

既存化学物質の人健康影響に関する情報(第一種特定化学物質審議関係)

(平成 20 年 10 月 24 日)

No.24 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 p.1

表題：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における2世代
繁殖毒性試験

試験番号：SR05241

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のラットの繁殖能力に及ぼす影響の有無を2世代にわたって評価するために行われた。

試験実施基準（GLP）および試験法ガイドライン

試験実施基準（GLP）：「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について」（平成15年11月21日薬食発第1121003号・平成15・11・17製局第3号・環保企発第031121004号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知）および『「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について」の一部改正について』（平成17年4月1日 薬食発第0401003号・平成17・03・04製局第1号・環保企発第050401003号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知）。

試験法ガイドライン：経済協力開発機構の「OECD Guideline for Testing of Chemicals; Two-Generation Reproduction Toxicity Study (416)」(22nd January 2001)。

試験委託者

名称：国立医薬品食品衛生研究所
所在地：東京都世田谷区上用賀1-18-1（〒158-8501）
委託責任者：江馬 眞

試験施設

名称：株式会社 化合物安全性研究所
所在地：札幌市清田区真栄363番24（〒004-0839）
運営管理者：一花 次夫（2006年4月19日まで）
木口 雅夫（2006年4月20日以降）

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 (DCBS) を 0、80、600 および 4500 ppm (F0 雄 ; 0、5.2、39、291 mg/kg/day : F0 雌 ; 0、7.2、54、416 mg/kg/day : F1 雄 ; 0、5.9、44、331 mg/kg/day : F1 雌 ; 0、7.4、55、417 mg/kg/day 相当) の濃度で基礎飼料に混合して、1 群当たり雌雄各 24 匹の Cr1:CD(SD) ラットに 2 世代にわたって摂取させ、親動物の繁殖能力と児動物の発生・発育に及ぼす影響を検討した。

親動物に対する被験物質投与の一般毒性的影響については、80 ppm 群では一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、自発運動量、水迷路試験、血液学的検査、血液化学的検査、ホルモンレベル、剖検および器官重量のいずれの検査項目においても認められなかった。

600 ppm 群では、水迷路試験において F1 雌の T 型水迷路 1 日目の目標地点への到達時間に有意な高値がみられた以外に変化はみられなかった。

4500 ppm 群では、いずれの世代においても一般状態に DCBS 投与に関連する変化はみられなかったが、体重および体重増加量に F0 世代において雄では投与期間を通じて、雌では投与開始直後および妊娠期間中または哺育期間中に有意な低値がみられた。一方、雌の哺育 0-21 日の体重増加量に有意な高値がみられた。F1 世代では雌雄とも有意な差はみられなかった。摂餌量については雄の F0 世代ではほぼ投与期間を通じて、F1 世代で投与第 4 週に、雌の F0 世代で投与第 1 週および哺育 14-21 日に有意な低値がみられた。器官重量では肝臓の絶対重量に F1 雌雄で、相対重量に F0 雄および F1 雌雄で、副腎の絶対および相対重量に雌の両世代で、腎臓の相対重量に F0 および F1 雌雄で有意な高値または高値傾向がみられたが、これらの器官の病理組織学的検査では変化はみられなかった。F1 雌の原始卵胞数には対照群との間に有意差はみられなかった。また、水迷路試験において F1 雌の T 型水迷路 1 日目の目標地点への到達時間および過誤回数の有意な高値がみられた。

親動物の繁殖能力に対する影響は、80 ppm 群では認められなかった。600 および 4500 ppm 群では、F1 雌の膈開口の分化完了の有意な遅延および完了日の体重の有意な増加がみられ、離乳児の子宮重量に有意な低値がみられたことから抗エストロゲン作用の可能性が示唆された。F1 雄では、4500 ppm 群で包皮分離の分化完了に有意な遅延がみられたが、完了日の体重に有意な差は認められなかった。しかし、親動物の繁殖成績、ホルモンレベルあるいは雌雄の生殖器官の重量には影響はみられなかった。また、精子検査で 4500 ppm 群の F1 雄の精子頭部の振幅に有意な低値がみられたが、他の指標に変化はみられなかった。

児動物に対する被験物質投与の影響は、80 ppm 群では一般状態、生存率、産児数、性比、肛門生殖突起間距離、体重、発育分化、反射反応性検査、剖検および器官重量のいずれの検査項目においても認められなかった。

600 ppm 群では、肝臓の相対重量に F1 雄および F2 雄雌で有意な高値、子宮の絶対および相対重量に F2 雌で有意な低値がみられた。

4500 ppm 群では、F1 雌雄の生後 4 日以降、F2 雄の生後 7、14 および 21 日、F2 雌の生後 14 および 21 日の体重ならびに F1 および F2 雌雄の剖検日（生後 26 日）の体重に有意な低値がみられた。切歯萌出の平均完成日齢に F2 雌雄で有意な高値が認められた。離乳児の器官重量については、肝臓の相対重量に F1 および F2 雌雄で有意な高値、胸腺および脾臓の絶対および相対重量に F1 および F2 雌雄で有意な低値または低値傾向が見られたが、これらの器官の病理組織学的検査では変化はみられなかった。また、子宮の絶対または相対重量に F1 および F2 雌で有意な低値がみられた。

以上の結果から、DCBS 投与の F0 および F1 親動物に対する一般毒性的影響に関して、600 ppm 以上の用量で F1 雌の水迷路試験における影響、4500 ppm で雌雄の体重の増加抑制および摂餌量の抑制、雌雄の肝臓および腎臓重量ならびに雌の副腎重量の高値がみられた。繁殖能力については、600 ppm 以上の用量で F1 雌、4500 ppm の F1 雄の性成熟を遅らせたが、成熟後の繁殖能力には 4500 ppm の用量まで影響を及ぼさなかった。一方、F1 および F2 児動物に対しては、600 ppm 以上の用量で雌雄の肝臓重量の高値および雌の子宮重量の低値、加えて 4500 ppm では哺育期間中の児動物の体重増加抑制ならびに胸腺および脾臓重量の低値がみられた。

したがって、DCBS を 2 世代にわたってラットに投与した場合、親動物に対する一般毒性的影響に関しての無毒性量、親動物の繁殖能力に対する無毒性量および児動物に対する無毒性量はいずれも 80 ppm (5.2 mg/kg/day 相当) であると結論される。

成 績

1. F0 および F1 親動物に対する影響

(1) 一般状態 (Table 1 および 2; INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-4-4)

雄では、対照群の動物に異常所見は観察されなかった。80 および 600 ppm 群の F0 世代の各 1 例および 4500 ppm 群の F1 世代の 1 例では、ケージ内事故に起因する不正咬合、眼周囲または鼻部周囲被毛汚染がみられた。このうち 80 ppm 群の 1 例は、流涎、顔面の変形および腹部膨満もみられ衰弱が著しかったため投与 11 週に安楽死させた。

雌では、対照群の F0 世代で哺育期間に胸部の皮下腫瘍が 2 例に、ケージ内事故に起因する不正咬合、切歯破折、眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が 3 例にみられた。80 ppm 群では、異常所見は観察されなかった。600 ppm 群では、F0 世代で妊娠および哺育期間に脱毛が 1 例にみられた。4500 ppm 群では、F0 世代で妊娠または哺育期間に脱毛が 2 例に、F1 世代でケージ内事故に起因する不正咬合、外尿道口周囲被毛汚染、眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が 3 例にみられた以外に異常は観察されなかった。

対照群の F1 世代の雌の 1 例が哺育 5 日に死亡しているのが発見された。この動物では、死亡前に一般状態の変化は認められず、剖検でも異常はみられなかった。その他に死亡した動物はみられなかった。

被験物質投与群でみられた各所見の発生頻度では、80 ppm 群の F0 雌で哺育期間における異常所見の総発生頻度が有意な低値であった以外に、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2) 体重 (Figure 2~5; Table 3 および 4; INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-4-4)

雄の体重は、80 および 600 ppm 群では、F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。4500 ppm 群では、F0 世代の投与第 1 週から剖検日まで有意な低値がみられた。F1 世代では有意な差はみられなかった。

雌の体重は、80 および 600 ppm 群では、600 ppm 群の F0 世代の妊娠 7 日に対照群と比較して有意な高値がみられた以外に、いずれの世代にも有意な差はみられなかった。4500 ppm 群では、F0 世代の投与第 1 週および妊娠 7 日から剖検日に有意な低値がみられた。F1 世代では有意な差はみられなかった。

(3) 体重増加量 (Table 5 および 6; INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-4-4)

雄の体重増加量は、80 および 600 ppm 群では、F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。4500 ppm 群では、F0 世代において投与 0-1 週から剖検日まで有意な低値がみられた。F1 世代では有意な差はみられなかった。

雌の体重増加量は、80 および 600 ppm 群では、F0 世代の 80 ppm 群の投与 0-2 週および 600 ppm 群の妊娠 0-7 日に対照群と比較して有意な高値がみられた以外に、いずれの世代にも有意な差はみられなかった。4500 ppm 群では、F0 世代の投与 0-1 週、妊娠 0-7、0-14、0-20 日および投与 0 週-剖検日に有意な低値がみられ、一方哺育 0-21 日に有意な高値がみられた。F1 世代では有意な差はみられなかった。

(4) 摂餌量 (Figure 6~9; Table 7 および 8; INDIVIDUAL DATA 4-1-1~4-4-4)

雄の摂餌量は、80 ppm 群では F1 世代の投与第 4 から 7 週、600 ppm 群では F1 世代の投与第 6 週に有意な低値がみられた以外に、対照群と比較して有意な差はみられなかった。4500 ppm 群では、F0 世代の投与第 1 から 8 週まで、第 13 および 14 週に、F1 世代の投与第 4 週に有意な低値がみられた。

雌の摂餌量は、80 および 600 ppm 群では、F0 および F1 世代とも対照群と比較して有意な差はみられなかった。4500 ppm 群では、F0 世代の投与第 1 週および、哺育 14-21 日に有意な低値がみられた。F1 世代では有意な差はみられなかった。

(5) 被験物質摂取量 (Table 9 および 10)

投与期間中の各投与群の平均被験物質摂取量 (mg/kg/day) は、F0 雄、F1 雄、F0 雌および F1 雌の順にそれぞれ次のような結果であった。80 ppm 群で 5.2、5.9、7.2 および 7.4、600 ppm 群で 39、44、54 および 55、4500 ppm 群で 291、331、416 および 417 であった。

(6) 繁殖能力

1) 性周期 (Table 11; INDIVIDUAL DATA 5-1-1~5-2-4)

雌の正常性周期出現率および発情期間隔には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

2) 交尾率、受胎率、出産率、着床数および分娩率 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

雌雄の交尾率および受胎率ならびに雌の出産率、着床数および分娩率には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

3) 交尾までの所要日数 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

交尾までの所要日数には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

4) 妊娠期間 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

雌の妊娠期間には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

(7) 精巣の精子頭部数、精巣上体の精子の数、運動能および形態 (Table 13 および 14;

INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-2-4 および 8-1-1~8-2-4)

精巣の精子頭部数、精巣上体の精子数、精子運動率、良好精子率、遊泳速度、精子の遊泳パターンならびに精巣上体における異常形態精子率には、4500 ppm 群で F1 世代の精子頭部の振幅 (ALH) に有意な低値がみられた以外に被験物質投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

(8) 性成熟 (Table 15; INDIVIDUAL DATA 9-1~9-4)

F1 世代の雄の包皮分離完了の平均日齢および完了日の体重には、80 および 600 ppm 群では対照群と比較して有意な差はみられなかった。4500 ppm 群では完了の平均日齢に有意な延長がみられたが、完了日の体重には有意な差はみられなかった。

F1 世代の雌の陰開口完了の平均日齢および完了日の体重には、80 ppm 群では対照群と比較して有意な差はみられなかった。600 および 4500 ppm 群では、完了の平均日齢の有意な延長および完了日の体重の有意な高値がみられた。

(9) 自発運動量 (Table 16 および 17; INDIVIDUAL DATA 10-1-1~10-2-4)

F1 世代の雌雄とも、いずれのデータの収集間隔においても被験物質投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

(10) 水迷路試験 (Table 18 および 19; INDIVIDUAL DATA 11-1-1~11-2-8)

F1 世代の雄では、いずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

F1 世代の雌の 80 ppm 群では、いずれの項目にも対照群との間に有意な差はみられなかった。600 および 4500 ppm 群では、試行 2 日目 (T型水迷路 1 日目) の目標地点への到達時間に対照群と比較して有意な高値がみられ、このうち 4500 ppm 群では同日の過誤回数にも有意な高値がみられた。しかし、試行 3 および 4 日目には、いずれの項目にも有意な差はみられなかった。

(11) 血液学的検査 (Table 20 および 21; INDIVIDUAL DATA 12-1-1~12-4-4)

雄の 80 および 600 ppm 群では、検査した項目に F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。4500 ppm 群では、F0 世代のリンパ球の割合に有意な増

加がみられた。

雌の 80 ppm 群では、F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。600 ppm 群では F1 世代のリンパ球の割合に有意な増加がみられたが、4500 ppm 群ではいずれの項目にも有意な差はみられなかった。

(12) 血液化学的検査 (Table 22 および 23; INDIVIDUAL DATA 13-1-1~13-4-4)

F0 および F1 世代の雄雌とも、いずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(13) ホルモンレベル (Table 24 および 25; INDIVIDUAL DATA 14-1-1~14-4-4)

雄の 80 ppm 群では F1 世代においてテストステロンに対照群と比較して有意な高値、600 ppm 群では F1 世代において LH 濃度に有意な高値がみられたが、4500 ppm 群ではいずれの項目にも変化はみられなかった。

雌では、F0 および F1 世代ともいずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(14) 病理学的検査成績

1) 剖検所見 (Table 26 および 27; INDIVIDUAL DATA 15-1-1~15-4-4)

交尾不成立または交配相手雌が妊娠不成立であった雄では、対照群の F1 世代において 1 例に腎盂拡張、80 ppm 群の F0 世代において投与 11 週に安楽死させた 1 例に切歯不正咬合、鼻骨の骨折および胃～盲腸のガス貯留が観察された。

妊性の確認された雄では、F0 または F1 世代の対照群を含む各群で、切歯不正咬合、回腸の憩室、回腸の漿膜面白色腫瘍、回腸の粘膜肥厚、腸間膜リンパ節の腫大、腎盂拡張、腎盂内微細白色顆粒、精巣および精巣上体の萎縮、あるいは精囊の小型が 1~3 例に観察された。

被験物質投与群におけるこれらの所見の発生頻度では、いずれにも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

妊娠不成立、生存児を出産しなかった雌または哺育途中で全哺育児の死亡がみられた雌では、対照群の F0 世代において子宮角部黄白色粘液貯留、回腸の憩室、膈の閉鎖が 1~2 例に、4500 ppm 群の F1 世代において大脳の脳室拡張が 1 例に観察された。

離乳児の得られた雌では、F0 または F1 世代の対照群を含む各群で、皮下黄白色または灰白色腫瘍、甲状腺の無形成 (片側性)、胸腺の萎縮、腎盂拡張、尿管拡張、切歯破折または不正咬合、あるいは鼻骨変形が 1~3 例に観察された。

試験途中 (哺育期間) に死亡した対照群の 1 例では異常はみられなかった。

被験物質投与群における異常所見の総発生頻度に、F0 世代の 80 および 600 ppm 群で有意

な低値およびF1世代の4500 ppm群で有意な高値がみられたが、個々の所見の発生頻度ではいずれも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

2) 器官重量 (Table 28 および 29; INDIVIDUAL DATA 16-1-1~16-4-4)

雄の80および600 ppm群では、80 ppm群のF1世代で胸腺の絶対および相対重量に偶発的と考えられる有意な低値がみられた以外に、測定したいずれの器官にも有意な変化は認められなかった。一方、4500 ppm群では、肝臓でF0世代の相対重量、F1世代の絶対および相対重量に有意な高値がみられた。腎臓は両世代で相対重量に有意な高値がみられた。同群ではそのほかF0世代で剖検時の体重の有意な低値、脳、甲状腺および精巣の相対重量に有意な高値、脾臓および副腎の絶対重量に有意な低値がみられた。F1世代では脳の絶対重量および精囊の絶対および相対重量に有意な低値がみられた。

雌の80および600 ppm群では、用量相関性の認められない変動として、F0およびF1世代で脳の絶対重量の有意な高値、F0世代で脾臓の相対重量の有意な低値がみられた。加えて80 ppm群のF0世代では下垂体の絶対重量にも有意な高値がみられた。一方、4500 ppm群では、肝臓でF1世代の絶対および相対重量に有意な高値または高値傾向がみられた。腎臓は両世代で相対重量に有意な高値がみられた。また、副腎では両世代で絶対および相対重量に有意な高値または高値傾向がみられた。同群ではそのほかF0世代で剖検時の体重の有意な低値、脳の相対重量に有意な高値、脾臓の絶対重量に有意な低値がみられた。その他の測定した器官には変化はみられなかった。

3) 病理組織学的検査 (Table 30 および 31; INDIVIDUAL DATA 17-1-1~17-4-4)

対照群および4500 ppm群の雄全例の検査では、肝臓の小肉芽腫、腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴、近位尿細管上皮の好酸性小体、尿細管上皮の再生、硝子円柱および前立腺の炎症性細胞浸潤が、F0およびF1世代においてそれぞれ5~8例、14~24例、14~24例、1~8例、2~5例および12~17例に観察された。その他に、F0またはF1世代において、対照群で腎盂粘膜の炎症性細胞浸潤、腎臓の嚢胞、腎盂拡張、精巣の精細管の萎縮、精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑、下垂体前葉の嚢胞、下垂体中間葉の嚢胞、下垂体中間葉の管状過形成、4500 ppm群で腎臓の嚢胞、腎臓乳頭部鉾質沈着、腎盂拡張、精巣の精細管の萎縮、精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑、下垂体前葉の嚢胞、あるいは下垂体中間葉の管状過形成が1~2例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と4500 ppm群の間で有意な差は認められなかった。

80および600 ppm群の交尾不成立または交配相手雌が妊娠不成立であったF1雄の検査では、80 ppm群で肝臓の小肉芽腫、腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴、近位尿細管上皮の好酸性小体、前立腺の炎症性細胞浸潤、600 ppm群で肝臓の小肉芽腫、腎臓の近位尿細管上皮の硝

子滴、近位尿細管上皮の好酸性小体、尿細管上皮の再生、前立腺の炎症性細胞浸潤、下垂体前葉の嚢胞が1～3例に観察された。

雄の肉眼的異常部位の検査では、600 ppm 群の F0 世代で回腸の扁平上皮嚢胞、回腸の炎症性細胞浸潤および腸間膜リンパ節のリンパ球過形成が観察された。

対照群および 4500 ppm 群の雌全例の検査では、肝臓の小肉芽腫が F0 および F1 世代においてそれぞれ 5～12 例に観察された。その他に、F0 または F1 世代において、対照群で尿細管上皮の再生、腎盂粘膜の炎症性細胞浸潤、腎盂粘膜の鉍質沈着、子宮角部の炎症性細胞浸潤、膈の閉鎖、下垂体中間葉の嚢胞、下垂体中間葉の管状過形成、乳腺の腺癌、4500 ppm 群で尿細管上皮の再生、腎臓皮質の炎症性細胞浸潤、腎臓皮質の鉍質沈着、腎臓皮髄境界部の鉍質沈着、尿細管の拡張、硝子円柱、腎臓の嚢胞、下垂体中間葉の管状過形成、乳腺の腺癌、あるいは胸腺皮質の萎縮が 1～2 例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と 4500 ppm 群の間で有意な差は認められなかった。

80 および 600 ppm 群において妊娠不成立、生存児を出産しなかった雌または性周期に異常のみられた F1 雌の検査では、80 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、600 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、尿細管上皮の再生、腎盂拡張および下垂体中間葉の嚢胞が観察された。

対照群の哺育 5 日に死亡した雌では、異常は観察されなかった。

雌の肉眼的異常部位の検査では、4500 ppm 群の F1 世代で脳室拡張が観察された。

4) 原始卵胞数 (Table 32; INDIVIDUAL DATA 18-1～18-2)

4500 ppm 群における F1 世代の雌の原始卵胞数に、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

2. F1 および F2 児動物に対する影響

(1) 一般状態 (Table 33 および 34; INDIVIDUAL DATA 19-1-1～19-4-4)

生後 0 日の観察では、F1 および F2 児の死亡が対照群を含む各群で 0.00～4.67% の発生頻度でみられ、その値は F2 雌の 80 ppm 群で有意に低下し、F2 雄の 4500 ppm 群で有意に増加した。その他に一般状態の変化はみられなかった。

生後 1-4 日の観察では、死亡（母動物に食べられたためと思われる児の消失を含む）が、F1 および F2 児において、対照群を含む各群で 0.91～12.56% の発生頻度でみられた。その他に、対照群の F1 雌で前肢の創傷および痂皮、80 ppm 群の F2 雌で後肢の痂皮、600 ppm 群の F2 雄で耳介の痂皮が各 1 例にみられた。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と被験物質投与群の間で有意な差は認められなかった。

生後 5-21 日の観察では、死亡（母動物に食べられたためと思われる児の消失を含む）が対照群を含む各群で 0.00～4.17% の発生頻度でみられた。その他に、80 ppm 群の F2 雄で小眼球

が1例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と被験物質投与群の間で有意な差は認められなかった。

生後22-26日には、80 ppm群のF2雄で小眼球が1例、F1雌で死亡が2例観察されたが、いずれの所見の発生頻度にも対照群との間で有意な差は認められなかった。その他の動物には、一般状態の変化はみられなかった。

(2) 産児数 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

F1およびF2児の産児数には、被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(3) 性比 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

F1およびF2出産児の性比には、被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(4) 生存率 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

F1およびF2児の生後0、4および21日の生存率には、被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(5) 体重 (Figure 10 および 11; Table 35、43 および 44; INDIVIDUAL DATA 20-1-1~20-2-4 および 26-1-1~26-4-4)

F1およびF2児の哺育期間の体重は、80および600 ppm群では雌雄とも対照群と比較して有意な差はみられなかった。4500 ppm群では、生後0日には雌雄とも対照群の値とほぼ同じであったが、生後4日以降体重増加の抑制がみられ、F1雌雄で生後4日以降に、F2雄で生後7、14および21日に、F2雌で生後14および21日に対照群と比較して有意な低値であった。さらに、4500 ppm群では、剖検日(生後26日)の体重にF1およびF2雌雄とも有意な低値がみられた。

(6) 肛門生殖突起間距離 (Table 36; INDIVIDUAL DATA 21-1-1~21-2-4)

F1およびF2児の生後4日における肛門生殖突起間距離には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(7) 発育分化 (Table 37; INDIVIDUAL DATA 22-1-1~22-2-4)

F1およびF2児の耳介開展の同腹哺育児の完成率および眼瞼開裂の同腹哺育児の平均完成日齢には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

切歯萌出の同腹哺育児の平均完成日齢では、80 ppm群のF1およびF2児の雌雄で有意な高値がみられたが、600 ppm群では有意な差はみられなかった。4500 ppm群ではF2児の雌雄において有意な高値がみられた。

(8) 反射反応性検査 (Table 38; INDIVIDUAL DATA 23-1-1~23-4-4)

F1 および F2 児の正向反射の成功率と反応時間、背地走性の達成率と反応時間および空中正向反射の成功率には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(9) 病理学的検査成績

1) 剖検所見 (Table 39~42; INDIVIDUAL DATA 24-1-1~24-4-4 および 25-1-1~25-4-4)

生後 4 日に選抜されなかった哺育児あるいは生後 0-4 日の間に死亡した児の剖検の結果、F1 および F2 雄または雌において、対照群で肝臓黄白色化、消化管ガス貯留、腎盂拡張、尿管拡張、前肢の痂皮、前肢の欠指、80 ppm 群で肝臓黄白色化、消化管ガス貯留、後肢の痂皮、600 ppm 群で消化管暗赤色内容物、耳介の痂皮、4500 ppm 群で消化管ガス貯留、腎盂拡張がそれぞれ 1~2 例に観察された。被験物質投与群におけるこれらの所見の発生頻度には対照群と比較して有意な差は認められなかった。

離乳児 (生後 26 日) あるいは生後 5-26 日の間に死亡した児動物の剖検の結果、F1 および F2 雄または雌において、対照群で回腸の憩室、腎盂拡張、精巣および精巣上体の小型、80 ppm 群で小眼球、腺胃の多巣性粘膜微細暗赤色斑、回腸の憩室、腎盂拡張、膀胱の暗赤色内容物、600 ppm 群で回腸の憩室、腎盂拡張、4500 ppm 群で大脳の脳室拡張、消化管ガス貯留、腎盂拡張、精巣および精巣上体の小型がそれぞれ 1~6 例に観察された。これらの所見のうち、600 ppm 群の F2 雄で腎盂拡張の発生頻度および F2 雌で異常所見の総発生頻度が有意に増加したが、4500 ppm 群ではいずれの所見の発生頻度にも有意な差はみられなかった。

2) 器官重量 (Table 43 および 44; INDIVIDUAL DATA 26-1-1~26-4-4)

雄の 80 ppm 群では、用量相関性の認められない変動として、F1 児で腎臓の相対重量に有意な高値、F2 児で脾臓の絶対および相対重量に有意な低値がみられた。600 および 4500 ppm 群では、肝臓の相対重量に F1 および F2 児とも有意な高値がみられ、腎臓の相対重量に F2 児で有意な高値がみられた。4500 ppm 群ではさらに、F1 および F2 児とも胸腺および脾臓の絶対および相対重量に有意な低値または低値傾向がみられた。同群ではこのほか、F1 および F2 児の剖検時の体重の有意な低値、F1 児で脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣上体および前立腺の絶対重量に有意な低値、脳および精巣の相対重量に有意な高値、F2 児で副腎の絶対重量に有意な低値、脳の相対重量に有意な高値がみられた。

雌の 80 ppm 群では、用量相関性の認められない変動として、F1 児で腎臓の相対重量に有意な高値、F2 児で胸腺の相対重量に有意な低値がみられた。600 ppm 群では、F1 児で卵巣の絶対重量に有意な低値、F2 児で肝臓および腎臓の相対重量に有意な高値がみられた。子宮では F2 児の絶対および相対重量に有意な低値がみられた。4500 ppm 群では、F1 および F2 児とも肝臓の相対重量に有意な高値がみられ、胸腺および脾臓の絶対および相対重量に有意な

低値または低値傾向がみられた。子宮では F1 児の絶対重量および F2 児の絶対および相対重量に有意な低値がみられた。同群ではこのほか、F1 および F2 児の剖検時の体重の有意な低値、F1 児で脳、肝臓、腎臓、副腎および卵巣の絶対重量に有意な低値、脳の相対重量に有意な高値、F2 児で脳の絶対重量に有意な低値、脳、腎臓の相対重量に有意な高値がみられた。

3) 病理組織学的検査 (Table 45; INDIVIDUAL DATA 27-1-1~27-4-2)

対照群および 4500 ppm 群の F1 および F2 離乳児について検査した肝臓、脾臓および胸腺ではいずれの動物にも変化はみられなかった。

考 察

DCBS を 0、80、600 および 4500 ppm (F0 雄 ; 0、5.2、39、291 mg/kg/day : F0 雌 ; 0、7.2、54、416 mg/kg/day : F1 雄 ; 0、5.9、44、331 mg/kg/day : F1 雌 ; 0、7.4、55、417 mg/kg/day 相当) の濃度で基礎飼料に混合して、1 群当たり雌雄各 24 匹の Cr1:CD(SD) ラットに 2 世代にわたって摂取させ、親動物の繁殖能力と児動物の発生・発育に及ぼす影響を検討した。

1. 親動物について

一般状態では、600 および 4500 ppm 群の F0 雌で脱毛がみられたが、自然発生する種類の変化であり発生頻度も低かったことから、DCBS 投与に関連する変化とは考えられなかった。また、投与期間中、対照群を含む各群の F0 および F1 雌雄に不正咬合、切歯破折、顔面の変形、眼周囲または鼻部周囲被毛汚染、外尿道口周囲被毛汚染などのケージ内事故に起因する所見がみられ、このうち 80 ppm 群の F0 雄 1 例は予後不良のため安楽死させた。そのほか、対照群で F1 雌 1 例が哺育 5 日に死亡しているのが発見されたが、剖検では異常はみられず偶発的な死亡と考えられた。

体重および体重増加量については、4500 ppm 群の F0 世代において、雄では投与期間を通じて、雌では投与開始直後および妊娠期間中または哺育期間中に有意な低値がみられ、DCBS 投与に関連する変化と考えられた。また、F0 世代の雌では、哺育 0-21 日の体重増加量に有意な高値がみられたが、この変化は哺育 0 日の体重が対照群より著しく低い値であったのに対し、哺育 21 日に対照群との差が縮まったことによるものと考えられた。このほか、80 および 600 ppm 群の F0 世代の雌で一時的に有意な高値がみられたが、用量相関性を欠き、また F1 世代で同様の変化がみられないことから毒性学的な意味はないと考えられた。

摂餌量については、4500 ppm 群の雄の F0 世代でほぼ投与期間を通じて、F1 世代で投与第 4 週に、雌の F0 世代で投与第 1 週および哺育 14-21 日に有意な低値がみられ、DCBS 投与に関連する変化と考えられた。このほか、80 および 600 ppm 群の F1 世代の雄に有意な低値がみられたが、一過性且つ用量相関性がみられないことから、偶発的な変動と考えられた。

親動物の繁殖能力に関する指標では、4500 ppm 群の F1 世代において精子頭部の振幅に有意な低値がみられたが、精子数・形態等の他の指標に変化がみられないことや繁殖成績に影響がないことから、この変化の毒性学的意義は不明であった。その他の項目には、F0 および F1 世代のいずれの被験物質投与群においても、DCBS 投与に関連する変化は認められなかった。

F1 世代の性成熟のうち雄の包皮分離については、4500 ppm 群で分化完了の平均日齢に有意な延長がみられたが、完了日の体重に対照群との間に有意差がなかったことから身体発育の抑制に伴う変化と考えられた。一方、雌の陰開口については、600 および 4500 ppm 群で分化完了の平均日齢の有意な延長がみられたことに加えて、完了日の体重にも有意な高値がみられた。こ

の遅延は DCBS 投与に関連する変化と考えられ、身体発育の抑制以外の作用機構があるものと推察された。さらに離乳児の子宮重量に、F1 児で 4500 ppm 群の絶対重量、F2 児で 600 および 4500 ppm 群の絶対および相対重量に有意な低値がみられた。未成熟ラットの膣開口はエストロゲンの投与によって早まることから、そのプロセスにはエストロゲンが関与していると考えられており⁸⁾、またエストロゲンは未成熟ラットの子宮重量を増加させる作用を有するが、同時にエストロゲンアンタゴニストを投与するとその作用が抑制されることが知られている⁹⁾。従って、本試験における膣開口の遅延および離乳児の子宮重量の低値は DCBS の抗エストロゲン作用を示唆するものと考えられた。しかし、F0 および F1 親動物の血清中の性腺刺激ホルモンおよび性ホルモン濃度に影響はみられず、繁殖能力あるいは卵巣および子宮重量に変化がみられなかったため、その作用は軽微なものであると考えられた。

F1 雌雄の自発運動量には、被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。水迷路試験では、雌の 600 および 4500 ppm 群で試行 2 日目 (T 型水迷路 1 日目) の目標地点への到達時間の有意な高値および 4500 ppm 群で同日の過誤回数の有意な高値がみられた。しかし、試行 3 日目 (T 型水迷路 2 日目) 以降ではこれらの項目に対照群と有意な差がないことから、600 および 4500 ppm 群の雌の水迷路試験における影響は軽微なものであると考えられた。

血液学的検査では、F0 雄の 4500 ppm 群および F1 雌の 600 ppm 群のリンパ球の割合が有意に増加したが、世代間の一貫性または用量相関性に欠けることから DCBS 投与と関連のない変化と考えられた。

血液化学的検査の結果には、被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

ホルモンレベルについては、F1 雄の 80 ppm 群でテストステロンに対照群と比較して有意な高値が、600 ppm 群で LH 濃度に有意な高値がみられたが、用量相関性に欠けることからいずれも DCBS 投与と関連のない変化と考えられた。

剖検では、不正咬合、腎盂拡張、回腸の憩室等の所見が散見されたが、いずれも発生頻度が低く DCBS 投与との関連性はないと考えられた。また、F0 雌の 80 および 600 ppm 群で異常所見の総発生頻度の有意な低値がみられたが、低値であることから毒性学的意味はないと考えられた。

器官重量については、4500 ppm 群で肝臓の絶対重量に F1 雌雄で、相対重量に F0 雄および F1 雌雄で有意な高値または高値傾向がみられた。肝臓重量の高値は用量設定試験⁶⁾においても雌では 6000 ppm 以上の用量で、雄では 10000 ppm 群でみられており、DCBS 投与に関連した変化と考えられたが、病理組織学的検査では変化がみられなかったことから影響は組織学的変化を起さない程度の軽微なものであったと考えられた。また、4500 ppm 群の腎臓の相対重量に F0 および F1 雌雄で、副腎の絶対および相対重量に雌の両世代で有意な高値または高値傾向がみられた。腎臓および副腎については、用量設定試験⁶⁾において雌雄の腎臓および雌の副腎重量の高値が 10000 ppm 群でみられており、また反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験⁵⁾の病理組

組織学的検査において雄の腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴および雌の腎臓の近位尿細管上皮の脂肪変性の発生頻度の増加が 100 mg/kg/day 以上の用量で、雌の副腎の皮質細胞空胞化の発生頻度の増加が 400 mg/kg/day の用量で報告されている。しかし、本試験では 4500 ppm 群の雌雄とも副腎の組織に異常はみられず、腎臓では同様の所見が雄で観察されたが、その出現頻度に対照群と 4500 ppm 群との間で有意差は認められなかったことから、重量変化の毒性学的意義は不明であった。このほか、精囊の絶対および相対重量に 4500 ppm 群の F1 雄で有意な低値（絶対重量 2.07g；相対重量 0.333%）がみられたが、病理組織学的検査で異常がみられなかったことに加えて、当試験機関における背景データ（絶対重量 1.90～2.40g；相対重量 0.319～0.427%）の範囲内に含まれていることから DCBS 投与との関連性はないと考えられた。80 ppm 群の F1 雄で胸腺の絶対および相対重量に、80 または 600 ppm 群の F0 または F1 雌で脳、下垂体および脾臓の絶対または相対重量に変動がみられたが、いずれも用量相関性に欠けるため DCBS 投与との関連性はないと考えられた。4500 ppm 群では F1 雄で脳の絶対重量に有意な低値（2.21g）がみられたが、相対重量に低値がみられないことと、当試験機関における背景データ（2.18～2.28g）の範囲内に含まれていることから毒性学的に意味のない変化と考えられた。また、同群の F0 雌または雄で脳、甲状腺および精巣の相対重量の有意な高値、脾臓および副腎の絶対重量の有意な低値がみられたが、これらは剖検時の体重の低値に起因する二次的変化と考えられた。

病理組織学的検査では、いずれの器官にも DCBS 投与に関連すると考えられる異常所見の増加はみられなかった。

4500 ppm 群の F1 雌の原始卵胞数では、DCBS 投与に関連した変化は認められなかった。

2. 児動物について

一般状態では、生後 0 日の死亡の発生頻度が F2 雄の 4500 ppm 群で有意に増加したが、雌雄合計した全児の生後 0 日の生存率是对照群との間で有意差がなかったことから死亡が偶然雄に偏ったものと考えられた。また、F2 雌の 80 ppm 群で生後 0 日の死亡の発生頻度が有意に低下したが、低下であることから毒性学的に意味のない変化と考えられた。その他に被験物質投与群で痂皮あるいは小眼球がみられたが、いずれも発生頻度が低いことから DCBS 投与との関連性はないと考えられた。

F1 および F2 児の産児数、性比、生存率、肛門生殖突起間距離および反射反応性検査では、いずれの被験物質投与群においても対照群との間で有意な差はみられなかった。

児動物の体重では、4500 ppm 群において生後 0 日には F1 および F2 雌雄とも対照群の値とほぼ同じであったが、生後 4 日以降に DCBS 投与に関連すると考えられる体重増加抑制が認められ、F1 雌雄で生後 4、7、14 および 21 日に、F2 雄で生後 7、14 および 21 日に、F2 雌で生後 14 および 21 日に、ならびに F1 および F2 雌雄の剖検日（生後 26 日）に有意な低値がみられた。

哺育児の発育分化では、耳介開展の完成率および眼瞼開裂の平均完成日齢には DCBS 投与の影響

響はみられなかったが、切歯萌出の平均完成日齢に 4500 ppm 群の F2 雌雄で有意な高値が認められ、体重増加抑制に起因する遅延と考えられた。このほか、80 ppm 群の F1 および F2 児の雌雄で切歯萌出の平均完成日齢に有意な高値がみられたが、用量相関性に欠けることから DCBS 投与とは関連のない変化と考えられた。

哺育途中または離乳後生後 26 日（剖検日）までに死亡した児、生後 4 日に選抜されなかった児および離乳児の剖検では、600 ppm 群の F2 離乳児で雄の腎盂拡張の発生頻度および雌の異常所見の総発生頻度が有意に増加したが、用量相関性がみられないことから毒性学的な意味はないと考えられた。その他の所見は、いずれも発生頻度が低く DCBS 投与との関連性はないと考えられた。

離乳児の器官重量については、肝臓の相対重量に 600 および 4500 ppm 群の F1 および F2 児の雄または雌で有意な高値、胸腺および脾臓の絶対および相対重量に 4500 ppm 群の F1 および F2 児の雌雄で有意な低値または低値傾向がみられた。しかし、病理組織学的検査においてこれらの器官に異常が全く観察されなかったことから、重量変化の毒性学的な意義は不明であった。このほか、F1 または F2 児の 80 ppm 群の雄または雌で腎臓、胸腺および脾臓の重量に変動がみられたが、いずれも用量相関性がないことから DCBS 投与との関連性はないと考えられた。また、600 ppm 群で F1 児の雌の卵巣の絶対重量に有意な低値、F2 児の雌雄の腎臓の相対重量に有意な高値がみられたが、絶対または相対重量のみの変化であり世代間の一貫性もみられないことから偶発的な変動と考えられた。4500 ppm 群では、F1 または F2 離乳児の雄または雌で脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣上部、前立腺、卵巣の絶対重量の有意な低値、脳、腎臓、精巣の相対重量の有意な高値がみられたが、いずれも体重の低値に起因する二次的変化と考えられた。

以上の結果から、DCBS 投与の F0 および F1 親動物に対する一般毒性的影響に関して、600 ppm 以上の用量で F1 雌の水迷路試験における影響、4500 ppm で雌雄の体重の増加抑制および摂餌量の抑制、雌雄の肝臓および腎臓重量ならびに雌の副腎重量の高値がみられた。繁殖能力については、600 ppm 以上の用量で F1 雌、4500 ppm の F1 雄の性成熟を遅らせたが、成熟後の繁殖能力には 4500 ppm の用量まで影響を及ぼさなかった。一方、F1 および F2 児動物に対しては、600 ppm 以上の用量で雌雄の肝臓重量の高値および雌の子宮重量の低値、加えて 4500 ppm では哺育期間中の児動物の体重増加抑制ならびに胸腺および脾臓重量の低値がみられた。

したがって、DCBS を 2 世代にわたってラットに投与した場合、親動物に対する一般毒性的影響に関しての無毒性量、親動物の繁殖能力に対する無毒性量および児動物に対する無毒性量はいずれも 80 ppm (5.2 mg/kg/day 相当) であると結論される。

参考文献

- 1) 平成10年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省. 1999.
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set, EU. 2000.
- 3) 環境省環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境. 2001.
- 4) Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Toxikologische Bewertung Heidelberg. *N,N*-Dicyclohexyl-2-Benzothiazolsulfenamid. 242. 1994.
- 5) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室 化学物質点検推進連絡協議会, 化学物質毒性試験報告 3:435-462. 1996.
- 6) *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における2世代繁殖毒性試験: 用量設定試験 (試験番号 SR05241P)、最終報告書、株式会社化合物安全性研究所、2006年.
- 7) Biel WC. Early age differences in maze performance in the albino rat. *J Genet Psychol.* 56:439-453. 1940.
- 8) Critchlow V and Bar-Sela M. Control of the onset of puberty. *In: Martini L, Ganong WF(eds.), Neuroendocrinology II.* New York, Academic Press, pp.101-162. 1967.
- 9) Geiser AG, Hummel CW, Draper MW, Henck JW, Cohen IR, Rudmann DG, Donnelly KB, Adrian MD, Shepherd TA, Wallace OB, McCann DJ, Oldham SW, Bryant HU, Sato M and Dodge JA. A new selective estrogen receptor modulator with potent uterine antagonist activity, agonist activity in bone, and minimal ovarian stimulation. *Endocrinology* 146:4524-4535. 2005.

Two-generation reproductive toxicity study in rats with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (SR05241)

Figures

- 1 Outline of the two-generation reproductive toxicity study in rats with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)
- 2 Body weights of F0 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)
- 3 Body weights of F1 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)
- 4 Body weights of F0 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)
- 5 Body weights of F1 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)
- 6 Food consumption of F0 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)
- 7 Food consumption of F1 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)
- 8 Food consumption of F0 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)
- 9 Food consumption of F1 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)
- 10 Body weights of F1 rat pups in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)
- 11 Body weights of F2 rat pups in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

Treatment week

- Quarantine and acclimatization
- Assignment for F0 parental animals:
24 males and 24 females per dose level
- 1 F0 dosing begins
- Pre-mating growth period
- 9 Determination of estrous cycles
- 11 F0 breeding begins
 - Mating
 - Gestation
 - Parturition
 - Lactation
 - Physical and functional development of F1 pups
 - Standardization of litter sizes
 - Measurement of anogenital distance
- 15 F0 male dosing end
 - Serum hormone concentrations
 - Hematological and blood chemical examination
 - Sperm motility, count and morphology
 - Gross necropsy
 - Organ weight, Histopathology
- 17 Weaning of F1 offspring
 - Gross necropsy, Organ weight
 - Histopathology
- F0 female dosing end
 - Serum hormone concentrations
 - Hematological and blood chemical examination
 - Gross necropsy
 - Organ weight, Histopathology

Treatment week

- Selection for F1 parental animals:
24 males and 24 females per dose level
- 1 F1 dosing begins
- Pre-mating growth period
- Sexual development
- Locomotor activity count
- Learning tests
- 9 Determination of estrous cycles
- 11 F1 breeding begins
 - Mating
 - Gestation
 - Parturition
 - Lactation
 - Physical and functional development of F2 pups
 - Standardization of litter sizes
 - Measurement of anogenital distance
- 15 F1 male dosing end
 - Serum hormone concentrations
 - Hematological and blood chemical examination
 - Sperm motility, count and morphology
 - Gross necropsy
 - Organ weight, Histopathology
- 17 Weaning of F2 offspring
 - Gross necropsy, Organ weight
 - Histopathology
- F1 female dosing end
 - Serum hormone concentrations
 - Hematological and blood chemical examination
 - Gross necropsy
 - Organ weight, Histopathology

Figure 1 Outline of the two-generation reproductive toxicity study in rats with N,N- Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

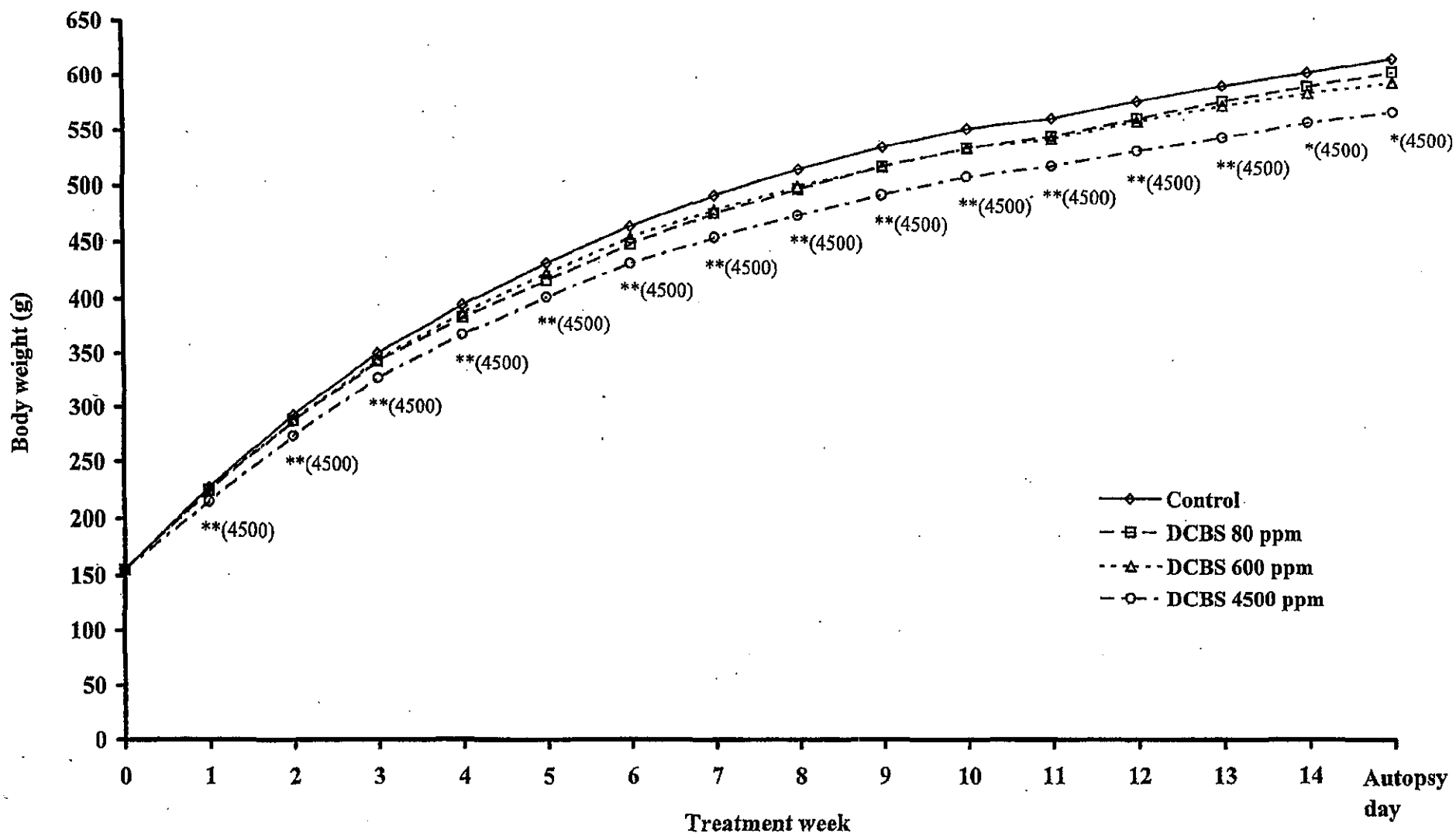


Figure 2 Body weights of F0 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

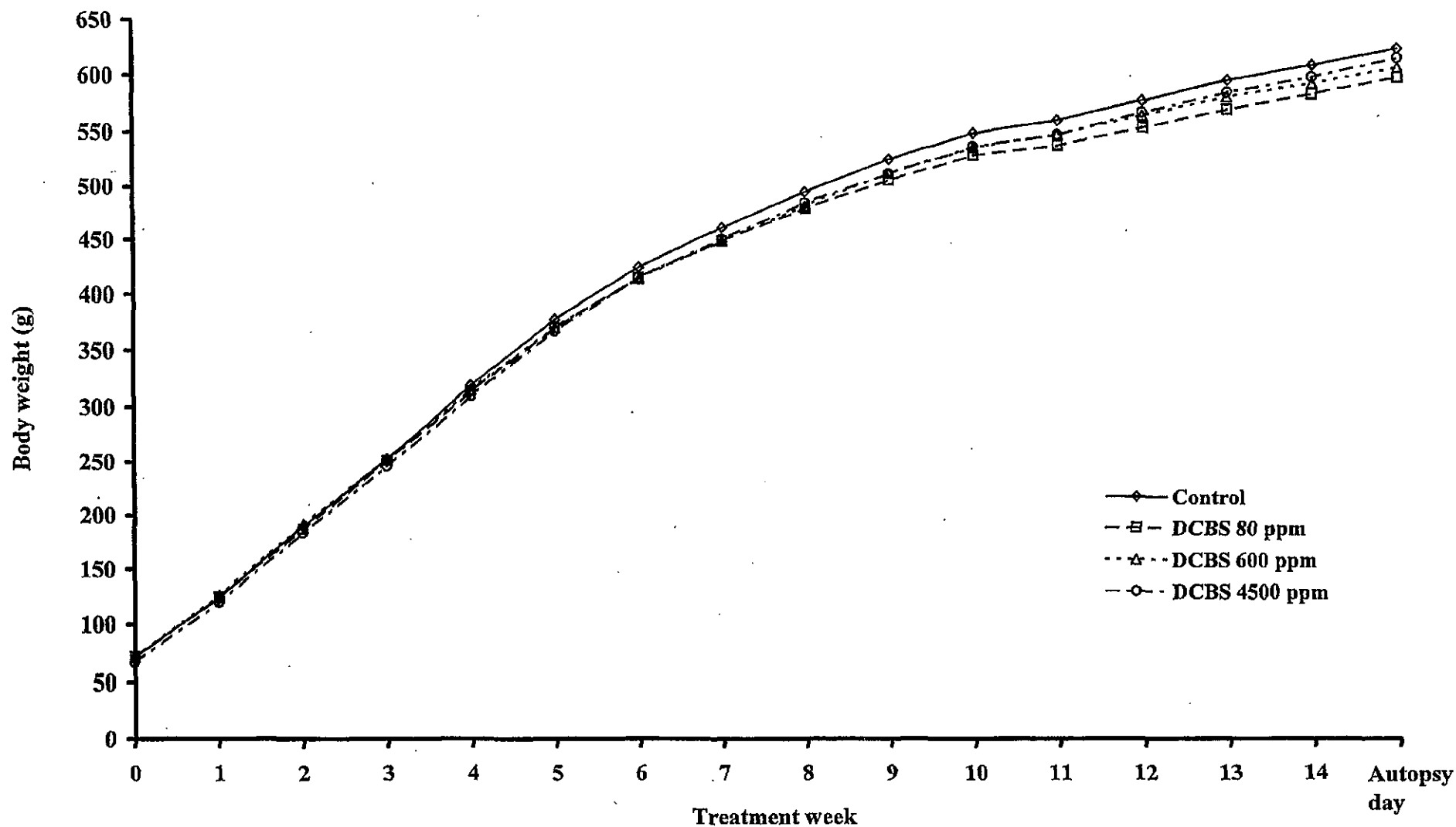


Figure 3 Body weights of F1 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

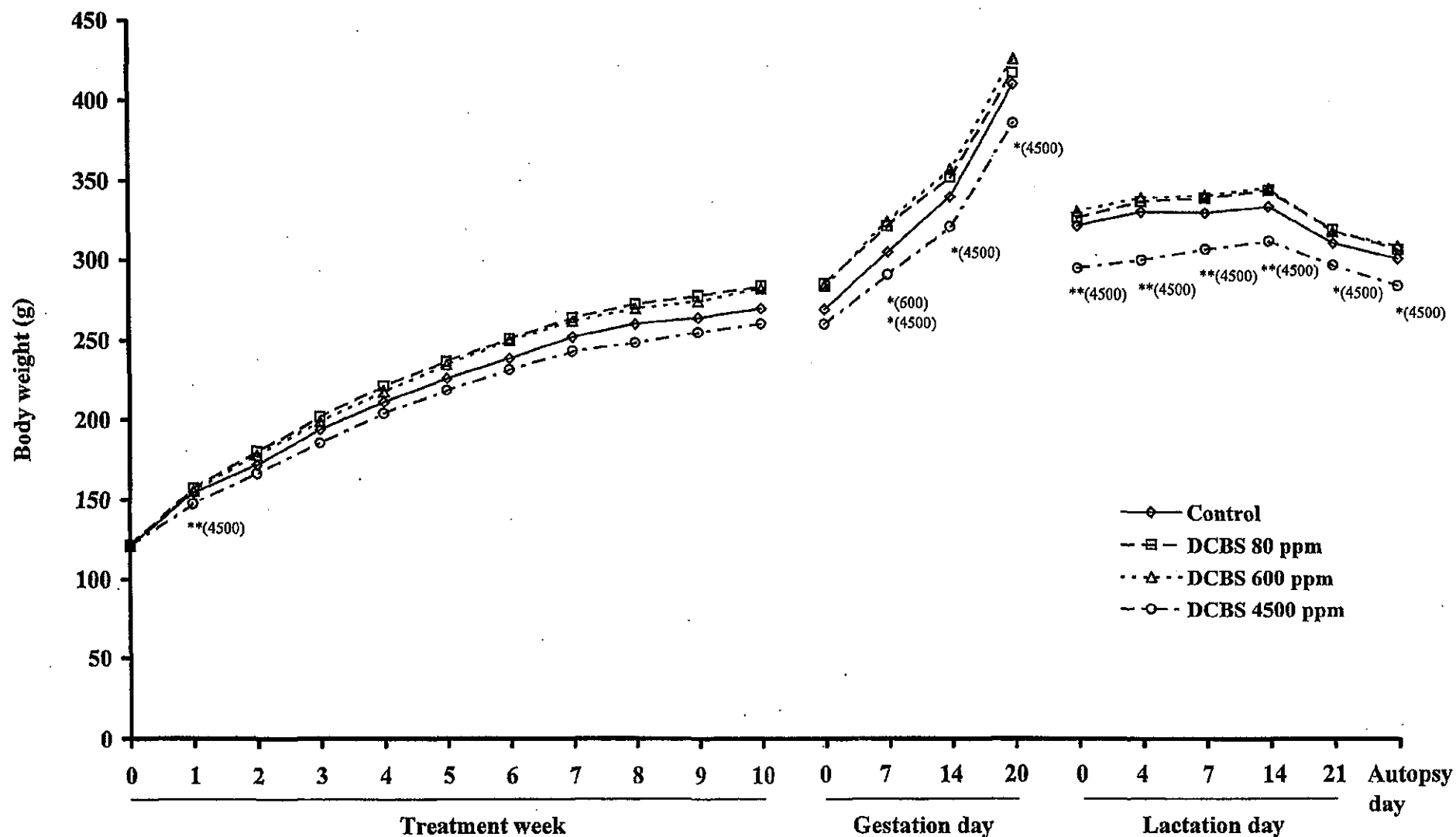


Figure 4. Body weights of F0 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

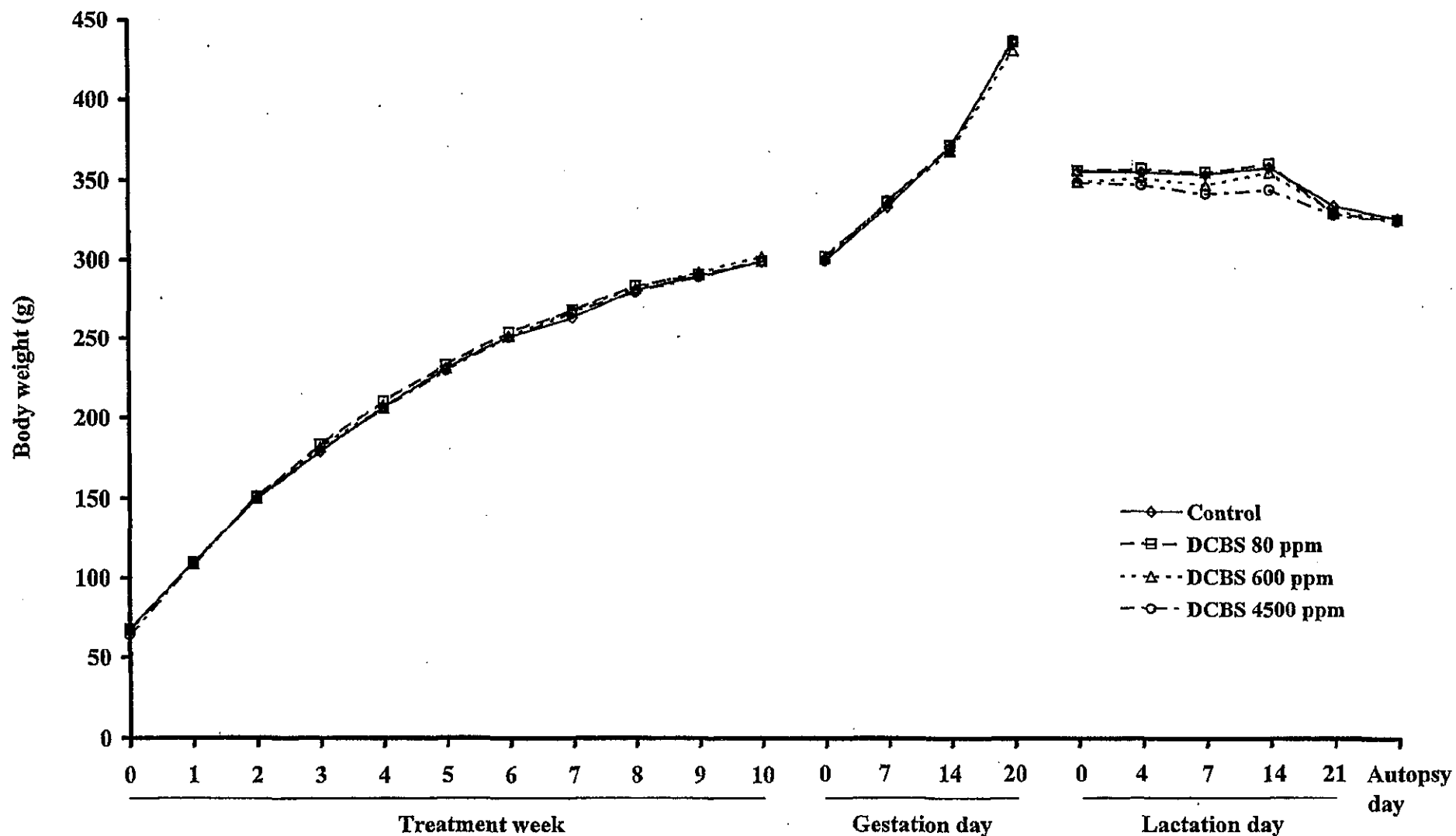


Figure 5 Body weights of F1 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

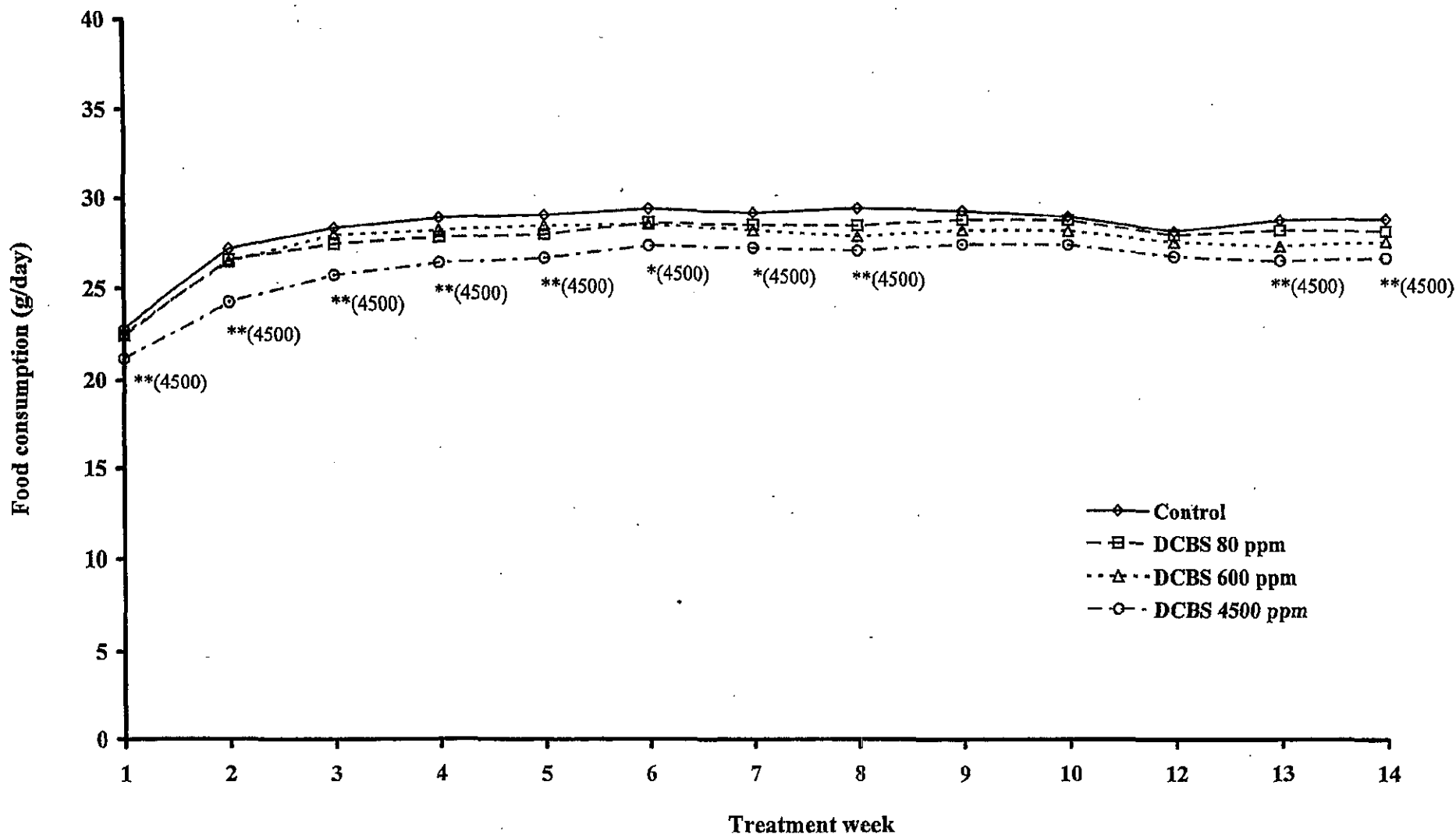


Figure 6 Food consumption of F0 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

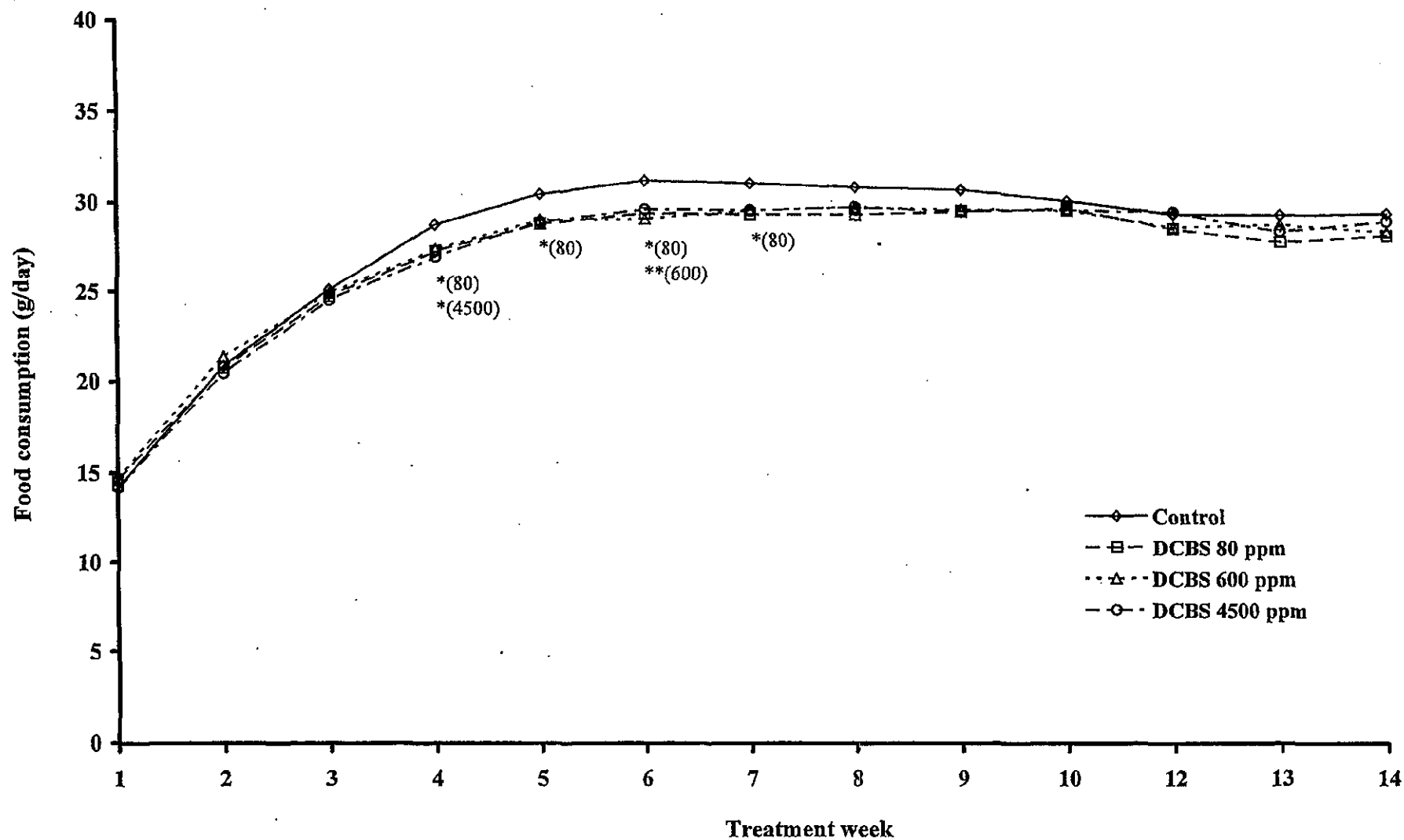


Figure 7 Food consumption of F1 parental male rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

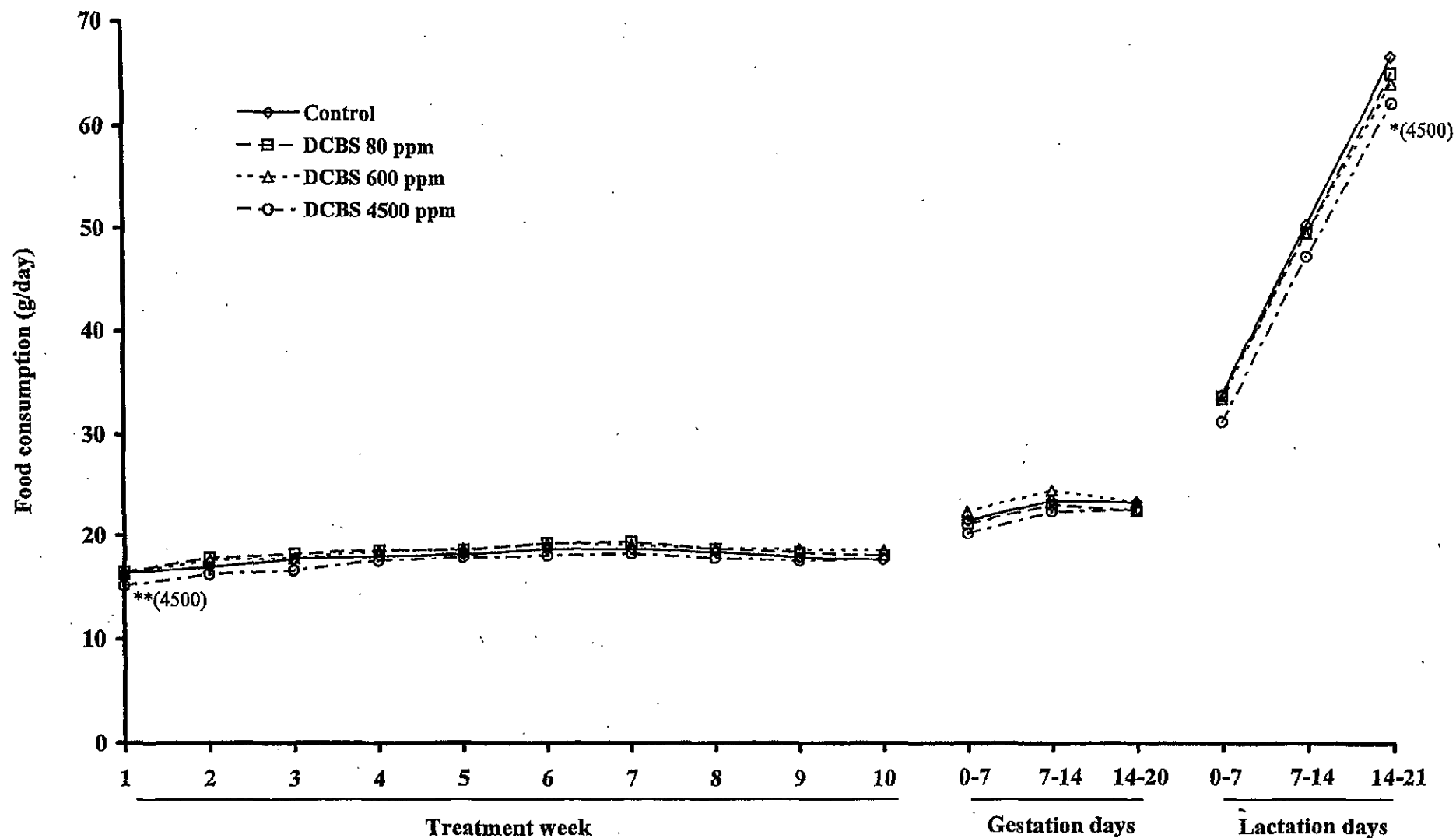


Figure 8 Food consumption of F0 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

** : Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

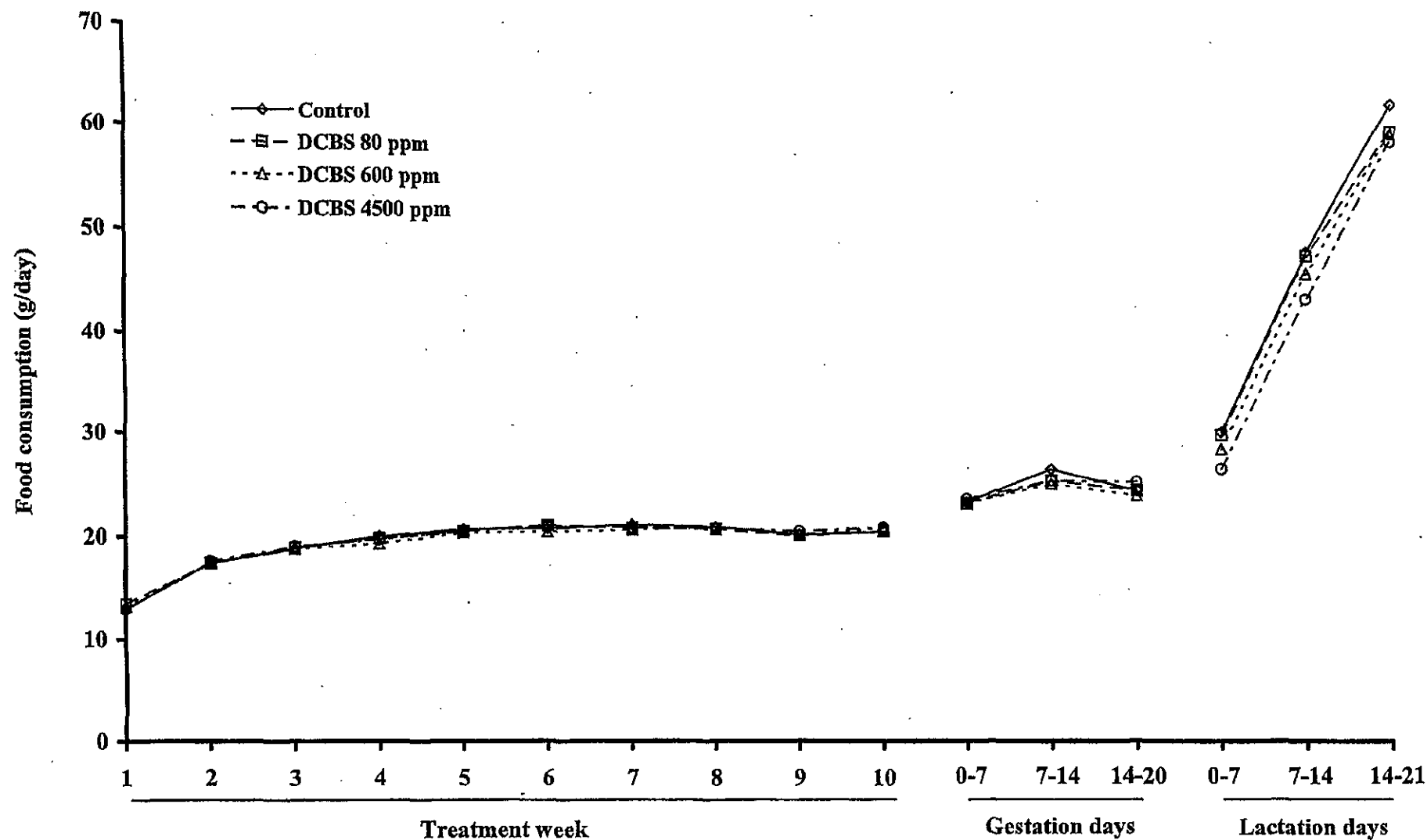


Figure 9 Food consumption of F1 parental female rats in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

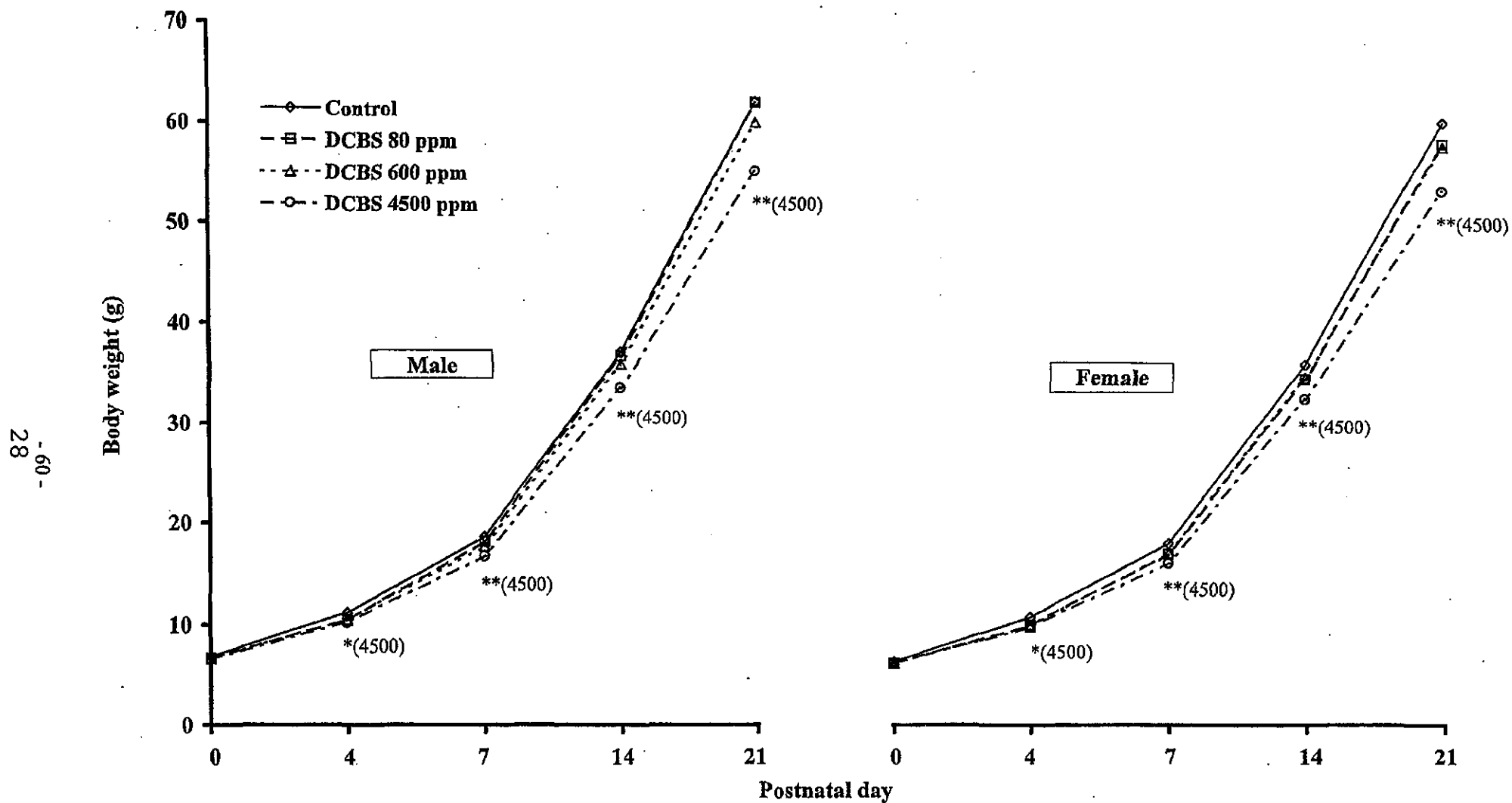


Figure 10 Body weights of F1 rat pups in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

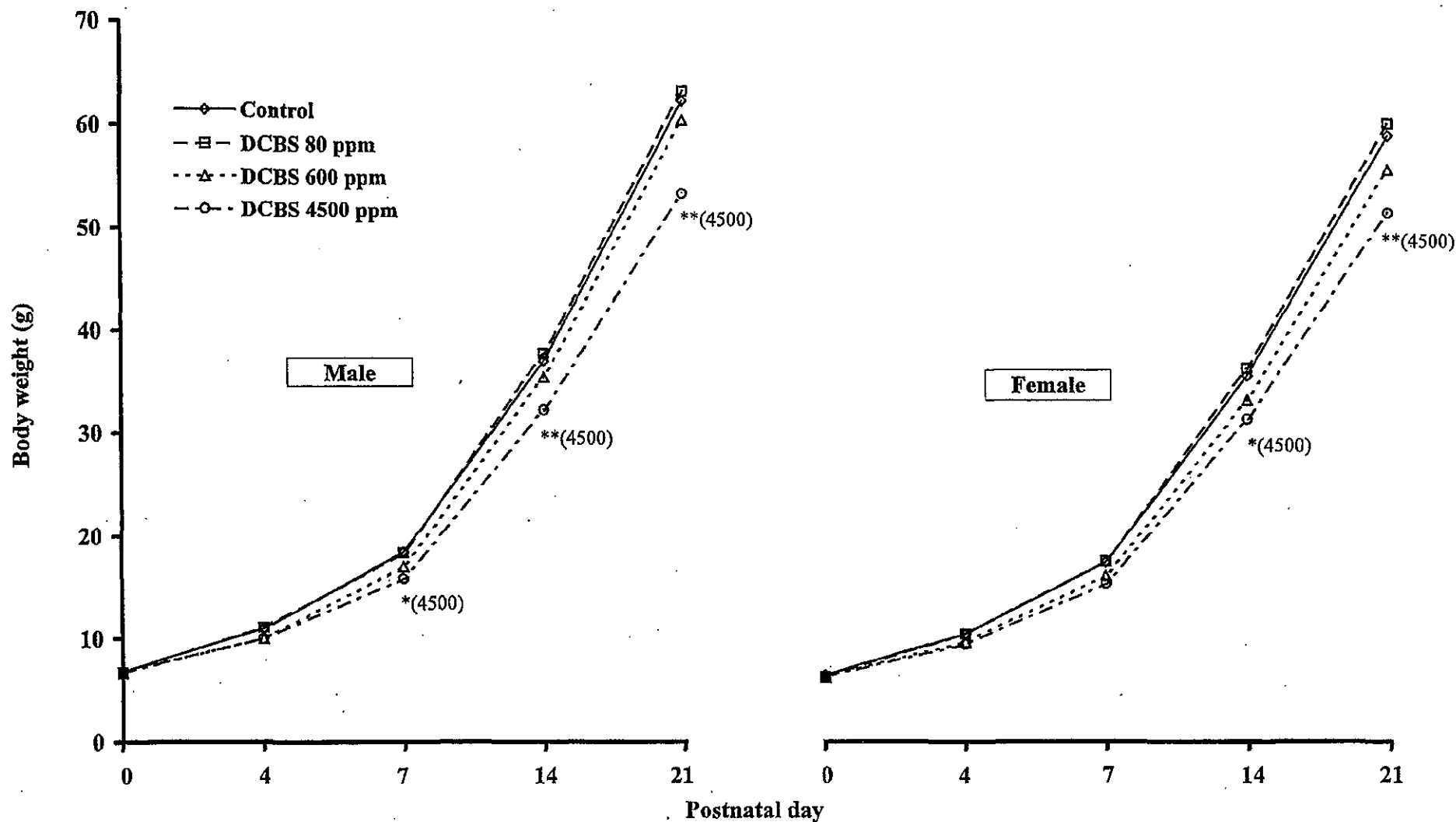


Figure 11 Body weights of F2 rat pups in the two-generation reproductive toxicity study with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) (SR05241)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

** : Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

Two-generation reproductive toxicity study in rats with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (SR05241)

Tables (1/3)

- 1 General appearance in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 2 General appearance in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 3 Body weights of F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 4 Body weights of F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 5 Body weight gains of F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 6 Body weight gains of F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 7 Food consumption of F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 8 Food consumption of F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 9 Test substance intake of F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 10 Test substance intake of F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 11 Vaginal estrous cycles in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 12 Reproductive findings in F0 and F1 parental rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 13 Sperm number and motility in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 14 Abnormal sperm ratio in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 15 Sexual development in F1 parental rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 16 Locomotor activity count in F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 17 Locomotor activity count in F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Two-generation reproductive toxicity study in rats with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (SR05241)

Tables (2/3)

- 18 Data on learning tests in F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 19 Data on learning tests in F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 20 Hematological findings in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 21 Hematological findings in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 22 Blood chemical findings in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 23 Blood chemical findings in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 24 Serum hormone levels in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 25 Serum hormone levels in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 26 Autopsy findings in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 27 Autopsy findings in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 28 Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 29 Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 30 Histopathological findings in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 31 Histopathological findings in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 32 Number of primordial follicles in F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Two-generation reproductive toxicity study in rats with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (SR05241)

Tables (3/3)

- 33 General appearance in F1 and F2 male rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 34 General appearance in F1 and F2 female rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 35 Body weights of F1 and F2 rat pups treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 36 Anogenital distance of F1 and F2 rat pups on postnatal day 4 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 37 Physical development in F1 and F2 rat pups treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 38 Reflex response tests in F1 and F2 rat pups treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 39 Autopsy findings in F1 and F2 male rat pups euthanized on postnatal day 4 or found dead on postnatal days 0-4 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 40 Autopsy findings in F1 and F2 female rat pups euthanized on postnatal day 4 or found dead on postnatal days 0-4 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 41 Autopsy findings in F1 and F2 male rat weanlings euthanized on postnatal day 26 or animals found dead on postnatal days 5-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 42 Autopsy findings in F1 and F2 female rat weanlings euthanized on postnatal day 26 or animals found dead on postnatal days 5-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 43 Absolute and relative organ weights in F1 and F2 male rat weanlings treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 44 Absolute and relative organ weights in F1 and F2 female rat weanlings treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)
- 45 Histopathological findings in F1 and F2 rat weanlings treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Table 1 General appearance in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Item	Pre-mating period				Breeding period			
		Control	DCBS (ppm)			Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500		80	600	4500
F0	Number of animals examined	24	24	24	24	24	24	24	24
	Number of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	1	1	0
	Findings ^a								
	Deformation of the face	0	0	0	0	0	1	0	0
	Malocclusion	0	0	0	0	0	1	1	0
	Salivation	0	0	0	0	0	1	0	0
	Soil of periocular fur/perinasal fur	0	0	0	0	0	1	1	0
	Abdominal distention	0	0	0	0	0	1	0	0
F1	Number of animals examined	24	24	24	24	24	24	24	24
	Number of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	1
	Findings ^a								
	Malocclusion	0	0	0	0	0	0	0	1
	Soil of periocular fur/perinasal fur	0	0	0	0	0	0	0	1

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings during each period.

Table 2 General appearance in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Breeding period											
		Pre-mating period				Gestation period ^a				Lactation period ^b			
		Control	DCBS (ppm)			Control	DCBS (ppm)			Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500		80	600	4500		80	600	4500
F0	Number of animals examined ^c	24	24	24	24	22 (2)	24	24	24	22 (2)	24	24	24
	Number of animals with abnormal findings ^c	0	0	0	0	0 (0)	0	1	2	5 (0)	0 *	1	1
	Findings ^{c,d}												
	Malocclusion	0	0	0	0	0 (0)	0	0	0	2 (0)	0	0	0
	Crushing of incisors	0	0	0	0	0 (0)	0	0	0	1 (0)	0	0	0
	Soil of periocular fur/perinasal fur	0	0	0	0	0 (0)	0	0	0	3 (0)	0	0	0
	Subcutaneous mass	0	0	0	0	0 (0)	0	0	0	2 (0)	0	0	0
	Alopecia	0	0	0	0	0 (0)	0	1	2	0 (0)	0	1	1
F1	Number of animals examined ^c	24	24	24	24	23 (1)	22 (2)	21 (3)	24	23 (1)	22 (2)	21 (3)	24
	Number of animals with abnormal findings ^c	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	1 (0)	0 (0)	0 (0)	3
	Findings ^{c,d}												
	Malocclusion	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3
	Soil of periocular fur/perinasal fur	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2
	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
	Found dead	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0

Statistical analyses were made based on the total number of animals examined.

a: Including the mating period and delivery.

b: Including the period from weaning to autopsy.

c: Values in parentheses represent the number of animals that were non-pregnant and that did not produce viable pups.

d: Values represent the number of animals that showed abnormal findings during each period.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Fisher's exact probability test.

Table 3 Body weights of F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals		Pre-mating period										Breeding period				Autopsy day		
				Body weight (g) in treatment week																
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14	
F0	Control	24	Mean	155.6	227.5	293.5	351.3	395.7	433.9	466.4	494.6	518.4	538.9	556.9	566.4	583.0	598.4	611.1	624.4	
			S.D.	4.7	8.4	15.5	22.9	28.7	33.9	40.1	45.3	49.6	54.4	59.1	60.0	64.1	67.6	70.3	76.0	
	DCBS 80 ppm	24	Mean	155.9	224.8	287.7	343.3	384.3	418.3	450.6	478.4	500.2	521.0	539.2	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	
			S.D.	4.6	7.5	12.1	20.3	24.9	30.7	35.6	41.4	44.3	47.0	48.8	49.7	53.7	56.5	59.0	61.0	
	DCBS 600 ppm	24	Mean	155.6	225.9	288.7	345.2	388.6	424.6	456.8	481.5	502.5	521.0	538.8	548.3	564.6	579.5	592.0	603.4	
			S.D.	4.6	9.0	14.2	20.0	25.2	29.4	35.3	39.0	42.1	42.8	46.1	44.9	45.9	46.6	48.3	51.2	
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	155.7	215.4 **	274.4 **	327.9 **	368.8 **	403.3 **	434.0 **	457.0 **	477.2 **	496.2 **	512.6 **	522.5 **	537.8 **	550.8 ^{ss}	564.5 *	575.4 ^s	
			S.D.	4.5	6.2	10.5	16.0	21.0	25.5	27.3	28.5	30.9	32.4	36.0	35.8	38.0	37.8	41.1	42.3	
	F1	Control	24	Mean	71.8	124.0	189.8	253.8	320.2	379.4	426.4	463.9	498.2	528.8	553.3	565.1	583.2	601.4	615.3	630.7
				S.D.	6.4	10.6	13.7	15.1	18.6	23.5	30.5	37.2	44.3	49.2	54.0	55.9	62.4	67.5	68.0	74.7
		DCBS 80 ppm	24	Mean	71.6	123.6	187.0	251.9	315.1	371.2	416.8	451.4	482.5	509.3	533.3	542.4	559.0	575.8	589.8	605.1
				S.D.	6.4	9.7	13.6	17.0	20.7	23.3	27.8	29.7	32.7	36.4	39.8	38.8	42.2	43.8	44.5	47.7
DCBS 600 ppm		24	Mean	71.8	125.6	191.8	253.3	316.5	372.4	416.0	451.5	485.1	515.7	540.3	552.3	570.0	586.9	598.9	614.2	
			S.D.	7.7	12.4	15.2	17.7	20.9	23.5	26.7	32.5	37.4	40.9	44.3	45.3	48.8	49.3	52.7	52.5	
DCBS 4500 ppm		24	Mean	67.2	119.6	183.8	246.7	311.0	368.6	416.7	453.2	487.7	515.1	540.9	552.0	572.6	590.5	604.3	622.6	
			S.D.	7.9	12.9	18.6	22.9	27.3	29.4	31.3	35.5	37.3	40.8	41.9	45.7	48.1	49.7	50.8	51.8	

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 4 Body weights of F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals	Pre-mating period											Breeding period										
			Body weight (g)																					
			Treatment week											Gestation day				Lactation day					Autopsy day	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	7	14	20	0	4	7	14	21					
F0	Control	24	Mean	121.1	154.5	172.1	194.5	211.8	226.8	239.7	253.5	261.9	266.1	272.2	272.0	307.7	342.9	414.0	325.0	334.1	333.7	338.0	315.4	305.9
		S.D.	4.0	8.3	12.8	15.9	19.9	22.7	25.0	26.9	27.8	29.1	30.6	28.8	33.4	33.6	37.2	34.0	31.0	34.0	33.5	32.0	28.5	
	DCBS 80 ppm	24	Mean	121.3	157.3	180.1	202.5	221.7	237.7	252.0	265.4	274.4	279.8	285.8	287.8	324.1	355.2	420.8	329.9	340.7	343.3	348.5	323.5	311.6
		S.D.	3.9	8.1	12.7	15.9	17.3	20.2	23.0	23.2	23.1	22.8	25.6	23.4	25.8	27.3	29.4	24.4	20.1	20.0	19.0	17.1	17.1	
	DCBS 600 ppm	24	Mean	121.0	155.6	178.1	199.7	218.2	235.5	250.8	263.5	271.5	276.3	284.5	286.5	326.8 [*]	360.2	429.4	334.1	343.2	345.1	349.9	322.5	313.7
		S.D.	3.8	7.5	11.5	15.0	16.4	17.3	18.9	21.3	20.7	21.5	23.2	22.3	21.3	23.7	25.4	19.1	21.9	21.5	18.2	17.6	17.8	
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	121.0	147.6 ^{**}	166.5	185.9	204.5	219.2	232.4	244.4	249.8	256.6	262.4	262.4	293.3 [*]	323.9 [*]	389.4 [*]	298.4 ^{ss}	303.6 ^{ss}	310.6 ^{ss}	316.3 ^{ss}	301.3 [*]	288.5 [*]
		S.D.	3.9	6.5	9.1	11.8	12.8	16.9	16.2	17.1	17.8	18.9	17.9	17.7	18.7	18.6	21.6	19.4	15.7	15.3	14.9	13.9	16.2	
F1	Control	24	Mean	67.7	109.9	150.2	179.3	207.2	231.7	252.1	264.9	282.5	291.8	301.3	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(22)	(22)	(22)	(22)
		S.D.	6.1	9.6	13.2	14.5	18.4	22.6	25.8	29.2	30.3	34.0	36.2	33.7	36.8	41.9	51.4	42.4	37.0	35.2	36.0	33.2	32.5	
	DCBS 80 ppm	24	Mean	67.7	109.4	151.2	183.7	210.8	234.1	255.3	269.5	285.3	292.8	301.7	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)
		S.D.	6.1	8.0	9.9	13.4	18.3	21.9	26.1	27.7	29.4	33.0	34.2	34.0	37.5	40.3	45.8	43.9	40.9	38.1	27.3	26.3	28.5	
	DCBS 600 ppm	24	Mean	67.7	109.0	150.6	182.2	207.3	232.1	252.7	269.6	283.6	294.2	304.7	(22)	(22)	(22)	(22)	(21)	(21)	(21)	(21)	(21)	(21)
		S.D.	7.2	10.5	11.8	13.0	15.9	20.2	21.1	22.7	24.2	26.5	26.2	24.8	26.9	25.5	32.5	27.7	22.3	22.7	24.1	23.9	23.1	
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	64.3	108.7	151.5	179.5	206.5	230.6	251.6	268.1	281.3	291.4	301.7	(22)	(22)	(22)	(22)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)
		S.D.	7.5	9.2	10.5	12.1	13.6	16.0	20.4	21.8	22.6	25.3	27.8	27.1	28.5	32.0	36.1	36.2	34.7	34.8	37.0	33.1	30.8	

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

** : Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^{*}: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

^{**}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 5 Body weight gains of F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals		Pre-mating period										Breeding period				0-Autopsy day
				Body weight gain (g) in treatment weeks														
				0-1	0-2	0-3	0-4	0-5	0-6	0-7	0-8	0-9	0-10	0-11	0-12	0-13	0-14	
F0	Control	24	Mean	71.9	137.8	195.6	240.0	278.3	310.8	339.0	362.8	383.3	401.3	410.8	427.4	442.8	455.5	468.8
			S.D.	6.0	13.4	21.1	26.9	32.2	38.4	43.6	48.0	52.7	57.4	58.2	62.3	65.8	68.4	74.1
	DCBS 80 ppm	24	Mean	69.0	131.8	187.4	228.5	262.4	294.8	322.5	344.3	365.1	383.3	394.0	411.0	428.0	442.4	456.4
			S.D.	4.2	9.3	17.9	22.8	28.7	33.7	39.5	42.4	44.9	46.7	47.5	51.4	54.4	57.0	59.0
	DCBS 600 ppm	24	Mean	70.3	133.1	189.6	233.0	269.0	301.2	326.0	347.0	365.5	383.3	392.7	409.0	424.0	436.4	447.8
			S.D.	5.7	11.3	17.9	23.0	27.2	33.0	36.7	39.7	40.4	43.7	42.5	43.4	44.0	45.8	48.8
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	59.7 **	118.7 **	172.2 **	213.1 **	247.5 **	278.3 **	301.3 **	321.5 **	340.5 **	356.9 **	366.8 **	382.0 **	395.1 ^{ss}	408.8 ^{ss}	419.7 ^s
			S.D.	3.8	7.7	13.1	18.7	23.2	25.4	26.8	29.0	30.5	34.0	33.9	35.9	35.9	39.3	40.4
F1	Control	24	Mean	52.3	118.0	182.0	248.4	307.7	354.7	392.2	426.4	457.1	481.6	493.3	511.4	529.7	543.6	558.9
			S.D.	5.7	9.6	12.2	17.0	23.6	30.9	38.1	45.3	50.2	55.2	57.0	63.6	68.6	69.1	75.9
	DCBS 80 ppm	24	Mean	52.0	115.4	180.3	243.5	299.6	345.3	379.8	411.0	437.8	461.8	470.8	487.4	504.3	518.2	533.5
			S.D.	4.5	9.0	13.3	18.0	21.6	27.1	29.1	32.1	36.2	39.3	38.8	42.6	43.9	44.4	48.1
	DCBS 600 ppm	24	Mean	53.8	120.0	181.5	244.7	300.6	344.3	379.7	413.3	443.9	468.5	480.5	498.2	515.1	527.1	542.4
			S.D.	5.3	9.3	13.4	17.3	21.5	25.5	31.2	36.1	39.9	43.3	44.4	48.3	48.6	52.2	52.3
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	52.5	116.6	179.5	243.8	301.5	349.5	386.0	420.5	447.9	473.7	484.8	505.4	523.3	537.2	555.4
			S.D.	5.8	12.1	16.5	21.2	23.7	25.9	30.4	32.7	36.3	37.8	41.5	43.7	45.5	46.7	48.2

Values in parentheses are the number of animals examined.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 6 Body weight gains of F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals		Pre-mating period										Breeding period							0-Autopsy day
				Body weight gain (g)										Gestation days			Lactation days				
				Treatment weeks										0-7	0-14	0-20	0-4	0-7	0-14	0-21	
				0-1	0-2	0-3	0-4	0-5	0-6	0-7	0-8	0-9	0-10								
F0	Control	24	Mean	33.5	51.0	73.4	90.7	105.8	118.6	132.5	140.8	145.0	151.1	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)
			S.D.	6.4	11.0	13.9	17.8	20.7	22.7	24.6	25.7	26.9	28.4	7.7	11.2	19.3	10.6	17.8	17.7	15.9	26.4
	DCBS 80 ppm	24	Mean	36.0	58.9 *	81.3	100.5	116.4	130.7	144.1	153.1	158.5	164.6	36.3	67.4	133.0	10.8	13.4	18.5	-6.4	190.3
			S.D.	6.0	10.7	13.8	15.5	18.5	21.3	21.5	21.6	21.3	24.0	6.1	9.1	11.4	8.8	11.0	13.2	12.6	15.5
	DCBS 600 ppm	24	Mean	34.6	57.0	78.7	97.1	114.4	129.8	142.5	150.5	155.2	163.5	40.4 *	73.7	143.0	9.1	11.0	15.8	-11.5	192.7
			S.D.	5.9	10.3	13.7	15.6	16.6	18.4	20.7	20.2	21.0	22.9	5.4	9.6	12.7	10.7	9.2	9.4	10.5	17.0
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	26.6 **	45.5	64.9	83.5	98.2	111.4	123.4	128.8	135.6	141.4	30.9 *	61.5 **	127.0 ^{ss}	5.2	12.2	17.9	2.8 *	167.5 ^s
			S.D.	5.6	8.1	10.4	11.8	15.9	15.2	15.5	16.5	17.8	16.9	5.1	6.2	12.3	10.2	13.7	14.3	18.0	14.5
F1	Control	24	Mean	42.3	82.5	111.6	139.5	164.0	184.5	197.3	214.8	224.2	233.6	(23)	(23)	(23)	(23)	(22)	(22)	(22)	(22)
			S.D.	4.2	9.4	11.8	15.6	19.8	23.5	26.9	27.8	31.6	34.1	7.6	12.3	26.8	9.8	15.0	17.9	21.1	30.3
	DCBS 80 ppm	24	Mean	41.7	83.5	116.0	143.1	166.4	187.5	201.8	217.6	225.0	234.0	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)
			S.D.	3.3	6.7	12.0	16.5	20.4	24.5	26.1	28.4	32.0	33.2	6.2	11.0	20.1	11.8	13.4	22.7	28.5	27.3
	DCBS 600 ppm	24	Mean	41.3	82.9	114.5	139.5	164.4	185.0	201.9	215.9	226.5	237.0	(22)	(22)	(22)	(21)	(21)	(21)	(21)	(21)
			S.D.	5.7	8.2	10.9	13.3	17.7	18.8	21.2	22.7	25.0	24.9	6.4	9.9	21.9	11.3	12.6	19.0	16.7	20.9
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	44.4	87.3	115.3	142.3	166.3	187.3	203.8	217.0	227.1	237.4	(22)	(22)	(22)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)
			S.D.	4.1	7.9	12.4	12.9	16.2	20.8	21.9	23.2	26.4	29.0	9.0	11.5	17.7	11.9	17.2	27.0	32.1	31.1

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 7 Food consumption of F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Pre-mating period										Breeding period		
				Food consumption (g/day) in treatment week										12	13	14
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
F0	Control	24	Mean	22.9	27.2	28.4	29.0	29.2	29.6	29.4	29.7	29.6	29.3	28.5	29.2	29.3
			S.D.	1.1	1.9	2.5	2.7	2.7	2.7	2.6	2.8	3.0	2.9	2.7	2.8	2.8
	DCBS 80 ppm	24	Mean	22.5	26.6	27.5	27.9	28.1	28.8	28.7	28.7	29.1	29.1	(23)	(23)	(23)
			S.D.	0.9	1.6	2.4	2.4	2.5	2.8	2.9	2.6	2.8	2.5	2.7	3.0	2.9
	DCBS 600 ppm	24	Mean	22.6	26.5	28.0	28.3	28.6	28.7	28.4	28.1	28.5	28.5	27.9	27.7	28.0
			S.D.	1.3	1.7	2.1	2.3	2.3	2.4	2.3	2.5	2.4	2.5	2.2	2.0	2.2
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	21.2 **	24.3 **	25.8 **	26.5 **	26.8 **	27.5 *	27.4 *	27.3 **	27.7	27.7	27.1	26.9 **	27.1 **
			S.D.	0.9	1.6	1.9	1.9	2.0	1.8	1.8	2.1	2.3	2.1	2.0	1.9	2.2
F1	Control	24	Mean	14.2	20.9	25.2	28.9	30.6	31.4	31.3	31.1	31.0	30.4	29.7	29.7	29.8
			S.D.	1.3	1.8	2.0	2.0	2.3	3.0	3.1	3.0	2.7	2.8	2.8	2.8	2.8
	DCBS 80 ppm	24	Mean	14.7	20.8	24.8	27.4 *	29.0 *	29.6 *	29.6 *	29.6	29.8	30.0	28.9	28.2	28.6
			S.D.	1.1	1.6	1.7	1.9	1.9	2.2	2.0	1.8	1.9	2.1	2.3	2.3	1.8
	DCBS 600 ppm	24	Mean	14.8	21.4	25.0	27.5	29.2	29.3 **	29.8	30.0	29.9	29.9	(22)	(22)	(22)
			S.D.	1.3	1.3	1.2	1.6	1.9	1.9	2.2	2.2	2.1	2.0	2.1	1.9	2.3
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	14.2	20.5	24.6	27.1 *	29.1	29.8	29.8	30.0	29.8	29.9	(23)	28.8	29.4
			S.D.	1.4	2.2	2.4	2.7	2.5	2.0	2.2	2.4	2.3	2.3	3.3	2.9	2.8

Values in parentheses are the number of animals examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

Table 8 Food consumption of F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals		Pre-mating period										Breeding period					
				Food consumption (g/day)										Gestation days			Lactation days		
				Treatment week															
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0-7	7-14	14-20	0-7	7-14	14-21
F0	Control	24	Mean	16.3	16.9	17.7	18.0	18.2	18.7	18.8	18.5	18.0	17.8	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)
			S.D.	1.0	1.5	1.6	1.7	1.9	1.9	2.0	2.0	1.7	1.9	2.1	2.5	2.0	4.8	7.2	8.1
	DCBS 80 ppm	24	Mean	16.4	17.8	18.2	18.6	18.6	19.3	19.5	18.8	18.5	18.2	21.5	23.4	22.8	34.2	50.3	65.9
			S.D.	1.0	1.5	1.7	1.6	2.0	1.8	1.6	1.5	1.7	1.7	2.1	2.0	2.0	3.3	4.1	4.4
	DCBS 600 ppm	24	Mean	16.2	17.6	17.8	18.5	18.7	19.3	19.2	18.9	18.8	18.7	22.7	24.8	23.7	33.9	50.2	65.0
			S.D.	0.9	1.2	1.3	1.5	1.7	1.6	1.8	1.7	1.9	1.8	1.9	2.7	2.0	4.5	5.1	5.5
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	15.1 **	16.2	16.6	17.6	17.9	18.1	18.3	17.9	17.7	17.9	20.5	22.7	23.0	31.7	47.9	63.1 ^s
			S.D.	1.0	1.6	1.5	1.4	1.6	1.5	1.7	1.5	1.6	1.5	1.9	1.8	1.5	3.7	3.8	5.4
F1	Control	24	Mean	13.0	17.5	18.9	20.1	20.8	20.9	21.3	21.1	20.4	20.7	(23)	(23)	(23)	(22)	(22)	(22)
			S.D.	1.1	1.6	1.7	1.8	2.3	2.3	2.8	2.3	2.6	2.3	23.5	26.7	24.7	30.4	48.2	62.6
	DCBS 80 ppm	24	Mean	13.5	17.5	19.0	19.9	20.6	21.2	21.0	20.9	20.3	20.7	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)	(22)
			S.D.	0.9	1.4	1.6	1.7	1.9	2.3	2.1	2.2	2.1	1.9	23.4	25.6	24.7	30.1	47.9	59.9
	DCBS 600 ppm	24	Mean	13.2	17.6	18.9	19.4	20.5	20.6	20.8	21.1	20.4	21.0	(22)	(22)	(22)	(21)	(21)	(21)
			S.D.	1.2	1.5	1.7	1.9	2.1	2.2	2.3	2.1	1.7	1.9	23.4	25.3	24.2	28.7	46.2	59.7
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	13.0	17.7	19.1	19.8	20.7	21.1	21.0	21.0	20.7	21.1	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)
			S.D.	1.2	1.4	1.5	1.8	1.7	2.1	1.9	1.9	1.8	2.0	23.8	25.6	25.5	26.8	43.7	58.9
			Mean	13.0	17.7	19.1	19.8	20.7	21.1	21.0	21.0	20.7	21.1	23.8	25.6	25.5	26.8	43.7	58.9
			S.D.	1.2	1.4	1.5	1.8	1.7	2.1	1.9	1.9	1.8	2.0	2.5	3.3	2.6	5.2	6.4	8.7

Values in parentheses are the number of animals examined.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

Table 9 Test substance intake of F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals	Pre-mating period										Breeding period			All the periods		
			Test substance intake (mg/kg/day) in treatment week										12	13	14	Min	- Max	Mean
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10						
F0	DCBS 80 ppm	24	8.0	7.4	6.4	5.8	5.4	5.1	4.8	4.6	4.5	4.3	4.0	3.9	3.8	3.8	- 8.0	5.2
	DCBS 600 ppm	24	60	55	49	44	40	38	35	34	33	32	30	29	28	28	- 60	39
	DCBS 4500 ppm	24	443	399	354	323	299	285	270	257	251	243	227	220	216	216	- 443	291
F1	DCBS 80 ppm	24	9.5	8.9	7.9	7.0	6.3	5.7	5.2	4.9	4.7	4.5	4.1	3.9	3.9	3.9	- 9.5	5.9
	DCBS 600 ppm	24	71	67	59	52	47	42	40	37	35	33	31	30	29	29	- 71	44
	DCBS 4500 ppm	24	534	502	449	392	355	322	296	277	260	249	234	219	219	219	- 534	331

Table 10 Test substance intake of F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals	Pre-mating period										Breeding period						All the periods			
			Test substance intake (mg/kg/day)										Gestation days			Lactation days						
			Treatment week																			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0-7	7-14	14-20	0-7	7-14	14-21	Min	-	Max	Mean
F0	DCBS 80 ppm	24	8.3	7.9	7.2	6.7	6.3	6.1	5.9	5.5	5.3	5.1	5.3	5.3	4.3	8.0	11.5	16.3	4.3	-	16.3	7.2
	DCBS 600 ppm	24	62	59	53	51	48	46	44	42	41	39	42	41	33	59	86	121	33	-	121	54
	DCBS 4500 ppm	24	460	438	402	387	367	350	337	322	310	307	315	315	266	459	681	942	266	-	942	416
F1	DCBS 80 ppm	24	9.9	9.3	8.3	7.6	7.0	6.6	6.2	5.9	5.5	5.5	5.5	5.5	4.5	6.7	10.5	14.3	4.5	-	14.3	7.4
	DCBS 600 ppm	24	73	70	62	56	53	49	46	45	42	41	41	41	33	49	77	107	33	-	107	55
	DCBS 4500 ppm	24	538	526	479	431	404	377	352	336	320	315	315	309	260	348	563	794	260	-	794	417

Test substance intake of females during the lactation period was expressed as the total amounts of the test substance by maternal animals and their offspring.

Table 11 Vaginal estrous cycles in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals	Estrous cyclicity		
			Normality		Length (days)
			Incidence (%) ^a		
F0	Control	24	24/24 (100)	Mean S.D.	4.05 0.16
	DCBS 80 ppm	24	24/24 (100)	Mean S.D.	4.01 0.06
	DCBS 600 ppm	24	24/24 (100)	Mean S.D.	4.04 0.15
	DCBS 4500 ppm	24	24/24 (100)	Mean S.D.	4.01 0.06
	Control	24	23/24 (95.8)	Mean S.D.	4.21 0.34
	DCBS 80 ppm	24	24/24 (100)	Mean S.D.	4.05 0.21
	DCBS 600 ppm	24	23/24 (95.8)	Mean S.D.	4.25 1.08
	DCBS 4500 ppm	24	24/24 (100)	Mean S.D.	4.07 0.24

a: Incidence of females with the normal estrous cycle (%) = (number of females cycling normally/number of females examined) x 100.
The normal estrous cycle is defined as having a mean cycle length between 4.0 and 6.0 days.

Table 12 Reproductive findings in F0 and F1 parental rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Copulation index		Fertility index		Gestation index	Pre-coital interval (days)	Gestation length (days)	Number of implantations	Delivery index (%) ^a	Number of pups delivered	Sex ratio	Viability index (%) ^b on postnatal day				
		Male	Female	Male	Female								0	4	21		
		(Incidence, %)	(Incidence, %)	(Incidence, %)	(Incidence, %)	(Incidence, %)											
F0	Control	24/24	24/24	22/24	22/24	22/22	Mean	2.4	22.1	13.5	94.9	12.8	F1 pup data				
		(100)	(100)	(91.7)	(91.7)	(100)	S.D.	1.2	0.4	2.1	6.0	2.1		0.528	99.0	98.7	100.0
	DCBS 80 ppm	23/23	24/24	23/23	24/24	24/24	Mean	2.8	22.2	13.9	94.9	13.2	0.554	99.3	98.2	99.0	
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	S.D.	1.1	0.4	1.4	6.3	1.6		2.4	3.1	3.5	
	DCBS 600 ppm	24/24	24/24	24/24	24/24	24/24	Mean	2.4	22.0	14.6	94.3	13.8	0.506	99.7	96.6	99.5	
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	S.D.	1.0	0.3	1.3	5.4	1.5		1.4	9.5	2.6	
	DCBS 4500 ppm	24/24	24/24	24/24	24/24	24/24	Mean	2.4	22.1	13.2	94.8	12.5	0.525	99.0	97.6	99.5	
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	S.D.	1.1	0.3	1.5	4.7	1.7		2.8	4.7	2.6	
	F1	Control	24/24	24/24	23/24	23/24	23/23	Mean	2.7	22.3	14.1	90.4	12.7	F2 pup data			(22)
			(100)	(100)	(95.8)	(95.8)	(100)	S.D.	1.0	0.4	3.2	13.4	3.6		0.488	98.7	95.9
		DCBS 80 ppm	24/24	24/24	22/24	22/24	22/22	Mean	2.6	22.2	13.5	92.9	12.6	0.516	99.7	94.2	100.0
			(100)	(100)	(91.7)	(91.7)	(100)	S.D.	1.4	0.4	3.7	5.7	3.7		1.2	17.5	0.0
DCBS 600 ppm		22/24	24/24	20/22	22/24	21/22	Mean	2.6	(21) 22.1	13.0	88.9	12.0	(21) 0.557	(21) 98.3	(21) 93.1	(21) 97.0	
		(91.7)	(100)	(90.9)	(91.7)	(95.5)	S.D.	1.2	0.4	4.2	21.0	4.2		4.5	13.0	8.8	
DCBS 4500 ppm		24/24	24/24	24/24	24/24	24/24	Mean	2.8	22.1	14.3	91.3	13.0	0.522	95.9	88.4	97.7	
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	S.D.	1.7	0.3	2.1	11.2	2.4		5.7	22.7	6.8	

Copulation index (%) = (number of animals with successful copulation/number of animals paired) x 100.

Fertility index (%) = (number of animals that impregnated a female or were pregnant/number of animals with successful copulation) x 100.

Gestation index (%) = (number of females that delivered live pups/number of pregnant females) x 100.

Delivery index (%) = (number of pups delivered/number of implantations) x 100.

Sex ratio = total number of male pups/total number of pups.

Viability index on postnatal day 0 (%) = (number of live pups on postnatal day 0/number of pups delivered) x 100.

Viability index on postnatal day 4 (%) = (number of live pups on postnatal day 4/number of live pups on postnatal day 0) x 100.

Viability index on postnatal day 21 (%) = (number of live pups on postnatal day 21/number of live pups selected for use on postnatal day 4) x 100.

a and b: The litter is the unit evaluated.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 13 Sperm number and motility in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Number of testis sperms		Number of epididymal sperms		% Motile	% Progressive	Swimming speed			Swimming pattern		STR	LIN
				10 ⁶ /testis	10 ⁶ /g testis	10 ⁶ /cauda	10 ⁶ /g cauda			VAP	VSL	VCL	ALH	BCF		
F0	Control	24	Mean	184.1	111.4	268.5	856.4	88.1	70.9	159.6	112.1	365.7	20.1	27.9	69.3	30.4
			S.D.	29.3	13.2	47.6	94.4	9.3	17.4	20.8	22.5	53.4	1.1	1.5	6.6	2.8
	DCBS 80 ppm	23	Mean	187.7	110.7	276.2	838.9	92.6	77.3	159.8	114.1	370.1	19.9	27.4	70.7	30.7
			S.D.	28.3	15.7	40.3	99.4	8.2	15.3	19.2	20.0	42.5	1.1	1.5	5.7	3.0
	DCBS 600 ppm	24	Mean	184.2	110.6	269.9	850.3	93.2	77.4	162.7	116.1	372.3	20.0	27.6	71.0	31.3
			S.D.	32.7	17.1	56.8	122.1	5.9	12.1	22.0	19.3	49.8	1.3	2.2	4.3	2.5
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	180.8	106.1	263.7	844.2	89.4	70.5	156.8	110.5	358.4	19.9	28.3	69.5	30.6
			S.D.	35.4	18.8	62.8	191.3	10.2	22.2	25.3	29.2	56.3	1.0	2.3	8.6	4.0
F1	Control	24	Mean	194.5	115.3	273.6	849.9	92.3	81.8	175.2	126.9	399.5	21.3	26.4	72.5	32.0
			S.D.	23.0	9.5	40.0	69.4	5.0	8.1	9.8	10.2	19.8	0.9	1.6	3.3	2.1
	DCBS 80 ppm	24	Mean	181.1	108.4	254.0	821.5	92.9	81.8	171.7	123.9	391.5	20.9	26.8	72.1	31.9
			S.D.	21.3	14.3	40.4	106.8	4.0	4.9	11.2	10.3	28.6	0.8	1.4	2.7	2.0
	DCBS 600 ppm	24	Mean	186.3	111.1	256.2	827.2	93.3	83.9	172.4	126.0	395.1	20.8	26.1	73.3	32.1
			S.D.	22.5	11.3	46.0	93.3	5.6	6.4	11.4	10.5	28.6	0.8	1.6	2.9	1.8
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	201.0	113.6	250.3	807.0	93.0	82.7	171.3	125.7	393.6	20.5 *	27.0	73.5	32.2
			S.D.	33.3	15.0	55.4	127.5	7.4	8.2	13.9	12.6	29.8	1.0	1.8	2.8	1.5

VAP: Mean path velocity (µm/sec).

VSL: Straight line average velocity (µm/sec).

VCL: Mean curvilinear velocity (µm/sec).

ALH: Mean lateral head displacement (µm).

BCF: Mean beat cross frequency (Hz).

STR: Mean straightness (%) = VSL/VAP x 100.

LIN: Mean linearity (%) = VSL/VCL x 100.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

Table 14 Abnormal sperm ratio in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals		Total	Abnormal sperm ratio (%)												
					Tailless sperm	Head					Neck and middle piece			Tail			
						Small sized	Banana shaped	Hooked shaped	Truncated shaped	Amorphous shaped	Two heads	Flexion	Two necks	Enlarge- ment	Fragmen- tation	Two tails	
F0	Control	24	Mean	1.1	1.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			S.D.	0.6	0.6	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	DCBS 80 ppm	23	Mean	1.2	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			S.D.	0.8	0.8	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	
	DCBS 600 ppm	24	Mean	2.4	2.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	
			S.D.	3.5	3.5	0.0	0.2	0.0	0.1	0.1	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	2.0	1.8	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			S.D.	2.4	2.0	0.0	0.5	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	F1	Control	24	Mean	1.4	1.3	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
				S.D.	1.3	1.2	0.0	0.3	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		DCBS 80 ppm	24	Mean	1.1	0.9	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
				S.D.	0.8	0.8	0.0	0.2	0.0	0.2	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
DCBS 600 ppm		24	Mean	1.2	1.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			S.D.	1.7	1.6	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	
DCBS 4500 ppm		24	Mean	1.6	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			S.D.	1.9	1.8	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	

Table 15 Sexual development in F1 parental rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Male				Female			
		Number of animals		Age at preputial separation (days)	Body weight (g) on the day at preputial separation	Number of animals		Age at vaginal opening (days)	Body weight (g) on the day at vaginal opening
F1	Control	24	Mean	41.3	226.9	24	Mean	29.6	104.6
			S.D.	1.6	20.3		S.D.	1.0	9.4
	DCBS 80 ppm	24	Mean	41.4	226.5	24	Mean	30.0	109.1
			S.D.	1.6	18.5		S.D.	1.7	10.6
	DCBS 600 ppm	24	Mean	41.8	228.3	24	Mean	31.2 ^{ss}	112.1 *
			S.D.	1.6	17.0		S.D.	1.7	13.8
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	42.8 **	229.6	24	Mean	31.1 ^{ss}	112.3 *
			S.D.	1.5	17.5		S.D.	1.3	9.1

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 16 Locomotor activity count in F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Locomotor activity count						
				Determination time (minutes)						
				0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	0-60
F1	Control	10	Mean	206.0	76.8	26.3	14.3	5.3	0.8	329.5
			S.D.	58.9	40.7	25.0	30.6	16.8	2.2	126.7
	DCBS 80 ppm	10	Mean	248.8	63.1	34.2	9.6	11.0	1.6	368.3
			S.D.	78.8	35.7	32.6	14.3	19.7	5.1	146.2
	DCBS 600 ppm	10	Mean	208.7	78.9	58.1	52.2	12.0	14.7	424.6
			S.D.	111.6	63.7	71.3	89.1	28.2	31.6	230.1
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	204.6	72.2	20.9	11.5	1.0	0.0	310.2
			S.D.	154.5	86.4	20.1	17.0	2.5	0.0	236.3

Table 17 Locomotor activity count in F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals		Locomotor activity count						
				Determination time (minutes)						
				0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	0-60
F1	Control	10	Mean	168.3	55.7	23.6	10.1	1.8	0.5	260.0
			S.D.	66.1	42.3	27.4	20.6	5.7	1.6	115.6
	DCBS 80 ppm	10	Mean	212.0	59.3	34.8	19.7	11.2	0.0	337.0
			S.D.	121.3	46.5	75.6	54.4	35.4	0.0	297.9
	DCBS 600 ppm	10	Mean	220.2	74.3	25.7	9.1	4.5	0.8	334.6
			S.D.	103.7	48.9	32.7	26.1	11.7	2.5	181.6
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	203.1	52.6	19.7	14.5	6.6	0.0	296.5
			S.D.	109.8	42.2	21.8	34.9	20.9	0.0	173.4

Table 18 Data on learning tests in F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals		Time for maze trials (sec)				Number of errors for maze trials			
				Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
F1	Control	10	Mean	8.2	58.0	29.0	30.9	0.0	10.2	2.8	2.8
			S.D.	2.4	35.1	9.8	12.1	0.1	7.2	1.8	2.0
	DCBS 80 ppm	10	Mean	8.1	47.1	23.6	19.8	0.1	8.5	3.0	1.3
			S.D.	1.2	20.5	7.0	7.9	0.1	2.2	1.7	0.9
	DCBS 600 ppm	10	Mean	8.9	46.3	35.1	26.7	0.1	7.8	5.1	2.6
			S.D.	1.9	19.6	16.1	11.8	0.1	2.9	3.9	2.2
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	8.7	58.2	30.7	27.0	0.0	10.8	4.3	2.4
			S.D.	2.1	23.1	11.5	7.6	0.1	4.1	2.5	1.7

Day 1 : Used a straight channel.

Days 2-4 : Used a multiple T-maze.

Table 19 Data on learning tests in F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Time for maze trials (sec)				Number of errors for maze trials			
				Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
F1	Control	10	Mean	10.9	36.8	31.8	19.8	0.2	6.1	4.5	2.9
			S.D.	3.4	12.4	21.7	5.8	0.2	2.6	3.3	1.4
	DCBS 80 ppm	10	Mean	8.8	41.9	27.6	25.2	0.1	6.8	3.9	3.6
			S.D.	2.6	15.1	12.9	13.1	0.2	2.5	2.5	4.3
	DCBS 600 ppm	10	Mean	9.7	57.7 *	36.6	28.1	0.2	8.3	5.3	3.7
			S.D.	4.0	18.7	17.9	14.2	0.4	2.7	2.9	3.4
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	10.2	57.7 *	39.5	31.5	0.2	9.4 *	5.6	3.2
			S.D.	2.5	17.8	17.7	18.7	0.2	2.8	3.4	2.8

Day 1 : Used a straight channel.

Days 2-4 : Used a multiple T-maze.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

Table 20 Hematological findings in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		WBC 10 ² /μL	Differential count of WBC %						
					Neutrophil		Eosino- phil	Baso- phil	Mono- cyte	Lympho- cyte	Others
					Stab form	Seg- mented					
F0	Control	10	Mean	92	0.96	12.64	1.16	0.00	2.72	82.5	0.00
			S.D.	22	0.63	5.11	0.64	0.00	1.08	5.2	0.00
	DCBS 80 ppm	10	Mean	83	0.92	8.88	1.12	0.00	2.52	86.6	0.00
			S.D.	17	0.33	2.38	0.75	0.00	0.84	2.4	0.00
	DCBS 600 ppm	10	Mean	96	0.88	9.28	1.84	0.00	2.48	85.5	0.00
			S.D.	26	0.41	3.62	0.97	0.00	0.92	3.5	0.00
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	111	0.52	9.12	1.44	0.00	2.00	86.9 *	0.00
			S.D.	32	0.53	3.28	0.85	0.00	0.68	3.9	0.00
F1	Control	10	Mean	104	0.76	11.16	1.24	0.00	2.64	84.2	0.00
			S.D.	17	0.40	3.45	0.87	0.00	0.95	4.5	0.00
	DCBS 80 ppm	10	Mean	103	0.68	9.96	1.12	0.00	3.28	85.0	0.00
			S.D.	13	0.50	3.71	0.73	0.00	1.46	4.9	0.00
	DCBS 600 ppm	10	Mean	126	0.84	9.32	0.92	0.08	2.44	86.4	0.00
			S.D.	33	0.48	4.68	0.60	0.17	1.43	6.1	0.00
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	109	0.48	8.96	0.76	0.04	2.64	87.1	0.00
			S.D.	25	0.37	3.91	0.61	0.13	0.87	3.5	0.00

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

Table 21 Hematological findings in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of animals		WBC 10 ² /μL	Differential count of WBC %						
					Neutrophil		Eosino- phil	Baso- phil	Mono- cyte	Lympho- cyte	Others
					Stab form	Seg- mented					
F0	Control	10	Mean	87	1.56	20.68	2.20	0.04	4.44	71.1	0.00
			S.D.	19	0.91	6.78	1.44	0.13	1.42	7.8	0.00
	DCBS 80 ppm	10	Mean	74	1.72	21.40	1.44	0.00	3.48	72.0	0.00
			S.D.	17	0.92	5.71	0.95	0.00	1.46	6.2	0.00
	DCBS 600 ppm	10	Mean	98	1.24	22.08	1.24	0.00	3.44	72.0	0.00
			S.D.	21	0.74	8.59	0.61	0.00	2.16	10.1	0.00
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	76	1.68	21.92	1.60	0.00	3.52	71.3	0.00
			S.D.	17	0.96	10.81	0.82	0.00	1.63	11.8	0.00
	Control	10	Mean	98	1.48	19.52	1.00	0.04	3.40	74.6	0.00
			S.D.	20	0.50	5.76	0.43	0.13	2.02	5.9	0.00
	DCBS 80 ppm	10	Mean	90	1.12	19.72	0.72	0.00	2.60	75.8	0.00
			S.D.	17	0.65	8.13	0.59	0.00	1.10	8.2	0.00
F1	DCBS 600 ppm	10	Mean	96	1.28	13.48	0.48	0.04	1.88	82.8 *	0.00
			S.D.	26	0.73	6.32	0.56	0.13	1.07	6.7	0.00
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	98	1.24	17.40	0.84	0.00	3.04	77.5	0.00
			S.D.	24	0.58	4.58	0.61	0.00	2.18	6.0	0.00

*, Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

Table 22 Blood chemical findings in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	Globulin g/dL
F0	Control	10	Mean	6.27	2.43	3.84
			S.D.	0.32	0.13	0.31
	DCBS 80 ppm	10	Mean	6.31	2.43	3.88
			S.D.	0.21	0.09	0.18
	DCBS 600 ppm	10	Mean	6.33	2.40	3.93
			S.D.	0.31	0.12	0.28
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	6.54	2.49	4.05
			S.D.	0.28	0.07	0.24
F1	Control	10	Mean	6.07	2.29	3.78
			S.D.	0.26	0.12	0.24
	DCBS 80 ppm	10	Mean	6.15	2.31	3.84
			S.D.	0.31	0.11	0.25
	DCBS 600 ppm	10	Mean	6.26	2.31	3.95
			S.D.	0.23	0.13	0.29
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	6.16	2.31	3.85
			S.D.	0.26	0.07	0.27

Table 23 Blood chemical findings in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	Globulin g/dL
F0	Control	10	Mean	6.45	2.71	3.74
			S.D.	0.27	0.14	0.25
	DCBS 80 ppm	10	Mean	6.80	2.78	4.02
			S.D.	0.43	0.19	0.29
	DCBS 600 ppm	10	Mean	6.28	2.60	3.68
			S.D.	0.30	0.17	0.22
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	6.45	2.65	3.80
			S.D.	0.39	0.16	0.25
F1	Control	10	Mean	6.36	2.66	3.70
			S.D.	0.33	0.13	0.25
	DCBS 80 ppm	10	Mean	6.34	2.61	3.73
			S.D.	0.41	0.14	0.27
	DCBS 600 ppm	10	Mean	6.23	2.59	3.64
			S.D.	0.37	0.20	0.25
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	6.39	2.63	3.76
			S.D.	0.33	0.15	0.23

Table 24 Serum hormone levels in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolsulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Testosterone (ng/mL)	DHT ^a (pg/mL)	LH ^b (ng/mL)	FSH (ng/mL)
F0	Control	8	Mean	1.32	80.9	1.03	8.87
			S.D.	0.90	41.4	0.10	1.61
	DCBS 80 ppm	8	Mean	1.38	82.2	0.83	9.55
			S.D.	0.97	32.0	0.72	2.16
	DCBS 600 ppm	8	Mean	1.01	69.1	1.26	9.43
			S.D.	0.29	28.3	0.38	1.40
	DCBS 4500 ppm	8	Mean	1.07	56.4	1.08	9.31
			S.D.	0.92	34.9	0.54	0.97
	Control	8	Mean	0.40	39.2	1.38	7.68
			S.D.	0.13	26.7	0.32	1.46
	DCBS 80 ppm	8	Mean	0.99 ^s	49.7	1.23	7.05
			S.D.	0.70	14.6	0.56	1.02
F1	DCBS 600 ppm	8	Mean	0.89	48.1	1.72 ^s	6.92
			S.D.	0.63	21.1	0.12	1.41
	DCBS 4500 ppm	8	Mean	0.72	41.9	1.58	7.84
			S.D.	0.43	25.6	0.34	1.53

a: The actual measurement of DHT was below the lower limit of quantification (<25.0 pg/mL) in one F1 animal each in the control and 4500 ppm groups.

b: The actual measurement of LH was below the lower limit of quantification (<0.80 ng/mL) in three F0 and one F1 animals in the 80 ppm group and one F0 animal in the 4500 ppm group.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

Table 25 Serum hormone levels in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Estradiol (pg/mL)	Progesterone (ng/mL)	LH ^a (ng/mL)	FSH (ng/mL)
F0	Control	8	Mean	80.5	5.17	1.30	5.75
			S.D.	15.7	3.59	0.22	0.99
	DCBS 80 ppm	8	Mean	66.7	8.49	1.13	6.29
			S.D.	16.2	4.37	0.27	1.14
	DCBS 600 ppm	8	Mean	68.7	8.08	1.35	5.99
			S.D.	16.0	4.70	0.20	1.06
	DCBS 4500 ppm	8	Mean	64.0	9.88	1.15	5.60
			S.D.	12.3	4.20	0.49	0.86
F1	Control	8	Mean	73.8	6.42	1.45	3.12
			S.D.	25.3	2.84	0.26	0.28
	DCBS 80 ppm	8	Mean	61.9	8.95	1.34	3.63
			S.D.	17.2	3.55	0.59	1.38
	DCBS 600 ppm	8	Mean	59.7	7.20	1.52	3.91
			S.D.	21.5	4.66	0.24	1.32
	DCBS 4500 ppm	8	Mean	63.5	8.59	1.55	4.50
			S.D.	26.7	5.85	0.42	1.50

a: The actual measurement of LH was below the lower limit of quantification (<0.80 ng/mL) in one F1 animal in the 80 ppm group and one F0 animal in the 4500 ppm group.

Table 26 Autopsy findings in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	DCBS (ppm)															
		Control				80				600				4500			
		A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T
F0	Number of animals examined	22	2	0	24	23	0	1	24	24	0	0	24	24	0	0	24
	Number of animals with abnormal findings	0	0	-	0	0	-	1	1	3	-	-	3	1	-	-	1
	Findings ^a																
	Incisor: Malocclusion	0	0	-	0	0	-	1	1	1	-	-	1	0	-	-	0
	Nasal bone: Fracture	0	0	-	0	0	-	1	1	0	-	-	0	0	-	-	0
	Stomach, duodenum, jejunum, ileum and cecum: Retention gas	0	0	-	0	0	-	1	1	0	-	-	0	0	-	-	0
	Ileum: White mass, serosa	0	0	-	0	0	-	0	0	1	-	-	1	0	-	-	0
	Thickening, mucosa	0	0	-	0	0	-	0	0	1	-	-	1	0	-	-	0
	Mesenteric lymph node: Swelling	0	0	-	0	0	-	0	0	1	-	-	1	0	-	-	0
	Testis: Atrophy	0	0	-	0	0	-	0	0	0	-	-	0	1	-	-	1
	Epididymis: Atrophy	0	0	-	0	0	-	0	0	0	-	-	0	1	-	-	1
F1	Number of animals examined	23	1	0	24	22	2	0	24	20	4	0	24	24	0	0	24
	Number of animals with abnormal findings	2	1	-	3	4	0	-	4	1	0	-	1	6	-	-	6
	Findings ^a																
	Incisor: Malocclusion	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	1	-	-	1
	Ileum: Diverticulum	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	2	-	-	2
	Kidney : Dilatation, renal pelvis	1	1	-	2	3	0	-	3	1	0	-	1	2	-	-	2
	Fine white granule, renal pelvis	0	0	-	0	1	0	-	1	0	0	-	0	0	-	-	0
	Seminal vesicle : Small size	0	0	-	0	1	0	-	1	0	0	-	0	1	-	-	1
	Testis: Atrophy	1	0	-	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	-	-	0
	Epididymis: Atrophy	1	0	-	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	-	-	0

Statistical analyses were made based on the total number of animals examined.

Fate: A, animals that impregnated a female; B, animals that unsuccessfully mated or did not impregnate a female; C, animals that were euthanized during the study; T, total (A+B+C).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

-: Not applicable.

Table 27 Autopsy findings in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	DCBS (ppm)															
		Control				80				600				4500			
		A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T
F0	Number of animals examined	22	2	0	24	24	0	0	24	24	0	0	24	24	0	0	24
	Number of animals with abnormal findings	4	2	-	6	0	-	-	0 *	0	-	-	0 *	1	-	-	1
	Findings ^a																
	Skin: Subcutaneous yellowish/grayish white mass	1	0	-	1	0	-	-	0	0	-	-	0	1	-	-	1
	Incisor: Malocclusion/fracture	3	0	-	3	0	-	-	0	0	-	-	0	0	-	-	0
	Nasal bone: Deformity	1	0	-	1	0	-	-	0	0	-	-	0	0	-	-	0
	Ileum: Diverticulum	0	1	-	1	0	-	-	0	0	-	-	0	0	-	-	0
	Uterine horn: Retention, yellowish white mucous fluid	0	1	-	1	0	-	-	0	0	-	-	0	0	-	-	0
	Vagina: Atresia	0	2	-	2	0	-	-	0	0	-	-	0	0	-	-	0
F1	Number of animals examined	22	1	1	24	22	2	0	24	21	3	0	24	23	1	0	24
	Number of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	-	0	1	0	-	1	4	1	-	5 *
	Findings ^a																
	Incisor: Malocclusion	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	-	0	3	0	-	3
	Cerebrum: Dilatation, ventricle	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	1	-	1
	Thyroid: Aplasia	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	-	0	1	0	-	1
	Thymus: Atrophy	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	-	0	1	0	-	1
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	0	0	0	0	0	0	-	0	1	0	-	1	0	0	-	0
	Ureter: Dilatation	0	0	0	0	0	0	-	0	1	0	-	1	0	0	-	0

Statistical analyses were made based on the total number of animals examined.

Fate: A, animals that had weanlings; B, animals that were not pregnant and that did not produce viable pups or weanlings; C, animals that died during the study; T, total (A+B+C).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

-: Not applicable.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Fisher's exact probability test.

Table 28 Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Body weight	Brain		Pituitary gland		Thyroid ^a		Thymus		Liver		Kidney ^a		Spleen	
				g	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
F0	Control	24	Mean	624.4	2.25	0.366	12.8	2.07	24.0	3.85	300	48.2	20.45	3.25	3.64	0.585	882	142
			S.D.	76.0	0.08	0.041	1.3	0.22	4.0	0.60	73	11.3	4.34	0.33	0.42	0.043	158	20
	DCBS 80 ppm	23	Mean	612.5	2.28	0.375	13.1	2.16	23.7	3.87	289	47.2	19.76	3.22	3.64	0.595	835	137
			S.D.	61.0	0.10	0.034	1.4	0.22	4.3	0.59	55	8.2	2.94	0.25	0.41	0.044	143	20
	DCBS 600 ppm	24	Mean	603.4	2.25	0.376	12.9	2.15	24.4	4.08	318	52.9	19.76	3.27	3.57	0.593	846	140
			S.D.	51.2	0.07	0.031	1.3	0.21	4.1	0.81	67	11.1	2.09	0.18	0.29	0.035	167	24
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	575.4 ^s	2.25	0.392 [*]	12.4	2.15	26.6	4.63 ^{**}	272	47.2	19.96	3.47 ^s	3.69	0.641 ^{**}	748 ^{**}	131
			S.D.	42.3	0.08	0.030	1.2	0.19	5.2	0.86	49	6.8	2.21	0.26	0.36	0.040	112	21
F1	Control	24	Mean	630.7	2.26	0.363	13.6	2.17	24.9	3.95	346	54.8	20.80	3.28	3.70	0.586	909	145
			S.D.	74.7	0.10	0.038	1.4	0.23	4.9	0.66	116	17.0	3.73	0.29	0.52	0.041	129	16
	DCBS 80 ppm	24	Mean	605.1	2.29	0.380	13.9	2.30	23.3	3.86	269 ^s	44.5 ^s	19.69	3.25	3.66	0.606	845	139
			S.D.	47.7	0.06	0.028	1.3	0.25	4.7	0.78	54	8.9	2.32	0.19	0.23	0.042	141	18
	DCBS 600 ppm	24	Mean	614.2	2.26	0.370	13.9	2.27	23.8	3.88	331	53.9	21.19	3.46	3.69	0.602	847	138
			S.D.	52.5	0.06	0.030	1.1	0.17	4.5	0.69	83	12.7	2.06	0.28	0.36	0.047	124	17
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	622.6	2.21 ^s	0.356	14.0	2.26	24.6	3.95	316	50.9	22.82 ^s	3.65 ^{**}	3.91	0.629 ^{**}	869	139
			S.D.	51.8	0.09	0.027	1.6	0.26	4.9	0.67	62	9.8	3.37	0.28	0.43	0.044	162	17

(to be continued)

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

Table 28 (continued) Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Adrenal ^a		Testis ^a		Epididymis ^a		Seminal vesicle		Prostate	
				mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %
F0	Control	24	Mean	58.0	9.3	3.54	0.576	1350	219	2.31	0.376	899	145
			S.D.	9.5	1.3	0.24	0.083	105	26	0.25	0.062	189	32
	DCBS 80 ppm	23	Mean	57.9	9.5	3.62	0.598	1379	228	2.28	0.376	910	149
			S.D.	7.7	1.1	0.20	0.075	74	28	0.24	0.060	150	20
	DCBS 600 ppm	24	Mean	57.7	9.6	3.57	0.594	1354	225	2.27	0.376	853	142
			S.D.	7.4	1.2	0.24	0.048	113	17	0.29	0.041	234	37
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	51.0 **	8.9	3.65	0.637 **	1330	232	2.15	0.375	769	134
			S.D.	6.1	1.0	0.31	0.068	115	21	0.21	0.034	165	26
F1	Control	24	Mean	60.5	9.6	3.60	0.575	1348	215	2.30	0.368	838	133
			S.D.	9.8	1.5	0.35	0.062	138	24	0.23	0.047	174	24
	DCBS 80 ppm	24	Mean	60.3	10.0	3.61	0.601	1342	223	2.19	0.364	812	134
			S.D.	7.1	1.0	0.27	0.073	67	21	0.28	0.054	181	28
	DCBS 600 ppm	24	Mean	61.8	10.1	3.60	0.589	1327	217	2.21	0.362	822	134
			S.D.	7.2	1.3	0.27	0.066	111	22	0.22	0.039	190	29
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	61.3	9.8	3.78	0.610	1346	217	2.07 **	0.333 *	784	127
			S.D.	13.1	2.0	0.32	0.062	118	19	0.26	0.045	168	31

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

Table 29 Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Body weight	Brain		Pituitary gland		Thyroid ^a		Thymus		Liver		Kidney ^a		Spleen	
					g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
F0	Control	22	Mean	305.9	2.04	0.670	13.8	4.51	18.8	6.19	237	77.0	13.73	4.48	2.13	0.696	632	207
			S.D.	28.5	0.10	0.050	1.8	0.47	4.4	1.57	71	21.6	2.51	0.67	0.29	0.063	97	27
	DCBS 80 ppm	24	Mean	311.6	2.12 **	0.681	15.2 *	4.87	17.7	5.67	209	67.2	13.83	4.43	2.20	0.707	582	187 *
			S.D.	17.1	0.09	0.046	1.9	0.63	2.2	0.71	55	17.5	1.73	0.44	0.16	0.058	78	26
	DCBS 600 ppm	24	Mean	313.7	2.12 **	0.676	14.7	4.70	16.9	5.40	242	77.7	13.86	4.41	2.29	0.731	583	186 *
			S.D.	17.8	0.07	0.042	2.2	0.66	3.1	0.92	57	19.8	1.84	0.47	0.23	0.068	77	22
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	288.5 [‡]	2.07	0.720 **	13.6	4.71	17.5	6.10	197	68.5	13.67	4.74	2.27	0.786 **	560 *	194
			S.D.	16.2	0.07	0.045	1.8	0.60	2.2	0.86	59	20.8	1.48	0.44	0.19	0.057	79	27
	Control	22	Mean	331.9	2.08	0.632	15.9	4.83	19.0	5.72	251	75.3	14.55	4.39	2.37	0.713	632	191
			S.D.	32.5	0.08	0.056	2.0	0.73	3.9	0.98	69	18.4	1.66	0.28	0.30	0.046	73	18
	DCBS 80 ppm	22	Mean	331.2	2.17 **	0.658	16.1	4.90	18.2	5.51	212	64.1	14.18	4.28	2.39	0.723	599	181
			S.D.	28.5	0.08	0.056	2.4	0.79	2.7	0.70	47	14.2	2.14	0.49	0.22	0.040	63	15
	DCBS 600 ppm	21	Mean	331.3	2.15 *	0.651	15.8	4.78	17.7	5.35	261	79.2	14.32	4.33	2.40	0.726	609	184
			S.D.	23.1	0.08	0.043	1.8	0.52	3.5	1.08	65	20.2	1.49	0.41	0.21	0.063	80	19
	DCBS 4500 ppm	23	Mean	330.2	2.08	0.633	16.1	4.89	19.4	5.89	211	64.0	15.83	4.81 ^{§§}	2.53	0.771 ^{§§}	639	194
			S.D.	30.8	0.08	0.060	1.9	0.66	4.1	1.15	63	18.7	2.11	0.59	0.26	0.080	115	37

(to be continued)

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

[‡]: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

^{§§}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 29 (continued) Absolute and relative organ weights in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Adrenal ^a		Ovary ^a		Uterus	
				mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
F0	Control	22	Mean	66.8	21.8	100.2	32.8	957	313
			S.D.	9.4	2.3	15.8	4.4	189	56
	DCBS 80 ppm	24	Mean	65.9	21.2	95.4	30.7	962	310
			S.D.	6.1	2.1	11.6	3.9	186	65
	DCBS 600 ppm	24	Mean	68.3	21.8	101.1	32.3	975	311
			S.D.	8.6	2.6	9.1	3.1	198	63
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	69.6	24.1 **	91.6	31.8	1024	357
			S.D.	8.1	2.7	12.4	4.1	203	76
F1	Control	22	Mean	70.0	21.2	110.6	33.4	927	280
			S.D.	9.7	3.2	13.0	2.9	191	54
	DCBS 80 ppm	22	Mean	73.5	22.2	109.1	33.0	928	283
			S.D.	10.9	3.1	16.3	4.5	128	48
	DCBS 600 ppm	21	Mean	73.4	22.2	108.5	32.8	976	295
			S.D.	9.3	3.0	12.5	3.2	185	52
	DCBS 4500 ppm	23	Mean	77.5 *	23.6 *	108.2	32.8	949	288
			S.D.	8.9	3.2	13.4	3.3	192	52

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

Table 30 Histopathological findings in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Control			DCBS (ppm)								
		A	B	T	80			600			4500		
		A	B	T	A	B	T	A	B	T	A	B	T
F0	Number of animals examined	22	2	24	0	0	0	0	0	0	24	0	24
	Findings in organs/tissues examined ^{a,b,c}												
	Liver: Microgranuloma	4	2	6	-	-	-	-	-	-	5	-	5
	Kidney: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	12	2	14	-	-	-	-	-	-	20	-	20
	Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	12	2	14	-	-	-	-	-	-	20	-	20
	Regeneration, tubular epithelium	5	0	5	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	Cast, hyaline	2	0	2	-	-	-	-	-	-	2	-	2
	Cellular infiltration, inflammatory cell, renal pelvic mucosa	0	1	1	-	-	-	-	-	-	0	-	0
	Cyst	2	0	2	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	Testis: Atrophy, seminiferous tubule	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	Epididymis: Decrease, sperm	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	Cell debris, lumen	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	15	0	15	-	-	-	-	-	-	17	-	17
	Pituitary gland: Cyst, pars distalis	1	0	1	-	-	-	-	-	-	0	-	0
	Cyst, pars intermedia	1	0	1	-	-	-	-	-	-	0	-	0
	Tubular hyperplasia, pars intermedia	1	0	1	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	Findings in organs/tissues in which abnormal findings were grossly observed ^{a,d}												
	Ileum: Cyst, squamous cell	-	-	-	-	-	-	1(2)	-	1(2)	-	-	-
	Cellular infiltration, inflammatory cell	-	-	-	-	-	-	1(2)	-	1(2)	-	-	-
	Mesenteric lymph node: Hyperplasia, lymphoid	-	-	-	-	-	-	1(1)	-	1(1)	-	-	-

(to be continued)

Fate: A, animals that impregnated a female; B, animals that did not impregnate a female; T, total (A+B).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

b: Organs/tissues examined were the liver, kidneys, thymus, thyroids, spleen, adrenals, bone marrow (femur), mesenteric lymph node, Peyer's patch, testis, epididymis, seminal vesicles, coagulating glands, prostate, mammary gland and pituitary gland.

c: Statistical analyses were made between the control and 4500 ppm groups based on the total number of animals examined.

d: Values in parentheses are the number of animals examined.

-: Not applicable.

Table 30 (continued) Histopathological findings in F0 and F1 parental male rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Control			DCBS (ppm)								
		A	B	T	80			600			4500		
		A	B	T	A	B	T	A	B	T	A	B	T
F1	Number of animals examined	23	1	24	0	2	2	0	4	4	24	0	24
	Findings in organs/tissues examined ^{a,b,c}												
	Liver: Microgranuloma	8	0	8	-	1	1	-	3	3	7	-	7
	Kidney: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	20	0	20	-	1	1	-	2	2	24	-	24
	Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	20	0	20	-	1	1	-	2	2	24	-	24
	Regeneration, tubular epithelium	6	1	7	-	0	0	-	1	1	8	-	8
	Cast, hyaline	4	0	4	-	0	0	-	0	0	5	-	5
	Mineralization, papilla	0	0	0	-	0	0	-	0	0	1	-	1
	Dilatation, renal pelvis	1	1	2	-	0	0	-	0	0	2	-	2
	Testis: Atrophy, seminiferous tubule	1	0	1	-	0	0	-	0	0	0	-	0
	Epididymis: Decrease, sperm	1	0	1	-	0	0	-	0	0	0	-	0
	Cell debris, lumen	1	0	1	-	0	0	-	0	0	0	-	0
	Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	13	0	13	-	2	2	-	1	1	12	-	12
	Pituitary gland: Cyst, pars distalis	0	0	0	-	0	0	-	1	1	1	-	1
	Tubular hyperplasia, pars intermedia	0	0	0	-	0	0	-	0	0	1	-	1

Fate: A, animals that impregnated a female; B, animals that unsuccessfully mated or did not impregnate a female; T, total (A+B).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

b: Organs/tissues examined were the liver, kidneys, thymus, thyroids, spleen, adrenals, bone marrow (femur), mesenteric lymph node, Peyer's patch, testis, epididymis, seminal vesicles, coagulating glands, prostate, mammary gland and pituitary gland.

c: Statistical analyses were made between the control and 4500 ppm groups based on the total number of animals examined.

-: Not applicable.

Table 31 Histopathological findings in F0 and F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Control				DCBS (ppm)											
		A	B	C	T	80				600				4500			
						A	B	C	T	A	B	C	T	A	B	C	T
F0	Number of animals examined	22	2	0	24	0	0	0	0	0	0	0	0	24	0	0	24
	Findings in organs/tissues examined ^{a,b,c}																
	Liver: Microgranuloma	5	0	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	7
	Kidney: Regeneration, tubular epithelium	1	0	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
	Cellular infiltration, inflammatory cell, renal pelvic mucosa	1	0	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0
	Mineralization, renal pelvic mucosa	0	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0
	Mineralization, cortex	0	0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
	Uterine horn: Cellular infiltration, inflammatory cell	0	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0
	Vagina: Atresia	0	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0
	Pituitary gland: Cyst, pars intermedia	1	0	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0
	Tubular hyperplasia, pars intermedia	1	0	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
	Mammary gland: Adenocarcinoma	1	0	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
F1	Number of animals examined	21	2	1	24 ^e	0	2	0	2	0	4	0	4	23	1	0	24
	Findings in organs/tissues examined ^{a,b,c}																
	Liver: Microgranuloma	11	1	0	12	-	1	-	1	-	3	-	3	11	1	-	12
	Kidney: Regeneration, tubular epithelium	1	0	-	1	-	0	-	0	-	1	-	1	0	0	-	0
	Dilatation, tubule	0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	0	-	1
	Cellular infiltration, inflammatory cell, renal pelvic mucosa	1	0	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0
	Cellular infiltration, inflammatory cell, cortex	0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	0	-	1
	Mineralization, cortico-medullary junction	0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	0	-	1
	Cast, hyaline	0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	0	-	1
	Cyst	0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	0	-	1
	Dilatation, renal pelvis	0	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-	1	0	0	-	0
	Thymus: Atrophy, cortex	0	0	0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	0	-	1
	Pituitary gland: Cyst, pars intermedia	1	0	0	1	-	0	-	0	-	1	-	1	0	0	-	0
	Tubular hyperplasia, pars intermedia	1	0	0	1	-	0	-	0	-	0	-	0	0	0	-	0
	Findings in organs/tissues in which abnormal findings were grossly observed ^{a,d}																
	Cerebrum: Dilatation, ventricle	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1)	-	1(1)

Fate: A, animals that had weanlings; B, animals that were not pregnant, did not produce viable pups or weanlings, or showed abnormal estrous cyclicity; C, animals that died during the study; T, total (A+B+C).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

b: Organs/tissues examined were the liver, kidneys, thymus, thyroids, spleen, adrenals, bone marrow (femur), mesenteric lymph node, Peyer's patch, ovaries, uterus, vagina, mammary gland and pituitary gland.

c: Statistical analyses were made between the control and 4500 ppm groups based on the total number of animals examined.

d: Values in parentheses are the number of animals examined.

e: The number of animals examined on the kidney was 23 because both sides of the kidneys in one dead animal showed autolysis.

-: Not applicable.

Table 32 Number of primordial follicles in F1 parental female rats treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Number of primordial follicles ^a
F1	Control	10	Mean	323.1
			S.D.	56.6
	DCBS 4500 ppm	10	Mean	255.4
			S.D.	109.1

a: Counted based on a 5% nonrandom sample (every twentieth serial section) from right ovary of each animal.

Table 33 General appearance in F1 and F2 male rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Postnatal day 0			
		Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	22	24	24	24
	Number of pups examined	149	175	167	158
	Number of pups with abnormal findings	2 (0.98)	2 (1.46)	1 (0.42)	1 (1.39)
	Findings ^a				
	Found dead	2 (0.98)	2 (1.46)	1 (0.42)	1 (1.39)
F2	Number of litters examined	23	22	21	24
	Number of pups examined	143	143	147	163
	Number of pups with abnormal findings	0 (0.00)	1 (0.65)	2 (1.55)	8 (4.67)*
	Findings ^a				
	Found dead	0 (0.00)	1 (0.65)	2 (1.55)	8 (4.67)*

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Wilcoxon rank-sum test.

Table 33 (continued-1) General appearance in F1 and F2 male rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Item	Postnatal days 1-4			
		Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	22	24	24	24
	Number of pups examined	147	173	166	157
	Number of pups with abnormal findings	1 (0.91)	3 (1.40)	8 (4.73)	3 (1.74)
	Findings ^a				
	Found dead/lost	1 (0.91)	3 (1.40)	8 (4.73)	3 (1.74)
F2	Number of litters examined	23	22	21	24
	Number of pups examined	143	142	145	155
	Number of pups with abnormal findings	6 (4.09)	9 (4.55)	11 (7.80)	18 (12.56)
	Findings ^a				
	Scab on auricle	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.68)	0 (0.00)
	Found dead/lost	6 (4.09)	9 (4.55)	10 (7.12)	18 (12.56)

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

Table 33 (continued-2) General appearance in F1 and F2 male rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Postnatal days 5-21			
		Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	22	24	24	24
	Number of pups examined	86	98	95	97
	Number of pups with abnormal findings	0 (0.00)	1 (1.04)	1 (1.39)	0 (0.00)
	Findings ^a				
	Found dead/lost	0 (0.00)	1 (1.04)	1 (1.39)	0 (0.00)
F2	Number of litters examined	23	22	21	23
	Number of pups examined	87	81	81	92
	Number of pups with abnormal findings	0 (0.00)	1 (1.14)	2 (2.38)	2 (2.17)
	Findings ^a				
	Microphthalmia	0 (0.00)	1 (1.14)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Lost	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.38)	2 (2.17)

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

Table 33 (continued-3) General appearance in F1 and F2 male rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Postnatal days 22-26			
		Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	22	24	24	24
	Number of weanlings examined	86	97	94	97
	Number of weanlings with abnormal findings	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
F2	Number of litters examined	22	22	21	23
	Number of weanlings examined	83	81	79	90
	Number of weanlings with abnormal findings	0 (0.00)	1 (1.14)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Findings ^a				
	Microphthalmia	0 (0.00)	1 (1.14)	0 (0.00)	0 (0.00)

Values in parentheses represent the means of incidences of weanlings with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of weanlings that showed abnormal findings.

Table 34 General appearance in F1 and F2 female rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Postnatal day 0			
		DCBS (ppm)		Control	
F1	Number of litters examined	24	24	22	24
	Number of pups examined	143	163	133	141
	Number of pups with abnormal findings	2 (1.22)	0 (0.00)	1 (0.45)	0 (0.00)
	Findings ^a			1 (0.45)	0 (0.00)
	Found dead	2 (1.22)	0 (0.00)	1 (0.45)	0 (0.00)
F2	Number of litters examined	24	20	23	22
	Number of pups examined	149	117	150	134
	Number of pups with abnormal findings	4 (2.43)	2 (1.83)	4 (2.42)	0 (0.00) *
	Findings ^a			4 (2.42)	0 (0.00) *
	Found dead	4 (2.43)	2 (1.83)	4 (2.42)	0 (0.00) *

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Wilcoxon rank-sum test.

Table 34 (continued-1) General appearance in F1 and F2 female rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Item	Postnatal days 1-4			
		Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	22	24	24	24
	Number of pups examined	132	141	163	141
	Number of pups with abnormal findings	4 (3.05)	3 (1.81)	3 (1.88)	4 (2.22)
	Findings ^a				
	Trauma and scab on forelimb	1 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Found dead/lost	3 (2.29)	3 (1.81)	3 (1.88)	4 (2.22)
F2	Number of litters examined	23	22	20	24
	Number of pups examined	146	134	115	145
	Number of pups with abnormal findings	8 (3.98)	10 (7.05)	5 (4.43)	16 (10.68)
	Findings ^a				
	Scab on hindlimb	0 (0.00)	1 (0.76)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Found dead/lost	8 (3.98)	9 (6.29)	5 (4.43)	16 (10.68)

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (% the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

Table 34 (continued-2) General appearance in F1 and F2 female rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Postnatal days 5-21			
		Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	22	24	24	24
	Number of pups examined	88	94	97	95
	Number of pups with abnormal findings	0 (0.00)	1 (1.04)	0 (0.00)	1 (1.04)
	Findings ^a				
	Found dead/lost	0 (0.00)	1 (1.04)	0 (0.00)	1 (1.04)
F2	Number of litters examined	23	22	20	23
	Number of pups examined	90	80	77	86
	Number of pups with abnormal findings	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (4.17)	2 (2.54)
	Findings ^a				
	Found dead/lost	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (4.17)	2 (2.54)

(to be continued)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

Table 34 (continued-3) General appearance in F1 and F2 female rat pups and weanlings during postnatal days 0-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Postnatal days 22-26			
		Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	22	24	24	24
	Number of weanlings examined	88	93	97	94
	Number of weanlings with abnormal findings	0 (0.00)	2 (2.08)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Findings ^a				
	Found dead	0 (0.00)	2 (2.08)	0 (0.00)	0 (0.00)
F2	Number of litters examined	22	22	20	23
	Number of weanlings examined	86	80	74	84
	Number of weanlings with abnormal findings	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Values in parentheses represent the means of incidences of weanlings with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of weanlings that showed abnormal findings.

Table 35 Body weights of F1 and F2 rat pups treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of litters		Male					Female				
				Body weight (g) on postnatal day					Body weight (g) on postnatal day				
				0	4	7	14	21	0	4	7	14	21
F1	Control	22	Mean	6.9	11.2	18.6	37.2	62.3	6.5	10.9	18.1	36.3	60.7
			S.D.	0.5	1.1	1.8	3.6	5.6	0.5	1.3	1.9	3.5	5.2
	DCBS 80 ppm	24	Mean	6.7	10.5	18.1	36.8	62.2	6.3	10.1	17.1	34.8	58.5
			S.D.	0.6	1.2	1.7	2.4	3.7	0.5	1.4	2.3	3.6	6.0
	DCBS 600 ppm	24	Mean	6.7	10.5	17.7	36.0	60.2	6.3	10.0	17.2	35.0	58.2
			S.D.	0.6	1.4	2.5	4.0	6.3	0.5	1.2	2.3	4.0	6.5
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	6.6	10.3 *	16.7 **	33.6 ^{SS}	55.3 **	6.3	9.9 *	16.2 **	32.8 **	53.7 **
			S.D.	0.7	1.0	1.6	2.5	4.8	0.6	1.0	1.4	2.6	4.5
F2	Control	23	Mean			(22)	(22)	(22)			(22)	(22)	(22)
			S.D.	6.8	11.0	18.5	37.1	62.5	6.5	10.5	17.6	35.9	59.6
	DCBS 80 ppm	22	Mean	6.7	11.1	18.4	37.8	63.4	6.3	10.5	17.7	36.6	60.7
			S.D.	0.8	2.6	3.8	6.3	9.4	0.7	2.5	3.8	5.7	8.5
	DCBS 600 ppm	21	Mean	6.7	10.0	17.1	35.5	60.6	(20) 6.3	(20) 9.7	(20) 16.3	(20) 33.5	(20) 56.3
			S.D.	0.5	2.1	2.8	3.8	5.6	0.4	2.0	2.8	4.9	7.0
	DCBS 4500 ppm	24	Mean		(23)	(23)	(23)	(23)		(23)	(23)	(23)	(23)
			S.D.	6.7	10.0	15.9 *	32.3 **	53.5 **	6.3	9.5	15.5	31.7 *	52.0 **

Values in parentheses are the number of litters examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.^{SS}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 36 Anogenital distance of F1 and F2 rat pups on postnatal day 4 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of litters		Male		Female	
				AGD (mm)	AGD/(BW) ^{1/3}	AGD (mm)	AGD/(BW) ^{1/3}
F1	Control	22	Mean	5.60	2.51	3.02	1.36
			S.D.	0.28	0.09	0.11	0.05
	DCBS 80 ppm	24	Mean	5.50	2.52	2.95	1.37
			S.D.	0.28	0.08	0.14	0.06
	DCBS 600 ppm	24	Mean	5.51	2.52	2.99	1.39
			S.D.	0.41	0.12	0.14	0.04
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	5.54	2.55	2.96	1.38
			S.D.	0.28	0.09	0.14	0.04
F2	Control	23	Mean	5.54	2.50	2.93	1.34
			S.D.	0.51	0.12	0.19	0.04
	DCBS 80 ppm	22	Mean	5.60	2.53	2.91	1.34
			S.D.	0.55	0.14	0.22	0.06
	DCBS 600 ppm	21	Mean	5.39	2.51	(20)	(20)
			S.D.	0.56	0.12	2.88	1.35
	DCBS 4500 ppm	23	Mean	5.47	2.55	0.19	0.03
			S.D.	0.38	0.08	2.85	1.35
						0.18	0.05

Values in parentheses are the number of litters examined.

AGD: Anogenital distance.

BW: Body weight.

Table 37 Physical development in F1 and F2 rat pups treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Group	Number of litters		Male						Female					
				Pinna detachment				Incisor eruption	Eye opening	Pinna detachment				Incisor eruption	Eye opening
				Completion rate (%) on postnatal day				Age at compla- tion (days)	Age at compla- tion (days)	Completion rate (%) on postnatal day				Age at compla- tion (days)	Age at compla- tion (days)
				1	2	3	4			1	2	3	4		
F1	Control	22	Mean	6.3	25.5	95.9	100.0	10.2	14.5	6.4	33.9	97.2	100.0	10.1	14.4
			S.D.	18.3	35.3	11.3	0.0	0.6	0.6	21.0	38.9	7.6	0.0	0.6	0.6
	DCBS 80 ppm	24	Mean	1.2	31.2	93.8	100.0	10.8 **	14.5	3.5	39.3	93.4	99.4	10.7 **	14.5
			S.D.	4.0	41.7	15.1	0.0	0.6	0.5	8.6	43.4	15.7	2.9	0.7	0.7
	DCBS 600 ppm	24	Mean	0.0	15.2	94.4	100.0	10.3	14.7	0.0	20.0	93.3	100.0	10.2	14.4
			S.D.	0.0	22.8	20.7	0.0	0.6	0.5	0.0	32.4	21.1	0.0	0.7	0.4
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	5.0	23.6	99.3	100.0	10.5	14.6	4.2	27.1	99.5	100.0	10.2	14.5
			S.D.	16.9	33.7	3.4	0.0	0.4	0.5	20.4	34.4	2.3	0.0	0.6	0.5
F2	Control	23	Mean	13.8	30.0	87.2	100.0	(22) 9.7	(22) 14.4	10.3	30.2	88.0	99.1	(22) 9.8	(22) 14.3
			S.D.	32.0	44.2	29.1	0.0	0.7	0.7	28.4	40.0	29.2	4.2	0.7	0.6
	DCBS 80 ppm	22	Mean	9.1	28.6	91.5	100.0	10.6 **	14.6	7.6	30.8	91.7	97.7	10.4 *	14.4
			S.D.	29.4	41.1	23.1	0.0	0.9	0.8	25.1	43.8	22.4	10.7	0.8	0.8
	DCBS 600 ppm	21	Mean	3.1	26.1	86.6	100.0	9.9	14.3	(20) 0.7	(20) 26.1	(20) 91.7	(20) 100.0	(20) 10.0	(20) 14.4
			S.D.	11.2	40.5	23.2	0.0	0.6	0.7	3.2	37.8	15.0	0.0	0.6	0.5
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	1.7	31.7	(23) 92.4	(23) 100.0	(23) 10.3 *	(23) 14.6	(23) 3.6	(23) 40.2	(23) 92.6	(23) 100.0	(23) 10.4 *	(23) 14.5
			S.D.	8.2	38.8	18.0	0.0	0.8	0.6	15.4	40.0	18.3	0.0	0.9	0.7

Values in parentheses are the number of litters examined.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

Table 38 Reflex response tests in F1 and F2 rat pups treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Male					Female				
				Surface righting reflex		Negative geotaxis reflex		Air righting reflex	Surface righting reflex		Negative geotaxis reflex		Air righting reflex
				Success rate (%)	Response time (sec)	Completion ratio (%)	Response time (sec)	Success rate (%)	Success rate (%)	Response time (sec)	Completion ratio (%)	Response time (sec)	Success rate (%)
F1	Control	22	Mean	100.0	2.1	22/22	14.5	100.0	100.0	2.8	22/22	15.3	100.0
			S.D.	0.0	1.6	(100.0)	8.0	0.0	0.0	3.4	(100.0)	6.8	0.0
	DCBS 80 ppm	24	Mean	100.0	1.5	24/24	15.4	100.0	100.0	1.6	24/24	14.1	100.0
			S.D.	0.0	0.5	(100.0)	8.2	0.0	0.0	0.6	(100.0)	6.0	0.0
	DCBS 600 ppm	24	Mean	100.0	2.4	24/24	13.8	100.0	100.0	1.9	24/24	15.4	100.0
			S.D.	0.0	2.3	(100.0)	6.4	0.0	0.0	0.9	(100.0)	6.2	0.0
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	100.0	1.8	24/24	16.0	100.0	100.0	3.4	24/24	18.3	100.0
			S.D.	0.0	1.2	(100.0)	7.5	0.0	0.0	3.9	(100.0)	7.6	0.0
F2	Control	22	Mean	100.0	2.5	22/22	15.3	100.0	100.0	2.6	22/22	16.9	100.0
			S.D.	0.0	1.6	(100.0)	6.3	0.0	0.0	1.8	(100.0)	7.2	0.0
	DCBS 80 ppm	22	Mean	100.0	2.2	22/22	17.2	98.5	97.0	(21) 2.4	22/22	14.0	100.0
			S.D.	0.0	1.8	(100.0)	7.4	7.1	14.2	2.0	(100.0)	6.5	0.0
	DCBS 600 ppm	21	Mean	100.0	1.7	21/21	14.4	100.0	100.0	(20) 2.5	20/20	12.6	98.3
			S.D.	0.0	0.5	(100.0)	5.7	0.0	0.0	1.7	(100.0)	8.1	7.4
	DCBS 4500 ppm	23	Mean	100.0	2.1	23/23	16.1	100.0	100.0	(22) 3.2	22/23	16.0	100.0
			S.D.	0.0	1.9	(100.0)	4.9	0.0	0.0	4.5	(95.7)	6.2	0.0

Surface righting reflex, negative geotaxis reflex and air righting reflex were examined on postnatal day 5, 8 and 18, respectively.

Completion ratio (%) = (number of animals showing positive response/number of animals examined) x 100.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 39 Autopsy findings in F1 and F2 male rat pups euthanized on postnatal day 4 or found dead on postnatal days 0-4 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	17	23	21	21
	Number of pups examined	62	77	67	61
	Number of pups with abnormal findings	0 (0.00)	1 (1.09)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Findings ^a				
	Liver: Yellowish white discoloration	0 (0.00)	1 (1.09)	0 (0.00)	0 (0.00)
F2	Number of litters examined	17	17	15	19
	Number of pups examined	52	58	57	59
	Number of pups with abnormal findings	2 (1.96)	1 (1.47)	1 (2.22)	1 (2.63)
	Findings ^a				
	Auricle: Scab	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	0 (0.00)
	Digestive tract: Retention, gas	2 (1.96)	1 (1.47)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

Table 40 Autopsy findings in F1 and F2 female rat pups euthanized on postnatal day 4 or found dead on postnatal days 0-4 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	17	18	21	17
	Number of pups examined	44	46	64	46
	Number of pups with abnormal findings	3 (7.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Findings ^a				
	Liver: Yellowish white discoloration	1 (2.94)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	1 (1.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Ureter: Dilatation	1 (1.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Forelimb: Scab	1 (2.94)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
F2	Number of litters examined	18	14	15	19
	Number of pups examined	53	49	37	51
	Number of pups with abnormal findings	2 (11.11)	1 (3.57)	1 (3.33)	1 (2.63)
	Findings ^a				
	Digestive tract: Retention, gas	1 (5.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)
	Digestive tract: Dark red contents	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.33)	0 (0.00)
	Forelimb: Oligodactyly	1 (5.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Hindlimb: Scab	0 (0.00)	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)

Values in parentheses represent the means of incidences of pups with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of pups that showed abnormal findings.

Table 41 Autopsy findings in F1 and F2 male rat weanlings euthanized on postnatal day 26 or animals found dead on postnatal days 5-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	22	24	24	24
	Number of animals examined	62	73	71	73
	Number of animals with abnormal findings	0 (0.00)	1 (1.39)	3 (4.17)	1 (1.39)
	Findings ^a				
	Ileum: Diverticulum	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (4.17)	1 (1.39)
F2	Number of litters examined	23	22	21	23
	Number of animals examined	87 ^b	81	79	90
	Number of animals with abnormal findings	2 (2.90)	6 (6.59)	6 (7.86)	4 (4.35)
	Findings ^a				
	Eyeball: Microphthalmia	0 (0.00)	1 (1.14)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	1 (1.45)	5 (5.45)	6 (7.86)*	3 (3.26)
	Testis: Small size	1 (1.45)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.09)
	Epididymis: Small size	1 (1.45)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.09)

Values in parentheses represent the means of incidences of animals with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

b: Including pups that were euthanized on postnatal day 5 because of maternal death.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Wilcoxon rank-sum test.

Table 42 Autopsy findings in F1 and F2 female rat weanlings euthanized on postnatal day 26 or animals found dead on postnatal days 5-26 treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Item	Control	DCBS (ppm)		
			80	600	4500
F1	Number of litters examined	22	24	24	24
	Number of animals examined	64	70	73	70
	Number of animals with abnormal findings	5 (9.09)	3 (4.51)	0 (0.00)	5 (7.64)
	Findings ^a				
	Cerebrum: Dilatation, ventricle	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.39)
	Glandular stomach: Fine dark red patch, mucosa, multifocal	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Ileum: Diverticulum	1 (1.52)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	4 (7.58)	2 (3.13)	0 (0.00)	4 (6.25)
	Urinary bladder: Dark red contents	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
F2	Number of litters examined	23	22	20	23
	Number of animals examined	90 ^b	80	74	85
	Number of animals with abnormal findings	0 (0.00)	1 (1.14)	6 (7.50)*	2 (2.32)
	Findings ^a				
	Ileum: Diverticulum	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.50)	0 (0.00)
	Digestive tract: Retention, gas	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.45)
	Kidney: Dilatation, renal pelvis	0 (0.00)	1 (1.14)	4 (5.00)	1 (0.87)

Values in parentheses represent the means of incidences of animals with abnormal findings (%; the litter is the unit evaluated).

a: Values represent the number of animals that showed abnormal findings.

b: Including pups that were euthanized on postnatal day 5 because of maternal death.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Wilcoxon rank-sum test.

Table 43 Absolute and relative organ weights in F1 and F2 male rat weanlings treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Body weight	Brain		Thymus		Liver		Kidney ^a		Spleen	
				g	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
F1	Control	22	Mean	92.2	1.69	1.84	359	388	4.16	4.51	1.023	1.110	394	425
			S.D.	8.0	0.07	0.13	68	52	0.49	0.26	0.111	0.073	68	52
	DCBS 80 ppm	24	Mean	88.9	1.69	1.91	350	393	4.09	4.60	1.040	1.171 *	352	395
			S.D.	6.2	0.05	0.13	53	50	0.37	0.25	0.079	0.064	68	63
	DCBS 600 ppm	24	Mean	88.1	1.70	1.94	365	416	4.09	4.64 ^s	1.003	1.137	356	405
			S.D.	9.1	0.08	0.15	52	61	0.44	0.15	0.135	0.079	61	59
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	78.2 **	1.63 **	2.09 **	278 ^{ss}	357	3.83 *	4.89 ^{ss}	0.894 ^{ss}	1.146	278 **	357 **
			S.D.	7.2	0.07	0.17	37	48	0.51	0.28	0.069	0.073	41	48
F2	Control	22	Mean	90.8	1.67	1.85	355	392	4.08	4.49	1.006	1.109	383	422
			S.D.	8.7	0.08	0.14	56	58	0.47	0.23	0.102	0.037	61	49
	DCBS 80 ppm	22	Mean	91.4	1.69	1.87	325	355	4.12	4.50	1.009	1.105	350 ^s	381 *
			S.D.	13.1	0.09	0.22	64	47	0.66	0.26	0.147	0.066	83	53
	DCBS 600 ppm	21	Mean	89.1	1.70	1.92	361	406	4.21	4.72 ^{ss}	1.022	1.146 ^s	356	400
			S.D.	6.5	0.08	0.13	47	48	0.44	0.27	0.089	0.049	46	50
	DCBS 4500 ppm	23	Mean	80.0 ^{ss}	1.63	2.05 **	283 **	354 *	3.74	4.66 ^{ss}	0.923	1.152 ^s	286 ^{ss}	357 **
			S.D.	7.8	0.09	0.18	52	55	0.54	0.42	0.133	0.117	52	54

(to be continued)

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 43 (continued) Absolute and relative organ weights in F1 and F2 male rat weanlings treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Adrenal ^a		Testis ^a		Epididymis ^a		Prostate	
				mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
F1	Control	22	Mean	25.5	27.8	561	608	78.6	85.5	49.2	53.3
			S.D.	2.6	2.9	77	61	9.4	9.8	9.8	9.1
	DCBS 80 ppm	24	Mean	25.5	28.7	542	610	77.3	86.9	47.5	53.4
			S.D.	3.3	3.0	64	55	9.5	8.4	7.8	7.8
	DCBS 600 ppm	24	Mean	25.0	28.4	541	612	75.9	86.4	43.7	49.6
			S.D.	3.3	3.1	88	58	11.6	11.3	10.1	10.7
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	22.4 **	28.8	529	677 ^{ss}	71.3 *	91.3	42.3 *	54.0
			S.D.	2.9	4.0	88	95	10.2	11.7	8.9	9.5
F2	Control	22	Mean	25.5	28.1	548	602	79.5	87.6	50.9	55.6
			S.D.	2.8	2.8	106	89	12.5	10.6	16.6	15.0
	DCBS 80 ppm	22	Mean	24.1	26.5	516	563	72.9	80.4	44.6	48.9
			S.D.	3.4	2.6	103	69	12.3	12.6	10.4	9.9
	DCBS 600 ppm	21	Mean	24.2	27.2	528	590	72.7	81.7	47.0	52.7
			S.D.	3.8	4.3	82	65	10.0	10.6	10.3	10.1
	DCBS 4500 ppm	23	Mean	22.7 *	28.5	525	653	71.3	89.0	42.6	52.9
			S.D.	3.4	4.2	98	91	11.2	10.0	12.2	13.1

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 44 Absolute and relative organ weights in F1 and F2 female rat weanlings treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Body weight	Brain		Thymus		Liver		Kidney ^a		Spleen	
					g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
F1	Control	22	Mean	85.9	1.62	1.90	361	418	3.72	4.33	0.954	1.110	338	392
			S.D.	7.8	0.07	0.14	77	65	0.44	0.34	0.108	0.068	58	43
	DCBS 80 ppm	24	Mean	82.5	1.65	2.01	327	398	3.52	4.27	0.967	1.173 **	323	392
			S.D.	6.4	0.05	0.17	49	60	0.35	0.22	0.081	0.055	47	54
	DCBS 600 ppm	24	Mean	82.8	1.64	2.00	350	423	3.65	4.41	0.940	1.133	316	382
			S.D.	7.2	0.05	0.16	60	63	0.40	0.29	0.114	0.065	53	55
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	74.3 **	1.57 **	2.13 **	281 ^{ss}	379	3.43 *	4.62 **	0.850 **	1.148	249 ^{ss}	337 **
			S.D.	6.7	0.05	0.16	43	56	0.40	0.31	0.082	0.088	32	49
F2	Control	22	Mean	83.6	1.62	1.96	364	439	3.71	4.44	0.915	1.096	340	407
			S.D.	9.5	0.08	0.20	50	63	0.47	0.18	0.093	0.046	63	58
	DCBS 80 ppm	22	Mean	87.2	1.66	1.92	326	373 **	3.87	4.44	0.983	1.129	331	380
			S.D.	10.8	0.07	0.19	66	56	0.50	0.23	0.137	0.085	55	46
	DCBS 600 ppm	20	Mean	82.4	1.66	2.03	348	424	3.80	4.61 *	0.960	1.164 ^{ss}	320	389
			S.D.	6.5	0.05	0.16	68	80	0.37	0.19	0.111	0.083	46	56
	DCBS 4500 ppm	23	Mean	74.6 **	1.57 *	2.11 *	283 **	379 **	3.57	4.78 **	0.885	1.187 ^{ss}	274 **	370
			S.D.	7.9	0.07	0.18	56	63	0.46	0.26	0.101	0.061	40	52

(to be continued)

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Dunnett's test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 44 (continued) Absolute and relative organ weights in F1 and F2 female rat wearlings treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Generation	Group	Number of animals		Adrenal ^a		Ovary ^a		Uterus	
				mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
F1	Control	22	Mean	23.8	27.8	23.2	27.1	58.2	67.9
			S.D.	2.6	2.8	3.3	3.3	14.5	15.8
	DCBS 80 ppm	24	Mean	24.5	29.8	22.2	27.0	55.8	67.9
			S.D.	2.7	3.6	3.4	4.0	7.6	9.9
	DCBS 600 ppm	24	Mean	23.1	27.9	20.5 *	24.8	62.1	75.2
			S.D.	2.9	2.6	3.2	4.3	12.3	14.1
	DCBS 4500 ppm	24	Mean	21.5 *	29.1	20.3 *	27.5	48.4 ^s	65.0
			S.D.	2.4	3.6	3.2	4.7	11.8	14.1
F2	Control	22	Mean	23.6	28.4	22.0	26.6	61.8	73.3
			S.D.	2.9	3.3	3.9	5.2	18.9	17.2
	DCBS 80 ppm	22	Mean	23.3	26.7	22.5	26.0	58.1	67.0
			S.D.	4.0	3.3	2.8	3.0	11.9	13.5
	DCBS 600 ppm	20	Mean	22.2	27.0	20.9	25.5	50.0 ^s	60.7 *
			S.D.	3.3	4.0	3.1	4.4	10.0	11.5
	DCBS 4500 ppm	23	Mean	21.6	29.0	21.4	29.0	46.6 ^{ss}	62.3 *
			S.D.	3.0	3.9	2.9	4.3	12.9	15.0

a: Values represent the total weights of the organs of both sides.

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Dunnett's test.

^s: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$ by Mann-Whitney U-test.

^{ss}: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$ by Mann-Whitney U-test.

Table 45 Histopathological findings in F1 and F2 rat weanlings treated with N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in the two-generation reproductive toxicity study (SR05241)

Gener- ation	Item	Male		Female	
		Control	DCBS 4500 ppm	Control	DCBS 4500 ppm
F1	Number of weanlings examined ^a	22	24	22	24
	Number of weanlings with abnormal findings	0	0	0	0
F2	Number of weanlings examined ^a	22	23	22	23
	Number of weanlings with abnormal findings	0	0	0	0

a: Weanlings were examined on the liver, spleen and thymus in the control and DCBS 4500 ppm groups.