

最終報告書

N,N-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェン
アミドのラットを用いた経口投与による急性毒性試験

(試験番号 93-050)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

要 約

N,N-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの急性毒性試験を、5週齢のSD系〔Crj:CD(SD)〕ラットを雌雄各1用量群5匹用い、1077、1401、1821、2367、3077および4000 mg/kg（公比 1.3）用量を単回経口投与して実施した。なお、試験は同一用量で2回（試験Ⅰ、Ⅱ）繰り返した。

死亡は、雄では試験ⅠおよびⅡとも2367mg/kg以上の用量群で、雌では試験Ⅰで1407mg/kg以上、試験Ⅱでは1821mg/kg以上の用量群で発現した。しかし、雌雄の両試験とも死亡率に用量相関性は認められず、したがってLD₅₀値は、雄 1821mg/kg以上、雌 1077mg/kg以上と推定した。中毒症状については、両試験に共通して、自発運動の低下、深大呼吸、立毛、紅涙、下腹部被毛の尿汚染、振せん、痙攣などがみられ、死亡の多くは投与後6時間以降から翌日にかけて認められた。生存動物は投与後2～3日以降、症状の回復ないし回復傾向が認められ、体重も症状の発現時期に一致し、1および3日に増加抑制ないし減少したが、症状が消失した7日以降順調な増加が認められた。剖検においては、雌の死亡動物に盲腸の拡張が少数例認められた以外には、臓器に異常は認められなかった。

試験目的

この試験は、N,N-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドをラットに単回経口投与し、本被験物質の急性毒性を明らかにする目的で実施した。

試験材料および方法

1. 被験物質 (Appendices 1, 2)

N,N-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド (CAS No. 4979-32-2) は、
から提供されたもの (ロット番号
純度 99.2 %) を使用した。被験物質の詳細は Appendix 1 に示したとおりである。試験に用いたN,N-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドについては、投与前および投与後に分析し、この間安定であったことを確認した (Appendix 2)。

2. 供試動物および飼育条件 (Appendices 3~5)

試験は、1回目の試験 (試験Ⅰ) で雌雄とも死亡率に用量相関性が認められなかったので、結果の再現性を確認するため同じ用量群を設定した再試験 (試験Ⅱ) を実施した。

動物は、試験ⅠおよびⅡともSD系 (Crj:CD(SD)) のSPFラットを日本チャールス・リバー (株) より4週齢 (試験Ⅰ、Ⅱとも雄40匹、雌40匹) で購入し、12日間試験環境に馴化させ、その間に検疫を行い、発育が順調で一般状態の良好な、試験Ⅰでは雌雄とも40匹、試験Ⅱでは雄は外傷が認められた1例を除く39匹、雌は40匹から、それぞれ35匹を選び、5週齢で供試した。投与時の平均体重 (体重の範囲) は、試験Ⅰでは雄 148 (140~160) g、雌 122 (114~128) g、試験Ⅱでは雄 141 (133~152) g、雌 119 (112~127) g であった。

動物の飼育は、馴化期間および投与後の観察期間とも室温 22 ± 3 °C、湿度 55 ± 10 % (温湿度の測定結果: Appendix 3)、換気回数10回以上/時 (オールフレッシュエアー方式)、照明12時間 (午前6時点灯、午後6時消灯) に設定されたバリアーシステム動物飼育室で、ステンレス製金網ケージ (276W×426D×200Hmm) に2~3匹ずつ雌雄別に収容して行った。飼料 (日本農産工業 (株) 製、固型飼料ラボMRストック、ロット番号 93.12.56 および94.01.60、汚染物質の分析結果: Appendix 4) と水 (1 μ m カートリッジフィルター濾過後紫外線照射による殺菌水道水、汚染物質の分析結果: Appendix 5) は自由に摂取させた。動物の飼育期間を通じて、飼育室の環境条

件、飼料や飲水中の汚染分析の結果には試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる変化はなかった。

3. 試験群の構成および投与量

供試動物は、試験ⅠおよびⅡとも1群雌雄各5匹とし、投与直前の体重に基づく層化無作為抽出法により、被験物質投与の6用量群および対照群の合わせて7群に振り分けた。

投与用量は、予備試験の結果を参考にして設定した。すなわち、雌雄とも750、1000、1500、2000および3000mg/kg用量を単回経口投与した結果、投与後14日間の死亡率（死亡動物数／供試動物数）は、雄が0/3、0/3、1/3、0/3 および1/3、雌が0/3、0/3、0/3、2/3 および3/3であったので、本試験では、雌雄とも同一用量の0（対照群）、1077、1401、1821、2367、3077および4000mg/kg（公比1.3）に設定した。

4. 被験物質の調製及び投与方法

被験物質は、局方ゴマ油（宮澤薬品株式会社製、製造番号AI 13）を媒体にし、所定の投与用量になるような濃度の懸濁液に投与直前に調製した。投与液量は体重1kgあたり10mlとした。

投与方法は、胃ゾンデを用いて強制的に動物の胃内に単回経口投与（試験Ⅰの投与時刻：午前11時06分～11時33分、試験Ⅱの投与時刻：午前11時00分～11時27分）した。対照群には、溶媒のみを同様に投与した。なお、動物は投与前日午後5時から投与後3時間まで除餌し、水のみを与えた。

5. 観察事項

観察期間は投与後14日間とし、その間の一般状態の観察と生死の確認は、投与日においては投与後1時間までと投与後約3時間および6時間までにそれぞれ1回ずつ行い、これを投与0日とした。また、翌日（投与後1日）以降は、前日の午後5時30分から当日の午後5時30分までを1日とし、実際の観察は午前9時から午後5時30分までの間に少なくとも1回は行った。

体重は投与直前（投与0日）、投与後1、3、7および14日に、また死亡動物については投与日を除く死亡発見日にも測定し、測定日間の体重増加量を算出した。

剖検は、死亡動物は発見後出来るだけ速やかに、生存動物は観察期間終了後エーテル麻酔死さ

せて行った。

LD₅₀値は、2回実施した試験の結果を合わせ、投与後14日間の観察期間終了時における死亡率から推定した。

試験成績

1. LD₅₀値 (Table 1)

1077、1401、1821、2367、3077および4000mg/kg 用量において、各々の死亡率（死亡動物数／供試動物数）は、試験Ⅰにおいては、雄 0/5、0/5、0/5、2/5、2/5 および 1/5、雌 0/5、1/5、0/5、4/5、1/5および 4/5で、雌雄とも用量相関性が認められなかった。これを確認するための試験Ⅱにおいても、死亡率は雄 0/5、0/5、0/5、2/5、2/5および 1/5、雌 0/5、0/5、2/5、0/5、2/5および 0/5と試験Ⅰと類似した死亡傾向が認められた。さらに、試験ⅠおよびⅡを合わせた死亡率においても、それぞれ雄で 0/10、0/10、0/10、4/10、4/10および 2/10、雌で 0/10、1/10、2/10、4/10、3/10および 4/10 であり、雌雄のいずれも用量－死亡率反応に明らかな相関性がみられず、LD₅₀値は算出し得なかった。したがって、LD₅₀値は、雄は1821mg/kg 以上、雌は1077mg/kg 以上と推定された。

2. 一般状態 (Table 2, Appendix 6)

試験ⅠおよびⅡとも被験物質投与の全群に共通し、投与日（投与後6時間の観察）においては、一般状態に何ら異常はみられなかった。投与翌日（1日）においては、朝に死後発見される動物がみられた。また投与翌日、生存動物の多くには、自発運動の低下、眼瞼下垂、深大呼吸、立毛、紅涙、尿失禁によると思われる下腹部被毛の尿汚染などがみられた。死亡動物の多くは、これらの症状が重度化し、呼吸が微弱となって投与後1日に死亡し、一部は2～3日に死亡した。生存動物は、雌の高用量群で投与後2～5日にかけて消瘦を示す例もあったが、多くは投与後2～3日以降症状の回復ないし回復傾向を示し、7日以降は一般状態に異常はみられなかった。

3. 体重の推移 (Table 3, Appendix 7)

雌雄とも投与翌日に体重増加抑制が、3日には体重の増加抑制ないし減少が用量に依存してみられた。投与後7日以降は順調な体重増加が認められた。

4. 剖検所見 (Table 4, Appendix 8)

死亡動物において、2367mg/kg 群の雌2例に内容物が充満した盲腸の拡張がみられた以外に、死亡および生存動物の雌雄とも臓器に肉眼的な異常はみられなかった。

考 察

N,N-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドについて、ラットを用いた急性経口毒性試験を実施した結果、雌雄とも死亡率に用量相関性が認められなかった。用量相関的でない死亡発現は、1回目試験と同一条件で実施した再試験においても確認された。また、両試験を合わせた結果も明らかな用量相関性がみられず、4000mg/kg 用量においても死亡率が50%に達しなかった。したがって、2試験において死亡動物が発現しなかった最大用量が雄で1821 mg/kg、雌で1077 mg/kg であったため、雄および雌のLD₅₀値を、各々1821mg/kg および1077mg/kg 以上と推定した。

一般状態の変化については、投与日（投与後6時間）において、被験物質の毒性徴候は全く認められなかった。しかし、投与翌日の朝には、死亡が散発的に認められた。また、投与翌日の生存動物の多くには、自発運動の低下、深大呼吸、立毛、紅涙、下腹部被毛の尿汚染、振せんおよび痙攣などの中毒症状が比較的用量に依存して認められた。その後死亡した動物では呼吸が微弱化し、多くはその日の内に死亡した。症状や死亡が投与後6時間以降から翌日に発現したことは、被験物質の消化管からの吸収速度や代謝物の関与が考えられる。生存動物は投与後2～3日以降回復ないし回復傾向が認められ、体重も症状の発現時期に一致し、1および3日に増加抑制ないし減少がみられたが、症状の消失に伴い7日以降は順調な増加が認められ、持続的な毒性徴候は認められなかった。また、剖検においては、雌の死亡動物の少数例に盲腸の拡張がみられた以外に、臓器の異常は認められなかった。

N,N-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドのラット
を用いた経口投与による急性毒性試験
(試験番号 93-050)

最終報告書 添付資料 A
(群別平均値表)

Table 1-1 Mortality and LD₅₀ values of rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals examined	Number of animals died												Mortality ^a	LD ₅₀ value (mg/kg)	
			Day	0			1	2	3	4	5	6	7	8			9 ~ 14
			Hrs.	~1	~3	~6											
Male	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	> 1821	
	1077	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	1401	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	1821	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	2367	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2/5			
	3077	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2/5			
	4000	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/5			
Female	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	> 1077	
	1077	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	1401	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/5			
	1821	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	2367	5	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	4/5			
	3077	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/5			
	4000	5	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	4/5			

a : Number of animals died/Number of animals examined

Table 1 - 2 Mortality and LD₅₀ values of rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals examined	Number of animals died												Mortality ^a	LD ₅₀ value (mg/kg)	
			Day	0			1	2	3	4	5	6	7	8			9 ~ 14
			Hrs.	~1	~3	~6											
Male	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	> 1821	
	1077	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	1401	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	1821	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	2367	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2/5			
	3077	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2/5			
	4000	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/5			
Female	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	> 1401	
	1077	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	1401	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5		
	1821	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2/5			
	2367	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5			
	3077	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2/5			
	4000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5			

a : Number of animals died/Number of animals examined

Table 1-3 Mortality and LD₅₀ values of rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I + II)

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals examined	Number of animals died												Mortality ^a	LD ₅₀ value (mg/kg)	
			Day	0			1	2	3	4	5	6	7	8			9 ~ 14
			Hrs.	~1	~3	~6											
Male	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10	> 1821	
	1077	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10		
	1401	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10		
	1821	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10		
	2367	10	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4/10			
	3077	10	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4/10			
	4000	10	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2/10			
Female	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10	> 1077	
	1077	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10		
	1401	10	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/10			
	1821	10	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2/10			
	2367	10	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	4/10			
	3077	10	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3/10			
	4000	10	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	4/10			

a : Number of animals died / Number of animals examined

Table 2-1-1 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Decreased locomotor activity	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	3/3	3/3	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	4/4	4/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	5/5	4/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		1821	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	4/4	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	4/4	4/4	3/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	2/2	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2 - 1 - 2 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ptosis of eyelid	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	3/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		1821	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	1/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		3077	0/5	0/5	0/5	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		4000	0/5	0/5	0/5	3/4	1/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-1-3 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Clinical sign	Sex	Dose	Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		(mg/kg)	Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6															
Piloerection	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	1/3	1/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Piloerection	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	2/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		1821	0/5	0/5	0/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	2/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	2/4	2/4	2/4	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		4000	0/5	0/5	0/5	3/4	1/2	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-1-4 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Blotted fur on lower abdomen	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	1/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	2/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		1821	0/5	0/5	0/5	4/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	2/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	2/4	2/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	1/2	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-1-5 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Deep and slow respiration	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	4/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		1821	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	3/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	2/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-1-6 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	4/5	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	3/4	1/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Chromodacryorrhea																		
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	3/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		1821	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	2/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		3077	0/5	0/5	0/5	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		4000	0/5	0/5	0/5	0/4	0/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-1-7 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Tremor	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	0/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	1/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		1821	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	1/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		3077	0/5	0/5	0/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	0/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-1-8 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Convulsion	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	2/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		1821	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	3/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		3077	0/5	0/5	0/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		4000	0/5	0/5	0/5	0/4	0/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2 - 1 - 9 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Emaciation	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2367	0/5	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	0/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	0/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		3077	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	4/4	2/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		4000	0/5	0/5	0/5	0/4	0/2	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-2-1 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Decreased locomotor activity	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	5/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	3/3	3/3	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	3/3	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	4/4	4/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	3/3	3/3	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		2367	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	3/3	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	5/5	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-2-2 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ptosis of eyelid	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	5/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	3/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	3/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	3/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		2367	0/5	0/5	0/5	4/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-2-3 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Clinical sign	Sex	Dose	Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		(mg/kg)	Hrs.	~ 1 ~ 3 ~ 6														
Piloerection	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	5/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	2/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	3/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	5/5	3/5	3/5	3/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	3/3	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		2367	0/5	0/5	0/5	4/5	3/5	3/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	3/3	3/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	5/5	4/5	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-2-4 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Blotted fur on lower abdomen	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	3/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	2/3	1/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	3/5	2/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		2367	0/5	0/5	0/5	2/5	3/5	3/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		3077	0/5	0/5	0/5	2/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	3/5	4/5	2/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-2-5 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Deep and slow respiration	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	2/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	3/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		2367	0/5	0/5	0/5	4/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		3077	0/5	0/5	0/5	4/4	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	5/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-2-6 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	3/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	1/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	0/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	4/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Chromodacryorrhea																	
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		2367	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		3077	0/5	0/5	0/5	2/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	2/5	1/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-2-7 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Tremor	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	2/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		2367	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		3077	0/5	0/5	0/5	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-2-8 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Convulsion	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		2367	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		3077	0/5	0/5	0/5	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 2-2-9 Incidence of clinical signs in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Clinical sign	Sex	Dose (mg/kg)	Day 0 Hrs. ~ 1 ~ 3 ~ 6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Emaciation	Male	0	0 ^a /5 ^b	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		3077	0/5	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1077	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1401	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1821	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
		2367	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	3/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		3077	0/5	0/5	0/5	0/3	0/3	2/3	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		4000	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	4/5	4/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

a : Number of animals with sign; b : Number of animals examined

Table 3-1 Body weights of rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

(g)

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals examined	Days after administration									
			0	1		3		7		14		
Male	0	5	148 ± 5	173 ± 8	+25 ^a	198 ± 9	+25	226 ± 14	+28	295 ± 19	+69	
	1077	5	148 ± 5	155 ± 6	+7	179 ± 10	+24	208 ± 8	+29	273 ± 11	+65	
	1401	5	149 ± 7	158 ± 5	+9	178 ± 11	+20	215 ± 9	+37	283 ± 10	+68	
	1821	5	149 ± 7	155 ± 9	+6	170 ± 15	+15	212 ± 15	+42	284 ± 16	+72	
	2367	5	147 ± 4	156 ± 1(3)	+9	175 ± 9(3)	+19	215 ± 9(3)	+40	277 ± 19(3)	+62	
	3077	5	149 ± 7	156 ± 11(4)	+7	152 ± 10(3)	-4	204 ± 15(3)	+52	279 ± 16(3)	+75	
	4000	5	148 ± 6	159 ± 12(4)	+11	165 ± 16(4)	+6	218 ± 16(4)	+53	282 ± 16(4)	+64	
Female	0	5	122 ± 3	142 ± 7	+20	156 ± 8	+14	172 ± 7	+16	196 ± 9	+24	
	1077	5	123 ± 4	131 ± 6	+8	148 ± 5	+17	172 ± 7	+24	200 ± 8	+28	
	1401	5	122 ± 3	127 ± 5	+5	136 ± 7(4)	+9	163 ± 7(4)	+27	190 ± 14(4)	+27	
	1821	5	122 ± 5	129 ± 7	+7	143 ± 12	+14	172 ± 10	+29	196 ± 18	+24	
	2367	5	123 ± 4	131 ± 2(4)	+8	147(1)	+16	177(1)	+30	203(1)	+26	
	3077	5	122 ± 4	130 ± 6(4)	+8	124 ± 12	-6	156 ± 14(4)	+32	194 ± 9(4)	+38	
	4000	5	122 ± 3	130 ± 5(4)	+8	120(1)	-10	158(1)	+38	186(1)	+28	

(N): Number of animals examined; a : Increase from last body weight measured(g)

Table 3-2 Body weights of rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide
in single dose toxicity test (Test II)

(g)

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals examined	Days after administration									
			0	1		3		7		14		
Male	0	5	141 ± 7	161 ± 7	+20 ^a	184 ± 8	+23	221 ± 11	+37	279 ± 11	+58	
	1077	5	141 ± 7	153 ± 10	+12	171 ± 10	+18	209 ± 8	+38	269 ± 11	+60	
	1401	5	140 ± 5	152 ± 8	+12	172 ± 10	+20	208 ± 11	+36	273 ± 12	+65	
	1821	5	141 ± 6	153 ± 7	+12	165 ± 13	+12	207 ± 14	+42	270 ± 21	+63	
	2367	5	141 ± 7	148 ± 4(3)	+7	162 ± 13(3)	+14	202 ± 13(3)	+40	265 ± 10(3)	+63	
	3077	5	140 ± 6	151 ± 8(4)	+11	164 ± 8(3)	+13	202 ± 7(3)	+38	259 ± 8(3)	+57	
	4000	5	140 ± 5	149 ± 6(4)	+9	155 ± 5(4)	+6	196 ± 4(4)	+41	262 ± 7(4)	+66	
Female	0	5	118 ± 4	137 ± 4	+19	150 ± 5	+13	167 ± 6	+17	188 ± 9	+21	
	1077	5	119 ± 5	129 ± 7	+10	138 ± 6	+9	163 ± 7	+25	188 ± 11	+25	
	1401	5	119 ± 4	131 ± 7	+12	135 ± 14	+4	160 ± 8	+25	184 ± 11	+24	
	1821	5	119 ± 5	126 ± 6(3)	+8	140 ± 8(3)	+14	164 ± 13(3)	+24	188 ± 13(3)	+24	
	2367	5	118 ± 4	125 ± 4	+7	131 ± 12	+6	159 ± 7	+28	186 ± 12	+27	
	3077	5	119 ± 5	129 ± 5(4)	+10	133 ± 2(3)	+4	165 ± 8(3)	+32	191 ± 15(3)	+26	
	4000	5	119 ± 4	125 ± 5(4)	+6	123 ± 16	-2	152 ± 11	+29	179 ± 10	+27	

(N): Number of animals examined; a : Increase from last body weight measured(g)

Table 4 - 1 Incidence of necropsy findings in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test I)

Sex		Dose(mg/kg)	0	1077	1401	1821	2367	3077	4000
Male	Organs : Findings	Number of animals examined	5 ^a (0) ^b	5(0)	5(0)	5(0)	3(2)	3(2)	4(1)
	Abnormality		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Female	Organs : Findings	Number of animals examined	5 ^a (0) ^b	5(0)	4(1)	5(0)	1(4)	4(1)	1(4)
	Cecum : Dilatation		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(2)	0(0)	0(0)

a : Number of animals survived; b : Number of animals died

Table 4 - 2 Incidence of necropsy findings in rats treated orally with N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in single dose toxicity test (Test II)

Sex	Dose (mg/kg)	0	1077	1401	1821	2367	3077	4000	
Male	Organs : Findings	Number of animals examined	5 ^a (0) ^b	5 (0)	5 (0)	5 (0)	3 (2)	3 (2)	4 (1)
	Abnormality		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Female	Organs : Findings	Number of animals examined	5 ^a (0) ^b	5 (0)	5 (0)	3 (2)	5 (0)	3 (2)	5 (0)
	Abnormality		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a : Number of animals survived; b : Number of animals died