

R-1092



## 最終報告書

試験表題：2-Mercaptobenzimidazole のラットを用いた  
経口投与による簡易生殖発生毒性試験

試験番号：R-1092

試験期間：2011年11月15日～2012年4月23日

試験実施施設  
株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所  
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

試験委託者  
厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室  
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター  
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

R-1092

## GLP 陳述書

試験番号 : R-1092

試験表題 : 2-Mercaptobenzimidazole のラットを用いた経口投与による  
簡易生殖発生毒性試験

本試験は以下に示す基準を遵守して実施したものであります。

- 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準」  
(平成 23 年 3 月 31 日付け、薬食発第 0331008 号厚生労働省医薬食品局長、平成 23・03・29 製局第 6 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331010 号環境省総合環境政策局長通知)

2012 年 4 月 23 日

試験責任者

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

## 1. 目次

GLP 陳述書 .....	2
1. 目次 .....	3
2. 試験実施概要 .....	7
2.1 試験計画書 .....	7
2.2 試験目的 .....	7
2.3 試験委託者 .....	7
2.4 試験受託者 .....	7
2.5 試験実施施設 .....	7
2.6 被験物質 .....	7
2.7 試験日程 .....	7
2.8 試験責任者 .....	8
2.9 試験担当者 .....	8
2.10 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あるいは 予期し得ぬ事態並びに試験計画書に従わなかつたこと .....	8
2.11 資料保存 .....	9
2.12 試験責任者の記名・なつ印 .....	9
3. 要約 .....	10
3.1 雌雄動物に対する影響 .....	10
3.2 生殖発生に対する影響 .....	10
4. 緒言 .....	11
4.1 GLP 基準 .....	11
4.2 試験方法等に関する通知 .....	11
4.3 動物の福祉 .....	11
5. 試験材料及び方法 .....	12
5.1 被験物質及び対照物質（媒体） .....	12
5.1.1 被験物質 .....	12
5.1.2 対照物質（媒体） .....	13
5.2 投与液の調製及び保存方法 .....	13
5.2.1 媒体の調製 .....	13
5.2.2 被験物質投与液の調製 .....	13
5.2.3 投与液の保存 .....	14
5.2.4 被験物質投与液の安定性 .....	14
5.2.5 被験物質投与液の濃度確認 .....	14
5.3 試験動物種及び系統の選択理由 .....	15
5.4 試験動物 .....	15
5.5 群分け .....	16

5.6	飼育条件 .....	16
5.7	動物の識別.....	16
5.8	投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由 .....	16
5.9	投与方法.....	17
5.10	投与量及び群構成 .....	17
5.11	投与量の設定根拠 .....	17
5.12	観察及び検査の方法 .....	18
5.12.1	一般状態.....	18
5.12.2	体重 .....	18
5.12.3	摂餌量 .....	18
5.12.4	膣垢検査.....	18
5.12.5	交配 .....	18
5.12.6	分娩及び哺育.....	19
5.12.7	出生児 .....	19
5.12.8	病理学検査 .....	19
5.12.9	血中ホルモン測定 .....	20
5.13	統計解析 .....	20
5.13.1	パラメータの算出 .....	20
5.13.2	検定 .....	21
6.	試験結果 .....	22
6.1	一般状態 (Table 1-1~1-5、Appendix 1-1~1-20) .....	22
6.2	体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16) .....	22
6.3	摂餌量 (Fig. 3、4、Table 3-1~3-4、Appendix 3-1~3-16) .....	22
6.4	器官重量 (Table 4-1、4-2、Appendix 4-1~4-16) .....	22
6.5	母動物血中ホルモン (Table 5、Appendix 5-1~5-4) .....	22
6.6	剖検所見 (Table 6-1~6-6、Appendix 6-1~6-96) .....	23
6.7	病理組織学検査 (Table 7-1~7-6、Appendix 6-1~6-96) .....	23
6.8	性周期 (Table 8、Appendix 7-1~7-4) .....	23
6.9	交配成績 (Table 9、Appendix 8-1~8-4) .....	23
6.10	分娩成績 (Table 10、Appendix 9-1~9-4) .....	24
6.11	出生児の性比及び外表異常観察 (Table 11、Appendix 10-1~10-4) .....	24
6.12	出生児の生存性 (Table 12、Appendix 11-1~11-4) .....	24
6.13	出生児の体重 (Table 13、Appendix 12-1~12-4) .....	24
6.14	出生児の生後 4 日外表異常観察 (Table 14、Appendix 13-1~13-4) .....	24
6.15	出生児血中ホルモン (Table 15-1、15-2、Appendix 14-1~14-4) .....	24
7.	考察 .....	25
7.1	雌雄動物に対する影響 .....	25
7.2	生殖発生に対する影響 .....	25

**図**

Fig. 1、2	体重
Fig. 3、4	摂餌量

**表**

Table 1-1~1-5	一般状態
Table 2-1~2-4	体重
Table 3-1~3-4	摂餌量
Table 4-1、4-2	器官重量
Table 5	血中ホルモン測定
Table 6-1~6-6	剖検所見
Table 7-1~7-6	病理組織学検査
Table 8	性周期
Table 9	交配成績
Table 10	分娩成績
Table 11	出生児の性比及び外表異常観察
Table 12	出生児の生存性
Table 13	出生児の体重
Table 14	出生児の生後 4 日の外表異常観察
Table 15-1、15-2	出生児の生後 4 日の血中ホルモン測定

**個体別表**

Appendix 1-1~1-20	一般状態
Appendix 2-1~2-16	体重
Appendix 3-1~3-16	摂餌量
Appendix 4-1~4-16	器官重量
Appendix 5-1~5-4	血中ホルモン測定
Appendix 6-1~6-96	剖検所見及び病理組織学検査
Appendix 7-1~7-4	性周期
Appendix 8-1~8-4	交配成績
Appendix 9-1~9-4	分娩成績
Appendix 10-1~10-4	出生児の性比及び外表異常観察
Appendix 11-1~11-4	出生児の生存性
Appendix 12-1~12-4	出生児の体重
Appendix 13-1~13-4	出生児の生後 4 日の外表異常観察

R-1092

Appendix 14-1~14-8 出生児の生後 4 日の血中ホルモン測定

信頼性保証書

## 2. 試験実施概要

### 2.1 試験計画書

試験番号 : R-1092  
試験表題 : 2-Mercaptobenzimidazole のラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験  
(A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole)

### 2.2 試験目的

2-Mercaptobenzimidazole を、雄ラットに交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで、雌ラットには交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 3 日まで投与し、雌雄ラットに対する影響、特に性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖発生に及ぼす影響を概略的に検討することとした。

### 2.3 試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室  
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

### 2.4 試験受託者

株式会社ボゾリサーチセンター  
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

### 2.5 試験実施施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所  
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

### 2.6 被験物質

製造者 : 東京化成工業株式会社  
名称 : 2-Mercaptobenzimidazole  
CAS 番号 : 583-39-1  
官報公示整理番号 : 5-472  
入手日 : 2011 年 11 月 14 日

### 2.7 試験日程

試験開始日 : 2011 年 11 月 15 日  
被験物質出庫日 : 2011 年 11 月 28 日  
動物入荷日 : 2011 年 11 月 16 日

実験開始日（投与開始日）

： 2011年 12月 5日

交配開始日 : 2011年 12月 19日

分娩開始日 : 2012年 1月 10日

母動物剖検開始日 : 2012年 1月 14日

雄動物剖検日 : 2012年 1月 5日

動物試験終了日 : 2012年 1月 27日

実験終了日（病理組織学検査終了日）

： 2012年 3月 26日

試験終了日 : 2012年 4月 23日

## 2.8 試験責任者

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所 研究部  
[REDACTED]

## 2.9 試験担当者

試験主担当者 :

被験物質保存責任者 :

化学分析責任者 :

病理検査責任者 :

統計解析責任者 :

## 2.10 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あるいは予期し得ぬ事態並びに試験計画書に従わなかつたこと

- 動物試験期間中に飼育室の湿度が試験計画書に記された許容範囲の上限を 1 回越える事態が発生した。しかし、いずれも一時的（1 時間以内）且つ僅かな上昇（最高 71%）に過ぎず、動物にはこれに伴う異常はみられないことから試験の信頼性に影響を及ぼさないと判断した。
- 甲状腺及び副腎については片側のみを鏡検すると試験計画書に記載されていたが、剖検時に肉眼的所見として小型化（片側性）が甲状腺（動物番号：1010）あるいは副腎（動物番号：3111）に認められた各 1 例については両側を鏡検した。また、甲状腺の片側が欠落していた 1 例（動物番号：2001）については、片側のみ標本を作製し、鏡検したが、本例の甲状腺の肉眼的所見並びに病理組織学的所見のいずれにも異常は認められなかった。
- 出生日における観察において出生児の性別判定に誤りがあった 2 mg/kg 投与群の 1 腹（動物番号：3105）については出生日の体重を試験成績より除外した。しかし、同群の全例で出生児が得られており、成績評価の上で必要な例数は確

保されていると判断した。

## 2.11 資料保存

株式会社ボゾリサーチセンターの保存方法に従い、試験計画書（試験計画書変更書を含む）原本、記録文書、生データ、報告書類（最終報告書の原本を含む）及び標本（被験物質保存サンプルを含む）は株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所の資料保存施設に最終報告書提出後 10 年間保存する。期間終了後の保存については、厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室と株式会社ボゾリサーチセンター間で協議し、その処置を決定する。ただし、長期保存に耐えられない腔塙標本及び血清は廃棄した。

## 2.12 試験責任者の記名・なつ印

2012 年 4 月 23 日

### 3. 要約

2-Mercaptobenzimidazole を 0 (対照群 : 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液)、0.3、2 及び 12 mg/kg/day の投与量で、Sprague-Dawley 系 SPF ラット (1 群雌雄各 12 匹) の、雄に交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで 31 日間、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して分娩後 3 日まで (40~52 日間) 経口投与し、雌雄動物に対する影響、特に生殖発生毒性について概略的に検討した。

#### 3.1 雌雄動物に対する影響

12 mg/kg 投与群の雌雄において摂餌量の減少を伴った体重増加抑制が認められ、同群の雌 2 例が妊娠末期あるいは分娩途中で死亡した。2 mg/kg 投与群では妊娠末期に一時的で軽度な摂餌量の減少が認められた。病理学的検査では、2 mg/kg 以上の投与群において甲状腺の組織変化として濾胞上皮細胞のびまん性過形成/肥大が認められ、更に 12 mg/kg 投与群では、雄において甲状腺の濾胞上皮細胞の限局性過形成、雌においては副腎の皮質細胞の空胞化もみられた。授乳 4 日の母体について実施したホルモン測定では、2 mg/kg 投与群において  $T_4$  の低値傾向と TSH の高値傾向がみられた。

#### 3.2 生殖発生に対する影響

雌雄動物の交尾から受胎までの生殖機能に関する指標に被験物質投与の影響は認められなかった。しかし、12 mg/kg 投与群において分娩の遅延及び遷延分娩などの著しい分娩障害が認められ、同群では出生児を殆ど得ることができず、分娩障害に伴うと考えられる母動物の死亡もみられた。また、同群では黄体数及び着床痕数が低値を示した。2 mg/kg 投与群においては分娩に異常はみられなかったが、出生児のホルモン測定では TSH の高値が認められた。

これらの結果から、本試験条件下における 2-Mercaptobenzimidazole の雌雄動物に対する無影響量及び無毒性量はともに 0.3 mg/kg/day と推察された。一方、生殖発生毒性については、本被験物質の 12 mg/kg/day 投与は、交尾前の雌において排卵数を減少させ、妊娠動物においては分娩を著しく阻害し、2 mg/kg/day 投与は、出生児の TSH のレベルを高めると考えられ、雄の生殖機能に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 12 mg/kg/day、雌の生殖機能に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 2 mg/kg/day、出生児に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 0.3 mg/kg/day と推定された。

#### 4. 緒言

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室の委託により、2-Mercaptobenzimidazole のラットを用いた経口投与による簡易生殖発生毒性試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、本試験は以下の基準を遵守し、ガイドライン等に準拠して、株式会社ボゾリサーチセンターで実施した。

##### 4.1 GLP 基準

- 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準」  
(平成 23 年 3 月 31 日付け、薬食発第 0331008 号厚生労働省医薬食品局長、平成 23・03・29 製局第 6 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331010 号環境省総合環境政策局長通知)

##### 4.2 試験方法等に関する通知

- 「新規化学物質等に係る試験の方法について」  
(平成 23 年 3 月 31 日付け、薬食発第 0331007 号厚生労働省医薬食品局長、平成 23・03・29 製局第 5 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331009 号環境省総合環境政策局長通知)

##### 4.3 動物の福祉

- 「動物の愛護及び管理に関する法律」  
(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号、最終改正：平成 23 年 6 月 24 日法律第 74 号)
- 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」  
(平成 18 年 4 月 28 日環境省告示第 88 号)
- 「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」  
(日本学術会議 平成 18 年 6 月 1 日)

本試験は、株式会社ボゾリサーチセンター動物実験委員会の承認を経て、試験施設で定めている実験動物の管理及び福祉に関する指針（株式会社ボゾリサーチセンター動物実験指針）に従って実施した（承認番号：G110179）。

## 5. 試験材料及び方法

### 5.1 被験物質及び対照物質（媒体）

#### 5.1.1 被験物質

被験物質は三立ケミー株式会社から購入した 2-Mercaptobenzimidazole を使用した。被験物質に関する情報を以下に示す。なお、使用した被験物質については試験開始前に赤外吸収スペクトルの測定により特性が確認されている。<sup>1)</sup>

名称 : 2-Mercaptobenzimidazole

CAS 番号 : 583-39-1

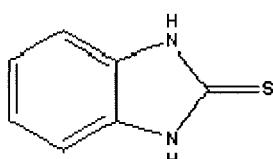
官報公示整理番号 : 5-472

製造元 : 東京化成工業株式会社

ロット番号 : 3LXCF

分子式 : C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S

構造式 :



純度(中和滴定) : 100.1% (規格値 : >98.0%\*)

物理的状態(20°C) : 固体\*

形状 : 結晶~粉末\*

色 : 白色~ほとんど白色\*

分子量 : 150.20

融点 : 303-304°C\*\*

対水溶解度(25°C) : 2900 mg/mL (推定値) \*\*

蒸気圧 : 4.66 E-0.6 mmHg (推定値) \*\*

分配係数 :

1.66\* (実測値)

引火点 :

>250°C\*\*

発火点 :

480°C\*\*

保存方法 :

冷暗所 [冷蔵庫内 (許容温度 : 1~10°C、実測温度 : 4.9~6.2°C)] 、密栓

保存場所 :

御殿場研究所被験物質保存室及び第2研究棟4階被験物質調製室

取扱い上の注意 :

作業場の換気を十分に行い、マスク、保護眼鏡、保護手袋等の適切な保護具を着用し、直接の接触を防ぐ。取り扱い後は、手、顔等を良く洗い、うがいをする。

安定性 :

投与期間終了後、残余被験物質の赤外吸収スペクトルを確認した結果、実験実施前に確認した参照スペクト

ル<sup>1)</sup>とほぼ同様であり、投与期間を通して被験物質は安定であったと判断した。

残余被験物質の処理： 被験物質 1 g を保存試料として保存し、動物試験及び分析終了後の残量は全て焼却処分した。

\*： 製造元製品安全データーシートに基づく

\*\*： 独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質総合情報システム (CHRIPI)に基づく

### 5.1.2 対照物質（媒体）

#### 対照物質 1

名称	カルボキシメチルセルロースナトリウム (カルメロースナトリウム原末)
規格	日本薬局方
製造元	丸石製薬株式会社
ロット番号	0507
保存方法	室温（許容温度：1~30°C）
保存場所	御殿場研究所第2研究棟4階被験物質調製室

#### 対照物質 2

名称	注射用水
規格	日本薬局方
製造元	株式会社大塚製薬工場
ロット番号	1C94
保存方法	室温（許容温度：1~30°C）
保存場所	御殿場研究所第2研究棟4階被験物質調製室

なお、対照物質については、先に実施された「2-Mercaptobenzimidazole のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験」<sup>2)</sup>において投与液の媒体として用いられた 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロース水溶液を陰性対照物質として選択した。

## 5.2 投与液の調製及び保存方法

### 5.2.1 媒体の調製

必要量のカルボキシメチルセルロースナトリウムを秤量し、注射用水に徐々に加え、スターラーを用いて分散させて溶解させた後、更に注射用水を加えて 0.5 w/v% 濃度に調製した。

### 5.2.2 被験物質投与液の調製

濃度ごとに必要量の被験物質を秤取し、乳鉢に移して微細化した後、徐々に少量の媒体を加えて懸濁させ、規定量にメスアップして、0.06、0.4 及び 2.4 mg/mL 液（低、

中及び高用量群投与液）をそれぞれ調製した。

### 5.2.3 投与液の保存

調製後の被験物質投与液及び対照群の投与に使用する媒体は、1日使用分ごと褐色ガラス瓶に小分けして冷所（冷蔵庫内、許容温度範囲：1~10°C、実測温度範囲：3.7~7.6°C）に保存し、安定性が確認されている期間内で投与に使用した。

### 5.2.4 被験物質投与液の安定性

本被験物質の0.05及び200 mg/mL濃度の0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を媒体とする懸濁液は、褐色ガラス容器に入れ、冷所で7日間、更に室温下で24時間保存後、攪拌したとき安定であり、且つ、均一であることが確認されている<sup>3)</sup>。

### 5.2.5 被験物質投与液の濃度確認

初回投与及び投与4週の投与に用いる各濃度被験物質投与液について、HPLCを用いて濃度及び均一性を確認した。なお、初回投与に用いる投与液については投与開始前に確認した。その結果、規定濃度に対する各投与液の測定濃度の割合は96.3~100.3%、変動係数は1.3%以下であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合：100.0±10%、均一性：CV10%以下）であった。用いた標準物質、HPLCシステム及び測定条件は以下の如くであった。

#### [標準物質]

被験物質の一部を標準物質として使用した。（保存場所：御殿場研究所生化学部標準物質保存場所及び被験物質保存室：実測温度：2~8°C）

#### [HPLCシステム]

機器名及び型式	メーカー
HPLC 2695 セパレーションモジュール	
検出器 2487 デュアルλ UV/VIS 検出器	Waters Corporation
データ処理装置 Empower	

#### [HPLC測定条件]

カラム : Symmetry C18 (4.6 mm I.D. × 250mm、粒子径 5 μm、Waters Corporation)

カラム恒温槽設定温度

: 40°C

移動相 : 精製水／アセトニトリル／リン酸混液 (800/200/1、v/v/v)

流量 : 1 mL/min

検出 : UV (測定波長 305 nm)

試料注入量 : 10 µL

オートサンプラー内設定温度

: 10°C

注入順序 :

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液（システム適合性用）
2	3	標準溶液（定量用）
3	1	測定実測試料 (0.06 mg/mL-上層)
4	1	測定実測試料 (0.06 mg/mL-中層)
5	1	測定実測試料 (0.06 mg/mL-下層)
6	1	測定実測試料 (0.4 mg/mL-上層)
7	1	測定実測試料 (0.4 mg/mL-中層)
8	1	測定実測試料 (0.4 mg/mL-下層)
9	1	測定実測試料 (2.4 mg/mL-上層)
10	1	測定実測試料 (2.4 mg/mL-中層)
11	1	測定実測試料 (2.4 mg/mL-下層)

標準溶液及び測定実測試料の測定は、測定開始後 24 時間以内に実施した。

なお、バリデーション試験でオートサンプラー内 24 時間の保存安定性が確認されている。

### 5.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりげっ歯類を用いた試験が必要とされており、また、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験に広く用いられ、特性が良く知られており背景資料が豊富である系統を選択した。

### 5.4 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] の雌雄各 62 匹をそれぞれ 8 週齢で入手<sup>注)</sup>し、入荷日を馴化 1 日と起算して、3 日間の検疫期間を含む 20 日間、馴化飼育した。その間、一般状態を毎日 1 回観察し、体重を馴化 1、3、8、15 及び 20 日に測定した。更に、雌については膣垢を馴化 4~17 日の間採取し、多数の角化上皮細胞から成る膣垢像を発情の指標として 4~5 日の周期で回帰するものを正常とし、性周期異常の有無を調べ、雄については馴化終了日に陰嚢内の精巣の触診及び陰茎亀頭の観察を行った。その結果、いずれの個体にも一般状態及び体重推移に異常はみられず、馴化終了日の体重は、雄で 333~463 g (平均体重 : 397 g) 、雌は 213~289 g (平均体重 : 243 g) であり、雌雄とも平均値±20%以内の体重範囲であった。また、雄の精巣の触診結果に異常はなく、いずれも性成熟期の陰茎亀頭がみられた。しかし、雌 1 例が性周期異常を示したため、本例を除く個体より雌雄各 48 匹をそれぞれ選択して 10 週齢で試験に使用した。

注) : 試験計画書に従い、動物発注数は雌雄各 60 匹であったが、実際には各 62 匹が納入された。

### 5.5 群分け

前項に記載された馴化中の観察、検査結果に基づいて選抜された雌雄各 48 匹は、群分け当日の体重を基に各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てる）で行った。群分けから除外された雄 14 匹と性周期異常の雌 1 匹は、投与開始日に試験から除外した。残りの雌 13 匹は交配用無処置動物として継続飼育したが、交配に用いなかったため、交配終了後、試験から除外した。

### 5.6 飼育条件

飼育は、温度  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ （実測値：21~24°C）、相対湿度  $50 \pm 20\%$ （実測値：48~71%<sup>注)</sup>、換気回数 10~15 回/h、照明 12 時間/日（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：902 号室）で行った。動物は、交配中を除いてブラケット式金属製網ケージ（W254×D350×H170 mm：リードエンジニアリング株式会社）へ個別に収容した。なお、妊娠 17 日から分娩後 4 日までは、床敷（ホワイトフレーク：日本チャールス・リバー株式会社、ロット番号：2011-3）を入れたプラスチック製エコンケージ（W340×D400×H185 mm：日本クレア株式会社）～1 腹ごと収容した。飼料及び飲料水については、NMF 固形飼料（放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：110714、110817、111114）及び水道水（御殿場市営水道水）をステンレス製給餌器あるいは自動給水装置又は給水瓶を用いてそれぞれ自由に摂取させた。飼料及び床敷に関しては使用したロットについて、床敷については、定期的（年 6 回）にそれぞれ Eurofins Scientific Analytice で実施された混入物質の分析結果を入手した。飲料水については、芝浦セムテック株式会社に定期的（年 4 回）に水質検査を依頼し、その結果を入手した。これらの検査結果より飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認した。

### 5.7 動物の識別

動物の個体識別は入荷時に 3 枚の番号が連番で刻印された小動物用耳標をつけて行った。群分け後は、1000 の位は群、100 の位は性（0 番を雄、1 番を雌）、10 と 1 の位は個体番号を示す 4 枚の動物番号を設定した。飼育ケージには、投与量（群）ごとに色分けされ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日（雄）、交尾成立日（雌雄）及び分娩終了日（雌）を明記したラベルを付した。

### 5.8 投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由

投与経路は、ガイドラインに準じ経口投与を選択した。投与期間は、雄では交配前 14 日間、交配期間として予め設定した 14 日間、その後剖検前日までの 3 日間の計 31 日間、雌では交配前 14 日間、交配期間及び妊娠期間を通して分娩後 3 日までとした。なお、本試験では、分娩母動物については 39~52 日間（全児死産を含む）、交尾が確

認されなかった動物（動物番号：4104）については 53 日間の投与期間となった。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 回 1 日とした。

### 5.9 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は 5 mL/kg 体重とし、胃ゾンデを用いて投与液を 1 日 1 回、08:47~12:12 の間に強制経口投与した。ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了を待って、14:26~16:48 の間に投与したが、17:00 までに分娩が終了しない動物については当日の投与は行わなかった。対照群には媒体のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量は、最近時の体重を基に mL 単位で小数第二位を四捨五入して算出した。

### 5.10 投与量及び群構成

投与量は 0.3、2 及び 12 mg/kg/day の 3 用量とし、対照群を加え 4 群構成とした。1 群当たりの動物数は雌雄各 12 匹とした。群構成表を以下に示した。

**群構成表**

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液 濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	雄	12	1001~1012
				雌	12	1101~1112
低用量群	0.3	0.06	5	雄	12	2001~2012
				雌	12	2101~2112
中用量群	2	0.4	5	雄	12	3001~3012
				雌	12	3101~3112
高用量群	12	2.4	5	雄	12	4001~4012
				雌	12	4101~4112

### 5.11 投与量の設定根拠

本試験における投与量は、先に実施された 28 日間経口投与毒性試験<sup>2)</sup>の結果に基づいて設定した。即ち、2-Mercaptobenzimidazole を 1.2、4、12 及び 40 mg/kg/day の投与量でラットに 28 日間反復投与したところ、1.2 mg/kg 以上の投与により病理組織学検査において甲状腺の濾胞細胞の過形成及び肥大並びに副腎の皮質細胞の空胞化が認められ、4 mg/kg 以上の投与により甲状腺重量の増加、12 mg/kg 以上の投与では、更に摂餌量の低下を伴う体重増加の抑制が認められた。しかし、12 mg/kg までの投与では一般状態に異常はなく、4 mg/kg までの投与による体重及び摂餌量の変化は認められなかった。なお、精巣及び卵巣の重量並びに病理組織学検査所見には毒性を示唆する変化は認められなかった。したがって、明らかな毒性兆候の発現が予想される 12 mg/kg を高用量とし、以下、公比約 6 で除して 2 及び 0.3 mg/kg をそれぞれ中及び低用量に設定した。

## 5.12 観察及び検査の方法

試験日の起算は、投与開始日を投与 1 日、投与 1 日から 7 日を投与 1 週、交尾成立日を妊娠 0 日、出産日（出生日）を分娩 0 日（生後 0 日）とした。

### 5.12.1 一般状態

全個体について、投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後及び投与 1~3 時間後）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態における異常の有無を観察した。なお、動物を手に持つ定期的な観察は、分娩後の母体を除く動物を対象とし、週 1~2 回の頻度で行い、妊娠動物については妊娠 0、7、14 及び 20 日に行った。

### 5.12.2 体重

全個体について、雄は投与 1、4、8、11、15、18、22、25 日及び剖検日に、雌は投与 1、4、8、11、15 日、交配期間中週 2 回（月曜、木曜）、妊娠 0、4、7、11、14、17 及び 20 日、分娩後 0 及び 4 日に体重を測定した。測定は、午後に分娩終了が確認された個体の分娩後 0 日の体重を除いて、午前中の投与前に行なった。死亡が発見された動物、妊娠 25 日の午前までに分娩を開始しなかった動物、あるいは出産児がすべて死産であった母動物については器官比重量算出のため当日の体重を測定した。なお、交配期間中の体重については試験成績より除外した。

### 5.12.3 摂餌量

全個体について、雄は投与 2、4、8、11 及び 15 目に、雌は投与 2、4、8、11 及び 15 日、妊娠 1、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに分娩後 2 及び 4 日に残餌量を測定し、前日の給餌量との差を 1 日摂餌量として算出した。給餌量及び残餌量とともに午前中の投与前に測定した。

### 5.12.4 膀胱検査

雌の全個体について、投与開始翌日から交尾が認められるまで毎日膀胱を採取し、交配前投与期間中は性周期異常の有無を調べるとともに発情回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を求めた。交配期間中は膀胱内の精子の有無を調べた。

### 5.12.5 交配

交配前投与期間終了後、同群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膀胱形成あるいは膀胱中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を求めた。同居期間は最長 14 日間とし、交尾が確認されなかった雌動物については、交配期間終了日を妊娠 0 日と仮定して一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定並びに投与を継続し、次項 5.12.6 に準じて観察を行なった。

### 5.12.6 分娩及び哺育

交尾が成立した雌動物は、妊娠 21 日から妊娠 25 日の午前まで 1 日 2 回（午前、午後）分娩の有無を確認し、交尾成立日より分娩終了までの間を妊娠期間として 0.5 日単位で求めた。なお、分娩が開始したもののが妊娠 25 日に至っても分娩が終了しない母動物については分娩が終了するまで継続して観察した。分娩が終了した母動物については、胎盤及び羊膜の処理等を指標として分娩異常の有無を観察した後、出生児を哺育させ、分娩後 4 日に血中ホルモン測定及び病理学検査に供した。授乳期間中は児を集め、営巣及び授乳の状態等を指標として哺育異常の有無を観察した。なお、妊娠 25 日の午前までに分娩を開始しなかった動物は当日病理学検査に供し、剖検時に着床が認められなかった動物は不妊とみなした。

### 5.12.7 出生児

母動物の分娩終了日を出生日（生後 0 日）とみなし、出生児数及び死産児数を数えた。なお、分娩は開始したが、分娩終了時に出産児が確認できなかつた 12 mg/kg 投与群の 3 例（動物番号：4102、4109、4112）についてはすべて死産と判断した。出生児は外表異常の有無を観察し、性別を判定して体重を測定した。授乳期間中は毎日 1 回、死亡児の有無を観察した。なお、死産児及び死亡児は外表異常の有無を観察した後、ブアン液で固定して保存した。生存児は生後 4 日に性別を判定し、外表異常の有無を観察して体重を測定した後、1 腹当たり原則として雌雄各 4 匹を血中ホルモン測定のための採血に供した。採血に供しなかつた生存児はエーテル過麻酔で安楽死させ、ブアン液で固定して保存した。なお、出生児の体重は個別に測定し、雌雄別に各腹の平均値を算出した。

### 5.12.8 病理学検査

#### 1) 剖検及び器官重量

最終投与翌日に、雄はエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後、母動物はイソフルラン麻酔下で採血を行い腹大動脈切断により放血致死させた後、体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、母動物については黄体数及び着床痕数を数えた。妊娠 25 日の午前までに分娩を開始しなかつた動物、あるいは出産児がすべて死産であった母動物は当日イソフルラン麻酔下で放血致死させ、また、死亡動物は発見後速やかに病理解剖を行つた。更に、甲状腺、副腎、生殖腺（精巣、卵巣）及び副生殖腺（精巣上体、前立腺、精嚢）の重量（絶対重量）を左右別々に測定し、その合計値で評価し、剖検日の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、剖検時に子宮内に残存していた胎児等の受胎産物はリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定し、保存した。

#### 2) 病理組織学検査

全ての個体の甲状腺、副腎、精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢、卵巣、子宮及び腔

並びに肉眼的異常部位を個体識別部（耳標を装着した耳介）とともにリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定した（ただし、精巣はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液に置換した）。個体識別部を除くこれらの器官は、パラフィン包埋した後、切片とし、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色標本を作製した。鏡検は、甲状腺及び副腎については雌雄全例（片側）、生殖腺、副生殖腺及び腔については対照群と高用量群を対象とし、雌では更に中用量群を対象とし、これに加えて肉眼的異常部位について実施した。

### 5.12.9 血中ホルモン測定

分娩後 4 日に病理学検査に供した母動物とその出生児を対象として血中の TSH、母動物については更に T3、T4 を測定した。母動物及び生存児はイソフルラン麻酔下に開腹し、それぞれ腹大動脈から採取した血液（母動物では約 4 mL を試験管（凝固促進剤入り試験管、ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に採取し、生存児は注射筒を用いて無処理のサンプルチューブに採取した。）を遠心分離（設定：約 1,600×g、約 10 分間）し、血清を得た。生存児の血液は各腹単位で雌雄別に 4 例ずつのプール血清とし、4 例に満たない場合はその性全例からプール血清を得た。得られた血清は母動物では約 0.5 mL×3 本、出生児では約 0.2~0.3 mL×1~3 本をサンプルチューブに分注し、-80°C の冷凍庫（許容範囲：-70°C 以下、実測値：-89~-78°C）に保存した後、全自动免疫化学発光測定システム IMMULYZE（Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA）を用いて CLEIA 法により測定した。

## 5.13 統計解析

### 5.13.1 パラメータの算出

以下の式により交尾率、受胎率及び出産率を群ごとに、妊娠期間、着床率、死産児率、外表異常率、出生率、生後 4 日生存率、生後 0 及び 4 日の性比を母動物ごとに算出した。なお、出生児の体重については母動物ごと雌雄別に平均値を求めた。

$$\text{交尾率(%)} = (\text{交尾動物数}/\text{同居動物数}) \times 100$$

$$\text{受胎率(%)} = (\text{妊娠した雌 (妊娠させた雄) の数}/\text{交尾した雌 (雄) の数}) \times 100$$

$$\text{出産率(%)} = (\text{出生児出産雌数}/\text{妊娠雌数}) \times 100$$

$$\text{着床率(%)} = (\text{着床痕数}/\text{黄体数}) \times 100$$

$$\text{死産児率(%)} = (\text{死産児数}/\text{出生児数及び死産児数}) \times 100$$

$$\text{外表異常率(%)} = (\text{外表異常児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

$$\text{出生率(%)} = (\text{出生児数}/\text{着床痕数}) \times 100$$

$$\text{生後 4 日生存率(%)} = (\text{生後 4 日の生存児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

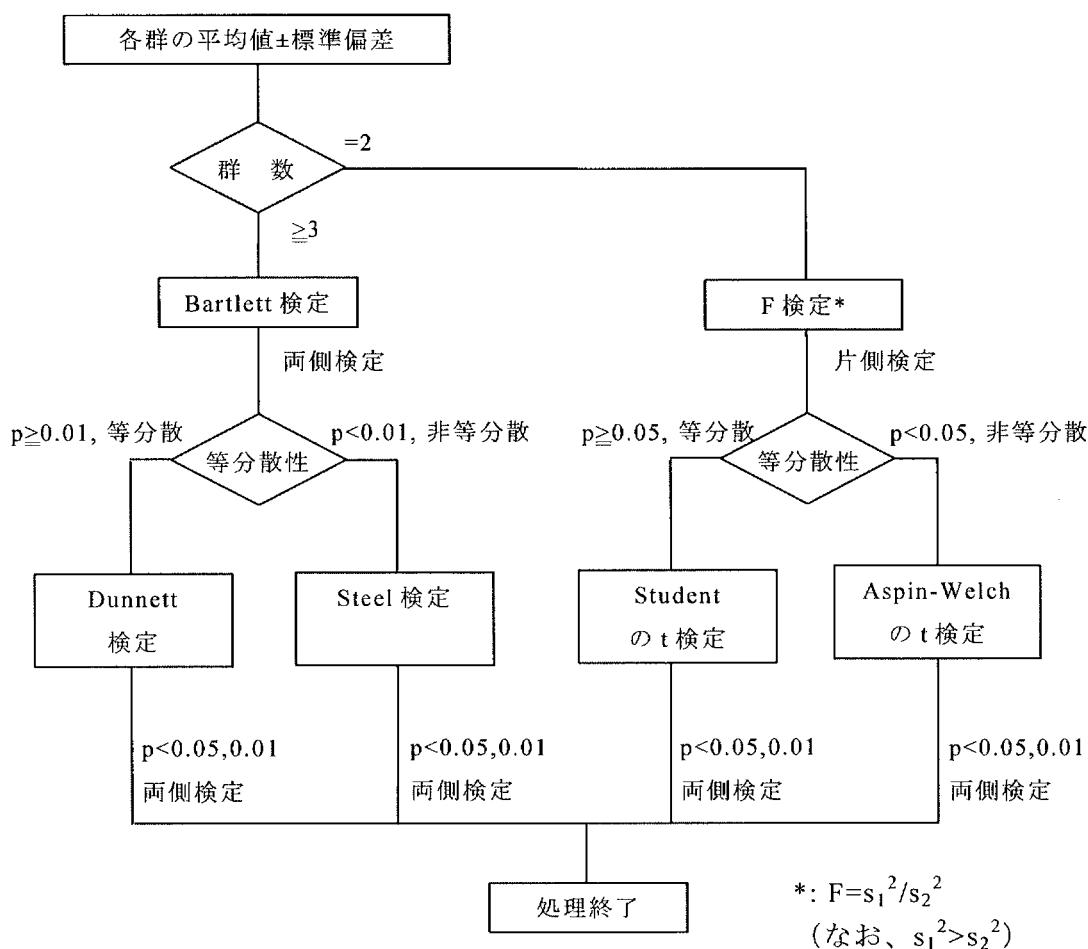
$$\text{生後 0 日の性比} = \text{雄出生児数}/\text{出生児数}$$

$$\text{生後 4 日の性比} = \text{生後 4 日の雄生存児数}/\text{生後 4 日の生存児数}$$

### 5.13.2 検定

データは対照群と各用量群との差について統計学的有意性の検定を行った。

体重、体重増加量（雄：投与 1~剖検日、雌：投与 1~15 日、妊娠 0~20 日及び分娩後 0~4 日、出生児：生後 0~4 日）、摂餌量、発情期像発現回数、性周期（発情周期）、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、生存児数、性比（生後 0 及び 4 日）、器官重量（含、剖検時体重）及び血中ホルモン測定値は、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した。なお、交配期間中の雌の体重並びに分娩後 4 日に至る前に病理学検査に供した雌動物の器官重量データは統計解析より除外した。



着床率、死産児率、外表異常率、出生率及び生後 4 日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Steel 検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った。

交尾率、受胎率、出産率は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、生存児出産雌動物数より算出し、Fisher の直接確率計算法により検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った。

## 6. 試験結果

### 6.1 一般状態 (Table 1-1~1-5、Appendix 1-1~1-20)

雄では切歯破損が投与 18~24 日の間、2 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：3003）に認められた。しかし、本例を除いて、いずれの群においても投与期間中を通して一般状態に異常は認められず、切歯破損は偶発的な所見と考えられる。

雌では、交配前投与期間中、妊娠期間中及び授乳期間中を通して一般状態に異常は認められなかった。しかし、12 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：4106）が妊娠 25 日に死亡し、他の 1 例（動物番号：4108）は妊娠 24 日に分娩を開始したが、分娩が終了せず、妊娠 26 日に死亡した。また、同群の 2 例（動物番号：4105、4111）は妊娠 25 日の午前においても分娩を開始しなかったため、病理検査を実施した。

### 6.2 体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16)

12 mg/kg 投与群において、雄では投与 22 日以降の体重及び投与期間中の体重増加量、雌では妊娠 7 日以降の体重及び妊娠期間中の体重増加量がそれぞれ対照群と比べ有意な低値を示した。一方、2 mg/kg 以下の投与群では、対照群と同様な体重推移がみられ、体重及び体重増加量ともに対照群と比べ有意な差は認められなかった。

### 6.3 摂餌量 (Fig. 3、4、Table 3-1~3-4、Appendix 3-1~3-16)

12 mg/kg 投与群において、雄では投与 8、11 及び 15 日、雌では投与 4 日及び妊娠期間中の全ての測定日の摂餌量が対照群と比べ有意な低値を示した。2 mg/kg 投与群においては、雌で妊娠 20 日の摂餌量が対照群と比べ有意な低値を示したが、その差は軽度 ( $p<0.05$ ) であり、その他の測定日では対照群と同程度の摂餌量を示した。同群の雄及び 0.3 mg/kg 投与群の雌雄では、対照群と比べ有意な差は認められなかった。

### 6.4 器官重量 (Table 4-1、4-2、Appendix 4-1~4-16)

12 mg/kg 投与群において、雄の甲状腺の絶対及び相対重量が対照群と比べ有意な高値を示し、授乳 4 日まで観察し得た母体 1 例（動物番号：4110）の甲状腺の絶対及び相対重量は対照群の平均値の 3 倍を越える値を示した。その他、12 mg/kg 投与群において精巣、精巣上体及び精嚢の相対重量、2 mg/kg 投与群において精嚢の絶対重量がそれぞれ対照群と比べ有意な高値を示したが、これらは絶対あるいは相対重量のみの変動であった。副腎、前立腺及び卵巣の重量には対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

### 6.5 母動物血中ホルモン (Table 5、Appendix 5-1~5-4)

$T_3$ 、 $T_4$  及び TSH ともに対照群と 0.3 及び 2 mg/kg 投与群との間に有意な差は認められなかったが、2 mg/kg 投与群において  $T_4$  の低値傾向と TSH の高値傾向がみられた。12 mg/kg 投与群の授乳 4 日まで観察し得た母動物 1 例では、 $T_3$  は 147.0 ng/dL、TSH

は 25.78 ng/mL であり、対照群それぞれの平均値 72.1 ng/dL 及び 3.35 ng/mL に対して高値を示した。

#### 6.6 剖検所見 (Table 6-1~6-6, Appendix 6-1~6-96)

12 mg/kg 投与群において、甲状腺の大型化が雄 7 例、雌 4 例に認められた。本所見が認められた雌は 1 例が未交尾動物、2 例が娩出児すべてが死亡した母体、1 例が授乳 4 日まで観察した母体であった。妊娠期間中に死亡した 12 mg/kg 投与群の 1 例には全身諸臓器の退色及び腺胃の暗赤色巣が認められた。その他、精巣上体の白色巣が対照群及び 2 mg/kg 投与群の各 1 例（動物番号：1011、3003）、甲状腺の小型化（片側）対照群の雄 1 例（動物番号：1110）、卵巣の黄色巣が対照群の 1 例（動物番号：1107）、副腎の小型化（片側）が 2 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：3111）に認められたがこれらの変化についてはその発生状況または病理組織学的性状から偶発性変化と判断した。

#### 6.7 病理組織学検査 (Table 7-1~7-6, Appendix 6-1~6-96)

甲状腺の濾胞上皮細胞のびまん性過形成/肥大が 2 mg/kg 投与群の雄 9 例、雌 6 例、12 mg/kg 投与群の死後融解のため不明であった雌 1 例を除いて雌雄全例に認められ、更に 12 mg/kg 投与群の雄 1 例には、甲状腺の濾胞上皮細胞の限局性過形成が認められた他、副腎の皮質細胞の空胞化が 12 mg/kg 投与群の雌 3 例に認められた。その他、12 mg/kg 投与群で死亡した雌 1 例にみられた肉眼的異常部位（腺胃）の暗赤色巣は、組織学的にはびらんであった。内部生殖器については、12 mg/kg 投与群の 6 例の子宮内膜に炎症性細胞浸潤がみられた。しかし、子宮に器質的变化はみられなかった。雄の内部生殖器には被験物質投与に起因した変化は認められなかった。以上の他、諸臓器に種々の変化がみられたが、いずれもその発生状況または病理組織学的性状から偶発性変化と判断した。

#### 6.8 性周期 (Table 8, Appendix 7-1~7-4)

14 日間の観察期間中の発情回数及び性周期ともに対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

#### 6.9 交配成績 (Table 9, Appendix 8-1~8-4)

12 mg/kg 投与群の雌雄 1 組（動物番号：4004、4104）を除いて交尾が成立し、交尾までに要した日数及び交尾率に対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。雌が不妊であった雌雄の組合せは対照群で 1 組（動物番号：1001、1101）みられたのみであり、授精率及び受胎率に対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

### 6.10 分娩成績 (Table 10、Appendix 9-1~9-4)

12 mg/kg 投与群では、妊娠動物 11 例の内、2 例（動物番号：4106、4108）が分娩前あるいは分娩途中で死亡し、2 例（動物番号：4105、4111）が妊娠 25 日までに分娩がみられなかつたため病理検査に付され、6 例（動物番号：4101、4102、4103、4107、4109、4112）は妊娠 23 日以降に分娩を開始したが、分娩終了までに数日を要し、娩出児全てが死亡した。したがつて、同群において出生児が得られた母体は 1 例（動物番号：4110）のみとなつた。また、同群では黄体数及び着床痕数は対照群に比べ有意な低値を示し、着床率には有意な差は認められなかつた。2 mg/kg 以下の投与群では、全ての妊娠動物が正常に分娩し、出産率、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率には対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかつた。なお、0.3 mg/kg 投与群の妊娠期間が対照群と比べ有意な短縮を示したが、その差は軽度 ( $p < 0.05$ ) であり、且つ、2 mg/kg 投与群には同様な傾向はみられず、投与量に依存した変化ではなかつた。

### 6.11 出生児の性比及び外表異常観察 (Table 11、Appendix 10-1~10-4)

出生児の生後 0 及び 4 日における性比には、対照群と 0.3 及び 2 mg/kg 投与群との間に有意な差は認められず、外表異常はいずれの群の出生児及び死産児にもみられなかつた。

### 6.12 出生児の生存性 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)

0.3 及び 2 mg/kg 投与群では、生後 4 日生存率に対照群と比べ有意な差は認められなかつた。12 mg/kg 投与群の出生児が得られた 1 腹では出生児 8 例の内、6 例が死亡した。

### 6.13 出生児の体重 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)

0.3 mg/kg 投与群の雌において出生日及の体重が対照群と比べ有意な低値を示した。しかし、同群の雄及び 2 mg/kg 投与群の雌雄では、出生日及び生後 4 日の体重並びに体重増加量に対照群と比べ有意な差は認められず、0.3 mg/kg 投与群の雌における出生日の体重の変動は、投与量に依存した変化ではなかつた。

### 6.14 出生児の生後 4 日外表異常観察 (Table 14、Appendix 13-1~13-4)

対照群を含む各群とも死亡児を含め出生児の体外表に異常はみられなかつた。

### 6.15 出生児血中ホルモン (Table 15-1、15-2、Appendix 14-1~14-8)

雌雄出生児ともに 2 mg/kg 投与群において TSH が対照群に比べ有意な高値を示した。ホルモン測定を行なつた 12 mg/kg 投与群の 1 腹の TSH は雄で 25.84 ng/mL、雌で 31.72 ng/mL であり、対照群それぞれの平均値 1.58 ng/dL 及び 1.781 ng/mL に対して極めて高値となつた。

## 7. 考察

**2-Mercaptobenzimidazole** を 0 (対照群 : 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液)、0.3、2 及び 12 mg/kg/day の投与量で、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの、雄に交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 3 日まで経口投与し、雌雄動物に対する影響、特に、雌雄動物の性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖発生に及ぼす影響を検討した。

### 7.1 雌雄動物に対する影響

12 mg/kg 投与群の雌雄において摂餌量の減少を伴った体重増加抑制が認められ、同群の雌 2 例が妊娠末期あるいは分娩途中で死亡した。2 mg/kg 投与群では、雌の妊娠 20 日の摂餌量が対照群と比べ有意な低値を示した。しかし、同群の摂餌量にみられた変化は一時的、且つ、軽度であり、体重推移に被験物質投与の影響は認められないことから毒性学的意義は少ないと考えられた。病理学検査では、12 mg/kg 投与群において甲状腺重量が増加し、これに関連した肉眼所見として、同群では甲状腺の大型化が認められた。更に甲状腺の組織変化として 2 mg/kg 以上の投与群において濾胞上皮細胞のびまん性過形成/肥大が認められ、12 mg/kg 投与群の雄では更に濾胞上皮細胞の限局性過形成を認めた個体もみられた。これら甲状腺に認められた変化は、先に行われた同被験物質の 28 日間反復経口投与毒性試験<sup>2, 4)</sup>、2、4、8 及び 13 週間吸入試験<sup>5)</sup>でもみられており、被験物質投与の影響と考えられた。なお、その他、副腎の組織変化として 12 mg/kg 投与群の雌に皮質細胞の空胞化が認められた。副腎に認められた変化は、先に行われた同被験物質の 28 日間反復経口投与毒性試験<sup>3, 4)</sup>でもみられており、甲状腺と同様、被験物質の投与の影響と考えられた。なお、授乳 4 日の母体について実施したホルモン測定では、2 mg/kg 投与群において T<sub>4</sub> の低値傾向と TSH の高値傾向がみられた。本試験では、ホルモン測定は雄については実施しなかったが、本化学物質の代謝物である 3-(p-chlorophenyl)-2,3-dihydro-3-hydroxythiazolo[3,2-a]benzimidazole-2-acetic acid は、血漿中の T<sub>4</sub> レベルを下げることが知られており<sup>5)</sup>、甲状腺に認められた組織変化と甲状腺ホルモンの変動との関連性が示唆された。

### 7.2 生殖発生に対する影響

性周期並びに及び雌雄動物の交尾及び受胎に関する指標に被験物質投与の影響を示唆する変化は認められなかった。しかし、12 mg/kg 投与群では分娩の開始が遅れるとともに、分娩が遷延し、出産児のすべてが死亡していた母動物が多発し、また、一部の動物は分娩途中で、あるいは妊娠満期を過ぎても分娩することなく死亡した。この様に 12 mg/kg 投与群においては著しい分娩障害が認められ、授乳 4 日まで出生児を哺育し得た母体は 1 例に過ぎなかった。この顕著な分娩障害に加え、12 mg/kg 投与群では黄体数及び着床痕数が低値を示したことから、交尾前の雌における排卵に対して

影響を及ぼす可能性が示唆された。なお、12 mg/kg 投与群では、死亡例、妊娠満期を過ぎても分娩しなった例、分娩するも全ての娩出児が死亡した例、授乳 4 日まで至った例など様々な段階で病理学検査が実施されたが、これらの段階において先に述べた甲状腺の組織変化に明らかな程度の差はみられなかった。また、死亡例に関しては、その組織学検査において死因を示唆する変化は認められず、分娩障害に伴う死亡と考えられた。内部生殖器に関する病理学検査では、12 mg/kg 投与群の雌において子宮内膜に炎症性細胞浸潤がみられた。しかし、本所見を認めた個体はいずれも分娩が著しく遷延しており、遷延分娩により死亡した胎児に対する反応性変化である可能性が考えられ、子宮には分娩障害との関連を示唆する器質的変化所見は認められなかった。一方、2 mg/kg 以下の投与群では、分娩に異常はみられず、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数、出生率に被験物質投与の影響を示唆する変化は認められなかった。出生児に関し、性比並びに生後 4 日生存率に被験物質投与の影響を示唆する変化は認められず、出生児の外表に異常は認められなかった。しかし、出生児のホルモン測定では 2 mg/kg 投与群において TSH が高値となり、被験物質投与の影響と考えられたが、その機序は不明であった。

これらの結果から、本試験条件下における 2-Mercaptobenzimidazole の雌雄動物に対する無影響量及び無毒性量はともに 0.3 mg/kg/day と推察された。一方、生殖発生毒性については、本被験物質の 12 mg/kg/day 投与は、交尾及び受胎に対しては影響を及ぼさないが、交尾前の雌において排卵数を減少させ、妊娠動物においては分娩を著しく阻害し、2 mg/kg/day 投与は、出生児の TSH のレベルを高めると考えられ、雄の生殖機能に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 12 mg/kg/day、雌の生殖機能に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 2 mg/kg/day、出生児に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 0.3 mg/kg/day と推定された。

## 8. 文献

- 1) [REDACTED] 2-Mercaptobenzimidazole の特性試験（株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、試験番号：A-2434、2011年）
- 2) 2-メルカプトベンツイミダゾールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所）
- 3) [REDACTED] HPLC を用いた 2-Mercaptobenzimidazole の被験液中濃度測定法バリデーション及び安定性・均一性試験（媒体：0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液）（株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、試験番号：A-2443、2011年）
- 4) Kawasaki Y., Umemura T., Saito M., Momma J., Matsushima Y., Sekiguchi H., Matsumoto M., Sakemi K., Isama K., Inoue T., Kurokawa Y. and Tsuda M. Toxicity study of a rubber antioxidant, 2-mercaptobenzimidazole, by repeated oral administration to rats. *J. Toxicol. Sci.*, 1998 ; 23 : 53-68.
- 5) Norford D.C., Meuten D.J., Cullen J.M. and Collins J.J. Pituitary and thyroid gland lesions induced by 2-mercaptobenzimidazole (2-MBI) inhalation in male fischer-344 rats. *Toxicol. Pathol.*, 1993 ; 21 : 456-464

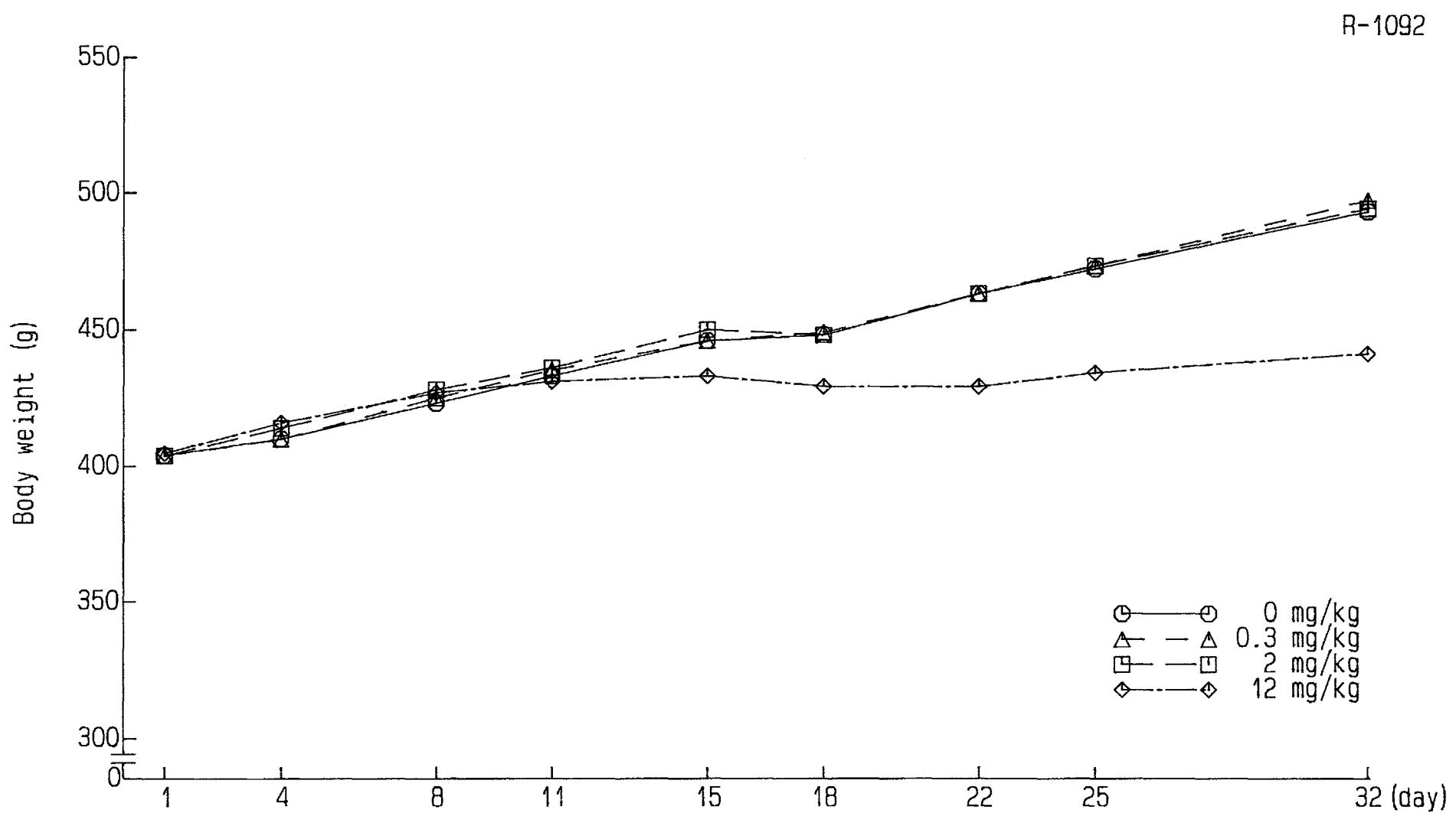


Fig.1 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Body weight of male rats

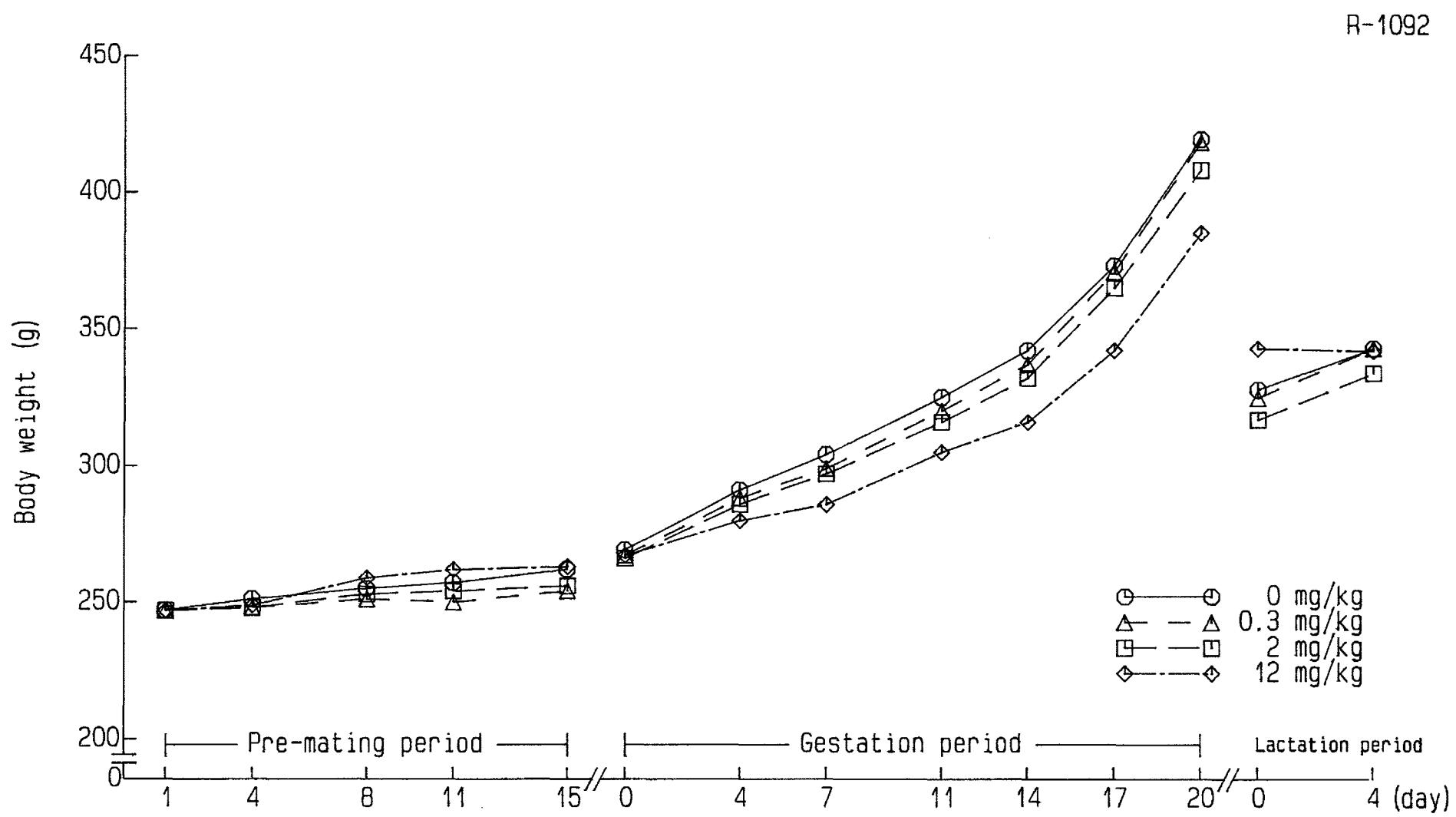


Fig.2 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Body weight of female rats

R-1092

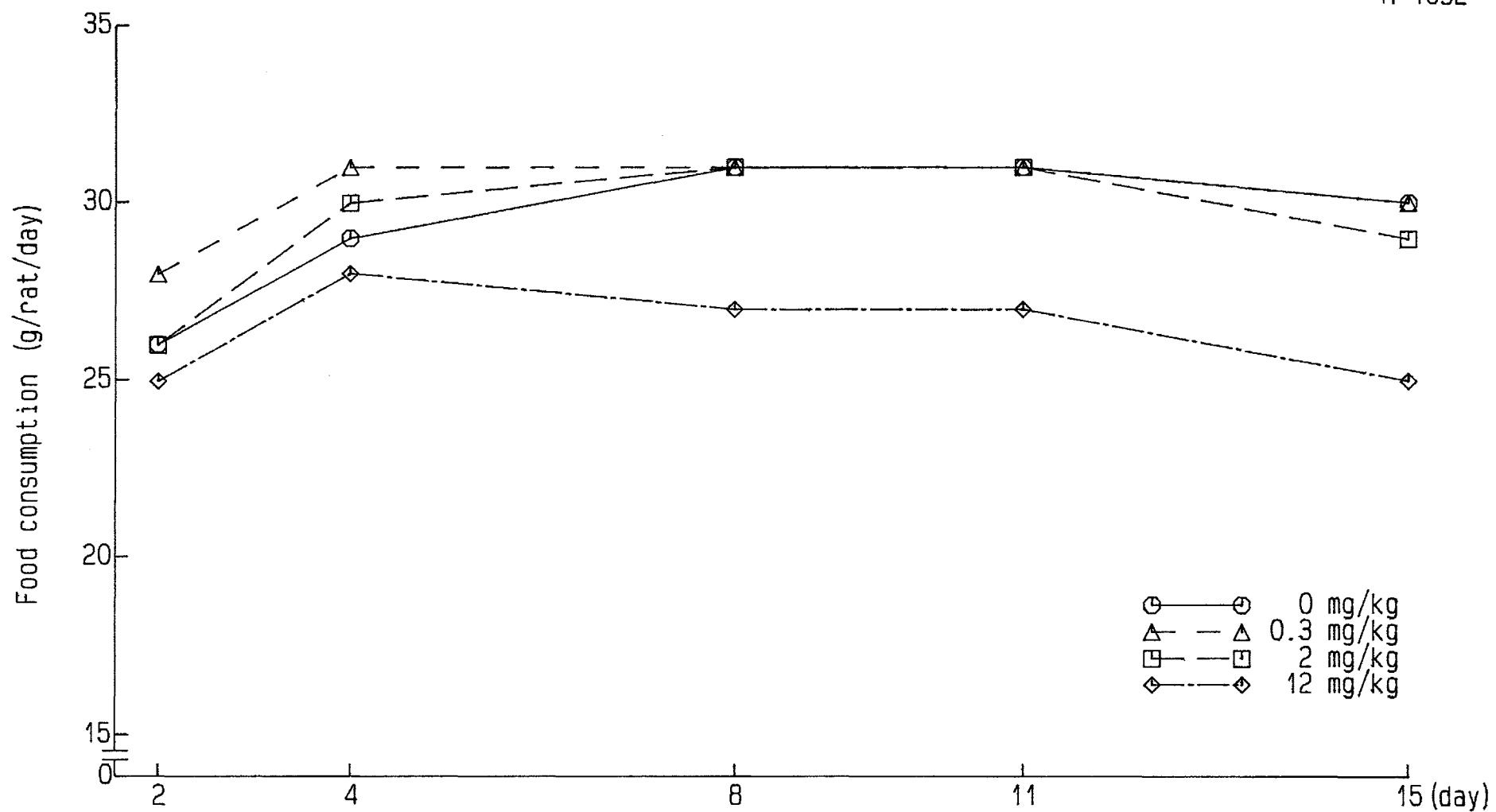


Fig.3 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Food consumption of male rats

R-1092

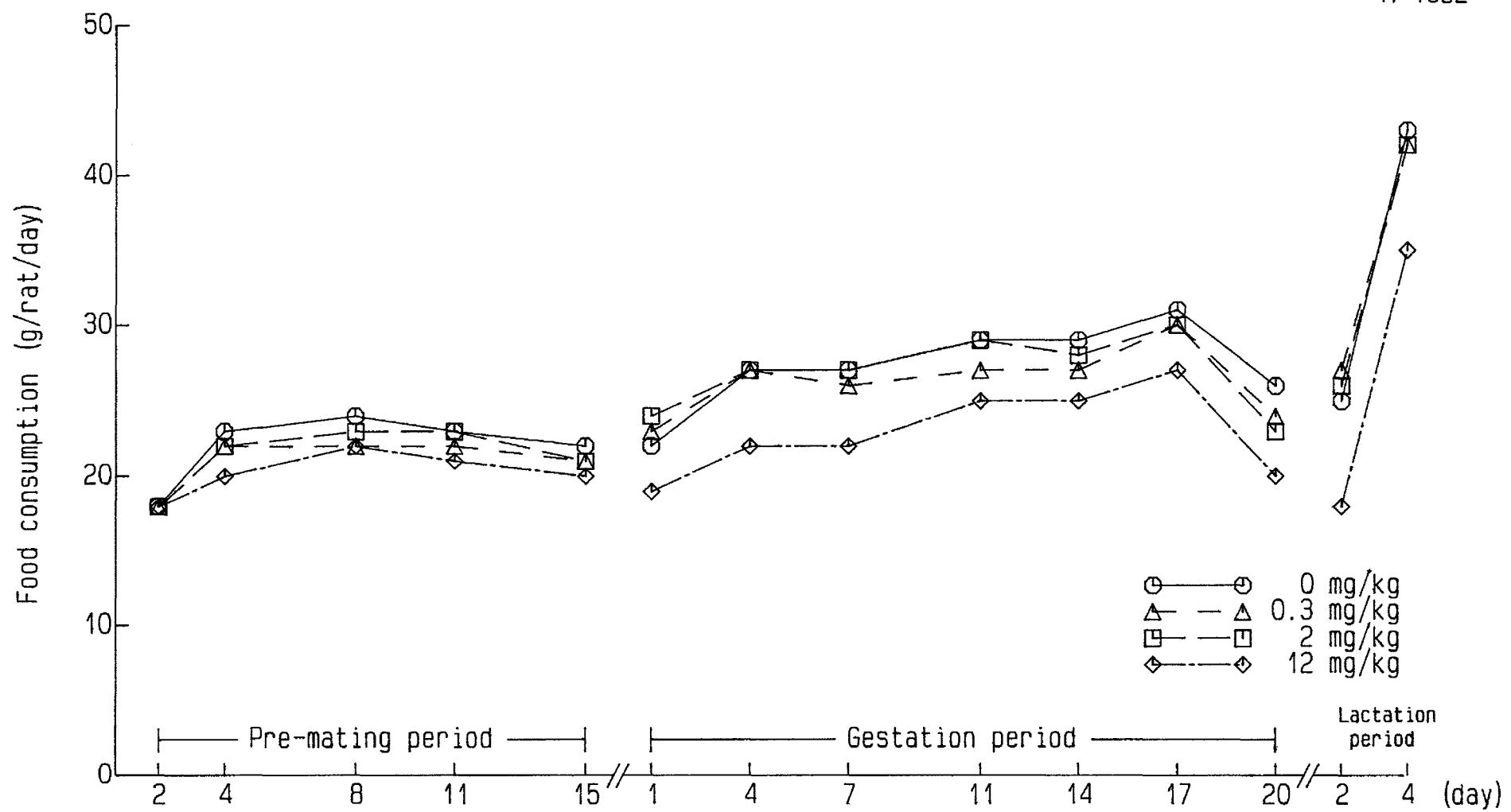


Fig.4 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Food consumption of female rats

Table 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

## Clinical signs in male rats

Table 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Clinical signs in male rats

Dose mg/kg	Signs	Administration (day)														32a)
		17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.3	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	Fracture of incisors	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
12	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

## Clinical signs in female rats during the pre-mating period

Table 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Clinical signs in dams during the gestation period

Dose mg/kg	Signs	Administration																																
		0	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	30a)		
0	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	4	0						
	No. of dams with abnormal findings	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			
0.3	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0				
	No. of dams with abnormal findings	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	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	0				
	No. of dams with abnormal findings	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			
12	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	9	9	5	1	1	0	
	No. of dams with abnormal findings	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	1	4	7	5	1	1	1
	Continuation of delivery	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	4	6	4	1	1	1	
	Necropsy	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	0	0	0	0		
	Dead	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	1	1	0	0	0	

a): Gestation day

Table 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Clinical signs in dams during the lactation period

Dose mg/kg	Signs	Administration				
		0	1	2	3	4a)
0	No. of dams	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
0.3	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
2	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
12	No. of dams	1 <sup>b)</sup>	1	1	1	1
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0

a): Lactation day

b): Two dams died on gestation days 25 and 26, two dams were not delivered and six dams were necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn.

Table 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Body weight of male rats

Dose mg/kg	Pre-mating period					Mating and post-mating periods				Gain 1-32
	1	4	8	11	15	18	22	25a)	32b)	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	404	410	423	433	446	448	463	472	493
	S.D.	19	20	21	24	26	28	31	32	18
0.3	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	404	410	425	435	446	449	463	473	497
	S.D.	18	20	21	22	23	24	23	23	10
2	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	404	414	428	436	450	448	463	473	494
	S.D.	19	19	23	28	28	31	32	34	23
12	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	405	416	427	431	433	429	429**	434**	441**
	S.D.	20	23	22	22	21	23	21D	20D	22D

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

b): Day of necropsy

\*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Body weight of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	247	251	255	257	262
	S.D.	11	10	12	12	15
0.3	No.	12	12	12	12	12
	Mean	247	248	251	250	254
	S.D.	9	14	14	12	6
2	No.	12	12	12	12	12
	Mean	247	248	253	254	256
	S.D.	10	10	12	12	8
12	No.	12	12	12	12	12
	Mean	247	249	259	262	263
	S.D.	9	9	8	11	16

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Body weight of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
0	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	269	291	304	325	342	373	419
	S.D.	16	17	18	20	23	25	24
0.3	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	267	288	299	320	337	371	418
	S.D.	16	18	19	21	21	22	24
2	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	266	286	297	316	332	365	408
	S.D.	13	13	16	17	17	22	28
12	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	267	280	286*	305*	316**	342**	385**
	S.D.	8	10	10D	12D	9D	10D	14D

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

\*: p&lt;0.05; \*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Body weight of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
0	No.	11	11
	Mean	328	343
	S.D.	21	24
0.3	No.	12	12
	Mean	325	343
	S.D.	23	22
2	No.	12	12
	Mean	317	334
	S.D.	15	16
12	No. b)	1	1
	Mean	343	342
	S.D.		-1

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): Two dams died on gestation days 25 and 26, two dams were not delivered and six dams were necropsied  
on lactation day 0 because all pups were stillborn.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Food consumption of male rats

Dose mg/kg	Pre-mating period				
	2	4	8	11	15a)
0	No.	12	12	12	12
	Mean	26	29	31	31
	S.D.	3	2	2	3
0.3	No.	12	12	12	12
	Mean	28	31	31	30
	S.D.	4	2	2	2
2	No.	12	12	12	12
	Mean	26	30	31	31
	S.D.	2	3	3	3
12	No.	12	12	12	12
	Mean	25	28	27**	27**
	S.D.	2	3	2D	2D

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

a): Day of administration

\*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration				
	2	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12
	Mean	18	23	24	23
	S.D.	3	3	4	3
0.3	No.	12	12	12	12
	Mean	18	22	22	22
	S.D.	3	3	3	2
2	No.	12	12	12	12
	Mean	18	22	23	23
	S.D.	2	3	4	4
12	No.	12	12	12	12
	Mean	18	20*	22	21
	S.D.	3	2D	2	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

\*: p<0.05 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Food consumption of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	11	11	11	11	11	11
	Mean	22	27	27	29	29	31
	S.D.	2	4	4	3	4	2
0.3	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	23	27	26	27	27	30
	S.D.	2	4	2	3	3	3
2	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	24	27	27	29	28	30
	S.D.	3	4	3	4	3	2D
12	No.	11	11	11	11	11	11
	Mean	19*	22**	22**	25*	25*	27**
	S.D.	2D	3D	3D	2D	3D	2D

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

\*: p<0.05; \*\*: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Food consumption of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration		
	2	4a)	
0	No. Mean S.D.	11 25 6	11 43 7
0.3	No. Mean S.D.	12 27 7	12 42 5
2	No. Mean S.D.	12 26 7	12 42 7
12	No. Mean S.D.	1 <sup>b)</sup> 18 35	1 35

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): Two dams died on gestation days 25 and 26, two dams were not delivered and six dams were necropsied  
on lactation day 0 because all pups were stillborn.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 4-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Organ weight of male rats

	Dose mg/kg	Body weight g	Thyroids (R+L) mg(mg/100g BW)	Adrenals (R+L) mg(mg/100g BW)	Testes (R+L) g(g/100g BW)	Epididymides (R+L) mg(mg/100g BW)	Seminal vesicle g(g/100g BW)	Prestate g(g/100g BW)
Absolute	0	No. Mean S.D.	12 493 32	12 24.2 3.8	12 58 11	12 3.29 0.16	12 1257 97	12 1.64 0.21
	0.3	No. Mean S.D.	12 497 23	12 23.6 2.2	12 58 9	12 3.24 0.22	12 1216 47	12 1.62 0.14
	2	No. Mean S.D.	12 494 34	12 26.8 5.7	12 57 6	12 3.32 0.23	12 1313 73	12 1.90* 0.21D
Relative	12	No. Mean S.D.	12 441** 22D	12 47.0** 7.8ST	12 53 8	12 3.22 0.29	12 1238 103	12 1.80 0.29
	0	No. Mean S.D.		12 4.9 0.8	12 12 2	12 0.67 0.03	12 256 18	12 0.33 0.04
	0.3	No. Mean S.D.		12 4.8 0.4	12 12 2	12 0.65 0.05	12 245 15	12 0.33 0.03
Relative	2	No. Mean S.D.		12 5.4 1.2	12 12 2	12 0.67 0.07	12 267 20	12 0.38 0.05
	12	No. Mean S.D.		12 10.7** 1.9ST	12 12 2	12 0.73* 0.07D	12 282* 29D	12 0.41** 0.07D
								0.26 0.03

\*: p&lt;0.05; \*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

ST: Steel's test

Table 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Organ weight of female rats

	Dose mg/kg	Body weight g	Thyroids (R+L) mg(mg/100g BW)	Adrenals (R+L) mg(mg/100g BW)	Ovaries (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No. Mean S.D.	11 343 24	11 15.4 3.4	11 79 8
	0.3	No. Mean S.D.	12 343 22	12 16.2 2.8	12 100.8 11.5
	2	No. Mean S.D.	12 334 16	12 16.5 2.7	12 106.1 11.4
Relative	12	No. Mean S.D.	1 342	1 51.5	1 82
	0	No. Mean S.D.		11 4.5 1.1	11 31.1 5.9
	0.3	No. Mean S.D.		12 4.7 0.8	12 29.5 3.4
	2	No. Mean S.D.		12 4.9 0.8	12 31.8 3.5
	12	No. Mean S.D.		1 15.1	1 24
					32.4

No significant difference in any treated groups from control group

Table 5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Hormones of dams on lactation day 4

Dose mg/kg		T <sub>s</sub> ng/dL	T <sub>4</sub> μg/dL	TSH ng/mL
0	No.	11	11	11
	Mean	72.1	1.7	3.35
	S.D.	11.6	1.1	2.54
0.3	No.	12	12	12
	Mean	71.2	1.9	3.32
	S.D.	8.3	0.8	1.65
2	No.	12	12	12
	Mean	69.7	1.0	4.53
	S.D.	9.1	0.8	2.82
12	No.	1	1	1
	Mean	147.0	2.0	25.78
	S.D.			

No.: No. of dams

No significant difference in any treated groups from control group

Table 6-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Gross pathological findings (End of administration (D31))

Organs Findings	Sex: Number:	M 0 12	M 0.3 12	M 2 12	M 12 12
Epididymis					
Focus,white		1	0	1	0
Thyroid					
Large,bilateral		0	0	0	7
Small,unilateral		1	0	0	0

M : Male

Table 6-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Gross pathological findings (End of administration (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 11	F 0.3 12	F 2 12	F 12 1
Adrenal Small,unilateral		0	0	1	0
Ovary Focus,yellow		1	0	0	0
Thyroid Large,bilateral		0	0	0	1

F : Female

Table 6-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Gross pathological findings (Not copulated)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F
Thyroid Large, bilateral		12 1

F : Female

Table 6-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole  
Gross pathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 1	F 12 2
All tissues			
Not remarkable		1	2

F : Female

Table 6-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Gross pathological findings (All littermates died)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F
Thyroid Large, bilateral		12 6 2

F : Female

Table 6-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Gross pathological findings (Found dead)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 12 2
General descriptions Discoloration,pale,general		1
Stomach Focus,dark red,glandular stomach		1

F : Female

Table 7-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Histopathological findings (End of administration (D31))

Organs	Sex:	M	M	M	M
	Dose(mg/kg):	0	0.3	2	12
Findings	Number:	12	12	12	12
Adrenal					
Number examined		12	12	12	12
Not remarkable		12	12	12	12
Epididymis					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Granuloma,spermatic mild		2	0	0	0
Prostate					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		7	0	0	6
Cell infiltration,inflammatory minimal		5	0	0	6
Seminal vesicle(coagulating gland)					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Testis					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	11
Atrophy,seminiferous tubular minimal		0	0	0	1
Thyroid					
Number examined		12	12	12	12
Not remarkable		12	12	3	0
Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse minimal		0	0	9	12
mild		0	0	4	0
moderate		0	0	4	4
Hyperplasia,follicular,focal minimal		0	0	1	8
		0	0	0	1
		0	0	0	1

M : Male

Table 7-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Histopathological findings (End of administration (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 11	F 0.3 12	F 2 12	F 12 1
Adrenal					
Number examined		11	12	12	1
Not remarkable		11	12	11	1
Mineralization,medullary		0	0	1	0
mild		0	0	1	0
Ovary					
Number examined		11	0	12	1
Not remarkable		10	0	12	1
Cyst		1	0	0	0
mild		1	0	0	0
Thyroid					
Number examined		11	12	12	1
Not remarkable		11	12	6	0
Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse		0	0	6	1
minimal		0	0	5	0
mild		0	0	1	0
moderate		0	0	0	1
Uterus					
Number examined		11	0	12	1
Not remarkable		11	0	12	1
Vagina					
Number examined		11	0	12	1
Not remarkable		11	0	12	1

F : Female

Table 7-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Histopathological findings (Not copulated)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 12 1
Adrenal		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Ovary		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Thyroid		
Number examined	1	
Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse moderate	1	
Uterus		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Vagina		
Number examined	1	
Not remarkable	1	

F : Female

Table 7-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 1	F 12 2
Adrenal			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Ovary			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Thyroid			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	0
Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse moderate		0	2
0		0	2
Uterus			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Vagina			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2

F : Female

Table 7-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Histopathological findings (All littermates died)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 12 6
Adrenal		
Number examined		6
Not remarkable		3
Vacuolation,cortical cell		3
minimal		2
mild		1
Ovary		
Number examined		6
Not remarkable		6
Thyroid		
Number examined		6
Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse		6
mild		2
moderate		4
Uterus		
Number examined		6
Not remarkable		1
Cell infiltration,endometrial		5
minimal		2
mild		3
Vagina		
Number examined		6
Not remarkable		6

F : Female

Table 7-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Histopathological findings (Found dead)

Organs	Sex:	F
	Dose(mg/kg):	12
Findings	Number:	2
Adrenal		
Number examined	2	
Not remarkable	2	
Ovary		
Number examined	2	
Not remarkable	2	
Thyroid		
Number examined	1	
Sample autolysed	1	
Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse	1	
mild	1	
Uterus		
Number examined	2	
Not remarkable	1	
Cell infiltration,endometrial	1	
mild	1	
Vagina		
Number examined	2	
Not remarkable	2	
Stomach		
Number examined	1	
Erosion,glandular stomach	1	
mild	1	

F : Female

Table 8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4	
0	12	0	0	1	3	8	$3.6 \pm 0.7$
0.3	12	0	0	1	2	9	$3.7 \pm 0.7$
2	12	0	0	0	5	7	$3.6 \pm 0.5$
12	12	0	0	0	7	5	$3.4 \pm 0.5$

No significant difference in any treated groups from control group

Table 9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male			Female			
		Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) b)
0	12	2.4±1.1	12/12(100.0)	11/12( 91.7)	12	2.4±1.1	12/12(100.0)	11/12( 91.7)
0.3	12	4.3±3.8	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	4.3±3.8	12/12(100.0)	12/12(100.0)
2	12	2.7±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.7±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)
12	12	2.8±1.3	11/12( 91.7)	11/11(100.0)	12	2.8±1.3	11/12( 91.7)	11/11(100.0)

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals) × 100

b): [No. of pregnant females (No. of males which impregnated females) / No. of copulated females (males)] × 100

No significant difference in any treated groups from control group

Table 10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with liveborns	Delivery index % a)	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of still- borns (%)c)	No. of live- borns	Live birth index % d)
0	Total	11	11	100.0	22.2 0.4	175	168	95.9	4 ( 2.5)	152	90.7
	Mean					15.9	15.3	4.3	( 5.0)	13.8	9.5
	S.D.					1.2	1.5			1.8	
0.3	Total	12	12	100.0	21.7* 0.3ST	183	181	99.0	0 ( 0.0)	173	95.7
	Mean					15.3	15.1	2.3	( 0.0)	14.4	4.9
	S.D.					1.2	1.0			1.0	
2	Total	12	12	100.0	22.3 0.5	190	173	92.0	6 ( 4.0)	149	86.2
	Mean					15.8	14.4	14.8	( 6.8)	12.4	15.3
	S.D.					1.7	2.2			2.9	
12	Total	11	1	9.1**F	26.2** 2.4ST	148	136	91.8	14 ( 75.0)	8	11.4**
	Mean					13.5**	12.4**	6.5	( 50.0)	1.1**	
	S.D.					1.4D	1.7D			3.0ST	30.2ST

a): (No. of females which delivered liveborns / No. of pregnant females) × 100

b): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

c): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

d): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

\*: p&lt;0.05; \*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

ST: Steel's test

F: Fisher's exact test

Table 11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Sex ratio and external examination of pups

Dose mg/kg	No. of dams	Liveborns		Sex ratio of liveborns a)	No. of dams	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
		No. of males	No. of females			No. of males	No. of females		
0	11	Total	81	71	11	80	69	0.54	( 0.0)
		Mean	7.4	6.5		7.3	6.3		
		S.D.	2.3	2.0		2.3	2.1		
0.3	12	Total	90	83	12	87	80	0.53	( 0.0)
		Mean	7.5	6.9		7.3	6.7		
		S.D.	1.5	1.8		1.2	1.7		
2	12	Total	75	74	12	73	72	0.52	( 0.0)
		Mean	6.3	6.2		6.1	6.0		
		S.D.	1.9	2.8		1.8	2.7		
12	1	Total	5	3	1	1	1	0.50	( 0.0)
		Mean	5.0	3.0		1.0	1.0		
		S.D.							

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

No significant difference in any treated groups from control group

Table 12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
		Day 0	Day 4	
0	Total	11	152	149
	Mean		13.8	13.5
	S.D.		1.8	2.1
0.3	Total	12	173	167
	Mean		14.4	13.9
	S.D.		1.0	1.1
2	Total	12	149	145
	Mean		12.4	12.1
	S.D.		2.9	2.7
12	Total	1	8	2
	Mean		8.0	2.0
	S.D.			25.0

a): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns) × 100  
No significant difference in any treated groups from control group

Table 13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Body weight of pups

Dose mg/kg	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No.	11	11	11	11	11
	Mean	6.7	10.1	3.4	6.3	9.4
	S.D.	0.4	1.0	0.9	0.4	1.1
0.3	No.	12	12	12	12	12
	Mean	6.3	9.6	3.3	5.9*	9.0
	S.D.	0.4	0.7	0.6	0.2D	0.7
2	No.	11 <sup>b)</sup>	12	11 <sup>b)</sup>	11 <sup>b)</sup>	12
	Mean	6.6	10.5	4.0	6.2	9.9
	S.D.	0.6	1.2	0.8	0.6	1.0
12	No.	1	1	1	1	1
	Mean	7.6	10.6	3.0	6.5	10.0
	S.D.					3.5

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

b): Data from 1 litter was excluded because of mistake in sex judgement.

\*: p&lt;0.05 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	0.3	2	12
Male					
No. of pups examined		80	87	73	1
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		69	80	72	1
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0

Table 15-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Hormones of male pups on postnatal day 4

Dose mg/kg		TSH ng/mL
0	No.	11
0	Mean	1.58
0	S.D.	0.66
0.3	No.	12
0.3	Mean	1.96
0.3	S.D.	0.81
2	No.	12
2	Mean	4.18**
2	S.D.	1.66ST
12	No.	1
12	Mean	25.84
12	S.D.	

No.: No. of dams

\*\*: p<0.01 (Significant difference from control group)

ST: Steel's test

Table 15-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Hormones of female pups on postnatal day 4

Dose mg/kg	TSH ng/mL
0	No. 11 Mean 1.71 S.D. 0.72
0.3	No. 12 Mean 2.10 S.D. 0.78
2	No. 12 Mean 4.45** S.D. 1.52D
12	No. 1 Mean 31.72 S.D.

No.: No. of dams

\*\*: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

## Appendix 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Administration (day)															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

## Appendix 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Administration (day)														32a)
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormal findings

## Appendix 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 0.3

Animal number	Administration (day)															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

## Appendix 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 0.3

Animal number	Administration (day)														32a)
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormal findings

## Appendix 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 2

Animal number	Administration (day)															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
3001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

## Appendix 1-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 2

Animal number	Administration (day)														32a)	
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
3001	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	-	A	A	A	A	A	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormal findings

A: Fracture of incisors

## Appendix 1-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Administration (day)															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
4001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

## Appendix 1-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Administration (day)														32a)
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
4001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormal findings

## Appendix 1-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Administration (day)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

## Appendix 1-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0.3

Animal number	Administration (day)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2101	-	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

## Appendix 1-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 2

Animal number	Administration (day)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

## Appendix 1-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Administration (day)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

## Appendix 1-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration																													
	0	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
1101	Non-pregnant																													
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d			
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d			
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d			
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d			
1106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d			
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d			
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d			
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d			
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d			
1111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d			
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d			

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

## Appendix 1-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	Administration																													
	0	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
2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
2106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
2107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
2111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

## Appendix 1-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 2

Dam number	Administration																													
	0	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
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d							
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d							
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d							
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d							
3105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d							
3106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d							
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d							
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d							
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d							
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d							
3111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d							
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d							

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

## Appendix 1-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration																													
	0	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
4101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	cd	cd	cd	d		
4102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d	cd	cd	cd	d	
4103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	cd	cd	cd	cd	d
4104	Not copulated																													
4105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/X	
4106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
4107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	cd	cd	d+		
4109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	cd	d	
4110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d				
4111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/X		
4112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	cd	cd	cd	cd	d

a): Gestation day

-: No abnormal findings

cd: Continuation of delivery

X: Necropsy

+: Dead

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

## Appendix 1-17

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
1101	Non-pregnant				
1102	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-
1106	-	-	-	-	-
1107	-	-	-	-	-
1108	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-
1111	-	-	-	-	-
1112	-	-	-	-	-

a): Lactation day

-: No abnormal findings

## Appendix 1-18

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
2101	-	-	-	-	-
2102	-	-	-	-	-
2103	-	-	-	-	-
2104	-	-	-	-	-
2105	-	-	-	-	-
2106	-	-	-	-	-
2107	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-

a): Lactation day

-: No abnormal findings

## Appendix 1-19

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 2

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
3101	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-
3104	-	-	-	-	-
3105	-	-	-	-	-
3106	-	-	-	-	-
3107	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-
3111	-	-	-	-	-
3112	-	-	-	-	-

a): Lactation day

-: No abnormal findings

## Appendix 1-20

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
4101b)					
4102b)					
4103b)					
4104	Not copulated				
4105	Not delivered				
4106c)					
4107b)					
4108d)					
4109b)					
4110	-	-	-	-	-
4111	Not delivered				
4112b)					

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn

c): Died on gestation day 25

d): Died on gestation day 26

-: No abnormal findings

## Appendix 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Pre-mating period					Mating and post-mating periods				Gain 1-32
	1	4	8	11	15	18	22	25a)	32b)	
1001	422	428	451	462	478	486	492	510	531	109
1002	394	396	406	414	427	411	431	439	466	72
1003	402	404	417	431	437	442	456	466	489	87
1004	412	429	444	452	472	466	489	507	530	118
1005	436	440	456	474	490	501	514	521	535	99
1006	432	438	445	461	477	477	498	509	540	108
1007	384	389	401	409	422	429	441	455	467	83
1008	409	421	425	436	445	443	465	470	488	79
1009	396	400	405	408	419	420	438	445	465	69
1010	381	386	407	413	429	437	443	441	462	81
1011	402	396	412	419	426	429	449	451	463	61
1012	378	390	405	414	432	431	440	454	476	98
Mean	404	410	423	433	446	448	463	472	493	89
S.D.	19	20	21	24	26	28	28	31	32	18

Unit: g

a): Day of administration

b): Day of necropsy

## Appendix 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 0.3

Animal number	Pre-mating period					Mating and post-mating periods				Gain 1-32
	1	4	8	11	15	18	22	25a)	32b)	
2001	434	443	465	477	491	490	510	521	542	108
2002	380	380	397	408	417	423	441	453	476	96
2003	417	424	440	449	459	467	475	487	507	90
2004	405	416	434	443	453	456	471	478	497	92
2005	389	396	406	414	425	432	445	455	487	98
2006	401	404	422	432	439	449	460	470	485	84
2007	418	431	448	463	477	484	497	507	533	115
2008	397	404	414	422	432	428	438	455	480	83
2009	433	434	441	448	459	464	475	482	514	81
2010	379	381	397	405	422	411	432	443	470	91
2011	393	397	411	420	433	435	453	459	488	95
2012	403	413	422	433	444	445	463	462	485	82
Mean	404	410	425	435	446	449	463	473	497	93
S.D.	18	20	21	22	23	24	24	23	23	10

Unit: g

a): Day of administration

b): Day of necropsy

## Appendix 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 2

Animal number	Pre-mating period					Mating and post-mating periods				Gain 1-32
	1	4	8	11	15	18	22	25a)	32b)	
3001	379	400	408	407	424	428	449	456	485	106
3002	393	398	408	416	425	435	437	442	466	73
3003	401	417	421	428	441	394	417	436	459	58
3004	420	424	446	446	456	461	473	485	513	93
3005	436	454	476	492	505	511	530	548	571	135
3006	380	388	395	400	412	413	432	434	451	71
3007	403	410	429	445	459	460	479	494	514	111
3008	432	444	464	484	499	490	507	518	533	101
3009	415	420	428	422	435	442	456	468	475	60
3010	389	401	418	430	446	449	456	466	492	103
3011	408	412	425	434	449	446	463	471	488	80
3012	397	404	418	429	445	442	452	460	484	87
Mean	404	414	428	436	450	448	463	473	494	90
S.D.	19	19	23	28	28	31	32	34	34	23

Unit: g

a): Day of administration

b): Day of necropsy

## Appendix 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Pre-mating period					Mating and post-mating periods				Gain 1-32
	1	4	8	11	15	18	22	25a)	32b)	
4001	396	403	416	419	428	419	414	427	424	28
4002	441	455	466	472	472	470	465	475	474	33
4003	430	438	446	447	456	457	455	464	472	42
4004	409	425	426	436	428	422	422	420	421	12
4005	402	422	431	436	433	435	428	435	444	42
4006	395	408	427	427	424	425	429	434	441	46
4007	410	416	429	432	435	432	430	440	457	47
4008	426	449	458	460	458	456	455	445	448	22
4009	378	382	393	396	394	390	392	397	396	18
4010	402	410	428	433	434	425	425	429	436	34
4011	383	387	401	408	418	413	415	423	435	52
4012	383	393	405	409	411	409	412	423	439	56
Mean	405	416	427	431	433	429	429	434	441	36
S.D.	20	23	22	22	21	23	21	20	22	14

Unit: g

a): Day of administration

b): Day of necropsy

## Appendix 2-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
1101	270	265	262	263	263	-7
1102	242	254	256	255	266	24
1103	236	239	242	246	248	12
1104	250	263	281	286	297	47
1105	259	259	261	254	259	0
1106	247	245	250	250	253	6
1107	243	239	239	248	250	7
1108	250	252	257	260	264	14
1109	231	239	246	248	258	27
1110	236	242	243	245	248	12
1111	258	266	271	275	272	14
1112	247	250	257	259	266	19
Mean	247	251	255	257	262	15
S.D.	11	10	12	12	13	14

Unit: g

## Appendix 2-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0.3

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
2101	235	233	239	241	241	6
2102	239	237	241	241	240	1
2103	249	249	257	258	264	15
2104	255	262	269	261	264	9
2105	245	241	237	237	240	-5
2106	262	278	272	272	274	12
2107	253	248	255	254	258	5
2108	235	230	229	236	240	5
2109	245	240	249	242	249	4
2110	248	252	258	254	257	9
2111	240	241	242	243	248	8
2112	261	259	266	264	267	6
Mean	247	248	251	250	254	6
S.D.	9	14	14	12	12	5

Unit: g

## Appendix 2-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 2

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
3101	246	245	246	251	253	7
3102	248	244	256	260	261	13
3103	251	243	249	246	250	-1
3104	241	244	248	244	249	8
3105	250	255	262	271	273	23
3106	232	243	246	248	248	16
3107	266	274	279	281	283	17
3108	244	244	251	254	249	5
3109	236	232	231	241	242	6
3110	256	252	262	253	256	0
3111	259	256	254	247	242	-17
3112	238	242	252	257	260	22
Mean	247	248	253	254	256	8
S.D.	10	10	12	12	12	11

Unit: g

## Appendix 2-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
4101	240	249	255	263	264	24
4102	248	249	260	253	255	7
4103	251	246	262	255	256	5
4104	233	234	240	247	247	14
4105	239	242	251	258	260	21
4106	244	240	254	246	254	10
4107	236	245	257	265	270	34
4108	249	249	263	269	272	23
4109	255	259	268	273	268	13
4110	260	260	268	278	279	19
4111	245	252	258	260	257	12
4112	263	265	269	275	277	14
Mean	247	249	259	262	263	16
S.D.	9	9	8	11	10	8

Unit: g

## Appendix 2-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
1101	Non-pregnant							
1102	273	296	305	330	340	367	419	146
1103	245	264	277	296	310	325	360	115
1104	299	323	341	364	390	419	448	149
1105	266	285	303	324	335	373	431	165
1106	261	294	304	334	352	393	439	178
1107	260	282	294	313	332	370	426	166
1108	264	288	300	312	338	373	404	140
1109	252	277	289	314	324	356	408	156
1110	267	276	287	305	321	352	408	141
1111	293	311	319	339	357	389	435	142
1112	282	304	325	347	365	391	426	144
Mean	269	291	304	325	342	373	419	149
S.D.	16	17	18	20	23	25	24	17

Unit: g

a): Gestation day

## Appendix 2-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
2101	250	271	280	301	315	346	387	137
2102	251	272	277	295	325	362	410	159
2103	271	295	306	334	346	376	427	156
2104	279	298	306	327	342	373	425	146
2105	291	314	328	352	370	410	458	167
2106	273	295	303	330	344	384	433	160
2107	268	282	300	311	329	350	396	128
2108	249	266	275	295	307	340	387	138
2109	266	291	306	334	351	389	438	172
2110	258	284	289	311	332	374	420	162
2111	255	268	279	296	312	349	391	136
2112	297	320	334	351	368	394	448	151
Mean	267	288	299	320	337	371	418	151
S.D.	16	18	19	21	21	22	24	14

Unit: g

a): Gestation day

## Appendix 2-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 2

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
3101	258	277	283	298	315	351	397	139
3102	276	291	308	321	339	371	402	126
3103	266	283	291	318	334	347	383	117
3104	260	279	294	315	333	367	418	158
3105	279	296	310	327	345	380	430	151
3106	258	280	285	307	324	356	406	148
3107	292	318	333	354	371	418	475	183
3108	266	287	304	321	343	379	418	152
3109	246	267	277	294	309	338	366	120
3110	271	296	296	321	333	368	415	144
3111	252	272	280	292	310	338	374	122
3112	269	290	300	325	332	371	408	139
Mean	266	286	297	316	332	365	408	142
S.D.	13	13	16	17	17	22	28	19

Unit: g

a): Gestation day

## Appendix 2-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
4101	264	279	291	305	317	345	388	124
4102	263	271	282	292	310	337	379	116
4103	266	273	285	307	313	337	383	117
4104	Not copulated							
4105	261	274	273	299	316	344	404	143
4106	256	268	282	290	306	342	397	141
4107	271	287	286	307	316	335	372	101
4108	273	285	281	293	308	333	387	114
4109	263	281	285	316	321	337	368	105
4110	281	298	302	328	337	362	401	120
4111	262	273	277	303	307	327	359	97
4112	277	294	304	317	327	358	397	120
Mean	267	280	286	305	316	342	385	118
S.D.	8	10	10	12	9	10	14	15

Unit: g

a): Gestation day

## Appendix 2-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
1101	Non-pregnant		
1102	344	345	1
1103	301	299	-2
1104	370	389	19
1105	328	347	19
1106	344	339	-5
1107	299	325	26
1108	309	338	29
1109	314	337	23
1110	329	324	-5
1111	337	369	32
1112	337	359	22
Mean	328	343	14
S.D.	21	24	14

Unit: g

a): Lactation day

## Appendix 2-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
2101	297	317	20
2102	321	329	8
2103	324	353	29
2104	310	342	32
2105	366	380	14
2106	336	341	5
2107	320	338	18
2108	282	331	49
2109	351	360	9
2110	338	322	-16
2111	314	319	5
2112	341	379	38
Mean	325	343	18
S.D.	23	22	18

Unit: g

a): Lactation day

## Appendix 2-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 2

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
3101	293	328	35
3102	302	319	17
3103	327	336	9
3104	330	336	6
3105	323	328	5
3106	328	345	17
3107	323	362	39
3108	318	354	36
3109	311	313	2
3110	295	348	53
3111	313	309	-4
3112	340	332	-8
Mean	317	334	17
S.D.	15	16	19

Unit: g

a): Lactation day

## Appendix 2-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
4101b)			
4102b)			
4103b)			
4104		Not copulated	
4105		Not delivered	
4106c)			
4107b)			
4108d)			
4109b)			
4110	343	342	-1
4111		Not delivered	
4112b)			
Mean	343	342	-1
S.D.			

Unit: g

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn

c): Died on gestation day 25

d): Died on gestation day 26

## Appendix 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Pre-mating period				
	2	4	8	11	15a)
1001	28	31	35	34	31
1002	30	27	30	26	30
1003	22	28	32	35	31
1004	27	32	33	29	33
1005	27	31	34	35	35
1006	28	32	29	32	33
1007	21	30	29	27	28
1008	26	30	30	31	31
1009	26	28	27	28	25
1010	25	28	30	33	27
1011	24	27	32	30	28
1012	25	29	32	31	30
Mean	26	29	31	31	30
S.D.	3	2	2	3	3

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

## Appendix 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 0.3

Animal number	Pre-mating period				
	2	4	8	11	15a)
2001	33	35	35	37	33
2002	22	28	26	32	30
2003	31	32	34	30	32
2004	29	30	31	33	30
2005	27	28	29	27	25
2006	26	29	32	28	29
2007	33	33	32	33	33
2008	32	30	30	30	30
2009	23	33	32	29	28
2010	27	28	29	27	29
2011	29	33	32	33	30
2012	27	29	30	28	29
Mean	28	31	31	31	30
S.D.	4	2	2	3	2

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

## Appendix 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 2

Animal number	Pre-mating period				
	2	4	8	11	15a)
3001	26	32	30	28	24
3002	23	27	29	32	26
3003	28	29	29	30	30
3004	26	29	32	32	30
3005	31	37	39	40	35
3006	26	27	29	27	28
3007	25	27	30	28	31
3008	24	33	35	36	32
3009	27	27	30	29	26
3010	24	27	29	28	27
3011	26	30	32	35	34
3012	29	29	31	30	30
Mean	26	30	31	31	29
S.D.	2	3	3	4	3

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

## Appendix 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Pre-mating period				
	2	4	8	11	15a)
4001	23	25	28	24	25
4002	28	32	29	32	28
4003	28	30	25	25	26
4004	26	30	24	28	23
4005	27	31	26	26	22
4006	24	29	26	25	23
4007	22	25	28	27	25
4008	23	32	27	27	24
4009	22	23	24	26	25
4010	25	28	30	29	25
4011	23	24	26	26	24
4012	23	27	28	28	24
Mean	25	28	27	27	25
S.D.	2	3	2	2	2

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

## Appendix 3-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration				
	2	4	8	11	15
1101	15	26	25	25	21
1102	14	25	23	20	21
1103	16	22	25	24	23
1104	22	23	27	26	27
1105	17	23	25	22	22
1106	12	21	24	23	20
1107	18	17	15	21	18
1108	19	21	21	23	24
1109	22	24	26	20	25
1110	19	19	19	17	18
1111	19	24	26	26	25
1112	22	26	26	23	20
Mean	18	23	24	23	22
S.D.	3	3	4	3	3

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0.3

Animal number	Day of administration				
	2	4	8	11	15
2101	14	17	20	22	19
2102	14	21	21	21	21
2103	20	25	27	23	23
2104	19	25	28	18	18
2105	14	22	21	23	22
2106	22	28	23	26	25
2107	18	18	20	24	20
2108	21	17	17	22	20
2109	20	23	23	20	20
2110	16	22	23	22	21
2111	15	20	21	22	21
2112	22	23	26	19	19
Mean	18	22	22	22	21
S.D.	3	3	3	2	2

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 2

Animal number	Day of administration				
	2	4	8	11	15
3101	18	17	18	22	19
3102	21	22	24	24	20
3103	17	21	23	20	19
3104	16	23	23	22	22
3105	19	22	25	25	24
3106	17	25	22	28	24
3107	18	27	28	28	27
3108	16	25	26	25	25
3109	19	16	15	20	18
3110	17	23	25	19	17
3111	17	22	24	17	14
3112	20	20	24	25	25
Mean	18	22	23	23	21
S.D.	2	3	4	4	4

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Day of administration				
	2	4	8	11	15
4101	14	23	23	24	22
4102	19	19	23	16	14
4103	17	20	26	18	17
4104	17	19	20	22	19
4105	16	18	21	21	18
4106	18	19	24	15	17
4107	20	21	24	23	23
4108	21	16	24	27	24
4109	18	20	22	23	20
4110	23	20	20	23	23
4111	16	19	18	20	19
4112	15	20	22	21	21
Mean	18	20	22	21	20
S.D.	3	2	2	3	3

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
1101	Non-pregnant						
1102	21	29	26	29	27	29	27
1103	20	26	27	31	33	28	29
1104	25	29	29	34	36	35	24
1105	21	26	25	29	26	32	27
1106	21	33	31	31	29	36	26
1107	20	24	25	24	24	30	26
1108	25	28	24	26	28	34	22
1109	20	25	28	28	26	31	25
1110	19	21	21	23	24	26	23
1111	24	32	30	28	30	33	28
1112	23	29	34	33	31	31	25
Mean	22	27	27	29	29	31	26
S.D.	2	4	4	3	4	3	2

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

## Appendix 3-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
2101	19	24	25	26	24	25	21
2102	22	25	25	22	30	33	22
2103	24	27	27	30	28	31	29
2104	24	25	23	27	31	27	26
2105	28	29	26	32	27	33	25
2106	24	28	24	29	28	33	25
2107	24	39	26	22	26	26	22
2108	23	26	23	26	22	23	21
2109	26	25	27	31	31	33	27
2110	21	25	24	24	26	33	25
2111	20	24	27	26	26	29	22
2112	24	26	30	28	29	32	28
Mean	23	27	26	27	27	30	24
S.D.	2	4	2	3	3	4	3

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

## Appendix 3-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 2

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
3101	21	21	23	22	23	28	19
3102	26	26	29	27	27	30	25
3103	25	26	26	27	32	25	24
3104	21	27	29	32	26	30	24
3105	28	29	30	32	30	29	20
3106	26	27	26	28	28	29	25
3107	25	35	31	33	29	40	24
3108	21	27	30	31	32	36	25
3109	23	24	25	27	25	33	25
3110	25	27	25	28	26	27	23
3111	20	21	23	22	27	26	20
3112	27	29	26	33	26	32	25
Mean	24	27	27	29	28	30	23
S.D.	3	4	3	4	3	4	2

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

## Appendix 3-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
4101	19	20	21	23	22	27	21
4102	16	18	20	23	23	24	21
4103	21	18	23	27	20	24	18
4104	Not copulated						
4105	19	22	19	23	28	28	18
4106	19	20	25	25	26	27	23
4107	20	25	22	24	26	27	22
4108	18	22	19	24	23	26	19
4109	18	29	23	29	28	28	20
4110	22	23	22	28	29	29	19
4111	22	20	21	24	25	25	17
4112	17	25	28	23	24	29	20
Mean	19	22	22	25	25	27	20
S.D.	2	3	3	2	3	2	2

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

## Appendix 3-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration	
	2	4a)
1101	Non-pregnant	
1102	17	33
1103	23	38
1104	26	40
1105	20	52
1106	20	36
1107	26	44
1108	32	44
1109	28	47
1110	22	37
1111	40	55
1112	25	47
Mean	25	43
S.D.	6	7

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

## Appendix 3-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0.8

Dam number	Administration	
	2	4a)
2101	30	36
2102	20	45
2103	29	45
2104	39	43
2105	22	45
2106	25	43
2107	24	38
2108	37	48
2109	27	48
2110	16	32
2111	23	38
2112	35	47
Mean	27	42
S.D.	7	5

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

## Appendix 3-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 2

Dam number	Administration	
	2	4a)
3101	35	43
3102	26	34
3103	25	40
3104	22	42
3105	15	42
3106	31	47
3107	33	52
3108	32	44
3109	22	36
3110	31	55
3111	16	34
3112	23	36
Mean	26	42
S.D.	7	7

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

## Appendix 3-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration	
	2	4a)
4101b)		
4102b)		
4103b)		
4104	Not copulated	
4105	Not delivered	
4106c)		
4107b)		
4108d)		
4109b)		
4110	18	35
4111	Not delivered	
4112b)		
Mean	18	35
S.D.		

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn

c): Died on gestation day 25

d): Died on gestation day 26

## Appendix 4-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Body weight g	Thyroid (R) mg(mg/100g BW)	Thyroid (L) mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	1001	531	10.7	10.5	21.2	24	27
	1002	466	13.0	9.5	22.5	27	33
	1003	489	9.9	9.7	19.6	22	25
	1004	530	16.2	11.2	27.4	25	47
	1005	535	11.5	10.2	21.7	36	41
	1006	540	18.5	11.2	29.7	33	36
	1007	467	9.2	10.1	19.3	21	23
	1008	488	13.3	10.3	23.6	31	32
	1009	465	13.3	12.7	26.0	32	37
	1010	462	14.2	7.1	21.3	24	25
	1011	463	14.7	13.3	28.0	35	34
	1012	476	16.4	13.2	29.6	25	28
Mean		493	13.4	10.8	24.2	28	30
S.D.		32	2.8	1.8	3.8	5	6
<hr/>							
Relative	1001	2.0	2.0	4.0	5	5	10
	1002	2.8	2.0	4.8	6	7	13
	1003	2.0	2.0	4.0	4	5	10
	1004	3.1	2.1	5.2	5	4	9
	1005	2.1	1.9	4.1	7	8	14
	1006	3.4	2.1	5.5	6	7	13
	1007	2.0	2.2	4.1	4	5	9
	1008	2.7	2.1	4.8	6	7	13
	1009	2.9	2.7	5.6	7	8	15
	1010	3.1	1.5	4.6	5	5	11
	1011	3.2	2.9	6.0	8	7	15
	1012	3.4	2.8	6.2	5	6	11
Mean		2.7	2.2	4.9	6	6	12
S.D.		0.6	0.4	0.8	1	1	2

## Appendix 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)	Seminal vesicle	Prostate	
	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	
Absolute	1001	1.69	1.71	3.40	667	651	1318	1.59	0.95
	1002	1.61	1.56	3.17	619	610	1229	1.54	1.22
	1003	1.65	1.58	3.23	585	560	1145	1.69	1.41
	1004	1.77	1.69	3.46	624	560	1184	1.70	0.88
	1005	1.64	1.69	3.33	646	642	1288	1.84	1.43
	1006	1.82	1.84	3.66	709	790	1499	1.76	1.18
	1007	1.60	1.56	3.16	614	642	1256	1.50	1.17
	1008	1.53	1.58	3.11	661	629	1290	1.64	1.32
	1009	1.62	1.58	3.20	650	659	1309	2.12	1.24
	1010	1.64	1.62	3.26	620	621	1241	1.31	1.07
	1011	1.53	1.61	3.14	549	598	1147	1.59	0.94
	1012	1.71	1.62	3.33	610	573	1183	1.44	0.99
Mean		1.65	1.64	3.29	630	628	1257	1.64	1.15
S.D.		0.09	0.08	0.16	41	62	97	0.21	0.19
Relative	1001	0.32	0.32	0.64	126	123	248	0.30	0.18
	1002	0.35	0.33	0.68	133	131	264	0.33	0.26
	1003	0.34	0.32	0.66	120	115	234	0.35	0.29
	1004	0.33	0.32	0.65	118	106	223	0.32	0.17
	1005	0.31	0.32	0.62	121	120	241	0.34	0.27
	1006	0.34	0.34	0.68	131	146	278	0.33	0.22
	1007	0.34	0.33	0.68	131	137	269	0.32	0.25
	1008	0.31	0.32	0.64	135	129	264	0.34	0.27
	1009	0.35	0.34	0.69	140	142	282	0.46	0.27
	1010	0.35	0.35	0.71	134	134	269	0.28	0.23
	1011	0.33	0.35	0.68	119	129	248	0.34	0.20
	1012	0.36	0.34	0.70	128	120	249	0.30	0.21
Mean		0.34	0.33	0.67	128	128	256	0.33	0.24
S.D.		0.02	0.01	0.03	7	11	18	0.04	0.04

## Appendix 4-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 0.3

Animal number	Body weight	Thyroid (R)	Thyroid (L)	Thyroid (R+L)	Adrenal (R)	Adrenal (L)	Adrenal (R+L)
	g	mg(mg/100g BW)					
Absolute	2001	542	10.8	12.0	22.8	24	24
	2002	476	13.6	8.8	22.4	28	30
	2003	507	14.6	12.6	27.2	35	41
	2004	497	11.2	11.6	22.8	32	33
	2005	487	9.4	10.0	19.4	26	26
	2006	485	12.6	12.1	24.7	27	26
	2007	533	13.5	12.6	26.1	25	24
	2008	480	11.2	10.1	21.3	33	36
	2009	514	12.4	12.8	25.2	32	34
	2010	470	11.0	11.8	22.8	26	26
	2011	488	12.5	10.8	23.3	25	25
	2012	485	12.7	12.8	25.5	28	29
Mean		497	12.1	11.5	23.6	28	30
S.D.		23	1.4	1.3	2.2	4	5
Relative	2001		2.0	2.2	4.2	4	4
	2002		2.9	1.8	4.7	6	6
	2003		2.9	2.5	5.4	7	8
	2004		2.3	2.3	4.6	6	7
	2005		1.9	2.1	4.0	5	5
	2006		2.6	2.5	5.1	6	5
	2007		2.5	2.4	4.9	5	5
	2008		2.3	2.1	4.4	7	8
	2009		2.4	2.5	4.9	6	7
	2010		2.3	2.5	4.9	6	6
	2011		2.6	2.2	4.8	5	5
	2012		2.6	2.6	5.3	6	6
Mean			2.4	2.3	4.8	6	6
S.D.			0.3	0.2	0.4	1	1

## Appendix 4-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 0.3

Animal number	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)	Seminal vesicle	Prostate
	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	2001	1.61	1.62	3.23	605	556	1161	1.55
	2002	1.35	1.36	2.71	611	615	1226	1.59
	2003	1.60	1.62	3.22	672	627	1299	1.46
	2004	1.54	1.53	3.07	614	583	1197	1.76
	2005	1.57	1.57	3.14	567	560	1127	1.52
	2006	1.76	1.81	3.57	633	623	1256	1.59
	2007	1.72	1.71	3.43	613	581	1194	1.75
	2008	1.61	1.63	3.24	609	647	1256	1.65
	2009	1.64	1.67	3.31	627	623	1250	1.79
	2010	1.69	1.73	3.42	622	598	1220	1.68
	2011	1.62	1.60	3.22	612	599	1211	1.79
	2012	1.70	1.66	3.36	603	588	1191	1.33
Mean		1.62	1.63	3.24	616	600	1216	1.62
S.D.		0.11	0.11	0.22	24	28	47	0.14
Relative	2001	0.30	0.30	0.60	112	103	214	0.29
	2002	0.28	0.29	0.57	128	129	258	0.33
	2003	0.32	0.32	0.64	133	124	256	0.29
	2004	0.31	0.31	0.62	124	117	241	0.35
	2005	0.32	0.32	0.64	116	115	231	0.31
	2006	0.36	0.37	0.74	131	128	259	0.33
	2007	0.32	0.32	0.64	115	109	224	0.33
	2008	0.34	0.34	0.68	127	135	262	0.34
	2009	0.32	0.32	0.64	122	121	243	0.35
	2010	0.36	0.37	0.73	132	127	260	0.36
	2011	0.33	0.33	0.66	125	123	248	0.37
	2012	0.35	0.34	0.69	124	121	246	0.27
Mean		0.33	0.33	0.65	124	121	245	0.33
S.D.		0.02	0.02	0.05	7	9	15	0.03

## Appendix 4-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 2

Animal number	Body weight g	Thyroid (R) mg(mg/100g BW)	Thyroid (L) mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	3001	485	10.4	9.0	19.4	26	26
	3002	466	9.6	10.6	20.2	29	30
	3003	459	15.9	8.8	24.7	31	31
	3004	513	18.2	20.9	39.1	27	29
	3005	571	13.7	13.8	27.5	26	27
	3006	451	15.5	13.8	29.3	35	37
	3007	514	13.6	11.3	24.9	23	26
	3008	533	15.1	6.6	21.7	25	25
	3009	475	16.0	15.5	31.5	28	29
	3010	492	13.7	8.7	22.4	27	31
	3011	488	16.5	14.3	30.8	28	32
	3012	484	16.6	13.2	29.8	27	29
Mean		494	14.6	12.2	26.8	28	29
S.D.		34	2.5	3.9	5.7	3	6
Relative	3001	2.1	1.9	4.0	5	5	11
	3002	2.1	2.3	4.3	6	6	13
	3003	3.5	1.9	5.4	7	7	14
	3004	3.5	4.1	7.6	5	6	11
	3005	2.4	2.4	4.8	5	5	9
	3006	3.4	3.1	6.5	8	8	16
	3007	2.6	2.2	4.8	4	5	10
	3008	2.8	1.2	4.1	5	5	9
	3009	3.4	3.3	6.6	6	6	12
	3010	2.8	1.8	4.6	5	6	12
	3011	3.4	2.9	6.3	6	7	12
	3012	3.4	2.7	6.2	6	6	12
Mean		3.0	2.5	5.4	6	6	12
S.D.		0.6	0.8	1.2	1	1	2

## Appendix 4-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 2

Animal number	Testis (R) g(g/100g BW)	Testis (L) g(g/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R) mg(mg/100g BW)	Epididymis (L) mg(mg/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	Seminal vesicle g(g/100g BW)	Prostate g(g/100g BW)	
Absolute	3001	1.52	1.50	3.02	660	671	1331	1.74	1.03
	3002	1.57	1.57	3.14	602	620	1222	2.00	1.27
	3003	1.74	1.68	3.42	681	609	1290	1.75	1.20
	3004	1.57	1.56	3.13	688	695	1383	2.11	1.24
	3005	1.62	1.57	3.19	671	640	1311	2.11	1.25
	3006	1.73	1.69	3.42	639	613	1252	2.05	1.24
	3007	1.82	1.80	3.62	692	684	1376	1.66	1.14
	3008	1.61	1.66	3.27	609	633	1242	1.86	1.22
	3009	1.67	1.76	3.43	623	647	1270	1.61	1.24
	3010	1.93	1.88	3.81	737	697	1434	1.98	1.37
	3011	1.55	1.52	3.07	625	608	1233	1.68	1.05
	3012	1.65	1.64	3.29	707	703	1410	2.22	1.25
Mean		1.67	1.65	3.32	661	652	1313	1.90	1.21
S.D.		0.12	0.12	0.23	42	37	73	0.21	0.09
Relative	3001	0.31	0.31	0.62	136	138	274	0.36	0.21
	3002	0.34	0.34	0.67	129	133	262	0.43	0.27
	3003	0.38	0.37	0.75	148	133	281	0.38	0.26
	3004	0.31	0.30	0.61	134	135	270	0.41	0.24
	3005	0.28	0.27	0.56	118	112	230	0.37	0.22
	3006	0.38	0.37	0.76	142	136	278	0.45	0.27
	3007	0.35	0.35	0.70	135	133	268	0.32	0.22
	3008	0.30	0.31	0.61	114	119	233	0.35	0.23
	3009	0.35	0.37	0.72	131	136	267	0.34	0.26
	3010	0.39	0.38	0.77	150	142	291	0.40	0.28
	3011	0.32	0.31	0.63	128	125	253	0.34	0.22
	3012	0.34	0.34	0.68	146	145	291	0.46	0.26
Mean		0.34	0.34	0.67	134	132	267	0.38	0.25
S.D.		0.03	0.03	0.07	11	9	20	0.05	0.02

## Appendix 4-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Body weight g	Thyroid (R) mg(mg/100g BW)	Thyroid (L) mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	
Absolute	4001	424	20.3	19.4	39.7	24	27	51
	4002	474	19.9	17.5	37.4	25	27	52
	4003	472	22.5	18.7	41.2	28	32	60
	4004	421	17.8	20.3	38.1	25	26	51
	4005	444	29.2	25.5	54.7	23	26	49
	4006	441	26.7	24.8	51.5	27	29	56
	4007	457	29.4	24.5	53.9	22	23	45
	4008	448	30.2	27.3	57.5	36	40	76
	4009	396	25.3	23.9	49.2	26	26	52
	4010	436	21.0	15.7	36.7	22	25	47
	4011	435	30.6	24.1	54.7	22	22	44
	4012	439	27.9	22.0	49.9	26	27	53
Mean		441	25.1	22.0	47.0	26	28	53
S.D.		22	4.6	3.6	7.8	4	5	8
Relative	4001		4.8	4.6	9.4	6	6	12
	4002		4.2	3.7	7.9	5	6	11
	4003		4.8	4.0	8.7	6	7	13
	4004		4.2	4.8	9.0	6	6	12
	4005		6.6	5.7	12.3	5	6	11
	4006		6.1	5.6	11.7	6	7	13
	4007		6.4	5.4	11.8	5	5	10
	4008		6.7	6.1	12.8	8	9	17
	4009		6.4	6.0	12.4	7	7	13
	4010		4.8	3.6	8.4	5	6	11
	4011		7.0	5.5	12.6	5	5	10
	4012		6.4	5.0	11.4	6	6	12
Mean			5.7	5.0	10.7	6	6	12
S.D.			1.0	0.9	1.9	1	1	2

## Appendix 4-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Testis (R) g(g/100g BW)	Testis (L) g(g/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R) mg(mg/100g BW)	Epididymis (L) mg(mg/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	Seminal vesicle g(g/100g BW)	Prostate g(g/100g BW)	
Absolute	4001	1.41	1.48	2.89	553	523	1076	1.67	1.20
	4002	1.44	1.48	2.92	587	608	1195	1.83	1.29
	4003	1.86	1.75	3.61	697	665	1362	1.90	1.10
	4004	1.79	1.84	3.63	699	694	1393	1.39	1.24
	4005	1.73	1.75	3.48	655	655	1310	1.96	1.47
	4006	1.53	1.47	3.00	621	585	1206	1.75	1.22
	4007	1.39	1.39	2.78	555	533	1088	1.44	1.02
	4008	1.68	1.70	3.38	621	614	1235	1.86	0.92
	4009	1.50	1.58	3.08	641	633	1274	2.22	1.05
	4010	1.62	1.61	3.23	593	566	1159	2.31	1.10
	4011	1.68	1.76	3.44	658	686	1344	1.41	1.04
	4012	1.60	1.56	3.16	627	581	1208	1.81	1.20
Mean		1.60	1.61	3.22	626	612	1238	1.80	1.15
S.D.		0.15	0.14	0.29	48	57	103	0.29	0.15
Relative	4001	0.33	0.35	0.68	130	123	254	0.39	0.28
	4002	0.30	0.31	0.62	124	128	252	0.39	0.27
	4003	0.39	0.37	0.76	148	141	289	0.40	0.23
	4004	0.43	0.44	0.86	166	165	331	0.33	0.29
	4005	0.39	0.39	0.78	148	148	295	0.44	0.33
	4006	0.35	0.33	0.68	141	133	273	0.40	0.28
	4007	0.30	0.30	0.61	121	117	238	0.32	0.22
	4008	0.38	0.38	0.75	139	137	276	0.42	0.21
	4009	0.38	0.40	0.78	162	160	322	0.56	0.27
	4010	0.37	0.37	0.74	136	130	266	0.53	0.25
	4011	0.39	0.40	0.79	151	158	309	0.32	0.24
	4012	0.36	0.36	0.72	143	132	275	0.41	0.27
Mean		0.36	0.37	0.73	142	139	282	0.41	0.26
S.D.		0.04	0.04	0.07	14	15	29	0.07	0.03

## Appendix 4-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Body weight g	Thyroid (R) mg(mg/100g BW)	Thyroid (L) mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	1101a)	320Z	11.3Z	8.5Z	19.8Z	41Z	46Z
	1102	345	7.8	5.8	37	40	77
	1103	299	4.6	6.3	10.9	41	42
	1104	389	7.0	8.4	15.4	35	39
	1105	347	7.8	9.1	16.9	42	42
	1106	339	6.1	7.7	13.8	39	45
	1107	325	7.3	8.9	16.2	38	39
	1108	338	8.2	7.4	15.6	38	36
	1109	337	7.2	5.9	13.1	44	46
	1110	324	12.4	11.4	23.8	30	34
	1111	369	6.5	6.4	12.9	45	44
	1112	359	8.6	9.0	17.6	37	41
Mean		343	7.6	7.8	15.4	39	41
S.D.		24	1.9	1.7	3.4	4	4
Relative	1101a)		3.5Z	2.7Z	6.2Z	13Z	14Z
	1102		2.3	1.7	3.9	11	12
	1103		1.5	2.1	3.6	14	14
	1104		1.8	2.2	4.0	9	10
	1105		2.2	2.6	4.9	12	12
	1106		1.8	2.3	4.1	12	13
	1107		2.2	2.7	5.0	12	12
	1108		2.4	2.2	4.6	11	11
	1109		2.1	1.8	3.9	13	14
	1110		3.8	3.5	7.3	9	10
	1111		1.8	1.7	3.5	12	12
	1112		2.4	2.5	4.9	10	11
Mean			2.2	2.3	4.5	11	12
S.D.			0.6	0.5	1.1	2	1

a): Non-pregnant

Z: Data was excluded from statistical analysis.

## Appendix 4-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Ovary (R)	Ovary (L)	Ovary (R+L)
	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
1101a)	57.4Z	58.3Z	115.7Z
1102	47.8	51.8	99.6
1103	54.5	47.4	101.9
1104	48.4	49.1	97.5
1105	54.9	46.5	101.4
Absolute	1106	69.2	52.8
	1107	41.4	103.4
	1108	22.0	54.2
	1109	51.1	55.8
	1110	46.8	41.5
	1111	60.5	58.3
	1112	61.3	49.6
	Mean	50.7	55.5
	S.D.	12.3	16.6
	Mean	106.2	18.2
	S.D.		
Relative	1101a)	17.9Z	18.2Z
	1102	13.9	15.0
	1103	18.2	15.9
	1104	12.4	12.6
	1105	15.8	13.4
	1106	20.4	15.6
	1107	12.7	31.8
	1108	6.5	16.0
	1109	15.2	16.6
	1110	14.4	12.8
	1111	16.4	15.8
	1112	17.1	13.8
	Mean	14.8	16.3
	S.D.	3.6	5.3
	Mean	31.1	5.9

a): Non-pregnant

Z: Data was excluded from statistical analysis.

## Appendix 4-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 0.3

	Animal number	Body weight g	Thyroid (R) mg(mg/100g BW)	Thyroid (L) mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	2101	317	8.6	8.5	17.1	30	29	59
	2102	329	10.3	9.4	19.7	37	41	78
	2103	353	8.2	7.8	16.0	37	41	78
	2104	342	8.9	8.4	17.3	38	41	79
	2105	380	12.4	9.1	21.5	34	39	73
	2106	341	5.2	6.4	11.6	35	42	77
	2107	338	8.2	7.6	15.8	32	34	66
	2108	331	7.4	7.1	14.5	43	44	87
	2109	360	6.1	5.9	12.0	40	51	91
	2110	322	8.1	6.5	14.6	37	37	74
	2111	319	8.5	9.2	17.7	37	40	77
	2112	379	9.0	7.2	16.2	41	50	91
Mean		343	8.4	7.8	16.2	37	41	78
S.D.		22	1.8	1.2	2.8	4	6	9
Relative	2101		2.7	2.7	5.4	9	9	19
	2102		3.1	2.9	6.0	11	12	24
	2103		2.3	2.2	4.5	10	12	22
	2104		2.6	2.5	5.1	11	12	23
	2105		3.3	2.4	5.7	9	10	19
	2106		1.5	1.9	3.4	10	12	23
	2107		2.4	2.2	4.7	9	10	20
	2108		2.2	2.1	4.4	13	13	26
	2109		1.7	1.6	3.3	11	14	25
	2110		2.5	2.0	4.5	11	11	23
	2111		2.7	2.9	5.5	12	13	24
	2112		2.4	1.9	4.3	11	13	24
Mean			2.5	2.3	4.7	11	12	23
S.D.			0.5	0.4	0.8	1	1	2

## Appendix 4-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 0.3

		Ovary (R) mg(mg/100g BW)	Ovary (L) mg(mg/100g BW)	Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	2101	52.9	37.6	90.5
	2102	35.5	56.0	91.5
	2103	60.9	49.7	110.6
	2104	59.7	44.2	103.9
	2105	50.9	56.9	107.8
	2106	49.4	43.2	92.6
	2107	52.4	48.6	101.0
	2108	40.5	52.1	92.6
	2109	55.6	46.1	101.7
	2110	45.0	38.0	83.0
	2111	69.6	55.5	125.1
	2112	46.4	63.2	109.6
Mean		51.6	49.3	100.8
S.D.		9.3	7.9	11.5
Relative	2101	16.7	11.9	28.5
	2102	10.8	17.0	27.8
	2103	17.3	14.1	31.3
	2104	17.5	12.9	30.4
	2105	13.4	15.0	28.4
	2106	14.5	12.7	27.2
	2107	15.5	14.4	29.9
	2108	12.2	15.7	28.0
	2109	15.4	12.8	28.3
	2110	14.0	11.8	25.8
	2111	21.8	17.4	39.2
	2112	12.2	16.7	28.9
Mean		15.1	14.4	29.5
S.D.		3.0	2.0	3.4

## Appendix 4-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 2

	Animal number	Body weight g	Thyroid (R) mg(mg/100g BW)	Thyroid (L) mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	3101	328	7.6	8.9	16.5	32	36	68
	3102	319	12.0	9.7	21.7	32	35	67
	3103	336	6.6	7.6	14.2	32	33	65
	3104	336	8.2	9.2	17.4	31	37	68
	3105	328	9.1	8.7	17.8	26	28	54
	3106	345	9.6	9.0	18.6	44	46	90
	3107	362	10.1	9.4	19.5	43	52	95
	3108	354	7.9	6.2	14.1	33	39	72
	3109	313	7.5	7.4	14.9	30	33	63
	3110	348	7.7	7.7	15.4	47	57	104
	3111	309	8.4	7.1	15.5	21	61	82
	3112	332	6.0	6.0	12.0	29	34	63
Mean		334	8.4	8.1	16.5	33	41	74
S.D.		16	1.6	1.2	2.7	8	11	15
Relative	3101		2.3	2.7	5.0	10	11	21
	3102		3.8	3.0	6.8	10	11	21
	3103		2.0	2.3	4.2	10	10	19
	3104		2.4	2.7	5.2	9	11	20
	3105		2.8	2.7	5.4	8	9	16
	3106		2.8	2.6	5.4	13	13	26
	3107		2.8	2.6	5.4	12	14	26
	3108		2.2	1.8	4.0	9	11	20
	3109		2.4	2.4	4.8	10	11	20
	3110		2.2	2.2	4.4	14	16	30
	3111		2.7	2.3	5.0	7	20	27
	3112		1.8	1.8	3.6	9	10	19
Mean			2.5	2.4	4.9	10	12	22
S.D.			0.5	0.4	0.8	2	3	4

## Appendix 4-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 2

Animal number	Ovary (R)	Ovary (L)	Ovary (R+L)
	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	3101	44.9	51.3
	3102	42.5	49.9
	3103	60.9	55.6
	3104	60.1	55.8
	3105	45.9	49.2
	3106	50.2	43.5
	3107	55.1	54.9
	3108	78.9	47.7
	3109	65.8	53.7
	3110	43.2	57.7
	3111	48.4	57.2
	3112	59.8	41.4
Mean		54.6	51.5
S.D.		10.9	5.3
Relative	3101	13.7	15.6
	3102	13.3	15.6
	3103	18.1	16.5
	3104	17.9	16.6
	3105	14.0	15.0
	3106	14.6	12.6
	3107	15.2	15.2
	3108	22.3	13.5
	3109	21.0	17.2
	3110	12.4	16.6
	3111	15.7	18.5
	3112	18.0	12.5
Mean		16.4	15.5
S.D.		3.1	1.8

## Appendix 4-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Body weight g	Thyroid (R) mg(mg/100g BW)	Thyroid (L) mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R) mg(mg/100g BW)	Adrenal (L) mg(mg/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	4101a)	268Z	14.3Z	14.8Z	29.1Z	41Z	47Z
	4102a)	280Z	29.1Z	30.6Z	59.7Z	26Z	29Z
	4103a)	246Z	15.8Z	18.4Z	34.2Z	37Z	39Z
	4104b)	277Z	25.9Z	25.6Z	51.5Z	24Z	28Z
	4105c)	405Z	22.0Z	18.4Z	40.4Z	42Z	47Z
	4106d)	379Z	24.9Z	16.2Z	41.1Z	76Z	77Z
	4107a)	312Z	17.6Z	16.5Z	34.1Z	40Z	41Z
	4108e)	325Z	16.3Z	16.7Z	33.0Z	67Z	63Z
	4109a)	307Z	26.0Z	22.0Z	48.0Z	29Z	33Z
	4110	342	30.7	20.8	51.5	40	42
	4111c)	349Z	12.5Z	13.8Z	26.3Z	27Z	26Z
	4112a)	306Z	23.7Z	15.9Z	39.6Z	26Z	27Z
	Mean	342	30.7	20.8	51.5	40	42
	S.D.						82
Relative	4101a)		5.8Z	5.5Z	10.9Z	15Z	18Z
	4102a)		10.4Z	10.9Z	21.3Z	9Z	10Z
	4103a)		6.4Z	7.5Z	13.9Z	15Z	16Z
	4104b)		9.4Z	9.2Z	18.6Z	9Z	10Z
	4105c)		5.4Z	4.5Z	10.0Z	10Z	12Z
	4106d)		6.6Z	4.3Z	10.8Z	20Z	20Z
	4107a)		5.6Z	5.3Z	10.9Z	13Z	13Z
	4108e)		5.0Z	5.1Z	10.2Z	21Z	19Z
	4109a)		8.5Z	7.2Z	15.6Z	9Z	11Z
	4110		9.0	6.1	15.1	12	12
	4111c)		3.6Z	4.0Z	7.5Z	8Z	7Z
	4112a)		7.7Z	5.2Z	12.9Z	8Z	9Z
	Mean		9.0	6.1	15.1	12	12
	S.D.						24

a): Necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn

b): Not copulated

c): Not delivered

d): Died on gestation day 25

e): Died on gestation day 26

Z: Data was excluded from statistical analysis.

## Appendix 4-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 12

	Animal number	Ovary (R) mg(mg/100g BW)	Ovary (L) mg(mg/100g BW)	Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	4101a)	39.1Z	50.7Z	89.8Z
	4102a)	51.1Z	44.1Z	95.2Z
	4103a)	39.5Z	37.7Z	77.2Z
	4104b)	49.7Z	46.6Z	96.3Z
	4105c)	45.6Z	51.7Z	97.3Z
	4106d)	59.6Z	68.3Z	127.9Z
	4107a)	48.2Z	43.2Z	91.4Z
	4108e)	33.9Z	53.1Z	87.0Z
	4109a)	31.8Z	50.6Z	82.4Z
	4110	65.9	44.8	110.7
	4111c)	62.6Z	41.8Z	104.4Z
	4112a)	48.7Z	42.7Z	91.4Z
Mean		65.9	44.8	110.7
S.D.				
Relative	4101a)	14.6Z	18.9Z	33.5Z
	4102a)	18.3Z	15.8Z	34.0Z
	4103a)	16.1Z	15.3Z	31.4Z
	4104b)	17.9Z	16.8Z	34.8Z
	4105c)	11.3Z	12.8Z	24.0Z
	4106d)	15.7Z	18.0Z	33.7Z
	4107a)	15.4Z	13.8Z	29.3Z
	4108e)	10.4Z	16.3Z	26.8Z
	4109a)	10.4Z	16.5Z	26.8Z
	4110	19.3	13.1	32.4
	4111c)	17.9Z	12.0Z	29.9Z
	4112a)	15.9Z	14.0Z	29.9Z
Mean		19.3	13.1	32.4
S.D.				

a): Necropsied on lactation day 0 because all pups were stillborn

b): Not copulated

c): Not delivered

d): Died on gestation day 25

e): Died on gestation day 26

Z: Data was excluded from statistical analysis.

## Appendix 5-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of dams on lactation day 4

Dose (mg/kg): 0

Dam number	T <sub>3</sub> ng/dL	T <sub>4</sub> μg/dL	TSH ng/mL
1102	92.1	2.8	0.51
1103	85.0	2.2	1.89
1104	53.8	1.1	2.61
1105	60.2	0.0	5.13
1106	84.5	1.6	2.25
1107	65.5	3.0	7.29
1108	74.1	2.1	7.63
1109	72.8	1.8	1.44
1110	73.7	3.0	2.11
1111	67.8	1.0	5.19
1112	63.1	0.0	0.75
Mean	72.1	1.7	3.35
S.D.	11.6	1.1	2.54

## Appendix 5-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of dams on lactation day 4

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	T <sub>3</sub> ng/dL	T <sub>4</sub> μg/dL	TSH ng/mL
2101	73.6	2.3	2.18
2102	72.6	1.8	2.25
2103	58.5	0.0	4.30
2104	70.7	2.1	3.60
2105	80.3	1.9	2.68
2106	69.8	1.5	1.06
2107	76.8	2.5	2.47
2108	62.0	2.6	2.97
2109	85.4	2.5	6.15
2110	70.8	1.3	5.94
2111	75.6	2.8	4.71
2112	58.6	1.1	1.52
Mean	71.2	1.9	3.32
S.D.	8.3	0.8	1.65

## Appendix 5-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of dams on lactation day 4

Dose (mg/kg): 2

Dam number	T <sub>3</sub> ng/dL	T <sub>4</sub> μg/dL	TSH ng/mL
3101	81.7	2.0	3.32
3102	61.6	1.2	1.74
3103	66.8	1.9	10.95
3104	64.6	0.0	0.83
3105	80.1	0.0	5.06
3106	50.3	1.1	3.32
3107	66.6	1.4	1.74
3108	76.4	0.0	3.81
3109	75.9	1.1	7.36
3110	63.6	0.0	4.92
3111	72.5	1.5	4.44
3112	76.7	1.7	6.82
Mean	69.7	1.0	4.53
S.D.	9.1	0.8	2.82

## Appendix 5-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of dams on lactation day 4

Dose (mg/kg): 12

Dam number	T <sub>3</sub> ng/dL	T <sub>4</sub> μg/dL	TSH ng/mL
4110	147.0	2.0	25.78
Mean	147.0	2.0	25.78
S.D.			

Appendix 6-1(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1001 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis  
Thyroid

Appendix 6-2(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1002 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, inflammatory: minimal, lymphocytic ventral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-3(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1003 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis  
Thyroid

Appendix 6-4(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1004 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis  
Thyroid

Appendix 6-5(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1005 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis  
Thyroid

Appendix 6-6(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1006 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, inflammatory: minimal, lymphocytic ventral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-7(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1007 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis  
Thyroid

Appendix 6-8(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1008 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, inflammatory: minimal, lymphocytic ventral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-9(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1009 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, inflammatory: minimal, lymphocytic ventral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-10(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1010 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

Thyroid Small,unilateral: mild, left

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Granuloma,spermatic: mild, unilateral cauda

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-11(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1011 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

Epididymis Focus, white: 1 present, left  
3x2mm, cauda

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Granuloma, spermatic: mild, unilateral  
cauda

Prostate Cell infiltration, inflammatory: minimal, lymphocytic  
ventral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Thyroid

Appendix 6-12(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1012 Male 0 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis  
Thyroid

Appendix 6-13(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2001 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-14(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2002 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-15(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2003 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-16(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2004 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-17(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2005 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-18(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2006 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-19(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2007 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-20(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2008 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-21(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2009 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-22(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2010 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-23(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2011 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-24(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2012 Male 0.3 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-25(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3001 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-26(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3002 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-27(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3003 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

Epididymis Focus, white: 1 present, right  
3x3mm, cauda

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-28(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3004 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal

Appendix 6-29(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3005 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal

Appendix 6-30(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3006 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal

Appendix 6-31(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3007 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal

Appendix 6-32(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3008 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal

Appendix 6-33(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3009 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal

Appendix 6-34(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3010 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal

Appendix 6-35(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3011 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal

Appendix 6-36(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3012 Male 2 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal

Appendix 6-37(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4001 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration,inflammatory: minimal, lymphocytic ventral

Testis Atrophy,seminiferous tubular: minimal, bilateral

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland)

Appendix 6-38(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4002 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-39(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4003 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, inflammatory: minimal, lymphocytic ventral

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-40(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4004 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration,inflammatory: minimal, lymphocytic ventral

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-41(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4005 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

Thyroid Large, bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, inflammatory: minimal, lymphocytic ventral

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-42(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4006 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

Thyroid Large,bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-43(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4007 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

Thyroid Large,bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-44(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4008 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

Thyroid Large,bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration,inflammatory: minimal, neutrophilic dorsolateral

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: moderate  
Hyperplasia,follicular,focal: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-45(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4009 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

Thyroid Large,bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-46(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4010 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration, inflammatory: minimal, lymphocytic ventral

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-47(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4011 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

Thyroid Large,bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse; moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-48(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4012 Male 12 mg/kg Day 32 End of administration (D31)

Gross pathology:

Thyroid Large,bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 6-49(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1101 Female 0 mg/kg Day 41 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-50(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1102 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-51(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1103 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-52(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1104 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-53(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1105 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-54(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1106 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-55(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1107 Female 0 mg/kg Day 42 End of administration (L4)

Gross pathology:

Ovary Focus, yellow: 1 present, left  
3x3mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Ovary Cyst: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-56(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1108 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-57(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1109 Female 0 mg/kg Day 42 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-58(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1110 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-59(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1111 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-60(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1112 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-61(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2101 Female 0.3 mg/kg Day 44 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-62(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2102 Female 0.3 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-63(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2103 Female 0.3 mg/kg Day 45 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-64(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2104 Female 0.3 mg/kg Day 45 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-65(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2105 Female 0.3 mg/kg Day 52 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-66(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2106 Female 0.3 mg/kg Day 41 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-67(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2107 Female 0.3 mg/kg Day 41 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-68(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2108 Female 0.3 mg/kg Day 42 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-69(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2109 Female 0.3 mg/kg Day 44 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-70(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2110 Female 0.3 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-71(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2111 Female 0.3 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-72(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2112 Female 0.3 mg/kg Day 53 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Thyroid

Appendix 6-73(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3101 Female 2 mg/kg Day 42 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-74(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3102 Female 2 mg/kg Day 45 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-75(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3103 Female 2 mg/kg Day 45 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-76(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3104 Female 2 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-77(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3105 Female 2 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: mild

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-78(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3106 Female 2 mg/kg Day 42 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-79(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3107 Female 2 mg/kg Day 44 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-80(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3108 Female 2 mg/kg Day 45 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-81(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3109 Female 2 mg/kg Day 42 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-82(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3110 Female 2 mg/kg Day 45 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Thyroid, Uterus, Vagina

Appendix 6-83(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3111 Female 2 mg/kg Day 44 End of administration (L4)

Gross pathology:

Adrenal Small,unilateral: mild, right

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Mineralization,medullary: mild

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-84(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3112 Female 2 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: minimal

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-85(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4101 Female 12 mg/kg Day 47 All littermates died

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Vacuolation,cortical cell: minimal

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: mild

Uterus Cell infiltration,endometrial: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Vagina

Appendix 6-86(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4102 Female 12 mg/kg Day 46 All littermates died

Gross pathology:

Thyroid Large,bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Vacuolation,cortical cell: minimal

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: moderate

Uterus Cell infiltration,endometrial: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Vagina

Appendix 6-87(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4103 Female 12 mg/kg Day 49 All littermates died

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Adrenal Vacuolation,cortical cell: mild

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: mild

Uterus Cell infiltration,endometrial: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Vagina

Appendix 6-88(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4104 Female 12 mg/kg Day 54 Not copulated

Gross pathology:

Thyroid Large,bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-89(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4105 Female 12 mg/kg Day 42 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-90(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4106 Female 12 mg/kg Day 44 Found dead

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Sample autolysed

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-91(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4107 Female 12 mg/kg Day 40 All littermates died

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-92(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4108 Female 12 mg/kg Day 43 Found dead

Gross pathology:

General descriptions	Discoloration,pale,general
Stomach	Focus,dark red,glandular stomach: 2 present 2x4mm,3x2mm
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Stomach	Erosion,glandular stomach: mild
Thyroid	Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: mild
Uterus	Cell infiltration,endometrial: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Vagina

Appendix 6-93(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole  
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4109 Female 12 mg/kg Day 43 All littermates died

Gross pathology:

Thyroid Large,bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: moderate

Uterus Cell infiltration,endometrial: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Vagina

Appendix 6-94(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4110 Female 12 mg/kg Day 43 End of administration (L4)

Gross pathology:

Thyroid Large,bilateral: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy,follicular,diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-95(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4111 Female 12 mg/kg Day 42 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: moderate

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-96(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4112 Female 12 mg/kg Day 45 All littermates died

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Thyroid Hyperplasia/hypertrophy, follicular, diffuse: moderate

Uterus Cell infiltration, endometrial: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Adrenal, Ovary, Vagina

## Appendix 7-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
1101	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	P	E	4	4.3
1102	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1103	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	P	E	4	4.3
1104	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
1105	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1106	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1107	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
1108	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
1109	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	2	5.0
1110	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1111	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1112	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
Mean															3.6	4.1
S.D.															0.7	0.3

P : Proestrus      E : Estrus      M : Metestrus

D : Diestrus

a): Day of sampling

## Appendix 7-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0.3

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
2101	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2102	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2103	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2104	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2105	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2106	D	D	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P		2	4.0
2107	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
2108	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
2109	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2110	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2111	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2112	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
Mean															3.7	4.0
S.D.															0.7	0.0

P : Proestrus      E : Estrus      M : Metestrus

M : Metestrus      D : Diestrus

a): Day of sampling

## Appendix 7-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 2

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
3101	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
3102	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3103	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3104	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3105	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
3106	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
3107	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3108	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3109	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
3110	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3111	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3112	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
Mean															3.6	4.0
S.D.															0.5	0.0

P : Proestrus      E : Estrus      M : Metestrus

M : Metestrus      D : Diestrus

a) : Day of sampling

## Appendix 7-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 12

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
4101	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
4102	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
4103	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
4104	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
4105	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
4106	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
4107	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
4108	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
4109	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
4110	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
4111	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
4112	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
Mean															3.4	4.0
S.D.															0.5	0.0

P : Proestrus      E : Estrus      M : Metestrus

a): Day of sampling

## Appendix 8-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 0

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
1001	1101	C	1	NP
1002	1102	C	3	P
1003	1103	C	3	P
1004	1104	C	2	P
1005	1105	C	2	P
1006	1106	C	3	P
1007	1107	C	1	P
1008	1108	C	2	P
1009	1109	C	1	P
1010	1110	C	4	P
1011	1111	C	3	P
1012	1112	C	4	P

C: Copulated

P: Pregnant

NP: Non-pregnant

## Appendix 8-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 0.3

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
2001	2101	C	3	P
2002	2102	C	3	P
2003	2103	C	4	P
2004	2104	C	4	P
2005	2105	C	12	P
2006	2106	C	1	P
2007	2107	C	1	P
2008	2108	C	1	P
2009	2109	C	4	P
2010	2110	C	3	P
2011	2111	C	3	P
2012	2112	C	12	P

C: Copulated      P: Pregnant

## Appendix 8-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 2

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
3001	3101	C	1	P
3002	3102	C	4	P
3003	3103	C	4	P
3004	3104	C	3	P
3005	3105	C	2	P
3006	3106	C	1	P
3007	3107	C	3	P
3008	3108	C	3	P
3009	3109	C	1	P
3010	3110	C	4	P
3011	3111	C	4	P
3012	3112	C	2	P

C: Copulated      P: Pregnant

## Appendix 8-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 12

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
4001	4101	C	5	P
4002	4102	C	4	P
4003	4103	C	4	P
4004	4104	NC	-	-
4005	4105	C	2	P
4006	4106	C	4	P
4007	4107	C	2	P
4008	4108	C	2	P
4009	4109	C	2	P
4010	4110	C	1	P
4011	4111	C	2	P
4012	4112	C	3	P

C: Copulated

NC: Not copulated

P: Pregnant

## Appendix 9-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Delivery data on dams

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
1101	Non-pregnant						
1102	21.5	13	12	92.3	0( 0.0)	12	100.0
1103	22.5	15	14	93.3	0( 0.0)	11	78.6
1104	22.5	15	15	100.0	2( 15.4)	11	73.3
1105	22.5	17	17	100.0	1( 5.9)	16	94.1
1106	22.5	16	15	93.8	0( 0.0)	15	100.0
1107	22.0	16	16	100.0	0( 0.0)	16	100.0
1108	22.0	17	16	94.1	0( 0.0)	14	87.5
1109	22.5	16	16	100.0	0( 0.0)	15	93.8
1110	21.5	16	14	87.5	0( 0.0)	14	100.0
1111	22.0	17	16	94.1	0( 0.0)	14	87.5
1112	22.5	17	17	100.0	1( 6.7)	14	82.4
Total		175	168		4	152	
Mean	22.2	15.9	15.3	95.9	( 2.5)	13.8	90.7
S.D.	0.4	1.2	1.5	4.3	( 5.0)	1.8	9.5

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

c): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

## Appendix 9-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Delivery data on dams

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
2101	22.0	14	14	100.0	0( 0.0)	13	92.9
2102	21.5	14	14	100.0	0( 0.0)	14	100.0
2103	22.0	16	16	100.0	0( 0.0)	16	100.0
2104	22.0	14	14	100.0	0( 0.0)	14	100.0
2105	21.5	16	15	93.8	0( 0.0)	15	100.0
2106	21.5	15	15	100.0	0( 0.0)	15	100.0
2107	21.5	14	14	100.0	0( 0.0)	13	92.9
2108	22.0	16	16	100.0	0( 0.0)	14	87.5
2109	21.5	16	16	100.0	0( 0.0)	16	100.0
2110	21.5	15	15	100.0	0( 0.0)	14	93.3
2111	21.5	15	15	100.0	0( 0.0)	14	93.3
2112	22.0	18	17	94.4	0( 0.0)	15	88.2
Total		183	181		0	173	
Mean	21.7	15.3	15.1	99.0	( 0.0)	14.4	95.7
S.D.	0.3	1.2	1.0	2.3	( 0.0)	1.0	4.9

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

c): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

## Appendix 9-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Delivery data on dams

Dose (mg/kg): 2

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
3101	22.0	15	15	100.0	0( 0.0)	14	93.3
3102	22.5	14	14	100.0	2( 20.0)	8	57.1
3103	22.5	17	15	88.2	0( 0.0)	9	60.0
3104	21.5	17	16	94.1	0( 0.0)	16	100.0
3105	22.5	16	16	100.0	2( 14.3)	12	75.0
3106	22.5	13	13	100.0	0( 0.0)	13	100.0
3107	22.0	18	18	100.0	1( 5.6)	17	94.4
3108	23.0	15	14	93.3	1( 7.7)	12	85.7
3109	22.5	19	9	47.4	0( 0.0)	8	88.9
3110	22.0	15	15	100.0	0( 0.0)	15	100.0
3111	21.5	15	13	86.7	0( 0.0)	13	100.0
3112	22.5	16	15	93.8	0( 0.0)	12	80.0
Total		190	173		6	149	
Mean	22.3	15.8	14.4	92.0	( 4.0)	12.4	86.2
S.D.	0.5	1.7	2.2	14.8	( 6.8)	2.9	15.3

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

c): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

## Appendix 9-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Delivery data on dams

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (% b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
4101	27.0	13	12	92.3	2(100.0)	0	0.0
4102	27.0	13	13	100.0	g)	0	0.0
4103	30.0	13	13	100.0	6(100.0)	0	0.0
4104	Not copulated						
4105d)	-	15	14	93.3	-	-	-
4106e)	-	17	16	94.1	-	-	-
4107	23.0	13	11	84.6	6(100.0)	0	0.0
4108f)	-	14	13	92.9	-	-	-
4109	26.0	12	11	91.7	g)	0	0.0
4110	23.5	13	10	76.9	0( 0.0)	8	80.0
4111d)	-	13	12	92.3	-	-	-
4112	27.0	12	11	91.7	g)	0	0.0
Total		148	136	14		8	
Mean	26.2	13.5	12.4	91.8	( 75.0)	1.1	11.4
S.D.	2.4	1.4	1.7	6.5	( 50.0)	3.0	30.2

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

c): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

d): Not delivered

e): Died on gestation day 25

f): Died on gestation day 26

g): Not determined

## Appendix 10-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns a)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
1101	Non-pregnant						
1102	7	5	0.58	7	4	0.64	0( 0.0)
1103	3	8	0.27	3	8	0.27	0( 0.0)
1104	8	3	0.73	7	3	0.70	0( 0.0)
1105	9	7	0.56	9	7	0.56	0( 0.0)
1106	11	4	0.73	11	4	0.73	0( 0.0)
1107	9	7	0.56	9	7	0.56	0( 0.0)
1108	5	9	0.36	5	9	0.36	0( 0.0)
1109	8	7	0.53	8	7	0.53	0( 0.0)
1110	9	5	0.64	9	5	0.64	0( 0.0)
1111	5	9	0.36	5	9	0.36	0( 0.0)
1112	7	7	0.50	7	6	0.54	0( 0.0)
Total	81	71		80	69	0	
Mean	7.4	6.5	0.53	7.3	6.3	0.54	( 0.0)
S.D.	2.3	2.0	0.15	2.3	2.1	0.15	( 0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

## Appendix 10-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns a)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnormalities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
2101	6	7	0.46	6	6	0.50	0( 0.0)
2102	7	7	0.50	7	7	0.50	0( 0.0)
2103	7	9	0.44	7	8	0.47	0( 0.0)
2104	9	5	0.64	9	5	0.64	0( 0.0)
2105	10	5	0.67	9	5	0.64	0( 0.0)
2106	6	9	0.40	6	9	0.40	0( 0.0)
2107	10	3	0.77	9	3	0.75	0( 0.0)
2108	6	8	0.43	6	8	0.43	0( 0.0)
2109	8	8	0.50	8	7	0.53	0( 0.0)
2110	8	6	0.57	7	6	0.54	0( 0.0)
2111	6	8	0.43	6	8	0.43	0( 0.0)
2112	7	8	0.47	7	8	0.47	0( 0.0)
Total	90	83		87	80	0	
Mean	7.5	6.9	0.52	7.3	6.7	0.53	( 0.0)
S.D.	1.5	1.8	0.12	1.2	1.7	0.10	( 0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

## Appendix 10-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 2

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns a)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
3101	9	5	0.64	9	5	0.64	0( 0.0)
3102	6	2	0.75	6	2	0.75	0( 0.0)
3103	6	3	0.67	5	3	0.63	0( 0.0)
3104	8	8	0.50	7	7	0.50	0( 0.0)
3105	7	5	0.58	7	5	0.58	0( 0.0)
3106	9	4	0.69	9	4	0.69	0( 0.0)
3107	7	10	0.41	7	9	0.44	0( 0.0)
3108	5	7	0.42	5	7	0.42	0( 0.0)
3109	4	4	0.50	4	4	0.50	0( 0.0)
3110	5	10	0.33	5	10	0.33	0( 0.0)
3111	3	10	0.23	3	10	0.23	0( 0.0)
3112	6	6	0.50	6	6	0.50	0( 0.0)
Total	75	74		73	72	0	
Mean	6.3	6.2	0.52	6.1	6.0	0.52	( 0.0)
S.D.	1.9	2.8	0.16	1.8	2.7	0.15	( 0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) X 100

## Appendix 10-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns a)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnormalities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
4101e)							
4102e)							
4103e)							
4104	Not copulated						
4105	Not delivered						
4106f)							
4107e)							
4108g)							
4109e)							
4110	5	3	0.63	1	1	0.50	0( 0.0)
4111	Not delivered						
4112e)							
Total	5	3		1	1	0	
Mean	5.0	3.0	0.63	1.0	1.0	0.50	( 0.0)
S.D.							

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

e): All pups were stillborn.

f): Died on gestation day 25

g): Died on gestation day 26

## Appendix 11-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
1101	Non-pregnant		
1102	12	11	91.7
1103	11	11	100.0
1104	11	10	90.9
1105	16	16	100.0
1106	15	15	100.0
1107	16	16	100.0
1108	14	14	100.0
1109	15	15	100.0
1110	14	14	100.0
1111	14	14	100.0
1112	14	13	92.9
Total	152	149	
Mean	13.8	13.5	97.8
S.D.	1.8	2.1	3.8

a): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns) × 100

## Appendix 11-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
2101	13	12	92.3
2102	14	14	100.0
2103	16	15	93.8
2104	14	14	100.0
2105	15	14	93.3
2106	15	15	100.0
2107	13	12	92.3
2108	14	14	100.0
2109	16	15	93.8
2110	14	13	92.9
2111	14	14	100.0
2112	15	15	100.0
Total	173	167	
Mean	14.4	13.9	96.5
S.D.	1.0	1.1	3.6

a): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns) × 100

## Appendix 11-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 2

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
3101	14	14	100.0
3102	8	8	100.0
3103	9	8	88.9
3104	16	14	87.5
3105	12	12	100.0
3106	13	13	100.0
3107	17	16	94.1
3108	12	12	100.0
3109	8	8	100.0
3110	15	15	100.0
3111	13	13	100.0
3112	12	12	100.0
Total	149	145	
Mean	12.4	12.1	97.5
S.D.	2.9	2.7	4.7

a): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns) × 100

## Appendix 11-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 12

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
4101b)			
4102b)			
4103b)			
4104	Not copulated		
4105	Not delivered		
4106c)			
4107b)			
4108d)			
4109b)			
4110	8	2	25.0
4111	Not delivered		
4112b)			
Total	8	2	
Mean	8.0	2.0	25.0
S.D.			

a): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns) × 100

b): All pups were stillborn.

c): Died on gestation day 25

d): Died on gestation day 26

## Appendix 12-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
1101	Non-pregnant					
1102	6.2	8.9	2.7	5.5	8.5	3.0
1103	6.8	10.8	4.0	6.3	9.7	3.4
1104	7.1	11.0	3.9	7.0	11.1	4.1
1105	6.4	9.6	3.2	5.9	8.7	2.8
1106	7.4	10.2	2.8	6.6	9.0	2.4
1107	6.7	10.2	3.5	6.4	9.9	3.5
1108	6.7	10.6	3.9	6.4	10.0	3.6
1109	7.0	10.0	3.0	6.6	9.3	2.7
1110	6.2	9.4	3.2	5.8	8.9	3.1
1111	6.8	11.9	5.1	6.3	11.0	4.7
1112	6.5	8.1	1.6	6.3	7.5	1.2
Mean	6.7	10.1	3.4	6.3	9.4	3.1
S.D.	0.4	1.0	0.9	0.4	1.1	0.9

Unit: g

a): Postnatal day

## Appendix 12-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
2101	6.2	10.7	4.5	5.9	10.3	4.4
2102	6.0	9.3	3.3	5.6	8.6	3.0
2103	6.1	9.8	3.7	5.9	9.5	3.6
2104	6.9	10.8	3.9	6.4	9.6	3.2
2105	5.9	9.4	3.5	5.5	8.7	3.2
2106	6.4	9.4	3.0	5.9	8.9	3.0
2107	6.2	9.3	3.1	5.5	7.9	2.4
2108	7.1	10.7	3.6	6.0	9.5	3.5
2109	6.3	9.0	2.7	5.8	8.2	2.4
2110	6.4	9.7	3.3	5.9	9.0	3.1
2111	6.1	8.7	2.6	5.8	8.5	2.7
2112	6.1	8.8	2.7	6.0	8.8	2.8
Mean	6.3	9.6	3.3	5.9	9.0	3.1
S.D.	0.4	0.7	0.6	0.2	0.7	0.6

Unit: g

a): Postnatal day

## Appendix 12-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 2

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
3101	6.3	10.0	3.7	6.0	9.1	3.1
3102	6.2	11.0	4.8	5.9	10.1	4.2
3103	6.5	11.9	5.4	7.0	12.0	5.0
3104	5.8	8.9	3.1	5.6	8.6	3.0
3105	b)	10.1	b)	b)	9.5	b)
3106	7.1	10.7	3.6	6.5	10.1	3.6
3107	6.4	10.4	4.0	6.1	10.0	3.9
3108	7.9	12.9	5.0	6.4	10.0	3.6
3109	7.2	11.6	4.4	7.0	11.2	4.2
3110	6.1	9.5	3.4	5.7	8.9	3.2
3111	6.1	9.3	3.2	5.4	8.8	3.4
3112	6.8	9.7	2.9	6.8	10.3	3.5
Mean	6.6	10.5	4.0	6.2	9.9	3.7
S.D.	0.6	1.2	0.8	0.6	1.0	0.6

Unit: g

a): Postnatal day

b): Data was excluded because of mistake in sex judgement.

## Appendix 12-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

## Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
4101b)						
4102b)						
4103b)						
4104	Not copulated					
4105	Not delivered					
4106c)						
4107b)						
4108d)						
4109b)						
4110	7.6	10.6	3.0	6.5	10.0	3.5
4111	Not delivered					
4112b)						
Mean	7.6	10.6	3.0	6.5	10.0	3.5
S.D.						

Unit: g

- a): Postnatal day
- b): All pups were stillborn.
- c): Died on gestation day 25
- d): Died on gestation day 26

## Appendix 13-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of pups examined Total ( Male + Female )	Findings
1101	Non-pregnant	
1102	11 ( 7 + 4 )	NAF
1103	11 ( 3 + 8 )	NAF
1104	10 ( 7 + 3 )	NAF
1105	16 ( 9 + 7 )	NAF
1106	15 ( 11 + 4 )	NAF
1107	16 ( 9 + 7 )	NAF
1108	14 ( 5 + 9 )	NAF
1109	15 ( 8 + 7 )	NAF
1110	14 ( 9 + 5 )	NAF
1111	14 ( 5 + 9 )	NAF
1112	13 ( 7 + 6 )	NAF

NAF: No abnormal findings

## Appendix 13-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	No. of pups examined Total ( Male + Female )	Findings
2101	12 ( 6 + 6 )	NAF
2102	14 ( 7 + 7 )	NAF
2103	15 ( 7 + 8 )	NAF
2104	14 ( 9 + 5 )	NAF
2105	14 ( 9 + 5 )	NAF
2106	15 ( 6 + 9 )	NAF
2107	12 ( 9 + 3 )	NAF
2108	14 ( 6 + 8 )	NAF
2109	15 ( 8 + 7 )	NAF
2110	13 ( 7 + 6 )	NAF
2111	14 ( 6 + 8 )	NAF
2112	15 ( 7 + 8 )	NAF

NAF: No abnormal findings

## Appendix 13-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 2

Dam number	No. of pups examined Total ( Male + Female )	Findings
3101	14 ( 9 + 5 )	NAF
3102	8 ( 6 + 2 )	NAF
3103	8 ( 5 + 3 )	NAF
3104	14 ( 7 + 7 )	NAF
3105	12 ( 7 + 5 )	NAF
3106	13 ( 9 + 4 )	NAF
3107	16 ( 7 + 9 )	NAF
3108	12 ( 5 + 7 )	NAF
3109	8 ( 4 + 4 )	NAF
3110	15 ( 5 + 10 )	NAF
3111	13 ( 3 + 10 )	NAF
3112	12 ( 6 + 6 )	NAF

NAF: No abnormal findings

## Appendix 13-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 12

Dam number	No. of pups examined Total ( Male + Female )	Findings
4101a)		
4102a)		
4103a)		
4104	Not copulated	
4105	Not delivered	
4106b)		
4107a)		
4108c)		
4109a)		
4110	2 ( 1 + 1 )	NAF
4111	Not delivered	
4112a)		

NAF: No abnormal findings

a): All pups were stillborn.

b): Died on gestation day 25

c): Died on gestation day 26

## Appendix 14-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of male pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 0

Dam number	TSH ng/mL
1102	1.81
1103	1.74
1104	0.91
1105	3.04
1106	2.03
1107	1.52
1108	0.83
1109	0.83
1110	1.44
1111	1.22
1112	2.03
Mean	1.58
S.D.	0.66

## Appendix 14-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of male pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	TSH ng/mL
2101	1.59
2102	1.29
2103	3.46
2104	1.37
2105	1.44
2106	1.59
2107	1.06
2108	1.74
2109	3.25
2110	2.97
2111	1.74
2112	2.03
Mean	1.96
S.D.	0.81

## Appendix 14-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of male pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 2

Dam number	TSH ng/mL
3101	3.04
3102	3.67
3103	5.67
3104	4.30
3105	4.23
3106	2.90
3107	3.04
3108	5.81
3109	3.04
3110	2.75
3111	3.46
3112	8.30
Mean	4.18
S.D.	1.66

## Appendix 14-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of male pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 12

Dam number	TSH ng/mL
4110	25.84
Mean	25.84
S.D.	

## Appendix 14-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of female pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 0

Dam number	TSH ng/mL
1102	1.81
1103	1.59
1104	1.06
1105	2.75
1106	2.11
1107	2.25
1108	0.75
1109	0.91
1110	1.44
1111	1.29
1112	2.90
Mean	1.71
S.D.	0.72

## Appendix 14-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of female pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 0.3

Dam number	TSH ng/mL
2101	2.11
2102	1.52
2103	2.03
2104	2.11
2105	2.25
2106	1.89
2107	1.14
2108	1.66
2109	3.67
2110	3.60
2111	1.59
2112	1.59
Mean	2.10
S.D.	0.78

## Appendix 14-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of female pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 2

Dam number	TSH ng/mL
3101	4.16
3102	2.47
3103	6.15
3104	5.60
3105	4.09
3106	4.02
3107	2.90
3108	6.21
3109	3.67
3110	3.46
3111	3.32
3112	7.36
Mean	4.45
S.D.	1.52

## Appendix 14-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally  
with 2-Mercaptobenzimidazole

Individual hormones of female pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 12

Dam number	TSH ng/mL
4110	31.72
Mean	31.72
S.D.	

R-1092

### 信頼性保証書（1/3）

試験番号 : R-1092

試験表題 : 2-Mercaptobenzimidazole のラットを用いた  
経口投与による簡易生殖発生毒性試験

本試験は以下に示す基準を遵守して実施されたことを保証致します。

- 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準」  
(平成 23 年 3 月 31 日付け、薬食発第 0331008 号厚生労働省医薬食品局長、平成 23・03・29 製局第 6 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331010 号環境省総合環境政策局長通知)

なお、調査は下記の通り実施致しました。

2012 年 4 月 23 日  
株式会社ボゾリサーチセンター  
信頼性保証部門

#### 試験における調査

項目	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
試験計画書		2011 年 11 月 15 日	2011 年 11 月 17 日
作業予定表・ コンピュータプロトコール		2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 25 日
改善確認		2011 年 11 月 29 日	2011 年 11 月 30 日
試験計画書変更書（1）		2011 年 11 月 30 日	2011 年 11 月 30 日
調製・保存（被験物質）		2011 年 11 月 30 日	2011 年 11 月 30 日
コンピュータプロトコール (変更後：試験計画書変更書 (1))		2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 2 日

## 信頼性保証書（2/3）

項目	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
被験物質投与液の濃度・均一性確認		2011年 12月 1日	2011年 12月 1日
群分け・投与・一般状態の観察		2011年 12月 5日	2011年 12月 5日
膣垢検査		2011年 12月 6日	2011年 12月 6日
交配		2011年 12月 20日	2011年 12月 20日
剖検（雄）		2012年 1月 5日	2012年 1月 6日
病理組織学検査（切り出し）		2012年 1月 10日	2012年 1月 10日
分娩及び哺育観察		2012年 1月 10日	2012年 1月 10日
試験計画書変更書（2）		2012年 1月 12日	2012年 1月 13日
採血・剖検（雌）		2012年 1月 14日	2012年 1月 16日
試験計画書変更書（3）		2012年 1月 16日	2012年 1月 17日
被験物質の安定性		2012年 2月 10日	2012年 2月 10日
血中ホルモン測定		2012年 2月 21日	2012年 2月 21日
試験計画書変更書（4）		2012年 2月 23日	2012年 2月 24日
試験計画書変更書（5）		2012年 3月 1日	2012年 3月 2日
試験計画書変更書（6）		2012年 3月 12日	2012年 3月 12日
生データ		2012年 4月 12日 2012年 4月 13日 2012年 4月 16日 2012年 4月 17日	
改善確認		2012年 4月 18日 2012年 4月 23日	2012年 4月 18日 2012年 4月 23日
測定レポート（被験物質投与液の濃度・均一性確認、被験物質の安定性：案）		2012年 4月 13日	2012年 4月 13日

## 信頼性保証書（3/3）

項目	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
最終報告書草案・図・表・付表		2012年 4月 17日 2012年 4月 18日	2012年 4月 18日
改善確認		2012年 4月 20日 2012年 4月 21日 2012年 4月 23日	2012年 4月 23日
測定レポート（被験物質投与液の濃度・均一性確認、被験物質の安定性）		2012年 4月 18日	2012年 4月 18日
最終報告書		2012年 4月 23日	2012年 4月 23日

## プロセス調査

項目	試験番号	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
動物入荷	B-7162		2011年 10月 5日	2011年 10月 5日
検疫・馴化	B-7162		2011年 10月 5日	2011年 10月 5日
	B-7162		2011年 10月 13日	2011年 10月 14日
飼育管理	B-7111		2011年 10月 19日	2011年 10月 19日
体重・摂餌量測定	R-1084		2011年 10月 24日	2011年 10月 24日
	R-1089		2011年 12月 21日	2011年 12月 21日
病理組織学検査	B-7033		2011年 9月 6日	2011年 9月 6日
(包埋・薄切・染色)	B-7033		2011年 9月 8日	2011年 9月 9日
	B-7033		2011年 9月 12日	2011年 9月 13日
	B-7140		2012年 1月 18日	2012年 1月 18日
	B-7140		2012年 1月 19日	2012年 1月 20日
	B-7140		2012年 1月 25日	2012年 1月 25日