



BOZO RESEARCH
CENTER INC.



最 終 報 告 書

1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸のラットを用いた
経口投与による急性毒性試験

B-4923

2003年10月10日

株式会社 ポリリサーチセンター

東京本部 〒151-0065 東京都渋谷区大山町36-7
本社・東京研究所 〒156-0042 東京都世田谷区羽根木1-3-11
御殿場研究所 〒412-0039 静岡県御殿場市かまど1284
函南研究所 〒419-0101 静岡県田方郡函南町桑原三本松1308-125

目 次

	頁
目 次	1
要 約	6
緒 言	7
試験材料及び方法	
1. 被験物質及び媒体	8
1) 被験物質	8
2) 媒体	8
2. 被験液の調製	8
1) 被験液の調製	8
2) 被験液の安定性	9
3) 被験液の濃度確認	9
3. 試験動物	9
4. 飼育条件	9
5. 投与経路、投与方法及び観察期間とその選択理由	10
6. 投与量及びその設定理由、群構成並びに動物数	10
7. 動物の識別及びケージへの表示	10
8. 検査方法	11
1) 一般状態の観察	11
2) 体重測定	11
3) 病理学検査	11
9. 統計解析	12

	頁
試験結果	
1. 死亡状況、死亡率及びLD ₅₀ 値	13
2. 一般状態	13
3. 体重	13
4. 剖検	14
5. 病理組織学検査	14
考 察	15
文 献	16

Figure and Tables

Fig. 1、 2	Body weight
Table 1	Mortality and LD ₅₀ values
Table 2-1、 2-2	Clinical signs
Table 3-1、 3-2	Body weight
Table 4-1、 4-2	Gross pathological findings
Table 5	Histopathological findings

要 約

1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸の 0 (オリーブ油：対照群)、250、500、1000 及び 2000 mg/kg を 6 週齢の Crj:CD(SD)IGS 雌雄ラットに 10 mL/kg の投与容量で単回強制経口投与し、その急性毒性を検討した。1 群の動物数は雌雄各 5 匹とした。

1. LD₅₀ 値

死亡は 250 及び 500 mg/kg 投与群の雌雄ともにみられなかったが、1000 mg/kg 投与群で雄 5/5 例と雌 4/5 例、2000 mg/kg 投与群で雌雄各 5/5 例みられ、LD₅₀ 値は雄で 707mg/kg、雌で 812mg/kg (95%信頼限界 619~1066 mg/kg) であった。

2. 一般状態

250 及び 500 mg/kg 投与群では、雌雄ともに異常はみられなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄で投与翌日以降、雌で投与後 2 日以降順次自発運動の減少、よろめき歩行、振戦、間代性痙攣、散瞳、尿道口周囲被毛の汚れあるいは体温低下を呈し、投与後 3~5 日の間に雄全例と雌 4/5 例が死亡した。

2000 mg/kg 投与群では、雌雄ともに投与翌日以降自発運動の減少、よろめき歩行、振戦あるいは散瞳を呈し、雄で投与後 3~5 日の間、雌で投与後 1~3 日の間に全例が死亡した。

3. 体重

250 及び 500 mg/kg 投与群では、雄で投与後 2 日まで、雌で投与後翌日に体重増加の抑制がみられたが、その後は対照群を上回る体重増加が認められた。

1000 mg/kg 投与群では、雌で体重減少が投与後 3 日までみられたが、その後は対照群を上回る増加が認められた。雄では死亡するまで体重が減少した。

2000 mg/kg 投与群では、雌雄の全例ともに死亡するまで体重が減少した。

4. 病理学検査

死亡動物では、低栄養状態、胸腺、脾臓及び腸間膜リンパ節の小型化、前胃の白色巣及び腺胃の暗赤色巣が 1000 及び 2000 mg/kg 投与群の雌雄にみられた。なお、前胃の白色巣は前胃盲端側にみられ、組織学的に前胃粘膜の糜爛又は潰瘍及び前胃粘膜上皮肥厚であった。

生存動物では、前胃の白色巣が 500 及び 1000 mg/kg の雌にみられた。

緒 言

厚生労働省医薬局審査管理課 化学物質安全対策室の依頼により、1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸をヒトが摂取した場合の影響を推定する目的で、被験物質をラットに1回経口投与したときの影響を調べたのでその成績を報告する。なお、本試験は、以下の基準及びガイドラインを遵守して実施した。

試験材料及び方法

1. 被験物質及び媒体

1) 被験物質

1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸は、厚生労働省医薬局審査管理課 化学物質安全対策室から提供された。使用した被験物質のロット番号及び性状などを以下に示した。

製造者 :

名称 : 1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸 (CAS 番号 : 1025-15-6)

構造式または示性式

: $C_{12}H_{15}N_3O_3$

ロット番号 :

純度 : 99.12 wt%

性状 : 淡黄色液体又は白色個体

分子量 : 249.27

比重 : 1.156

融点 : 25.3°C

保存方法 : 冷暗所

安定性 : 返却後の被験物質の分析結果から、動物試験期間中安定であったことが確認された。

保存場所 : 御殿場研究所 被験物質保存室及び第1研究棟被験物質調製室

2) 媒体

メーカー : 丸石製薬株式会社

名称 : オリーブ油

ロット番号 : 2220

保存方法 : 室温

保存場所 : 御殿場研究所 第1研究棟被験物質調製室

2. 被験液の調製

1) 被験液の調製

各濃度ごとに必要量の被験物質を採取し、乳鉢を用いてオリーブ油に懸濁して規定量とした。調製は投与4日前に行い、使用時まで褐色ガラス瓶(遮光瓶)に入れて室温で保存

した。

2) 被験液の安定性

本被験物質のオリブ油懸濁液を室温遮光容器で保存した場合、1及び200 mg/mLで8日間、0.5 mg/mLで7日間安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている (Attached Data 1-1、1-2)。

3) 被験液の濃度確認

投与前に、投与に用いる被験液について HPLC 法により株式会社ボゾリサーチセンターで測定した。その結果、被験物質濃度は表示値に対して 96.8~99.6%、均一性 (C.V.値) は 0.8~2.6%であり、いずれも許容範囲内 (濃度: 表示値 \pm 10%、均一性: C.V.10%以内) で適正であった (Attached Data 2)。

3. 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD(SD)IGS、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] の雌雄各 31 匹^注を 5 週齢で入手し、10 日間検疫・馴化飼育した後、一般状態に異常のみられない健康な雌雄各 10 匹を選び 6 週齢で試験に供した。

投与日における動物の体重範囲は、雄で 208~238 g (平均値: 219 g)、雌で 138~173 g (平均値: 154 g) であり、いずれの動物も平均値 \pm 20%以内であった。

動物は、検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、群分け当日 (投与日) の体重に基づいて層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群を構成した。動物の割り付けはコンピュータを用いてブロック配置法及び無作為抽出法の組合せ (ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割り当てた) により実施した。群分け後の余剰動物は試験系より除外し、投与 3 日後にエーテル深麻酔により安楽死させた。

^注: 試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各 30 匹であったが、実際には雌雄各 31 匹が納入された。

4. 飼育条件

動物は、温度 21~25°C、相対湿度 47~61%、換気回数 1 時間 10~15 回、照明 1 日 12 時間 (07:00~19:00) の飼育室 (102 号室) で飼育した。動物は、ブラケット式金属製網ケージ (W 250 x D 350 x H 200 mm: 日本ケージ株式会社) に 1 匹ずつ收容し、固形飼料 CRF-1 (オリエンタル酵母工業株式会社、Lot No.020403) 及び飲料水 (御殿場市営水道水: 給水瓶使用) を自由に摂取させて飼育した。飼料中の混入物質などについては、使用したロットについて財

団法人日本食品分析センターで分析を行いデータを入手し、また、飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を財団法人静岡県生活科学検査センターに定期的（年 4 回）に依頼し、得られたデータを入力し、それぞれ異常のないことを確認して保存した。

5. 投与経路、投与方法及び観察期間とその選択理由

投与経路は毒性試験法のガイドラインに準じて経口投与を選択した。投与方法はげっ歯類の経口投与に際して一般的に行われている方法を選択した。すなわち、投与前約 16 時間絶食させたラットに、胃ゾンデを用いて被験液を 10 mL/kg 体重の投与容量で 1 回強制経口投与した。対照群には媒体（オリーブ油）を同様に投与した。投与後の再給餌は投与後 6 時間に実施し、給水は投与に関係なく継続して行った。観察期間は投与後 14 日とした。

6. 投与量及びその設定理由、群構成並びに動物数

投与量は予備試験¹⁾の成績を参考にして設定した。すなわち、1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸の 125、250、500、1000 及び 2000 mg/kg を 1 群雌雄各 3 匹のラットに 1 回投与した結果、500 mg/kg 投与群で雌 1/3 例、1000 mg/kg 投与群で雄 1/3 例と雌全例、2000 mg/kg 投与群で雌雄全例が死亡した。この結果から、2000 mg/kg を最高用量とし、以下公比約 2 で除して、1000、500 及び 250 mg/kg の 4 用量を設定し、これに対照群を加えて 5 群構成とした。1 群の動物数は雌雄各 5 匹とした。以下に群構成を示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	動物数	動物番号
対 照 群	0	0	10	雄	5	1001~1005
				雌	5	1101~1105
低用量群	250	25	10	雄	5	2001~2005
				雌	5	2101~2105
中用量群	500	50	10	雄	5	3001~3005
				雌	5	3101~3105
高用量群	1000	100	10	雄	5	4001~4005
				雌	5	4101~4105
最高容量群	2000	200	10	雄	5	5001~5005
				雌	5	5101~5105

7. 動物の識別及びケージへの表示

動物は入荷時に小動物用耳標をつけて個体識別を行った。各飼育ケージには、用量（群）ごとに色分けしたケージラベルをつけ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号及び投与日

を明記した。

8. 検査方法

1) 一般状態の観察

全個体について、投与 6 時間後までは頻繁（投与直後～5 分後、～15 分後、～30 分後、～1 時間後、～2 時間後、～4 時間後、～6 時間後）に、その後は 1 日 1 回、14 日間にわたって体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態を観察した。

2) 体重測定

全個体について、投与日（投与直前、08：35～08：47）に体重を測定し、これを投与液量算出の基準にした。更に、投与 1、2、3、7、10 及び 14 日後の一定時刻（08：54～09：59）に体重を測定した。なお、体重測定日の測定後に死亡した動物については死亡時体重を測定せず、生存時の体重のみをデータとして採用した。

3) 病理学検査

死亡動物は発見後速やかに、観察期間終了後にエーテル深麻酔下で放血致死させた後、体外表、頭部、胸部及び腹部を含む全身の器官・組織の肉眼観察を行い、記録した。

なお、前胃に肉眼的異常（白色巣）がみられた 1000 及び 2000 mg/kg 投与群の 4 例（動物番号 4002、4102、5002、5004）について、病理組織学検査を行った。

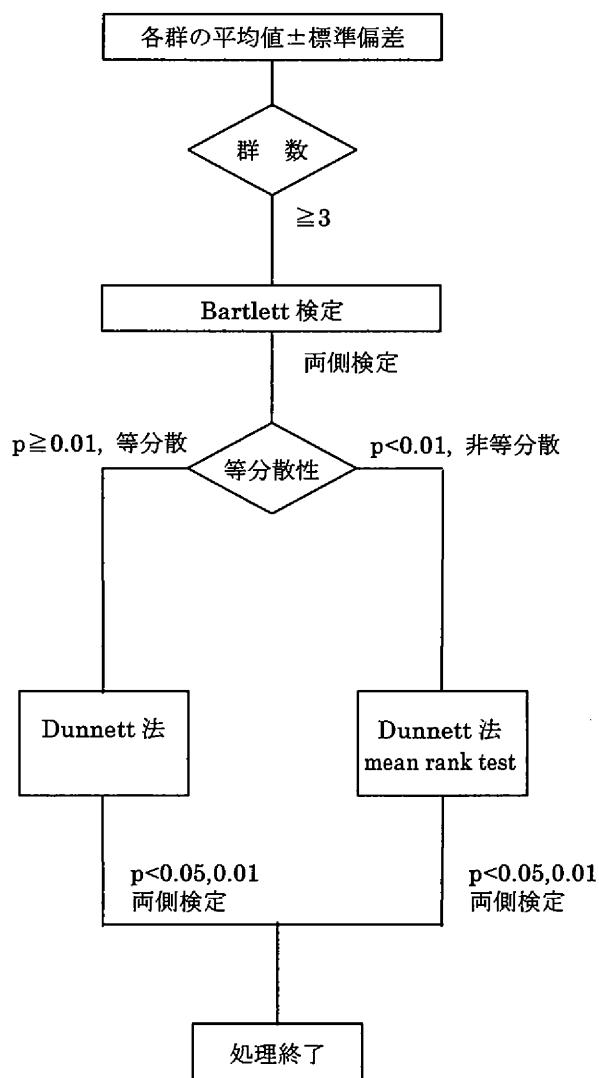
9. 統計解析

1) 致死量

投与後 14 日間の累積死亡率をもとに、Van der Waerden 法を用いて LD_{50} 値とその 95% 信頼限界値を算出した。

2) 体重

下記の模式図に示す方法に従って検定した。



試験結果

1. 死亡状況、死亡率及びLD₅₀値

経日死亡状況、死亡率及びLD₅₀値をTable 1に示した。

雄では、250及び500 mg/kg 投与群に死亡はみられなかったが、1000 mg/kg 投与群で投与後3日に1/5例、投与後4日に3/5例及び投与後5日に1/5例の計5/5例、2000 mg/kg 投与群で投与後3日に4/5例及び投与後5日に1/5例の計5/5例みられ、LD₅₀値は707 mg/kgであった。

雌では、250及び500 mg/kg 投与群に死亡はみられなかったが、1000 mg/kg 投与群で投与後3日に2/5例、投与後4日及び5日に各1/5例の計4/5例、2000 mg/kg 投与群で投与翌日に1/5例、投与後2日及び3日に各2/5例の計5/5例みられ、LD₅₀値は812 mg/kg (95%信頼限界値619~1066 mg/kg)であった。

2. 一般状態

成績をTable 2-1、2-2及びAppendix 1~10に示した。

250及び500 mg/kg 投与群では、雌雄ともに異常はみられなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄で投与翌日以降自発運動の減少、次によろめき歩行、振戦、間代性痙攣あるいは体温低下を呈し、投与後3~5日の間に全例が死亡した。雌では投与後2日以降自発運動の減少、振戦、よろめき歩行、散瞳あるいは尿道口周囲被毛の汚れを呈し、投与後3~5日の間に4/5例が死亡した。

2000 mg/kg 投与群では、雄で投与翌日以降自発運動の減少、よろめき歩行あるいは振戦を呈し、投与後3~5日の間に全例が死亡した。雌では投与翌日以降自発運動の減少、振戦、よろめき歩行あるいは散瞳を呈し、投与後1~3日の間に全例が死亡した。

3. 体重

成績をFig. 1、2、Table 3-1、3-2及びAppendix 11~20に示した。

250 mg/kg 投与群では、雄で投与後2日まで、雌で投与翌日に体重増加の抑制がみられたが、その後は対照群を上回る体重増加が認められた。

500 mg/kg 投与群では、雄で投与後2日まで、雌で投与翌日に体重増加の抑制がみられたが、その後は対照群を上回る体重増加が認められた。なお、各測定値を対照群と比べた場合、雄の投与後1~7日に有意な低値が認められた。

1000 mg/kg 投与群では、雄で全例が死亡する投与後 3 日まで体重が減少し、投与後 1～3 日に有意な低値が認められた。雌も投与後 3 日まで体重が減少し、投与後 2 及び 3 日に有意な低値が認められたが、その後は対照群を上回る体重増加が認められた。

2000 mg/kg 投与群では、雌雄の全例ともに死亡動物がみられ始めた投与翌日から投与後 3 日まで体重が減少した。

4. 剖検

成績を Table 4-1、4-2 及び Appendix 21～30 に示した。

死亡動物では、低栄養状態及び胸腺の小型化が 1000 mg/kg の雌雄全例及び 2000 mg/kg の雄全例と雌 2/5 例、脾臓の小型化が 1000 mg/kg の雌雄 4/5 例及び 2000 mg/kg の雄全例と雌 2/5 例、前胃の白色巣が 1000 mg/kg の雄 3/5 例と雌 2/5 例及び 2000 mg/kg の雄 4/5 例と雌 1/5 例、腺胃の暗赤色巣が 1000 mg/kg の雄 4/5 例と雌 3/5 例及び 2000 mg/kg の雄 1/5 例、腸間膜リンパ節の小型化が 1000 mg/kg の雄全例と雌 3/5 例及び 2000 mg/kg の雄 1/5 例にみられた。

生存動物では、前胃の白色巣が 500 及び 1000 mg/kg の雌各 1/5 例にみられた。

5. 病理組織学検査

成績を Table 5 に示した。

病理組織学検査は、剖検において前胃に異常（白色巣）のみられた 1000 及び 2000 mg/kg 投与群の 4 例（動物番号 4002、4102、5002、5004）について行った。その結果、全例に前胃粘膜の糜爛又は潰瘍（軽度から中等度）及び前胃粘膜上皮肥厚（軽度から中等度）が前胃盲端側に観察された。

考 察

1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸の 0 (オリーブ油：対照群)、250、500、1000 及び 2000 mg/kg を 6 週齢の Crj:CD(SD)IGS 雌雄ラットに 10 mL/kg の投与容量で単回強制経口投与し、その急性毒性を検討した。

死亡は 250 及び 500 mg/kg 投与群の雌雄ともにみられなかったが、1000 mg/kg 投与群で雄 5/5 例と雌 4/5 例、2000 mg/kg 投与群で雌雄各 5/5 例にみられた。これらのことから、LD₅₀ 値は雄で 707mg/kg、雌で 812mg/kg (95%信頼限界 619~1066 mg/kg) であり、性差はなかった。

死亡動物では、投与翌日又は投与後 2 日以降順次、自発運動の減少、よろめき歩行、振戦、間代性痙攣、体温低下、散瞳あるいは尿道口周囲被毛の汚れがみられ、死亡するまで体重が減少した。剖検では体重の減少を反映した低栄養状態、胸腺、脾臓及び腸間膜リンパ節の小型化、前胃の白色巣と腺胃の暗赤色巣がみられたことから、被験物質投与による全身状態の悪化と胃への影響により摂餌不良となり死亡したものと推測された。なお、前胃の白色巣は前胃盲端側に観察され、組織学的に前胃粘膜の糜爛又は潰瘍及び前胃粘膜上皮肥厚であったことから、被験物質の刺激により惹起されたものと推測された。

生存動物では、投与翌日又は投与後 2 日まで体重増加の抑制が認められたが、一般状態に異常はなかった。剖検では、死亡動物と同様、前胃の白色巣が 500 及び 1000 mg/kg の雌にみられた。

文 献

- 1) 石田茂：1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸のラットを用いた経口投与による急性毒性試験の予備試験（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-B056、2002年実施）

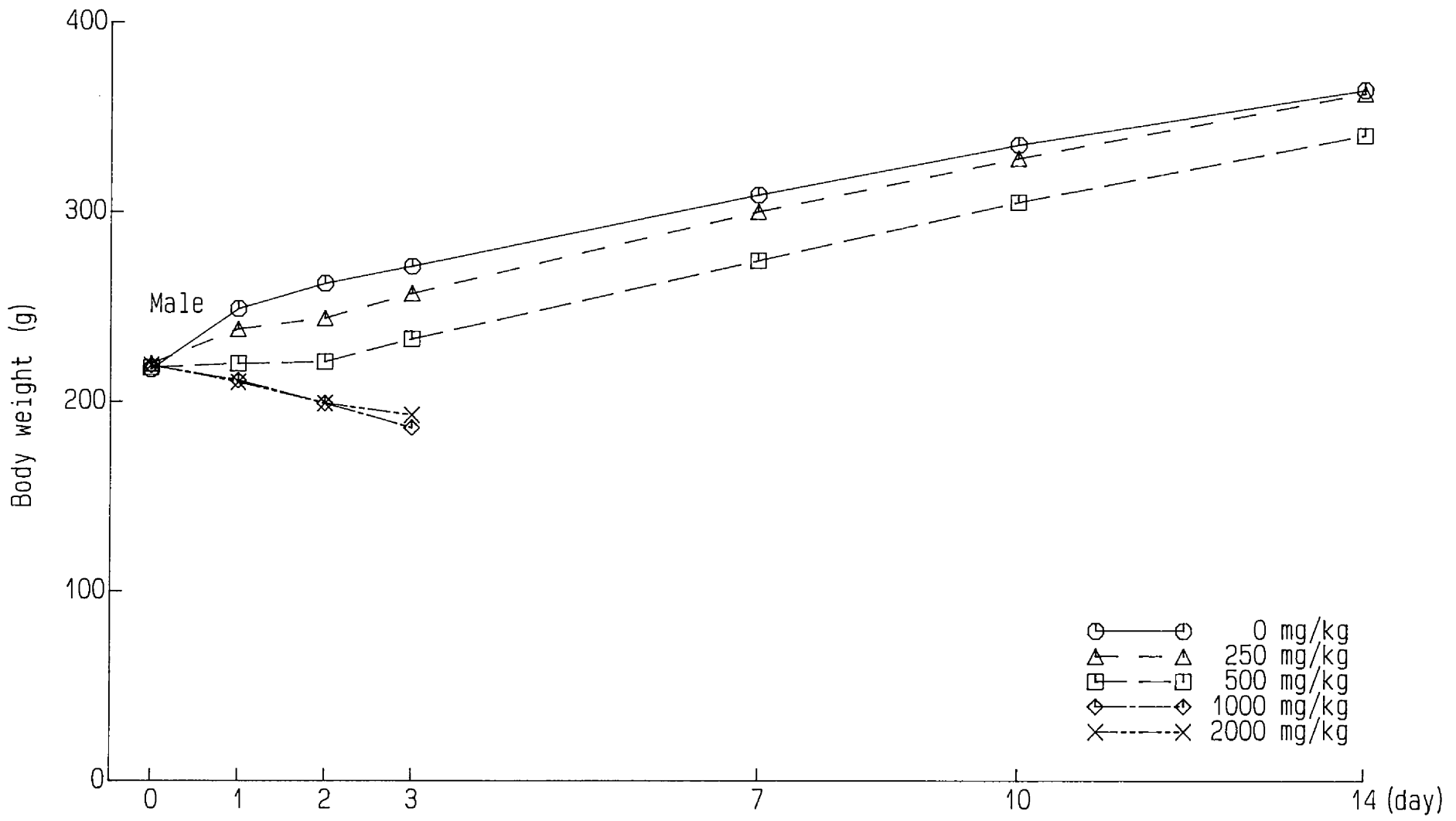


Fig.1 Body weight oral acute toxicity study of 1,3,5-Tris(2-propenyl) isocyanuric acid in rats

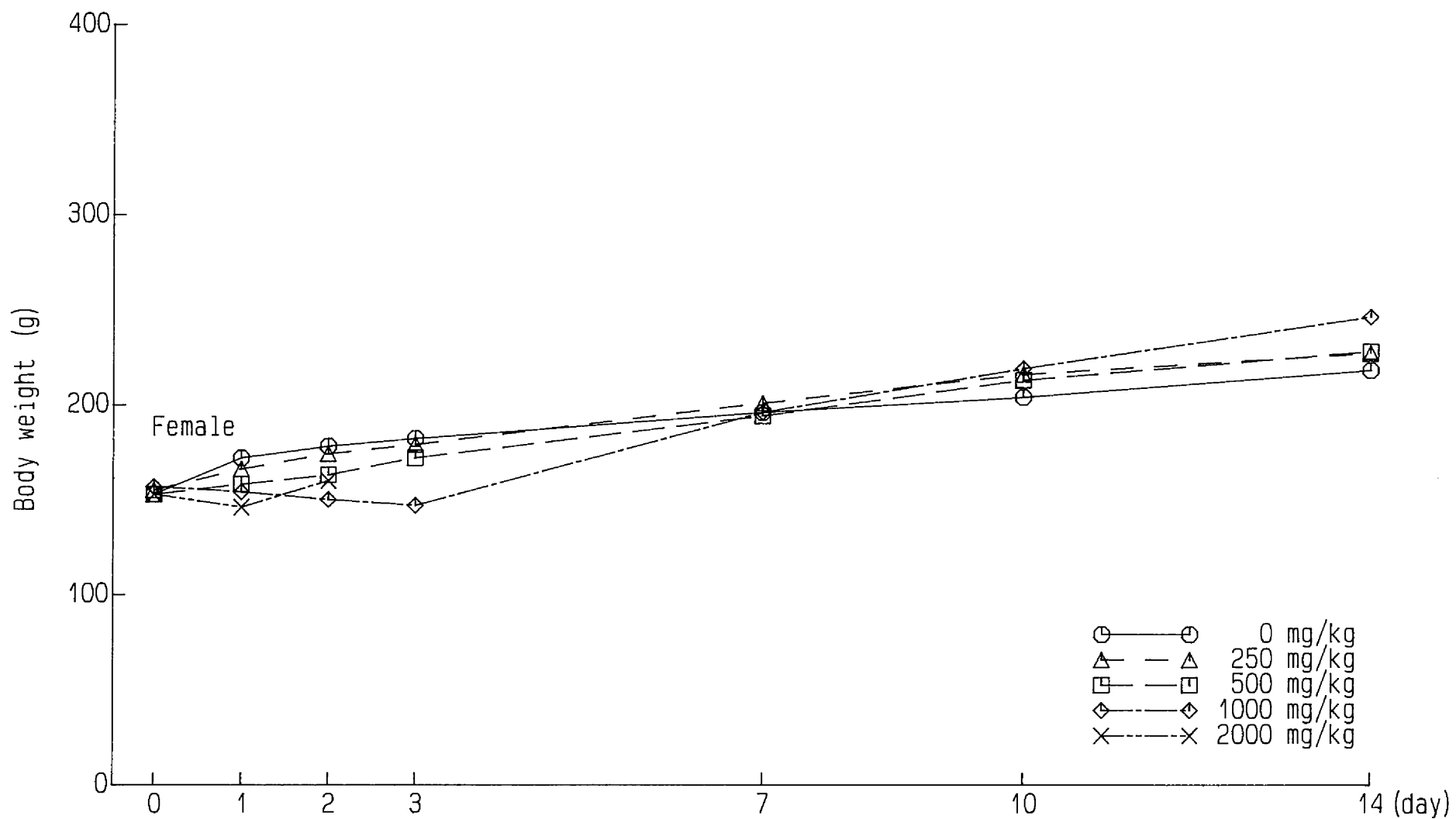


Fig.2 Body weight oral acute toxicity study of 1,3,5-Tris(2-propenyl) isocyanuric acid in rats

Table 1 Mortality and LD₅₀ values oral acute toxicity study of 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid in rats

Sex	Dose mg/kg	Number of animals	Distribution of death																		Mortality	LD ₅₀ (mg/kg) [95% confidence limits]				
			minutes			hours				days																
			i~5	~15	~30	~1	~2	~4	~6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			12	13	14	
Male	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	707
	250	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	500	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1											5/5	
	2000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1											5/5	
Female	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	812 [619 - 1066]
	250	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	500	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4/5	
	2000	5	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2													5/5	

i : Immediately after dosing

Table 2-1 Clinical signs oral acute toxicity study of 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid in rats

Male

Dose mg/kg	Findings	minutes			hours				days													
		i~5	~15	~30	~1	~2	~4	~6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
250	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
500	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1000	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	3	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Decrease, spontaneous movement	0	0	0	0	0	0	0	2(2)	4(4)	1(1)	1(1)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3(3)	1(1)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Clonic convulsion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Abnormal gait	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	3(3)	1(1)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Died	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2000	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	2	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Decrease, spontaneous movement	0	0	0	0	0	0	0	3(3)	4(4)	1(1)	1(1)	1(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	1(1)	1(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Abnormal gait	0	0	0	0	0	0	0	3(3)	3(3)	1(1)	1(1)	1(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Died	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

i : Immediately after dosing

Number in parenthesis indicates the number of dead animals that showed the respective clinical sign.

Table 2-2 Clinical signs oral acute toxicity study of 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid in rats
Female

Dose mg/kg	Findings	minutes			hours				days													
		i~5	~15	~30	~1	~2	~4	~6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
250	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
500	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1000	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Decrease, spontaneous movement	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	2(2)	2(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	1(1)	2(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	3(3)	2(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge, peri-genitourinary area	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	1(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Died	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2000	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	4	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	2	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Decrease, spontaneous movement	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	2(2)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tremor	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Abnormal gait	0	0	0	0	0	0	0	2(2)	2(2)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	2(2)	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Died	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

i : Immediately after dosing
Number in parenthesis indicates the number of dead animals that showed the respective clinical sign.

Table 3-1 Body weight oral acute toxicity study of 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid in rats

Male

Dose mg/kg		Day after administration							Gain 0-14
		0	1	2	3	7	10	14	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	217	249	262	271	309	335	364	147
	S.D.	6	8	8	10	10	13	16	13
250	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	220	238	244	257	300	328	362	141
	S.D.	11	15	14	17	23	30	38	27
500	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	218	220**	221**	233**	274**	305	340	122
	S.D.	7	11	12	9	8	11	13	14
1000	No.	5	5	5	5				
	Mean	219	211**	199**	186**				
	S.D.	8	14	13	10				
2000	No.	5	5	5	2				
	Mean	219	210**	199**	193				
	S.D.	7	4	7	8				

Unit : g

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

Table 3-2 Body weight oral acute toxicity study of 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid in rats

Female

Dose mg/kg		Day after administration							Gain 0-14
		0	1	2	3	7	10	14	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	153	172	178	182	196	204	218	65
	S.D.	10	11	9	10	12	10	9	5
250	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	155	166	174	179	201	216	227	72
	S.D.	11	12	14	14	18	21	23	14
500	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	153	158	163	172	194	213	228	75
	S.D.	10	13	12	13	18	24	24	16
1000	No.	5	5	5	4	1	1	1	1
	Mean	157	154	150*	147*	196	219	246	75
	S.D.	10	15	21	26				
2000	No.	5	4	2					
	Mean	153	146*	160					
	S.D.	11	18	6					

Unit : g

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

Table 4-1 Gross pathological findings oral acute toxicity study of 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid in rats

Male

Organs	Findings	Dose (mg/kg) No. of animals	0	250	500	1000	2000
			$\frac{5^a}{5^a(0)^b}$	$\frac{5^a}{5^a(0)^b}$	$\frac{5^a}{5^a(0)^b}$	$\frac{0^a}{0^a(5)^b}$	$\frac{0^a}{0^a(5)^b}$
External appearance	Undernutrition		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (5)	0 (5)
Thymus	Small		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (5)	0 (5)
Spleen	Small		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (4)	0 (5)
Stomach	Focus, white, forestomach		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (3)	0 (4)
	Focus, dark red, glandular stomach		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (4)	0 (1)
Mesenteric lymph node	Small		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (5)	0 (1)

a : Survived

b : Died

Table 4-2 Gross pathological findings oral acute toxicity study of 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid in rats

Female

Organs	Findings	Dose (mg/kg) No. of animals	0	250	500	1000	2000
			$\frac{5^a}{5^a(0)^b}$	$\frac{5^a}{5^a(0)^b}$	$\frac{5^a}{5^a(0)^b}$	$\frac{1^a}{1^a(4)^b}$	$\frac{0^a}{0^a(5)^b}$
External appearance	Undernutrition		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (4)	0 (2)
Thymus	Small		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (4)	0 (2)
Spleen	Small		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (4)	0 (2)
Stomach	Focus, white, forestomach		0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (2)	0 (1)
	Focus, dark red, glandular stomach		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (3)	0 (0)
Mesenteric lymph node	Small		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (3)	0 (0)

a : Survived

b : Died

Table 5 Histopathological findings oral acute toxicity study of 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid in rats

Organ	Findings	Sex	Male		Female	
		Dose (mg/kg)	1000	2000		1000
		Animal No.	4002	5002	5004	4102
Stomach	Erosion/ulcer, forestomach		++	+	+	+
	Thickening, mucosal, forestomach		+	+	++	+

+ : Mild ++ : Moderate