (pg)	19.65 ± 0.70		19.31 ± 0.55		19.69 ± 0.59		19.27 ± 0.41		19.13 ± 0.91			
MCHC (g/dl)	33.59 ± 0.54		33.70 ± 0.41		33.86 ± 0.51		34.64 ± 0.38**		34.96 ± 0.45**			
Platelet ($10^9/mm^3$)	105.46 ± 13.77		108.15 ± 13.06		99.46 ± 11.17		84.61 ± 9.77**		91.03 ± 8.65*			
RET (%)	30.3 ± 3.9		26.8 ± 4.6		28.3 ± 4.8		10.8 ± 3.0**		11.0 ± 2.3**			
PT (SEC.)	14.67 ± 2.08		13.99 ± 1.85		13.08 ± 0.56		14.24 ± 0.64		17.87 ± 2.86*			
APTT (SEC.)	30.36 ± 3.28		29.29 ± 2.56		28.98 ± 2.58		26.95 ± 2.29		35.13 ± 4.33**			
WBC ($10^3/mm^3$)	62.3 ± 13.0		70.2 ± 18.8		67.1 ± 25.4		42.2 ± 15.2*		47.1 ± 11.2			
Differential leukocyte (%)												
Lymphocyte	94.3 ± 3.3		94.4 ± 1.9		95.4 ± 3.3		94.2 ± 4.4		92.4 ± 3.4			
Neutrophil	4.9 ± 2.7		4.8 ± 1.9		4.0 ± 2.7		5.4 ± 3.9		7.0 ± 3.2			
Eosinophil	0.5 ± 0.7		0.4 ± 0.7		0.1 ± 0.3		0.2 ± 0.4		0.2 ± 0.4			
Basophil	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0			
Monocyte	0.3 ± 0.5		0.4 ± 0.5		0.5 ± 0.8		0.2 ± 0.4		0.4 ± 0.5			

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 16. Hematological finding of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole							
	0		1.2		4		12		40	
Number of females	10		10		10		10		9	
RBC ($10^6/mm^3$)	794.1 ± 28.1		773.5 ± 36.3		760.3 ± 28.0		735.1 ± 41.8*		728.8 ± 40.3**	
Hemoglobin (g/dl)	15.10 ± 0.32		15.02 ± 0.75		14.76 ± 0.49		14.56 ± 0.72		14.23 ± 0.82	
Hematocrit (%)	44.32 ± 0.96		43.72 ± 1.77		42.87 ± 1.13		42.01 ± 1.92		39.97 ± 2.22**	
MCV (μm^3)	55.86 ± 1.46		56.56 ± 1.29		56.43 ± 1.94		57.21 ± 1.96		54.84 ± 1.22	
MCH (pg)	19.02 ± 0.55		19.43 ± 0.60		19.43 ± 0.56		19.81 ± 0.60		19.52 ± 0.42	
MCHC (g/dl)	34.07 ± 0.39		34.35 ± 0.61		34.43 ± 0.63		34.65 ± 0.54		35.62 ± 0.48**	
Platelet ($10^4/mm^3$)	106.63 ± 10.15		97.13 ± 7.28		101.67 ± 12.73		100.11 ± 10.10		86.71 ± 13.96**	
RET (%)	28.7 ± 6.9		25.0 ± 5.1		26.7 ± 6.8		21.6 ± 7.5		10.0 ± 3.4**	
PT (SEC.)	12.04 ± 0.39		12.16 ± 0.30		12.04 ± 0.36		12.45 ± 0.50		12.78 ± 0.41**	
APTT (SEC.)	21.19 ± 1.63		20.14 ± 0.87		21.03 ± 1.15		21.89 ± 1.31		22.91 ± 2.23	
WBC ($10^2/mm^3$)	47.5 ± 11.2		44.2 ± 9.6		42.3 ± 16.3		38.5 ± 12.8		28.6 ± 9.6*	
Differential leukocyte (%)										
Lymphocyte	94.0 ± 2.0		93.9 ± 3.0		93.6 ± 3.2		94.0 ± 2.6		94.4 ± 2.7	
Neutrophil	5.2 ± 2.0		5.4 ± 3.0		5.7 ± 3.2		5.3 ± 2.5		5.1 ± 2.5	
Eosinophil	0.2 ± 0.4		0.3 ± 0.5		0.4 ± 0.5		0.2 ± 0.4		0.1 ± 0.3	
Basophil	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	
Monocyte	0.6 ± 0.8		0.4 ± 0.7		0.3 ± 0.5		0.5 ± 0.5		0.3 ± 0.7	

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 17. Hematological finding of male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole	
	0		40	
Number of males	5		5	
RBC ($10^4/mm^3$)	858.2 ± 37.9		721.2 ± 33.5**	
Hemoglobin (g/dl)	16.00 ± 0.32		13.30 ± 0.92**	
Hematocrit (%)	46.56 ± 0.97		39.76 ± 1.98**	
MCV (μm^3)	54.30 ± 1.29		55.16 ± 1.63	
MCH (Pg)	18.66 ± 0.48		18.42 ± 0.55	
MCHC (g/dl)	34.36 ± 0.23		33.44 ± 0.84*	
Platelet ($10^4/mm^3$)	110.22 ± 6.23		126.04 ± 19.02	
RET (%)	26.2 ± 6.3		55.0 ± 13.2**	
PT (SEC.)	12.76 ± 0.49		12.38 ± 0.39	
APTT (SEC.)	25.82 ± 1.74		24.32 ± 1.15	
WBC ($10^2/mm^3$)	119.2 ± 20.1		57.8 ± 17.1**	
Differential leukocyte (%)				
Lymphocyte	95.6 ± 0.9		93.6 ± 2.3	
Neutrophil	3.8 ± 1.1		5.6 ± 2.4	
Eosinophil	0.2 ± 0.4		0.2 ± 0.4	
Basophil	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	
Monocyte	0.4 ± 0.5		0.6 ± 0.5	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$).

Table 18. Hematological finding of female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole	
	0		40	
Number of females	5		5	
RBC (10 ⁴ /mm ³)	822.2 ±	34.3	713.6 ±	23.0**
Hemoglobin (g/dl)	15.32 ±	0.87	13.10 ±	0.22**
Hematocrit (%)	44.50 ±	2.02	38.52 ±	0.29**
MCV (µm ³)	54.12 ±	0.99	54.04 ±	1.37
MCH (pg)	18.64 ±	0.31	18.38 ±	0.58
MCHC (g/dl)	34.42 ±	0.61	34.02 ±	0.51
Platelet (10 ⁴ /mm ³)	102.76 ±	11.74	122.26 ±	10.03*
RET (‰)	28.6 ±	6.2	40.8 ±	11.9
PT (SEC.)	12.46 ±	0.55	12.38 ±	0.83
APTT (SEC.)	21.30 ±	1.03	19.60 ±	1.48
WBC (10 ² /mm ³)	65.6 ±	28.0	51.8 ±	15.8
Differential leukocyte (%)				
Lymphocyte	96.0 ±	1.6	95.6 ±	3.4
Neutrophil	3.4 ±	1.9	4.2 ±	3.1
Eosinophil	0.2 ±	0.4	0.2 ±	0.4
Basophil	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0
Monocyte	0.4 ±	0.5	0.0 ±	0.0

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 19. Blood chemical analysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole							
	0		1.2		4		12		40	
Number of males	10		10		10		10		10	
GOT (IU/l)	76.21 ± 12.80		75.58 ± 13.52		70.69 ± 8.10		54.61 ± 7.40**		45.54 ± 5.49**	
GPT (IU/l)	19.93 ± 3.08		18.93 ± 3.63		15.87 ± 2.04*		15.24 ± 2.80**		20.06 ± 4.03	
ALP (IU/l)	122.79 ± 14.99		135.29 ± 32.41		119.59 ± 27.29		100.34 ± 16.14		117.10 ± 28.14	
γ-GTP (IU/l)	0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00		0.11 ± 0.35		1.32 ± 0.70**	
TP (g/dl)	5.47 ± 0.22		5.35 ± 0.19		5.42 ± 0.24		5.80 ± 0.27*		6.12 ± 0.39**	
Albumin (g/dl)	3.039 ± 0.149		2.904 ± 0.149		2.876 ± 0.135		3.180 ± 0.149		3.638 ± 0.161**	
Protein fraction (%)										
Albumin	55.58 ± 2.63		54.29 ± 2.57		53.10 ± 1.71		54.91 ± 3.44		59.60 ± 3.24**	
α ₁ -glo	21.44 ± 2.32		22.60 ± 2.62		24.81 ± 2.42		27.01 ± 3.75**		21.84 ± 4.23	
α ₂ -glo	5.21 ± 0.71		5.13 ± 0.59		3.94 ± 1.02		2.14 ± 0.36**		2.43 ± 0.44**	
α ₃ -glo	5.52 ± 0.40		5.81 ± 0.42		5.67 ± 0.37		5.14 ± 0.21		5.24 ± 0.64	
β-glo	10.10 ± 0.41		10.22 ± 0.82		9.90 ± 0.65		8.85 ± 0.64**		9.14 ± 0.71**	
γ-glo	2.15 ± 1.27		1.95 ± 0.72		2.58 ± 0.92		1.95 ± 0.59		1.75 ± 0.78	
A/G ratio	1.250 ± 0.145		1.187 ± 0.130		1.125 ± 0.078		1.216 ± 0.182		1.474 ± 0.211**	
T-BIL (mg/dl)	0.059 ± 0.011		0.054 ± 0.008		0.062 ± 0.009		0.090 ± 0.034		0.138 ± 0.043**	
BUN (mg/dl)	13.97 ± 2.08		15.33 ± 1.18		14.76 ± 1.92		19.53 ± 2.33**		23.23 ± 4.00**	
Creatinine (mg/dl)	0.442 ± 0.033		0.463 ± 0.022		0.469 ± 0.022		0.541 ± 0.038**		0.546 ± 0.020**	
Glucose (mg/dl)	123.23 ± 11.30		130.96 ± 13.70		122.86 ± 13.24		118.10 ± 4.83		126.48 ± 8.84	
T-CHO (mg/dl)	61.94 ± 9.87		65.53 ± 7.83		66.97 ± 10.95		138.39 ± 34.92**		207.11 ± 24.74**	
TG (mg/dl)	76.17 ± 22.77		92.09 ± 29.56		45.50 ± 15.18		24.57 ± 4.70**		32.04 ± 8.61**	
Na (mEq/l)	145.83 ± 1.15		145.55 ± 1.37		146.66 ± 1.52		147.34 ± 0.99*		146.89 ± 1.29	
K (mEq/l)	4.372 ± 0.146		4.510 ± 0.289		4.065 ± 0.263*		3.514 ± 0.133**		3.054 ± 0.273**	
Cl (mEq/l)	104.93 ± 1.17		104.28 ± 1.25		102.64 ± 2.66		101.30 ± 1.52**		99.54 ± 1.01**	
Ca (mg/dl)	9.89 ± 0.23		9.87 ± 0.16		9.58 ± 0.22*		9.27 ± 0.27**		9.59 ± 0.29*	
IP (mg/dl)	7.70 ± 0.48		7.95 ± 0.47		7.41 ± 0.28		6.20 ± 0.41**		5.70 ± 0.49**	

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 20. Blood chemical analysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole							
	0		1.2		4		12		40	
Number of females	10		10		10		10		9	
GOT (IU/l)	71.75 ± 10.95		73.67 ± 16.10		69.20 ± 9.51		54.33 ± 8.42*		52.26 ± 6.18**	
GPT (IU/l)	19.43 ± 2.25		18.86 ± 2.95		16.79 ± 1.65		15.01 ± 1.72**		18.19 ± 2.31	
ALP (IU/l)	102.02 ± 25.40		88.54 ± 18.73		83.02 ± 24.58		77.72 ± 18.86		88.14 ± 29.53	
γ-GTP (IU/l)	0.11 ± 0.35		0.22 ± 0.46		0.11 ± 0.35		0.33 ± 0.53		1.22 ± 0.66**	
TP (g/dl)	6.10 ± 0.34		5.94 ± 0.33		5.98 ± 0.29		6.26 ± 0.38		7.00 ± 0.35**	
Albumin (g/dl)	3.513 ± 0.286		3.471 ± 0.181		3.433 ± 0.243		3.649 ± 0.201		4.092 ± 0.197**	
Protein fraction (%)										
Albumin	57.56 ± 2.65		58.45 ± 2.04		57.37 ± 2.18		58.36 ± 2.64		58.48 ± 2.35	
α ₁ -glo	20.90 ± 2.81		19.39 ± 1.56		20.92 ± 3.23		20.74 ± 2.29		20.27 ± 3.40	
α ₂ -glo	3.33 ± 0.89		4.08 ± 0.47		3.52 ± 0.77		3.14 ± 0.90		3.38 ± 1.33	
α ₃ -glo	5.12 ± 0.51		4.95 ± 0.49		5.04 ± 0.42		5.03 ± 0.61		4.69 ± 0.63	
β-glo	10.09 ± 0.83		9.85 ± 0.88		9.94 ± 1.06		10.12 ± 0.99		10.19 ± 0.94	
γ-glo	3.00 ± 1.01		3.28 ± 0.91		3.21 ± 1.16		2.61 ± 0.57		3.00 ± 0.57	
A/G ratio	1.352 ± 0.147		1.399 ± 0.115		1.337 ± 0.116		1.396 ± 0.157		1.404 ± 0.147	
T-BIL (mg/dl)	0.091 ± 0.021		0.089 ± 0.011		0.082 ± 0.014		0.079 ± 0.017		0.102 ± 0.017	
BUN (mg/dl)	20.69 ± 1.38		19.72 ± 1.37		20.82 ± 1.85		21.71 ± 5.66		32.13 ± 3.96*	
Creatinine (mg/dl)	0.501 ± 0.028		0.500 ± 0.024		0.529 ± 0.060		0.598 ± 0.099		0.664 ± 0.074**	
Glucose (mg/dl)	120.85 ± 13.21		121.11 ± 11.52		118.47 ± 10.13		126.22 ± 14.35		143.87 ± 6.08**	
T-CHO (mg/dl)	63.11 ± 10.44		68.75 ± 8.71		66.89 ± 10.41		77.27 ± 11.31		141.36 ± 14.83**	
TG (mg/dl)	34.78 ± 7.94		35.16 ± 7.85		28.31 ± 7.52		26.53 ± 5.10		28.89 ± 3.91	
Na (mEq/l)	143.78 ± 1.17		144.07 ± 0.63		144.57 ± 0.69		145.30 ± 0.95*		147.40 ± 1.56**	
K (mEq/l)	4.304 ± 0.218		4.263 ± 0.270		3.852 ± 0.363*		3.179 ± 0.336**		3.030 ± 0.239**	
Cl (mEq/l)	105.96 ± 1.37		105.61 ± 0.99		104.13 ± 1.17		98.00 ± 3.50**		96.60 ± 2.41**	
Ca (mg/dl)	10.30 ± 0.29		10.27 ± 0.26		10.03 ± 0.38		10.05 ± 0.26		10.18 ± 0.20	
IP (mg/dl)	6.81 ± 0.60		6.63 ± 1.00		7.09 ± 0.96		6.56 ± 0.76		6.61 ± 0.63	

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 21. Blood chemical analysis of male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole	
	0		40	
Number of males	5		5	
GOT (IU/l)	74.46 ± 6.71		59.00 ± 3.26**	
GPT (IU/l)	24.04 ± 3.78		16.92 ± 2.84**	
ALP (IU/l)	123.84 ± 9.75		124.36 ± 15.90	
γ-GTP (IU/l)	0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00	
TP (g/dl)	5.82 ± 0.22		5.44 ± 0.18*	
Albumin (g/dl)	3.090 ± 0.082		2.974 ± 0.110	
Protein fraction (%)				
Albumin	53.08 ± 0.77		54.66 ± 1.59	
α ₁ -glo	22.50 ± 1.00		23.30 ± 1.61	
α ₂ -glo	4.64 ± 0.45		4.30 ± 0.54	
α ₃ -glo	5.62 ± 0.40		5.78 ± 0.40	
β-glo	10.40 ± 0.82		9.20 ± 0.63*	
γ-glo	3.76 ± 0.75		2.76 ± 1.05	
A/G ratio	1.120 ± 0.034		1.192 ± 0.078	
T-BIL (mg/dl)	0.076 ± 0.013		0.070 ± 0.019	
BUN (mg/dl)	17.46 ± 3.26		15.50 ± 2.55	
Creatinine (mg/dl)	0.496 ± 0.036		0.430 ± 0.020**	
Glucose (mg/dl)	131.14 ± 15.52		119.26 ± 17.24	
T-CHO (mg/dl)	75.80 ± 18.63		88.42 ± 12.41	
TG (mg/dl)	78.54 ± 28.09		107.80 ± 16.17	
Na (mEq/l)	143.26 ± 0.67		144.88 ± 0.29**	
K (mEq/l)	4.552 ± 0.054		4.562 ± 0.183	
Cl (mEq/l)	102.56 ± 0.93		103.42 ± 0.55	
Ca (mg/dl)	10.04 ± 0.09		9.82 ± 0.27	
IP (mg/dl)	7.22 ± 0.33		8.72 ± 0.55**	

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 22. Blood chemical analysis of female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole	
	0		40	
Number of females	5		5	
GOT (IU/l)	67.94 ±	9.88	76.86 ±	8.98
GPT (IU/l)	19.62 ±	3.39	17.78 ±	2.17
ALP (IU/l)	77.46 ±	15.49	68.14 ±	15.24
γ-GTP (IU/l)	0.00 ±	0.00	0.00 ±	0.00
TP (g/dl)	5.66 ±	0.11	5.54 ±	0.28
Albumin (g/dl)	3.368 ±	0.094	3.206 ±	0.153
Protein fraction (%)				
Albumin	59.48 ±	1.10	57.90 ±	2.20
α ₁ -glo	17.90 ±	1.07	20.46 ±	2.30
α ₂ -glo	3.62 ±	0.41	3.66 ±	0.50
α ₃ -glo	5.36 ±	0.51	5.40 ±	0.32
β-glo	10.04 ±	0.79	9.36 ±	1.09
γ-glo	3.60 ±	0.84	3.22 ±	1.27
A/G ratio	1.456 ±	0.067	1.366 ±	0.122
T-BIL (mg/dl)	0.102 ±	0.018	0.102 ±	0.028
BUN (mg/dl)	17.60 ±	2.43	18.60 ±	3.62
Creatinine (mg/dl)	0.492 ±	0.025	0.464 ±	0.013
Glucose (mg/dl)	125.46 ±	6.20	111.08 ±	8.84*
T-CHO (mg/dl)	67.08 ±	16.99	82.12 ±	19.49
TG (mg/dl)	52.82 ±	20.77	44.48 ±	6.46
Na (mEq/l)	143.54 ±	0.32	143.42 ±	0.87
K (mEq/l)	4.370 ±	0.234	4.640 ±	0.164
Cl (mEq/l)	106.60 ±	0.90	107.32 ±	0.60
Ca (mg/dl)	10.18 ±	0.24	10.16 ±	0.11
IP (mg/dl)	5.72 ±	0.56	7.30 ±	0.75**

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 23. Necropsy finding of surviving male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control	2-Mercaptobenzimidazole			
	0	1.2	4	12	40
Number of males	10	10	10	10	10
Normal Thyroid	10	10	1	0	0
Large	0	0	9	10	10

Table 24-1. Necropsy finding of surviving female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control	2-Mercaptobenzimidazole			
	0	1.2	4	12	40
Number of females	10	10	10	10	9
Normal Thyroid	10	10	5	0	0
Large	0	0	5	10	9

Table 24-2. Necropsy finding of dead female rat during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group	2-Mercaptobenzimidazole
(mg/kg)	40
Number of females	1
Pleural cavity	
Pleural effusion(colorless)	1
Thymus	
Dark red	1
Lung	
Dark red	1
Thyroid(bilateral)	
Large	1

Table 25. Necropsy finding of surviving male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group	Control	2-Mercaptobenzimidazole
(mg/kg)	0	40
Number of males	5	5
Normal Thyroid	5	0
Large	0	5

Table 26. Necropsy finding of surviving female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group	Control	2-Mercaptobenzimidazole
(mg/kg)	0	40
Number of females	5	5
Normal Thyroid	5	0
Large	0	5

Table 27. Organ weight of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole					
	0		1.2	4		12		40
Number of males	10		10	10		10		10
Body weight (g)	331.6 ± 24.5	347.4 ± 30.3	337.9 ± 18.1	262.8 ± 16.9**	227.8 ± 14.0**			
Brain (g)	1.966 ± 0.081	1.998 ± 0.074	1.969 ± 0.088	1.889 ± 0.051	1.829 ± 0.069**			
(g%)	0.596 ± 0.049	0.578 ± 0.043	0.584 ± 0.025	0.722 ± 0.055**	0.805 ± 0.049**			
Thyroids (mg)	22.58 ± 3.57	26.18 ± 4.25	48.76 ± 7.94**	59.30 ± 15.94**	99.01 ± 23.11**			
(mg%)	6.89 ± 1.53	7.59 ± 1.38	14.43 ± 2.14*	22.43 ± 5.30**	43.37 ± 9.03**			
Liver (g)	10.348 ± 1.119	11.262 ± 1.732	11.054 ± 1.111	8.930 ± 0.579*	9.735 ± 0.601			
(g%)	3.117 ± 0.175	3.227 ± 0.237	3.265 ± 0.208	3.398 ± 0.106**	4.278 ± 0.214**			
Kidneys (g)	2.488 ± 0.248	2.564 ± 0.200	2.749 ± 0.171**	1.933 ± 0.155**	1.805 ± 0.118**			
(g%)	0.751 ± 0.051	0.740 ± 0.059	0.813 ± 0.034*	0.737 ± 0.046	0.792 ± 0.055			
Adrenals (mg)	55.35 ± 8.94	49.40 ± 4.82	53.78 ± 7.42	39.12 ± 5.01**	39.45 ± 3.34**			
(mg%)	16.69 ± 2.34	14.32 ± 1.89*	15.93 ± 2.08	14.90 ± 1.68	17.35 ± 1.32			
Testes (g)	2.929 ± 0.245	2.988 ± 0.218	3.002 ± 0.129	2.976 ± 0.247	2.902 ± 0.137			
(g%)	0.888 ± 0.076	0.863 ± 0.065	0.890 ± 0.035	1.137 ± 0.140**	1.278 ± 0.094**			

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 28-1. Organ weight of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole			
	0		1.2	4	12	40
Number of females	10		10	10	10	9
Body weight (g)	206.5 ± 17.2	204.8 ± 11.9	201.0 ± 11.6	204.8 ± 16.9	158.3 ± 8.9**	
Brain (g)	1.837 ± 0.060	1.779 ± 0.059	1.816 ± 0.037	1.812 ± 0.053	1.716 ± 0.082**	
	(g%) 0.897 ± 0.074	0.872 ± 0.066	0.906 ± 0.052	0.891 ± 0.075	1.086 ± 0.061**	
Thyroids (mg)	18.29 ± 3.18	17.93 ± 2.30	28.13 ± 8.49	57.90 ± 20.14**	82.26 ± 17.82**	
	(mg%) 8.91 ± 1.64	8.81 ± 1.31	14.00 ± 4.06	28.58 ± 10.52**	51.77 ± 9.78**	
Liver (g)	6.143 ± 0.703	5.948 ± 0.331	6.185 ± 0.580	6.795 ± 0.731	6.483 ± 0.365	
	(g%) 2.970 ± 0.147	2.905 ± 0.071	3.076 ± 0.188	3.313 ± 0.153**	4.097 ± 0.173**	
Kidneys (g)	1.658 ± 0.139	1.582 ± 0.074	1.684 ± 0.109	1.703 ± 0.220	1.370 ± 0.060**	
	(g%) 0.804 ± 0.051	0.775 ± 0.056	0.839 ± 0.063	0.830 ± 0.067	0.869 ± 0.063	
Adrenals (mg)	65.09 ± 7.90	55.03 ± 4.97*	59.98 ± 5.16	55.06 ± 7.79*	44.60 ± 6.90**	
	(mg%) 31.65 ± 4.14	26.85 ± 1.57	29.92 ± 2.98	26.94 ± 3.56	28.21 ± 4.34	
Ovaries (mg)	94.23 ± 9.53	86.62 ± 13.25	89.81 ± 10.71	92.76 ± 21.46	58.37 ± 10.59**	
	(mg%) 45.80 ± 5.06	42.33 ± 6.42	44.83 ± 6.10	45.37 ± 9.71	36.94 ± 6.92	

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 28-2. Organ weight of dead female rat during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group		2-Mercaptobenzimidazole
(mg/kg)		40
Female number		453
Body weight	(g)	197
Brain	(g)	1.81
	(g%)	0.92
Thyroids	(mg)	105.9
	(mg%)	53.8
Liver	(g)	12.52
	(g%)	6.36
Kidneys	(g)	1.73
	(g%)	0.88
Adrenals	(mg)	46.5
	(mg%)	23.6
Ovaries	(mg)	110.1
	(mg%)	55.9

Table 29. Organ weight of male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole	
	0		40	
Number of males	5		5	
Body weight (g)	409.6 ± 29.4		278.8 ± 8.0**	
Brain (g)	2.056 ± 0.118		1.954 ± 0.067	
	0.506 ± 0.045		0.704 ± 0.043**	
Thyroids (mg)	20.78 ± 4.04		39.44 ± 9.46**	
	5.10 ± 1.07		14.20 ± 3.65**	
Liver (g)	11.994 ± 1.339		8.600 ± 0.863**	
	2.926 ± 0.202		3.084 ± 0.267	
Kidneys (g)	2.868 ± 0.156		2.084 ± 0.172**	
	0.702 ± 0.051		0.750 ± 0.056	
Adrenals (mg)	57.22 ± 7.45		41.32 ± 5.63**	
	14.10 ± 2.44		14.84 ± 2.23	
Testes (g)	3.044 ± 0.107		3.048 ± 0.232	
	0.748 ± 0.065		1.092 ± 0.070**	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (**: P<0.01).

Table 30. Organ weight of female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control		2-Mercaptobenzimidazole	
	0		40	
Number of females	5		5	
Body weight (g)	226.4 ± 16.6	184.2 ± 5.4**		
Brain (g)	1.826 ± 0.093	1.768 ± 0.054		
(g%)	0.810 ± 0.066	0.958 ± 0.032**		
Thyroids (mg)	12.64 ± 3.83	27.04 ± 3.74**		
(mg%)	5.62 ± 1.69	14.68 ± 1.99**		
Liver (g)	6.370 ± 0.776	5.480 ± 0.333*		
(g%)	2.808 ± 0.189	2.976 ± 0.152		
Kidneys (g)	1.704 ± 0.111	1.464 ± 0.114**		
(g%)	0.752 ± 0.039	0.794 ± 0.057		
Adrenals (mg)	67.22 ± 8.10	46.04 ± 8.58**		
(mg%)	29.84 ± 4.35	24.96 ± 4.18		
Ovaries (mg)	77.48 ± 6.31	70.16 ± 9.53		
(mg%)	34.28 ± 2.85	38.04 ± 4.58		

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 31. Histopathological finding of surviving male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control	2-Mercaptobenzimidazole			
	0	1.2	4	12	40
Number of males	10	10	10	10	10
Grade	- ± + † ‡	- ± + † ‡	- ± + † ‡	- ± + † ‡	- ± + † ‡
Findings					
Heart					
Cell infiltration in interstitium	10 0 0 0 0	/	/	/	9 1 0 0 0
Liver					
Granuloma	8 2 0 0 0	/	/	/	7 3 0 0 0
Spleen					
Extramedullary hematopoiesis	4 6 0 0 0	/	/	/	8 2 0 0 0
Adrenal					
Vacuolization of cortical cells	7 3 0 0 0	6 4 0 0 0	5 5 0 0 0	4 6 0 0 0	0 1 9 0 0
Thyroid					
Hyperplasia/hypertrophy of follicular cells	10 0 0 0 0	5 4 1 0 0	0 3 5 2 0	0 0 0 8 2	0 0 0 0 10

No remarkable changes were recognized following organs; Kidney and Parathyroid.

Grade of histopathological finding; -: No abnormal detect, ±: Slight, +: Mild, †: Moderate, ‡: Marked
 /: Not examined.

Table 32-1. Histopathological finding of surviving female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control	2-Mercaptobenzimidazole				
	0	1.2	4	12	40	
Number of females	10	10	10	10	9	
Grade	- ± + # ‡	- ± + # ‡	- ± + # ‡	- ± + # ‡	- ± + # ‡	
Findings						
Liver						
Granuloma	5 5 0 0 0	/	/	/	6 3 0 0 0	
Spleen						
Extramedullary hematopoiesis	8 2 0 0 0	/	/	/	8 1 0 0 0	
Kidney						
Dilatation of urinary tubules	10 0 0 0 0	/	/	/	8 1 0 0 0	
Basophilic change of urinary tubules	10 0 0 0 0	/	/	/	8 1 0 0 0	
Adrenal						
Vacuolization of cortical cells	10 0 0 0 0	10 0 0 0 0	10 0 0 0 0	10 0 0 0 0	4 5 0 0 0	
Thyroid						
Hyperplasia/hypertrophy of follicular cells	10 0 0 0 0	6 4 0 0 0	1 7 1 1 0	0 2 1 4 3	0 0 0 0 9	

No remarkable changes were recognized following organs; Heart and Parathyroid.

Grade of histopathological finding; -: No abnormal detect, ±: Slight, +: Mild, #: Moderate, ‡: Marked
/: Not examined.

Table 32-2.

Histopathological finding of dead female rat during administration period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group	2-Mercaptobenzimidazole				
(mg/kg)	40				
Female number	453				
Grade	-	±	+	‡	‡‡
Findings					
Lung					
Congestion	0	1	0	0	0
Postmortal change [#]	0	-	1	-	-
Liver					
Granuloma	0	1	0	0	0
Kidney					
Postmortal change [#]	0	-	1	-	-
Thyroid					
Hyperplasia/hypertrophy of follicular cells	0	0	0	0	1

No remarkable changes were recognized following organs; Heart, Thymus, Spleen, Adrenal and Parathyroid.

Grade of histopathological finding; -: No abnormal detect, ±: Slight, +: Mild, ‡: Moderate, ‡‡: Marked
#: Grade "-" means absence of the finding, "+" means presence of the finding.

Table 33. Histopathological finding of surviving male rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group (mg/kg)	Control	2-Mercaptobenzimidazole				
	0	40				
Number of males	5	5				
Grade	- ± + # ##	- ± + # ##				
Findings						
Adrenal						
Vacuolization of cortical cells	2 2 1 0 0	1	4	0	0	0
Thyroid						
Hyperplasia/hypertrophy of follicular cells	5 0 0 0 0	0	5	0	0	0

No remarkable changes were recognized following organs; Parathyroid.

Grade of histopathological finding; -: No abnormal detect, ±: Slight, +: Mild, #: Moderate, ##: Marked

Table 34. Histopathological finding of surviving female rats on termination of recovery period in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days

Group	Control	2-Mercaptobenzimidazole
(mg/kg)	0	40
Number of females	5	5
Grade	- ± + ‡ ‡‡	- ± + ‡ ‡‡
Findings Thyroid Hyperplasia/hypertrophy of follicular cells	5 0 0 0 0	0 5 0 0 0

No remarkable changes were recognized following organs; Adrenal and Parathyroid.

Grade of histopathological finding; -: No abnormal detect, ±: Slight, +: Mild, ‡: Moderate, ‡‡: Marked

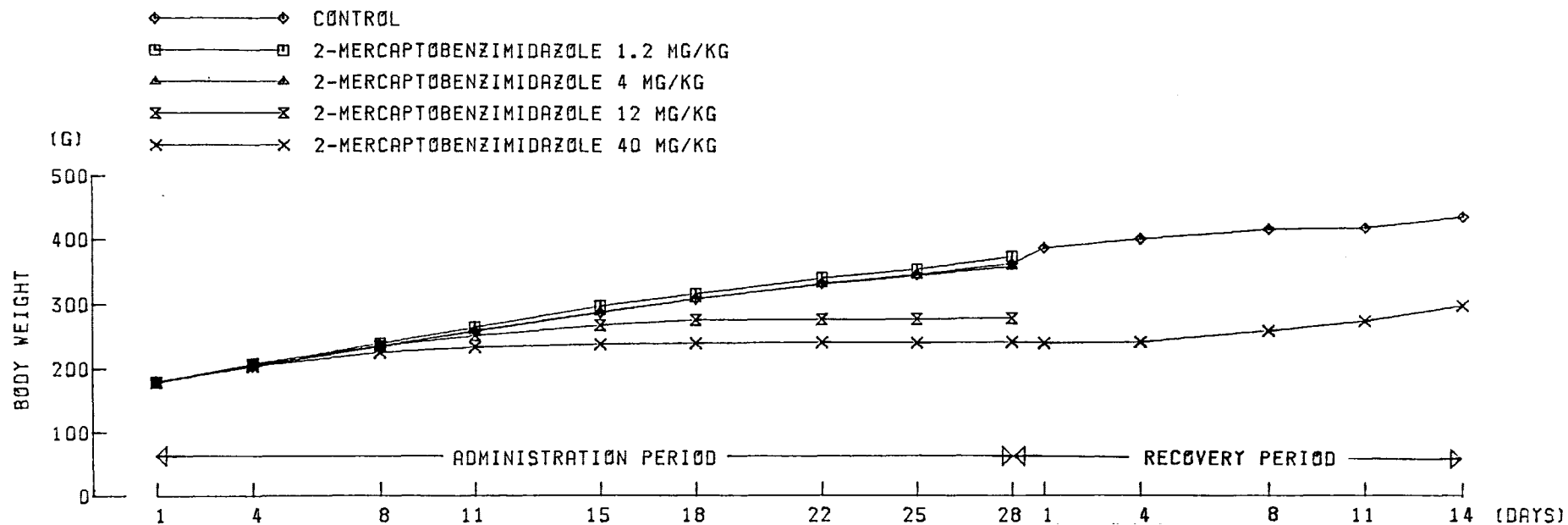


Fig. 1. Body weight of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days.

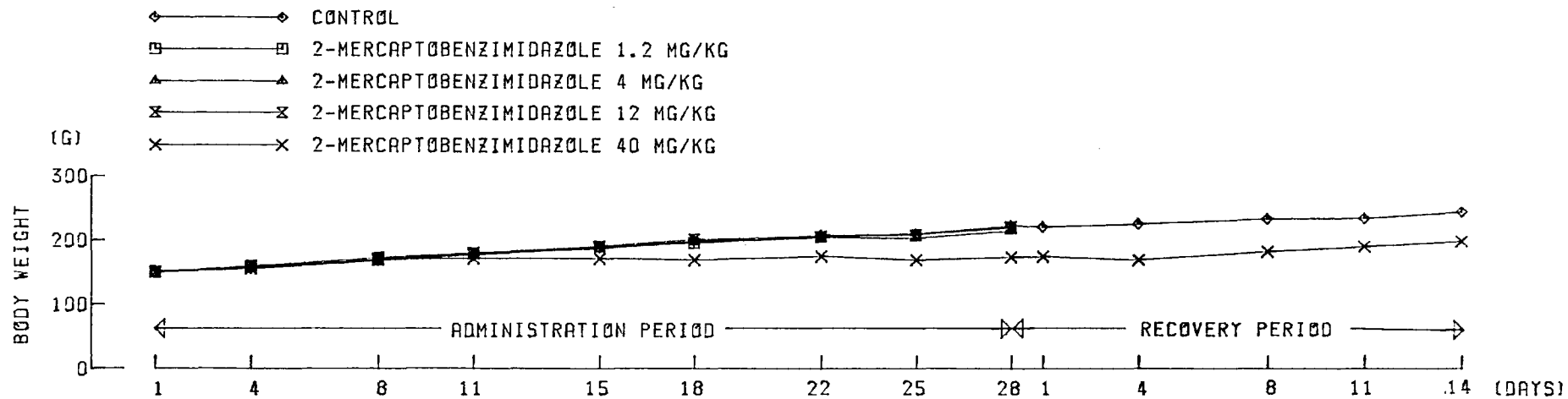


Fig. 2. Body weight of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days.

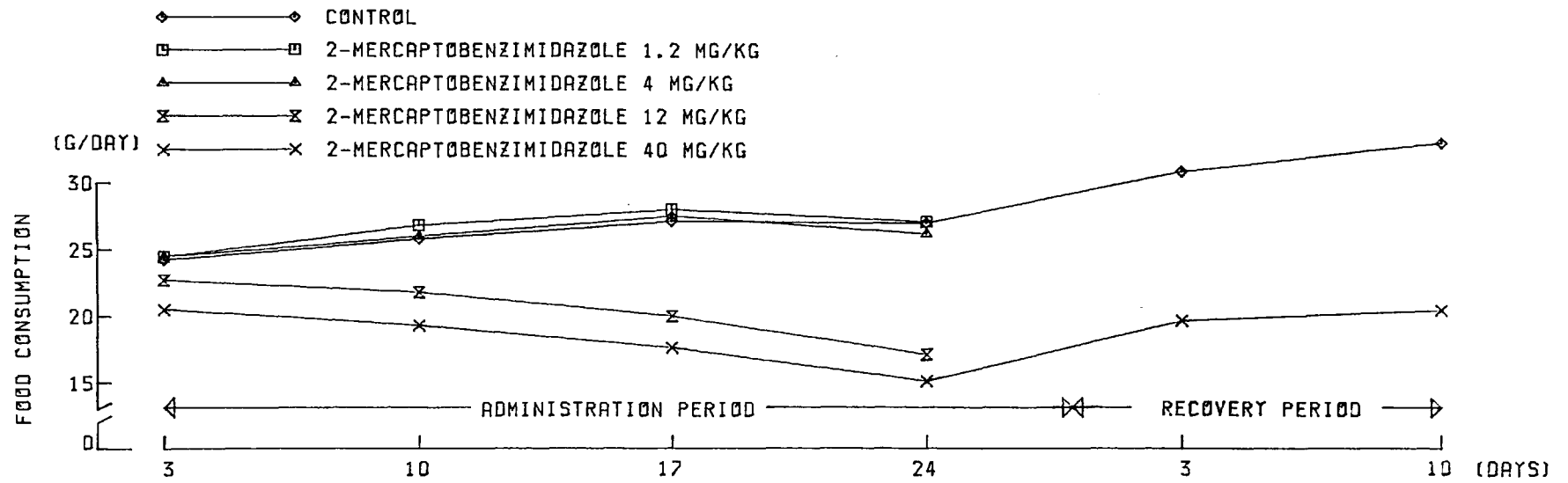


Fig. 3. Food consumption of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days.

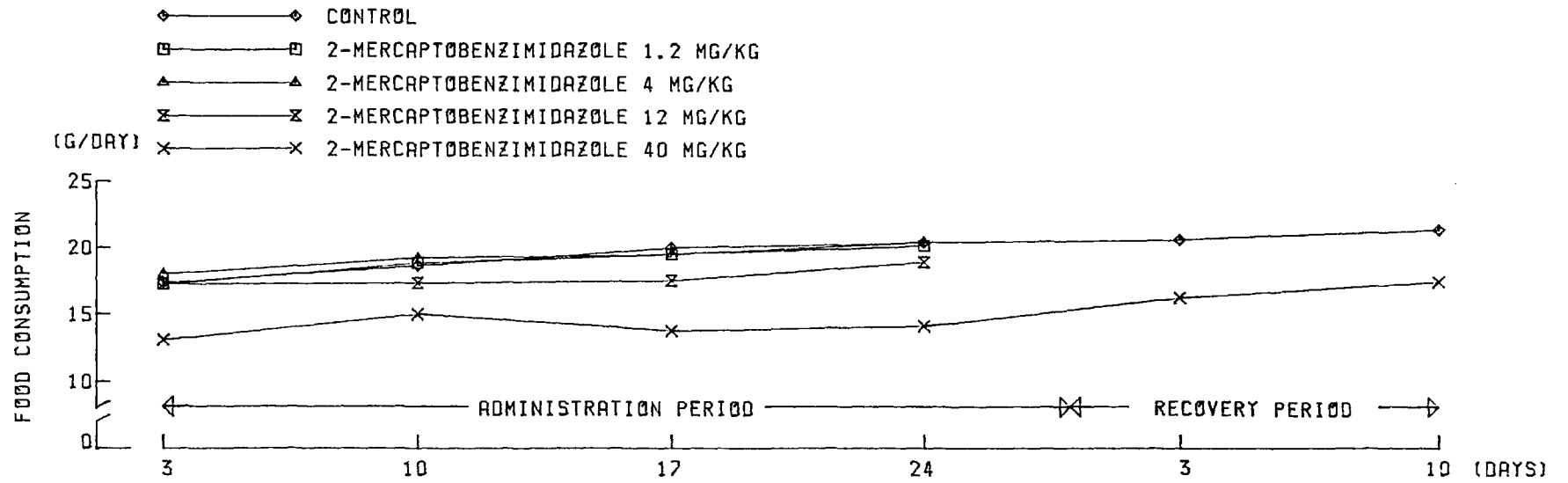


Fig. 4. Food consumption of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days.

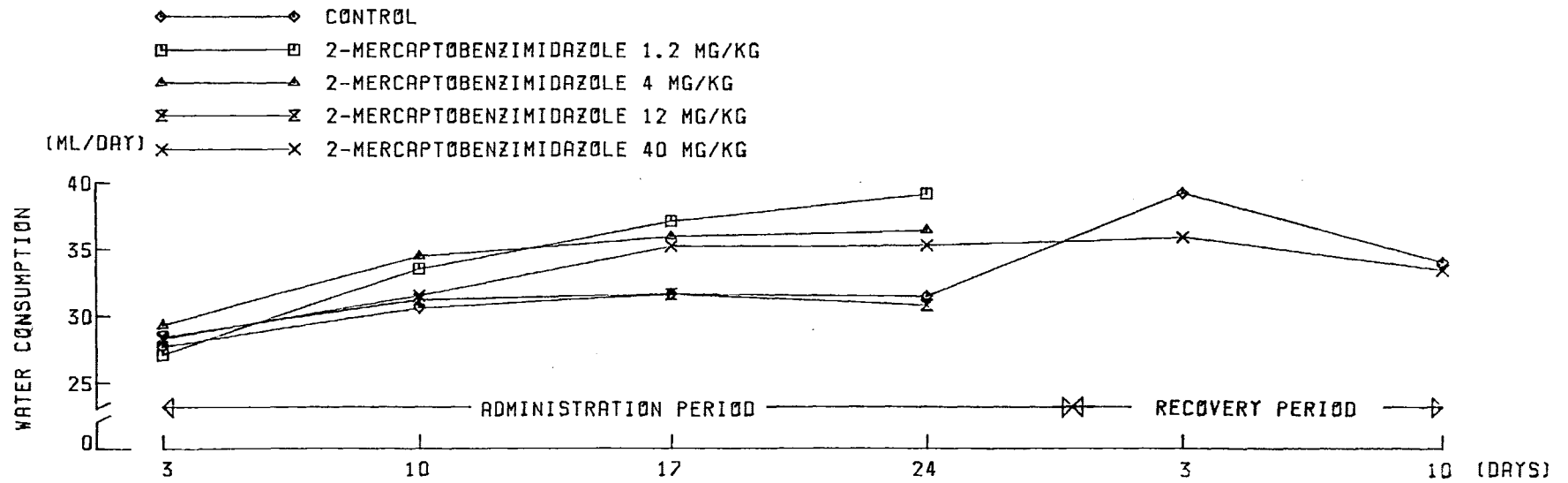


Fig. 5. Water consumption of male rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days.

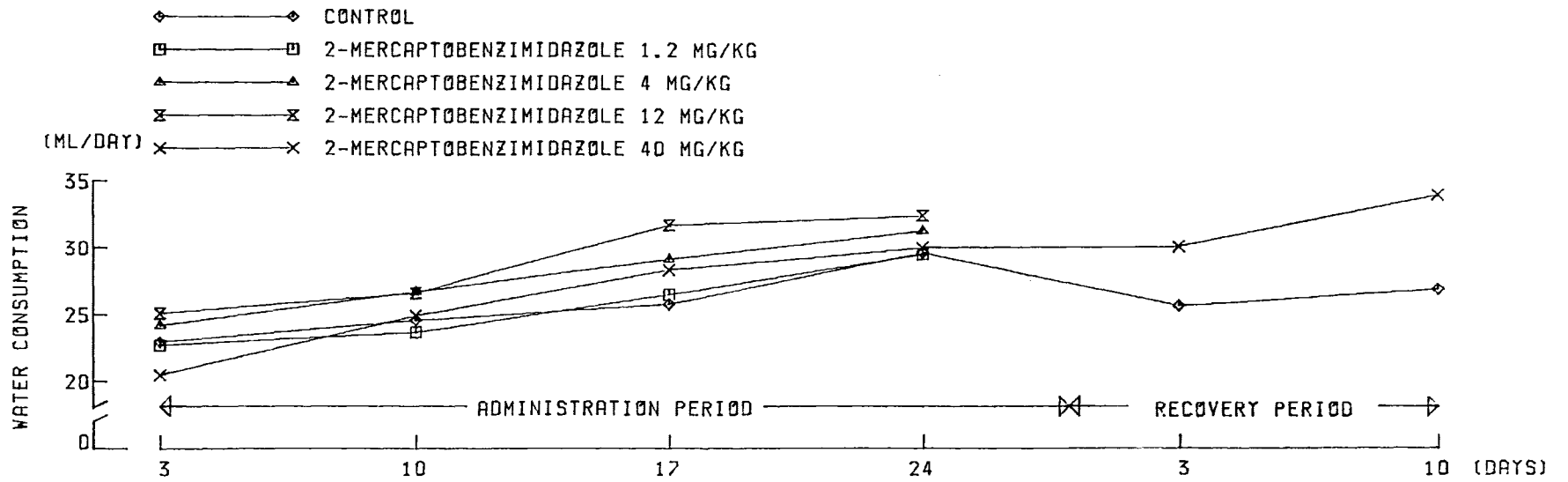


Fig. 6. Water consumption of female rats in repeated dose toxicity study of 2-Mercaptobenzimidazole by oral administration for 28 days and recovery for 14 days.