



BOZO RESEARCH
CENTER INC.

原
本

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
2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験

B-4924

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	10
緒 言	11
試験材料及び方法	
1. 被験物質及び媒体	12
1) 被験物質	12
2) 媒体	12
2. 被験液の調製	13
1) 被験液の調製及び保存方法	13
2) 被験液の安定性	13
3) 被験液の濃度・均一性確認	13
3. 試験動物	13
4. 飼育条件	13
5. 投与経路、投与回数、投与期間及び回復期間とその選択理由	14
6. 投与方法及びその選択理由	14
7. 投与量及びその設定理由、群構成並びに動物数	14
8. 動物の識別及びケージへの表示	15
9. 検査方法	15
1) 一般状態の観察	15
(1) 詳細な一般状態の観察	15
(2) 機能検査	16

	頁
(3) 握力測定	16
(4) 自発運動量の測定	16
2) 体重測定	16
3) 摂餌量測定	16
4) 尿検査（摂水量測定を含む）	16
5) 血液学検査	17
6) 血液化学検査	18
7) 病理学検査	19
(1) 剖検及び器官重量測定	19
(2) 病理組織学検査	20
10. 統計解析	21

試験結果

1. 一般状態	22
1) 詳細な一般状態の観察	22
(1) ホームケージ内観察	22
(2) 手に持ったの観察	22
(3) オープンフィールド内観察	22
2) 機能検査	22
3) 握力測定	23
4) 自発運動量の測定	23
2. 体重	23
1) 投与期間	23
2) 回復期間	23
3. 摂餌量	24
1) 投与期間	24
2) 回復期間	24
4. 尿検査（摂水量を含む）	24
1) 投与第4週検査	24
2) 回復第2週検査	24

	頁
5. 血液学検査	24
1) 投与期間終了時	24
2) 回復期間終了時	24
6. 血液化学検査	25
1) 投与期間終了時	25
2) 回復期間終了時	25
7. 器官重量	25
1) 投与期間終了時	25
2) 回復期間終了時	25
8. 剖検所見	26
1) 投与期間終了時	26
2) 回復期間終了時	26
9. 病理組織学検査	26
1) 投与期間終了時	26
2) 回復期間終了時	27
考 察	29
文 献	31

Figures and Tables

Fig. 1-1~1-4	Motor activity
Fig. 2	Body weight
Fig. 3	Food consumption
Table 1-1~1-3	Clinical signs
Table 2-1~2-6	Detailed clinical signs (Home-cage observations)
Table 2-7~2-12	Detailed clinical signs (In-the-hand observations)
Table 2-13~2-18	Detailed clinical signs (Open field observation)
Table 2-19、2-20	Manipulative test
Table 2-21、2-22	Grip strength
Table 2-23、2-24	Motor activity
Table 3-1、3-2	Body weight
Table 4-1、4-2	Food consumption
Table 5-1~5-8	Urinalysis (including water intake)
Table 6-1~6-4	Hematological findings
Table 7-1~7-4	Blood chemical findings
Table 8-1~8-8	Absolute and relative organ weights
Table 9	Gross pathological findings
Table 10-1、10-2	Histopathological findings

要 約

Sprague-Dawley 系 SPF 雌雄ラット [Crj:CD(SD)IGS] を用いて、1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸の反復投与による毒性並びにその回復性を検討した。投与量は 0 (オリーブ油：対照群)、5、15 及び 50 mg/kg/day とし、28 日間反復強制経口投与した。1 群の動物数は、対照群、15 及び 50 mg/kg 投与群で雌雄各 12 匹、5 mg/kg 投与群で雌雄各 6 匹とし、このうち、対照群、15 及び 50 mg/kg 投与群の雌雄各 6 例については、28 日間投与後 2 週間休薬させた。

1. 一般状態では、被験物質投与の影響は認められなかった。
2. 体重では、増加の抑制が 50 mg/kg 投与群の雌雄に認められた。
3. 摂餌量では、低値が 50 mg/kg 投与群の雄で投与 21～28 日に認められた。
4. 尿検査（摂水量測定を含む）では、尿 pH の酸性化が 50 mg/kg 投与群の雄に認められた。
5. 血液学検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。
6. 血液化学検査では、ASAT、ALAT 及び LDH の高値、並びに無機リンの低値が 50 mg/kg 投与群の雄、AIP の高値が 50 mg/kg 投与群の雌、総コレステロール及びリン脂質の高値が 50 mg/kg 投与群の雌雄に認められた。
7. 病理学検査では、肝臓重量の高値が 50 mg/kg 投与群の雌雄、暗赤色化が 50 mg/kg 投与群の雄に認められ、組織学的に肝細胞の小葉中心性肥大が 5 及び 15 mg/kg 投与群の雄及び 50 mg/kg 投与群の雌雄に観察された。また、肝細胞の単細胞壊死が 50 mg/kg 投与群の雄に、肝細胞の小葉中心性空胞化が 5 及び 50 mg/kg 投与群の雄、胆汁栓及び胆管周囲炎が 50 mg/kg 投与群の雌雄、胆管細胞の肥大が 50 mg/kg 投与群の雄に認められた。
8. 回復性観察では、体重、摂餌量、尿検査、血液化学検査、剖検、肝細胞の単細胞壊死と小葉中心性空胞化の各所見は消失した。また、器官重量、肝細胞の小葉中心性肥大、胆汁栓、胆管周囲炎及び胆管細胞の肥大の出現頻度及びその程度は軽減し、傷害の修復像と考えられる肝細胞内好酸性封入体及び微小肉芽腫が小葉中心性に観察されたことから、回復性が示唆された。

これらの結果から、本試験における 1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸の無影響量は雄で 5 mg/kg/day 未満、雌で 15 mg/kg/day と推定された。

結 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 28 日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、2 週間休薬し、障害の回復性を調べたのでその成績を報告する。なお、本試験は、以下の基準を遵守及びガイドラインに準拠して実施した。

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 : 99.12wt%

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℃

保 存 方 法 : 冷暗所 (保存期間中の実測温度: 2~8℃)

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

なお、提供された被験物質のうち 5g を保存し、動物試験終了後の残余被験物質は全量を製造者に返却した。

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、2819

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) 被験液の調製及び保存方法

必要量の被験物質を採取し、媒体に懸濁して調製した。調製は最大 7 日分を一括して行い、1 日分ずつ褐色ガラス瓶（遮光瓶）に入れて室温（実測値：16～26℃）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・均一性確認

投与第 1 及び 4 週の 2 回、投与に使用した各濃度の被験液について 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 94.8～101.3%、均一性（C.V.値）は 0～0.4 %であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値±10 %、均一性：CV10 %以内）で適正であった（Attached Data 2, 3）。

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 57 匹^{注1}を 5 週齢で入手し、9 日間検疫・馴化飼育した後、体重増加が順調で一般状態に異常のみられない健康な雌雄各 42 匹を選び、6 週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で 213～234 g（平均値：223 g）、雌で 149～174 g（平均値：162 g）であり、いずれの動物の体重も平均値±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（投与開始前日）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、エーテル深麻酔により安楽死させた。

^{注1}： 試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各 55 匹であったが、実際には雌雄各 57 匹が納入された。

4. 飼育条件

動物は、温度 21～25℃、相対湿度 47～75%、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× D 350× H 200 mm：日本ケージ株式会社)に検疫・馴化期間中は1～2匹、群構成後は1匹ずつ収容し、固形飼料 CRF-1 (オリエンタル酵母工業株式会社、Lot No.020603、020802) 及び飲料水 (御殿場市営水道水：給水瓶使用) を自由に摂取させ飼育した。飼料中の混入物質に関しては、使用した全ロットについて財団法人日本食品分析センターで分析したデータを入手し、また、飲料水については、水道法に準拠した水質の検査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手して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、投与回数、投与期間及び回復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、経口を選択した。投与期間及び回復期間は 28 日間及び 2 週間 (14 日間) とし、回復期間中は休薬させた。また、投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 日 1 回 (7 回/週) とした。

6. 投与方法及びその選択理由

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とした。すなわち、1 日 1 回 (08:00～12:30 の間)、胃ゾンデを用いて被験液を 10 mL/kg 体重の投与容量で強制経口投与した。対照群には媒体 (オリーブ油) を同様に投与した。個体ごとの投与液量は、最新の体重を基準に算出した。

7. 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 0 (オリーブ油)、17、50、150 及び 450 mg/kg/day を 1 群雌雄各 5 匹のラットに 14 日間反復経口投与した結果、150mg/kg 投与群で雄 2/5 例、450mg/kg 投与群で雌雄全例が死亡した。50mg/kg 投与群の雌雄では肝臓重量の高値、更に雄で ASAT、ALAT 及び総コレステロールの高値、雌でヘマトクリット値の低値、ALAT 及び総コレステロールの高値が認められた。これらのことから、本試験における投与量は 50 mg/kg を高用量とし、以下公比約 3 で除して、15 及び 5 mg/kg の 3 用量を設け、これに対照群を加えた計 4 群を設定した。1 群当たりの動物数は、28 日間投与後に剖検する群 (主群) に雌雄各 6 匹を用い、更に、対照群、中用量群及び高用量群では 28 日間投与後 2 週間休薬した後に剖検する群 (回復群) に雌雄各 6 匹を用いた。群構成表を以下に示す。

群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	濃 度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	主 群		回 復 群	
					動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	10	雄	6	1001～1006	6	1007～1012
				雌	6	1101～1106	6	1107～1112
低用量群	5	0.5	10	雄	6	2001～2006	—	—
				雌	6	2101～2106	—	—
中用量群	15	1.5	10	雄	6	3001～3006	6	3007～3012
				雌	6	3101～3106	6	3107～3112
高用量群	50	5.0	10	雄	6	4001～4006	6	4007～4012
				雌	6	4101～4106	6	4107～4112

8. 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、耳標番号及び剖検予定日を明記した。

9. 検査方法

1) 一般状態の観察

投与期間中は毎日 3 回、投与前と投与直後及び投与 2 時間後（ただし、土曜及び休日は投与前と投与直後の 2 回）、回復期間中は毎日 1 回（午前中）、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。

なお、以下投与開始日を投与 1 日、投与 1～7 日を投与第 1 週、また、投与終了日の翌日を回復 1 日、回復 1～7 日を回復第 1 週と起算して表示した。

(1) 詳細な一般状態の観察

全個体について、投与開始前に 1 回、投与期間中及び回復期間中は毎週 1 回観察した。なお、観察及び検査は投与の情報を制限し、動物をランダムに配置した状態（ブラインド）で行った。

① ホームケージ内観察（スコアについては Attached Data 4 参照）

姿勢、痙攣、異常行動

② 手に持つての観察（スコアについては Attached Data 5 参照）

ホームケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応（ハンドリング時の発声を含む）、被毛・皮膚の状態（被毛の汚れ、粗毛、外傷、皮膚の色など）、眼球（眼球突出、眼瞼の開き具合）、眼・鼻の分泌物、可視粘膜、自律神経機能（流涙、流涎、立毛、瞳孔径、呼吸）

③ オープンフィールド内観察（スコアについては Attached Data 6 参照）

歩行、姿勢、覚醒状態、振戦、痙攣、立ち上がり回数、排泄物（排糞数、排尿）、常同行動（身繕い、旋回など）、異常行動（自咬、後方突進など）

(2) 機能検査

全個体について、投与第 4 週及び回復第 2 週に以下の検査をブラインドで行った（スコアについては Attached Data 7 参照）。

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

(3) 握力測定

上記機能検査に引き続き、前肢及び後肢の握力（CPU ゲージ MODEL-9502A、アイコーエンジニアリング株式会社）の測定をブラインドで行った。

(4) 自発運動量の測定

上記握力測定に引き続き、投与第 4 週及び回復第 2 週に自発運動量（実験動物用自発運動センサー NS-AS01、株式会社ニューロサイエンス）の測定をブラインドで行った。

測定は 1 時間行い、10 分間隔及び 60 分間の運動量を集計した。

2) 体重測定

全個体について、投与 1、4、7、11、14、18、21、25 及び 28 日の投与前に、回復期間中は回復 1、3、7、11 及び 14 日に測定した。測定は 08:09～11:10 の間に行った。また、投与期間終了時及び回復期間終了時の剖検日にも相対器官重量算出のため絶食後（前日からの約 16 時間）の体重を測定した。

3) 摂餌量測定

全個体について、投与期間中は投与 1、4、7、11、14、18、21、25 及び 28 日の投与前に、回復期間中は回復 3、7、11 及び 14 日に測定した。測定は 08:24～12:04 の間に行った。なお、投与期間中の投与 1 日は前日からの 1 日量、それ以降は 3～4 日間の累積量、回復期間中の回復 3 日は回復 1 日からの 2 日間の累積量、それ以降は 3～4 日間の累積量を測定し、1 匹 1 日量に換算表示した。

4) 尿検査（摂水量測定を含む）

投与第 4 週及び回復第 2 週に行った。

投与第 4 週（投与 25～27 日）は検査当日の投与後に全動物について、回復第 2 週（回復 11 日及び 12 日）は回復群の全動物について、個別に採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で 4 時間尿を採取した。次いで、自由摂食・自由摂水下でその後の 20 時間尿を採取した。検査項目は以下の通りである。なお、採取した最初の 4 時間尿につ

いて pH 以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた 20 時間尿を用いて浸透圧及び尿量の測定を行い、尿量は 4 時間の尿量及び 20 時間の尿量を合計して算出した。摂水量は、採尿器をセットしたケージに収容した状態で前日からの 1 日の摂取量を、給水瓶を用いて測定した。なお、動物番号 1107 は採尿器の外に動物が排尿したため、再度尿採取し、検査を行った。

検査項目	測定方法	単位
pH	オーシオンスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
たん白質	オーシオンスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
ケトン体	オーシオンスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
グルコース	オーシオンスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
潜血	オーシオンスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
ビリルビン	オーシオンスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
ウロビリノーゲン	オーシオンスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
色調	肉眼観察	
沈渣	鏡検法	
尿量 (24 時間量)	容量測定	mL
浸透圧	氷点降下法 ^{b)}	mOsm/kg
摂水量 (24 時間量)	重量法	mL

使用測定機器

- a) : AUTION MINI™ AM-4290 (アークレイ株式会社)
- b) : 自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030
(アークレイ株式会社)

5) 血液学検査

投与期間及び回復期間終了の翌日の剖検時に、前日から一夜 (約 16～19 時間) 絶食させた全個体を、エーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈から EDTA-2K 加採血瓶 (SB-41: シスメックス株式会社) に血液を採取し、以下の項目について測定した。ただし、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン量については、3.8% クエン酸ナトリウム溶液加試験管 (血液 9 容に対し 1 容の割合) に採取した血液を遠心分

離（3000 rpm、約 1,600×g、10 分間）して得られた血漿を用いて測定した。

検査項目	測定方法	単位
赤血球数 (RBC)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量 (Hb)	シアンメトヘモグロビン法 ^{c)}	g/dL
ヘマトクリット値 (Ht)	赤血球数及び平均赤血球容積から算出	%
平均赤血球容積 (MCV)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	fL
平均赤血球血色素量 (MCH)	赤血球数及びヘモグロビン量から算出	pg
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出	%
網赤血球率 (Reticulocyte)	Brecher 法	%
血小板数 (Platelet)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
白血球数 (WBC)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ² /μL
白血球百分率	May-Giemsa 染色による鏡検法	%
プロトロンビン時間 (PT)	クロット法 ^{d)}	s
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	クロット法 ^{d)}	s
フィブリノーゲン量 (Fibrinogen)	トロンボプラスチン法 ^{d)}	mg/dL

使用測定機器

c) : コールター全自動 8 項目血球アナライザー T890
(ベックマン・コールター株式会社)

d) : 血液凝固自動測定装置 ACL 100 (Instrumentation Laboratory)

6) 血液化学検査

血液学検査のための採血と同時に、腹大動脈から採取した血液を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（3000 rpm、約 1,600×g、10 分間）して得られた血清を用いて以下の項目について測定した。ただし、ASAT、ALAT、LDH 及びγ-GTP については、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当り約 20 単位のヘ

パリン) に採取した血液を遠心分離 (3000 rpm、約 1,600×g、10 分間) して得られた血漿を用いて測定した。

検査項目	測定方法	単位
ASAT (GOT)	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
ALAT (GPT)	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
LDH	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド 法 ^{e)}	IU/L
AlP	Bessey-Lowry 法 ^{e)}	IU/L
総コレステロール (T.cho)	CEH-COD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
トリグリセライド (TG)	LPL-GK-GPO-POD 法 ^{e)}	mg/dL
リン脂質 (PL)	PLD-ChOD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
総ビリルビン (T.bilirubin)	ビリルビンオキシダーゼ法 ^{e)}	mg/dL
グルコース (Glucose)	グルコースデヒドロゲナーゼ法 ^{e)}	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-LEDH 法 ^{e)}	mg/dL
クレアチニン (Creatinine)	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD 法 ^{e)}	mg/dL
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カリウム (K)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
塩素 (Cl)	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カルシウム (Ca)	OCPC 法 ^{e)}	mg/dL
無機リン (P)	モリブデン酸法 ^{e)}	mg/dL
総たん白質 (TP)	Biuret 法 ^{e)}	g/dL
アルブミン (Albumin)	BCG 法 ^{e)}	g/dL
A/G 比 (A/G)	総たん白質及びアルブミンから算出	

使用測定機器

e) : 臨床化学自動分析装置 TBA-120FR 形 (株式会社東芝)

7) 病理学検査

(1) 剖検及び器官重量測定

全個体について、採血後腹大動脈切断により放血致死させ、体外表、頭部、胸部及び

腹部を含む全身の器官・組織について詳細に観察・記録した。次いで、以下に示す器官・組織について器官重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から、体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、*印をつけた両側性の器官については左右別々に測定したが、その合計値で評価した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）*、胸腺、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓、脾臓、腎臓*、副腎*、精巣*、精巣上体*、精囊、卵巢*、子宮

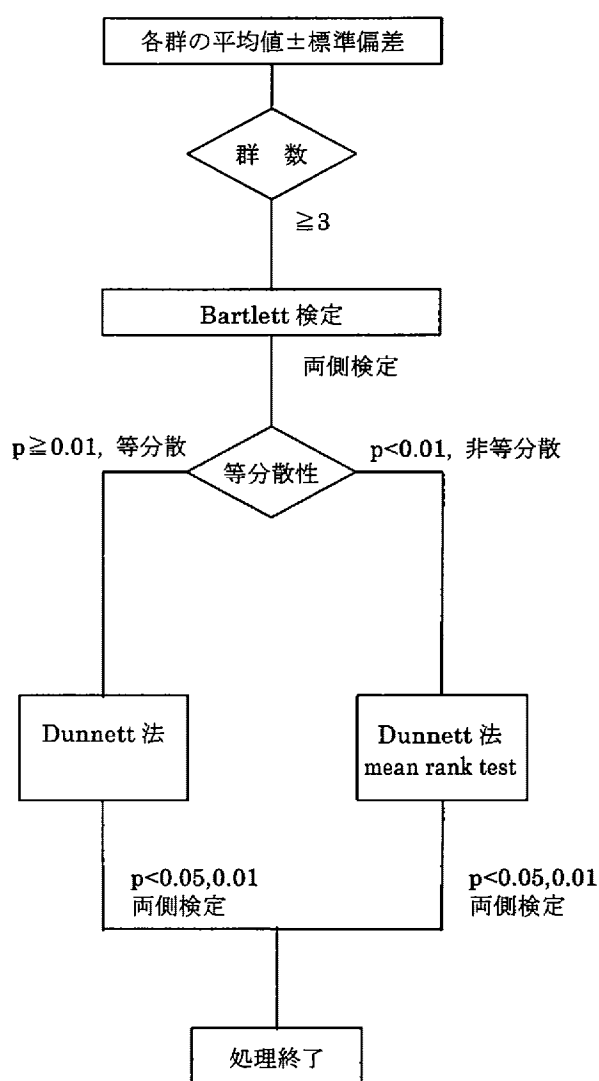
(2) 病理組織学検査

全動物について、次の器官・組織をリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液で固定、保存した（ただし、眼球、ハーダー腺及び視神経はリン酸緩衝液で調製した 3 w/v%グルタルアルデヒド・2.5 w/v%ホルマリン液で、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液で保存した）。次いで、下線を施した器官・組織についてパラフィン包埋し、このうち主群の対照群と高用量群について切片とし、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を行い、鏡検した。その結果、被験物質投与による影響が疑われた雌雄の肝臓及び副腎については主群の中及び低用量群についても検索した。回復群は対照群及び高用量群で主群において被験物質投与による影響が疑われた雌雄の肝臓及び副腎を、中用量群で雄の肝臓を検査した。また、肉眼所見の認められた器官・組織については用量に関係なく検索した。更に、正常及び異常所見の代表例について写真を撮影した。

大脳、小脳（橋を含む）、脊髄(胸部)、坐骨神経、眼球、視神経、ハーダー腺、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、胸大動脈、気管、肺（気管支を含む）、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下腺、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巢、子宮、膺、乳腺、胸骨（骨髓を含む）、大腿骨（骨髓を含む）、大腿部骨格筋、皮膚（鼠径部）、喉頭、個体識別部（耳介）

10. 統計解析^{2~4)}

- 1) 計量データ（オープンフィールド内観察の定量的項目、機能検査における定量的項目、握力、自発運動量、体重、摂餌量、摂水量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査及び器官重量）は下記の模式図に示す方法に従って検定した。



- 2) 尿の定性的データ及び病理組織学検査成績

Mann-Whitney の U 検定を用いた（有意水準 0.05 及び 0.01、片側）。

試験結果

1. 一般状態

成績を Table 1-1～1-3 及び Appendix 1～11 に示した。

いずれの動物においても、投与期間及び回復期間を通じ異常はみられなかった。

1) 詳細な一般状態の観察

(1) ホームケージ内観察

成績を Table 2-1～2-6 及び Appendix 12～33 に示した。

全個体について、姿勢、痙攣及び異常行動の観察を毎週 1 回行った。

いずれの動物にも異常はみられなかった。

(2) 手に持った観察

成績を Table 2-7～2-12 及び Appendix 34～55 に示した。

全個体について、ホームケージからの取出し易さ、ハンドリングに対する反応（ハンドリング時の発声を含む）、被毛・皮膚の状態、可視粘膜、眼・鼻の分泌物、眼球（眼球突出、眼瞼の開き具合）、自律神経機能（瞳孔径、立毛、流涙、流涎及び呼吸）の観察を毎週 1 回行った。

いずれの動物にも異常はみられなかった。

(3) オープンフィールド内観察

成績を Table 2-13～2-18 及び Appendix 56～77 に示した。

全個体について、オープンフィールド内での姿勢、歩行、覚醒状態、振戦、痙攣、異常行動、身繕い、立ち上り回数、排尿及び排便などの観察を毎週 1 回行った。

立ち上り回数では、5 mg/kg 投与群の雄で投与第 2 及び 4 週に有意な高値が認められたが、用量との関連性はなかった。排便数では、各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。その他の検査項目では、いずれの動物にも異常はみられなかった。

2) 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 及び Appendix 78～84 に示した。

全個体について、投与第 4 週及び回復第 2 週に接近（視覚）反応、接触反応、聴覚反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射及び着地開脚幅の検査を行った。

着地開脚幅では、各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。その他の検査項目では、いずれの動物にも異常はみられなかった。

3) 握力測定

成績を Table 2-21、2-22 及び Appendix 85～91 に示した。

全個体について、投与第 4 週及び回復第 2 週に前肢及び後肢の握力を測定した。

投与第 4 週では、各被験物質投与群の雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

回復第 2 週では、15 mg/kg 投与群の雌で後肢の握力に有意な低値が認められたが、用量との関連性はなかった。

4) 自発運動量の測定

成績を Fig. 1-1～1-4、Table 2-23、2-24 及び Appendix 92～98 に示した。

全個体について、投与第 4 週及び回復第 2 週に 1 時間にわたって自発運動量を測定し、10 分ごとの値と 60 分間の値を集計した。

投与第 4 週では、15 mg/kg 投与群の雄で 0 から 10 分に有意な高値が認められたが、その後の測定値に有意差はなく、用量との関連性もなかった。

回復第 2 週では、各被験物質投与群の雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

2. 体重

成績を Fig. 2、Table 3-1、3-2 及び Appendix 99～105 に示した。

1) 投与期間

50 mg/kg 投与群では、雄で体重増加の抑制が投与 4 日以降みられ、投与 25 及び 28 日に有意差が認められた。同群の雌でも体重増加の抑制が投与 14 日以降みられたが、対照群との間に有意差は認められなかった。

15 mg/kg 以下の投与群では、雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復期間

50 mg/kg 投与群では、雌雄ともに対照群を上回る体重増加がみられ、回復期間中の体重増加量に有意な高値が認められた。

15 mg/kg 投与群では、雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

3. 摂餌量

成績を Fig. 3、Table 4-1、4-2 及び Appendix 106～112 に示した。

1) 投与期間

50 mg/kg 投与群では、雄で投与 21、25 及び 28 日に低値が認められ、投与 25 日に有意差が認められた。雌に上記変化は認められなかった。

15 mg/kg 投与群では、雄で投与 25 日に有意な低値が認められたが、一時的な変化であり、雌に上記変化は認められないことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。

5 mg/kg 投与群では、雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復期間

各被験物質投与群の雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

4. 尿検査（摂水量を含む）

成績を Table 5-1～5-8 及び Appendix 113～133 に示した。

1) 投与第 4 週検査

尿 pH の酸性化が 50 mg/kg 投与群の雄に認められた。たん白質陽性例の有意な増加が 15 mg/kg 投与群の雄に認められたが、雌に同変化はみられず、用量との関連性もなかった。その他の検査項目では、各被験物質投与群の雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復第 2 週検査

各被験物質投与群の雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

5. 血液学検査

成績を Table 6-1～6-4 及び Appendix 134～147 に示した。

1) 投与期間終了時

MCHC の有意な高値が 5 mg/kg 投与群の雌に認められたが、用量との関連性はなかった。その他の検査項目では、各被験物質投与群の雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復期間終了時

各被験物質投与群の雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

6. 血液化学検査

成績を Table 7-1～7-4 及び Appendix 148～161 に示した。

1) 投与期間終了時

ASAT、ALAT、LDH、総コレステロール及びリン脂質の高値又は有意な高値、無機リンの有意な低値が 50 mg/kg 投与群の雄、ALP、総コレステロール及びリン脂質の有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雌に認められた。また、ナトリウムの有意な低値が 15 mg/kg 以上の投与群の雄に認められた。その他、トリグリセライドの有意な高値が 5 mg/kg 投与群の雄に認められたが、用量との関連性はなかった。また、クレアチニンの有意な低値が 5 mg/kg 以上の投与群の雄に、総ビリルビンの有意な低値が 15 mg/kg 投与群の雄及び 50 mg/kg 投与群の雌に認められたが、毒性を示す増加性の変化でないことから毒性学的な意義はないと考えられた。

2) 回復期間終了時

総ビリルビンの有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雌に認められたが、投与期間終了時とは逆の変化であり、その程度は軽微であることから、生理的変動範囲内の変化と考えられた。

7. 器官重量

成績を Table 8-1～8-8 及び Appendix 162～203 に示した。

1) 投与期間終了時

被験物質投与の影響が肝臓に認められた。

肝 臓 : 相対重量の有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雄、絶対及び相対重量の有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雌に認められた。

その他、以下の変化が認められたが、剖検時の低体重による変化と考えられた。

脳 : 相対重量の有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雌雄に認められた。

胸 腺 : 絶対重量の有意な低値が 50 mg/kg 投与群の雄に認められた。

脾 臓 : 絶対重量の有意な低値が 50 mg/kg 投与群の雌雄に認められた。

腎 臓 : 相対重量の有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雄に認められた。

精巣上体 : 相対重量の有意な高値が 50 mg/kg 投与群に認められた。

2) 回復期間終了時

肝 臓 : 絶対及び相対重量の高値又は有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雌に認められた。他に、絶対及び相対重量の有意な低値が 15 mg/kg 投与群の雄に認められたが、用量との関連性はなかった。

8. 剖検所見

成績を Table 9 及び Appendix 204～287 に示した。

1) 投与期間終了時

肝 臓 : 暗赤色化が 50 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。

その他、以下の所見が認められたが、病理学性状及び発現状況から偶発的変化と考えられた。

肝 臓 : 大型化が 15 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。

精巣上体 : 小型化（片側性）が 5 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。

腎 臓 : のう胞（片側性）が 50 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。

精巣 : 小型化（片側性）が 5 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。

甲状腺（上皮小体）

: 無形成（片側性）が対照群の雌 1 例にみられた。

2) 回復期間終了時

いずれの器官・組織においても、異常はみられなかった。

9. 病理組織学検査

成績を Table 10-1、10-2 及び Appendix 204～287 に、また、所見の代表例を Photo. 1～10 に示した。

被験物質投与の影響が 5 mg/kg 以上の投与群の肝臓に認められた。

1) 投与期間終了時

肝 臓 : 軽微から中等度な肝細胞の小葉中心性肥大（Photo. 2）が 5 mg/kg 投与群の雄 3 例、15 mg/kg 投与群の雄 6 例及び 50 mg/kg 投与群の雄 6 例と雌 5 例にみられた。なお、肝細胞の肥大は高用量になるに従い、その領域が小葉中心から小葉中間帯まで拡大した。また、肥大した肝細胞の細胞質は空胞の領域を除けばスリガラス様であった。軽微又は軽度な肝細胞の小葉中心性空胞化（Photo. 2）が 5 mg/kg 投与群の雄 2 例及び 50 mg/kg 投与群の雄 5 例、肝細胞の軽微な単細胞壊死が 50 mg/kg 投与群の雄 1 例、軽微又は軽度な胆汁栓（Photo. 4）及び単核細胞浸潤を主体とする胆管周囲炎（Photo. 4）が 50 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌 1 例、軽微又は軽度な胆管細胞の肥大（Photo. 4）が 50 mg/kg 投与群の雄 3 例にみられた。上記変化のうち、発現率の有意な増加が 15 mg/kg 投与群の雄及び 50 mg/kg 投与群の

雌雄で肝細胞の小葉中心性肥大、50 mg/kg 投与群の雄で肝細胞の小葉中心性空胞化、胆汁栓及び胆管周囲炎に認められた。

その他、以下の所見がみられたが、病理学的性状及び発現頻度から偶発的変化と考えられた。

肝 臓 : 軽微な巣状壊死が対照群及び 50 mg/kg 投与群の雄各 1 例、軽微な微小肉芽腫が対照群の雌 2 例及び 5 mg/kg 投与群の雌 1 例、軽微な慢性の肝細胞淡明化が 15 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

精巣上体 : 管腔内における高度な精子の消失（肉眼的に小型化がみられた 1 例）が 5 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。

腎 臓 : のう胞（肉眼的にのう胞がみられた 1 例）が 50 mg/kg 投与群の雌 1 例、軽微な尿細管の好塩基性化が対照群の雄 2 例と雌 1 例及び 50 mg/kg 投与群の雌 2 例にみられた。

前立腺 : 間質における軽微なリンパ球性細胞浸潤が対照群の 3 例及び 50 mg/kg 投与群の 1 例、軽微な限局性の腺房細胞過形成が対照群の 1 例にみられた。

大腿部骨格筋

: 軽微な筋線維壊死が対照群の雄 1 例にみられた。

精 巢 : 高度な精細管萎縮（肉眼的に小型化がみられた 1 例）が 15 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。

その他の器官・組織に異常はみられなかった。

2) 回復期間終了時

肝 臓 : 軽微な肝細胞の小葉中心性肥大 (Photo. 6)、小葉間胆管における軽微な胆管細胞の肥大及び胆管周囲炎 (Photo. 10) が 50 mg/kg 投与群の雄 3 例、軽微又は軽度な胆汁栓 (Photo. 10) が 50 mg/kg 投与群の雄 5 例にみられた。また、軽微又は軽度な肝細胞内好酸性封入体 (Photo. 8) が 15 mg/kg 投与群の雄 2 例及び 50 mg/kg 投与群の雄 4 例、軽微又は軽度な微小肉芽腫 (Photo. 7、8) が 15 及び 50 mg/kg 投与群の雄 3 例にいずれも小葉中心性にみられた。なお、肝細胞内好酸性封入体には核残渣物様の好塩基性顆粒を含むものも散見された。その他に、軽微な微小肉芽腫が対照群の雌 1 例にもみられたが、発現部位に特異性がないことから、被験物質投与群の小葉中心性に限局している微小肉芽腫とは異なる偶発的変化と考えられた。上記変化のうち、発現率の有意な増加が 50 mg/kg 投与群の雄で肝細胞内

好酸性封入体及び胆汁栓に認められた。

考 察

Sprague-Dawley 系 SPF 雌雄ラット〔Crj:CD(SD)IGS〕に、1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸を 0 (オリブ油：対照群)、5、15 及び 50mg/kg/day の用量で 28 日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、対照群、15 及び 50 mg/kg 投与群についてはその後 2 週間休薬させ、変化の回復性について検討した。

一般状態では、被験物質投与の影響は認められなかった。

体重では、増加の抑制が 50 mg/kg 投与群の雌雄に認められたが、回復期間中は対照群を上回る体重増加がみられ、回復性のある変化であった。

摂餌量では、低値が 50 mg/kg 投与群の雄で投与 21～28 日に認められたが、回復期間中は対照群とほぼ同等の摂餌量がみられ、回復性のある変化であった。

尿検査では、pH の酸性化が 50 mg/kg 投与群の雄に認められた。これと関連して、血中無機リンの有意な低値が認められた。この変化は血中のカルシウム値に異常がなく、尿沈渣において尿中リン酸塩の排泄促進がみられないことから、尿細管アシドーシスの可能性が考えられた。回復第 2 週検査には同変化はみられず、回復性のある変化であった。

血液学検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。

血液化学検査では、投与期間終了時で ASAT、ALAT 及び LDH の高値が 50 mg/kg 投与群の雄に認められ、組織学的にも肝細胞の単細胞壊死が観察され、被験物質の肝細胞への影響が示唆された。回復期間終了時では、細胞内小器官の変性に基づく自己貧食像と考えられる肝細胞内好酸性封入体、及び肝細胞の障害・壊死の修復像と考えられる微小肉芽腫が 15 及び 50 mg/kg 投与群の雄に小葉中心性にみられ、肝障害を示唆する逸脱酵素の変化も消失したことから、上記の肝障害性の変化には回復性が認められた。また、ALP の高値が 50 mg/kg 投与群の雌、総コレステロール及びリン脂質の高値が 50 mg/kg 投与群の雌雄に認められ、肝細胞の小葉中心性空胞化が 5 及び 50 mg/kg 投与群の雄、胆汁うっ滞に基づく一連の変化と考えられる胆汁栓及び胆管周囲炎が 50 mg/kg 投与群の雌雄、胆管細胞の肥大が 50 mg/kg 投与群の雄に観察された。これらのことから、被験物質の脂質代謝及び肝胆道系への影響が示唆された。回復期間終了時では、肝細胞の小葉中心性空胞化は消失し、胆汁栓、胆管周囲炎及び胆管細胞の肥大が 50 mg/kg 投与群の雄に認められたが、所見の発現頻度及び程度が投与期間終了時より軽減する傾向がみられ、かつ血液化学検査値の変化が消失したことから、可逆性の変化であった。

その他、ナトリウムの有意な低値が 15 mg/kg 以上の投与群の雄に認められたが、その程度は

軽微であり、かつ用量との関連はなく、背景データ内（141～144 mmol/L）であることから、偶発的変化と考えられた。

病理学検査では、上記の肝細胞の単細胞壊死、胆汁栓、胆管周囲炎、胆管細胞の肥大及び肝細胞の小葉中心性空胞化に加えて、肝臓重量の高値が 50 mg/kg 投与群の雌雄、肝臓の暗赤色化が 50 mg/kg 投与群の雄に認められ、組織学的に肝細胞の小葉中心性肥大が 5 及び 15 mg/kg 投与群の雄及び 50 mg/kg 投与群の雌雄に観察された。肥大した肝細胞の細胞質は空胞の領域を除けばスリガラス様であり、かつ肥大の領域が小葉中心性であること、また、同変化が雄に強くみられていることから、薬物代謝の亢進時にみられる滑面小胞体の増生による機能的適応と考えられた。回復期間終了時では、上記の肝臓における剖検所見は消失し、器官重量及び肝細胞の小葉中心性肥大の発現頻度または程度が軽減したことから、肝細胞肥大には回復性が認められた。

これらの結果から、本試験における 1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸の無影響量は雄で 5 mg/kg/day 未満、雌で 15 mg/kg/day と推定された。

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 14 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター 試験番号：C-B054、2002 年）
- 2) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil (1994) : Chapter 7. Statistics for Toxicologists, *In* Principles and Methods of Toxicology (A. Wallace Hayes, ed.), 3rd ed., pp. 221-274, Raven Press, Ltd., New York.
- 3) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と解析－Ⅱ, pp.23-27, 東京大学出版会, 東京.
- 4) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と解析－Ⅱ, pp.387-389, 東京大学出版会, 東京.

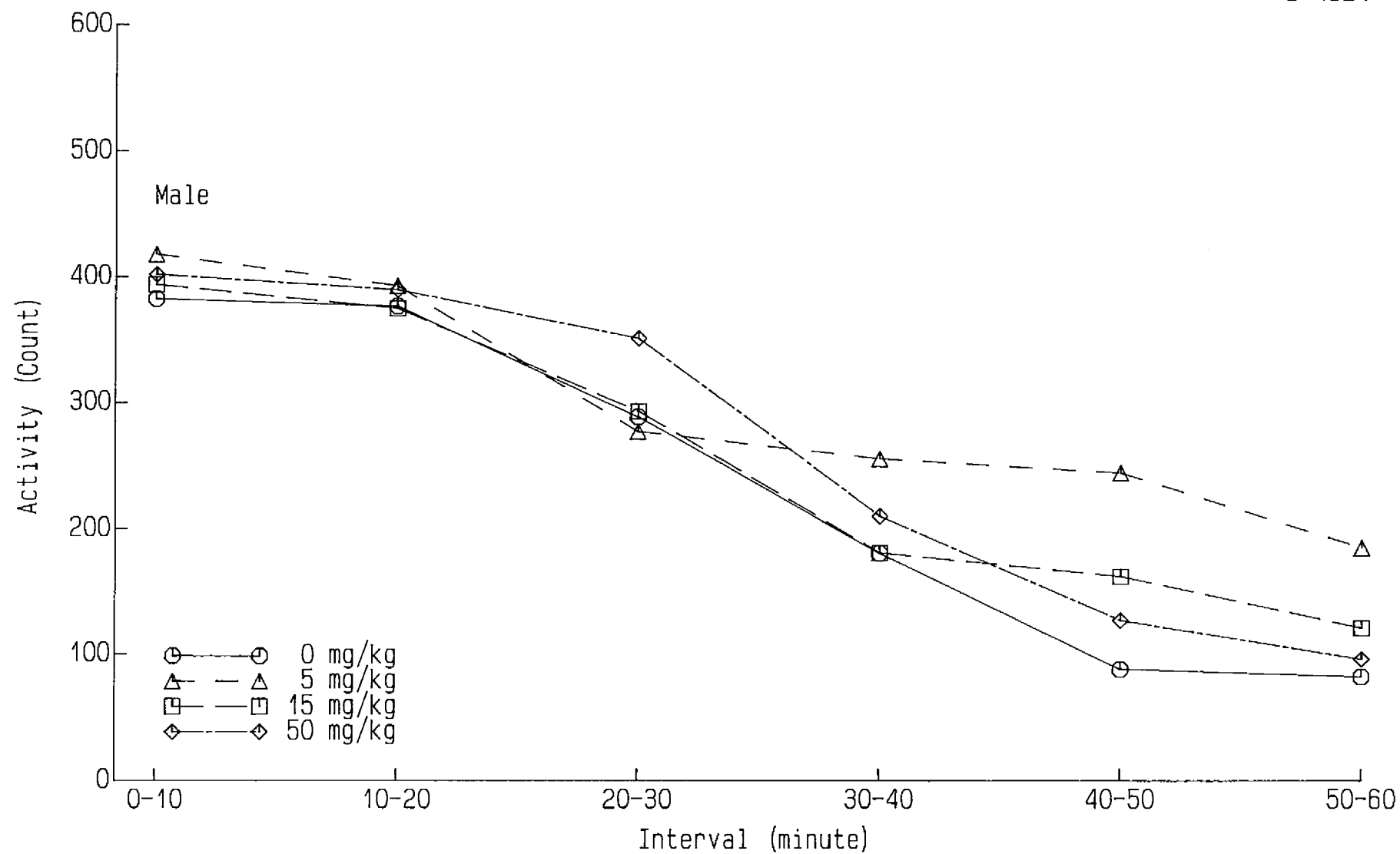


Fig.1-1 Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

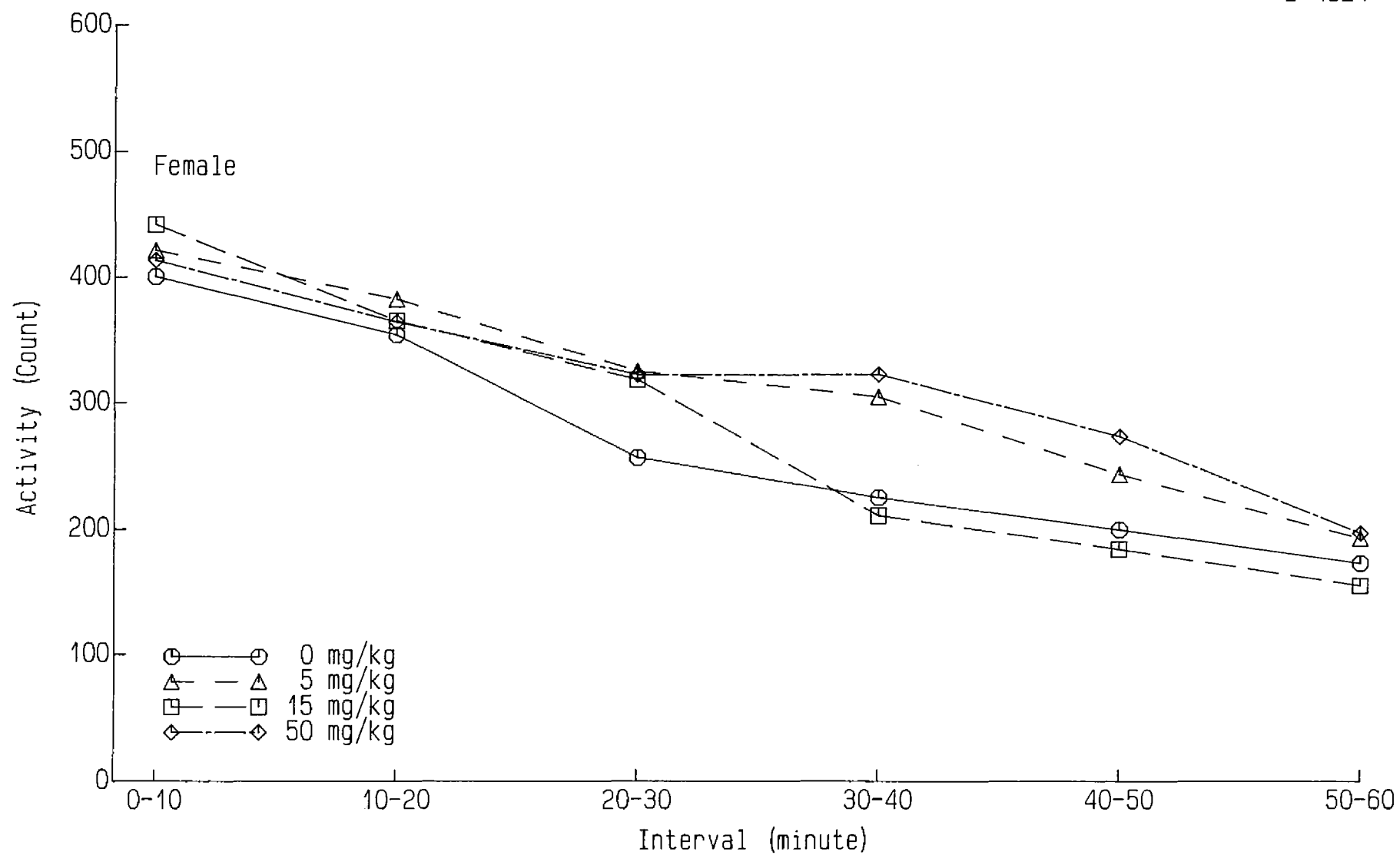


Fig.1-2 Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

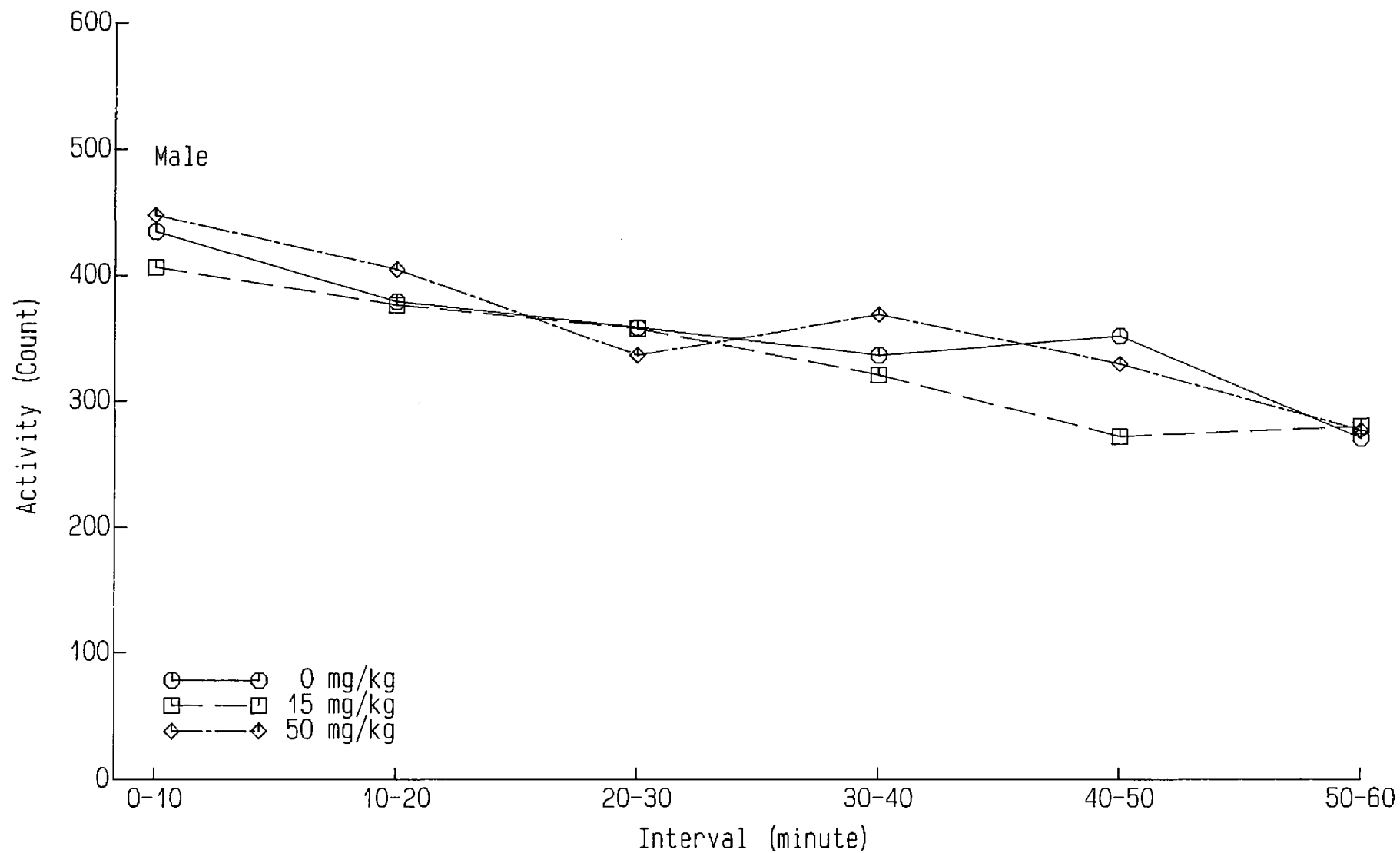


Fig.1-3 Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

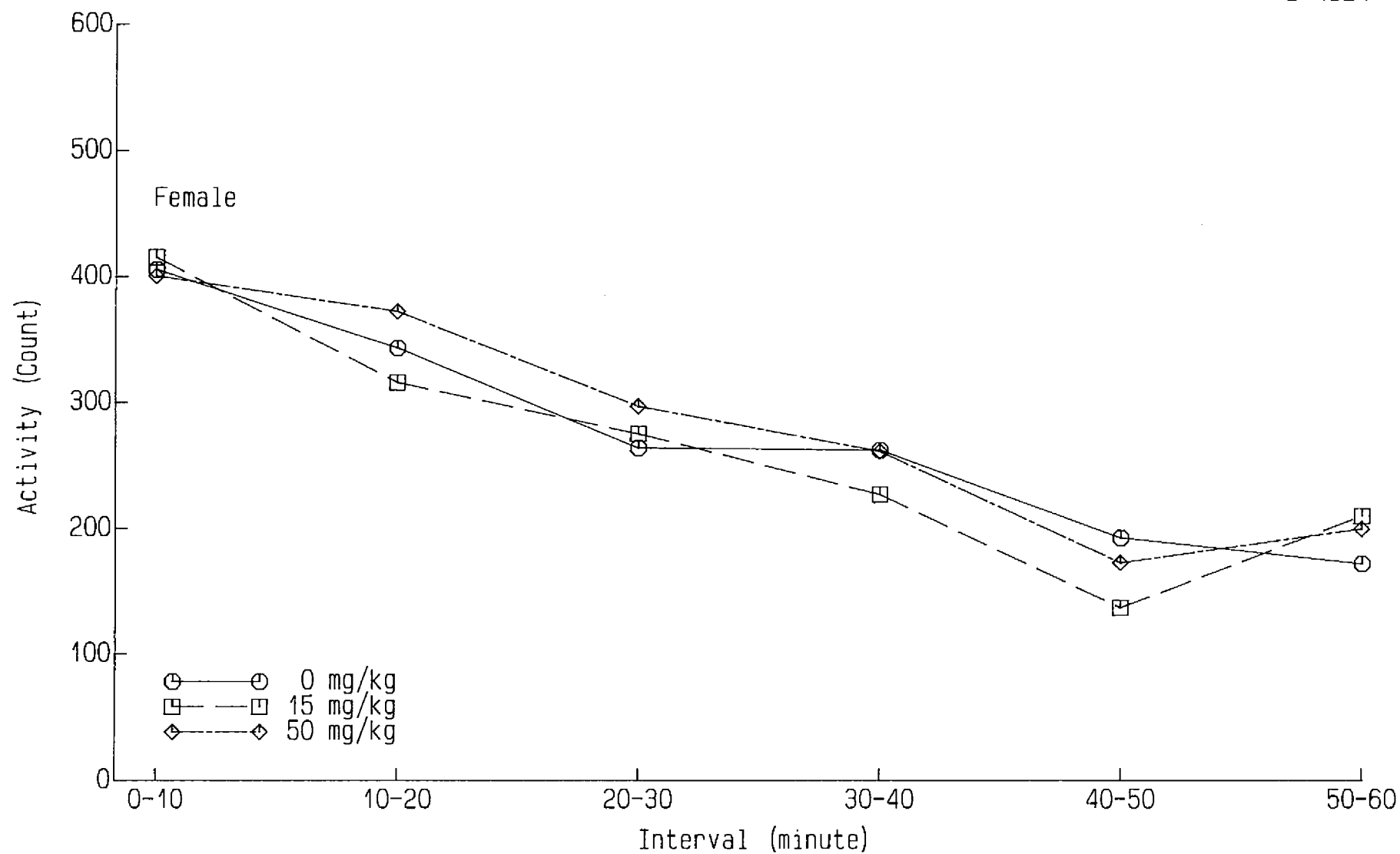


Fig.1-4 Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl) isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

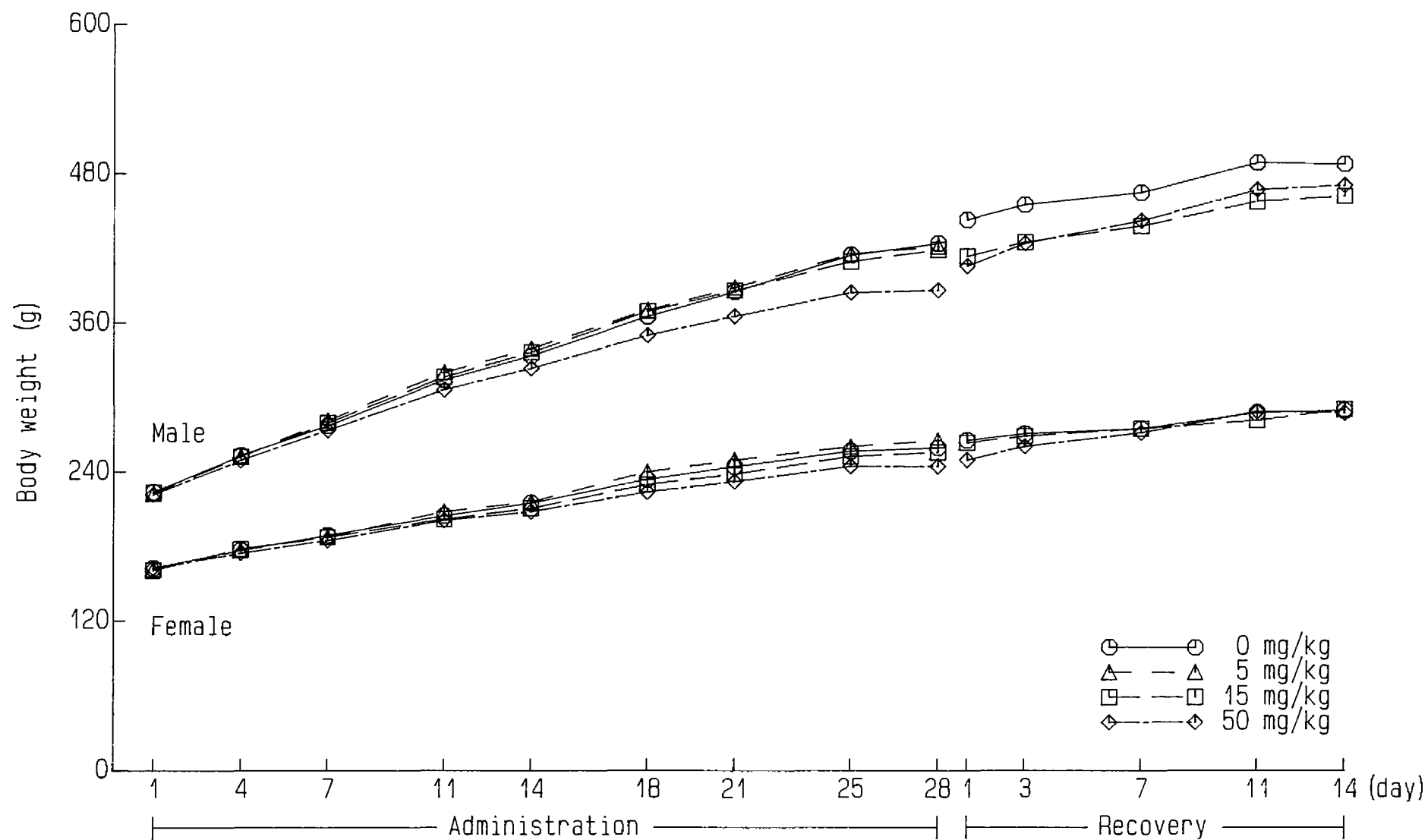


Fig.2 Body weight of rats administered orally with 1,3,5-Tris (2-propenyl) isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

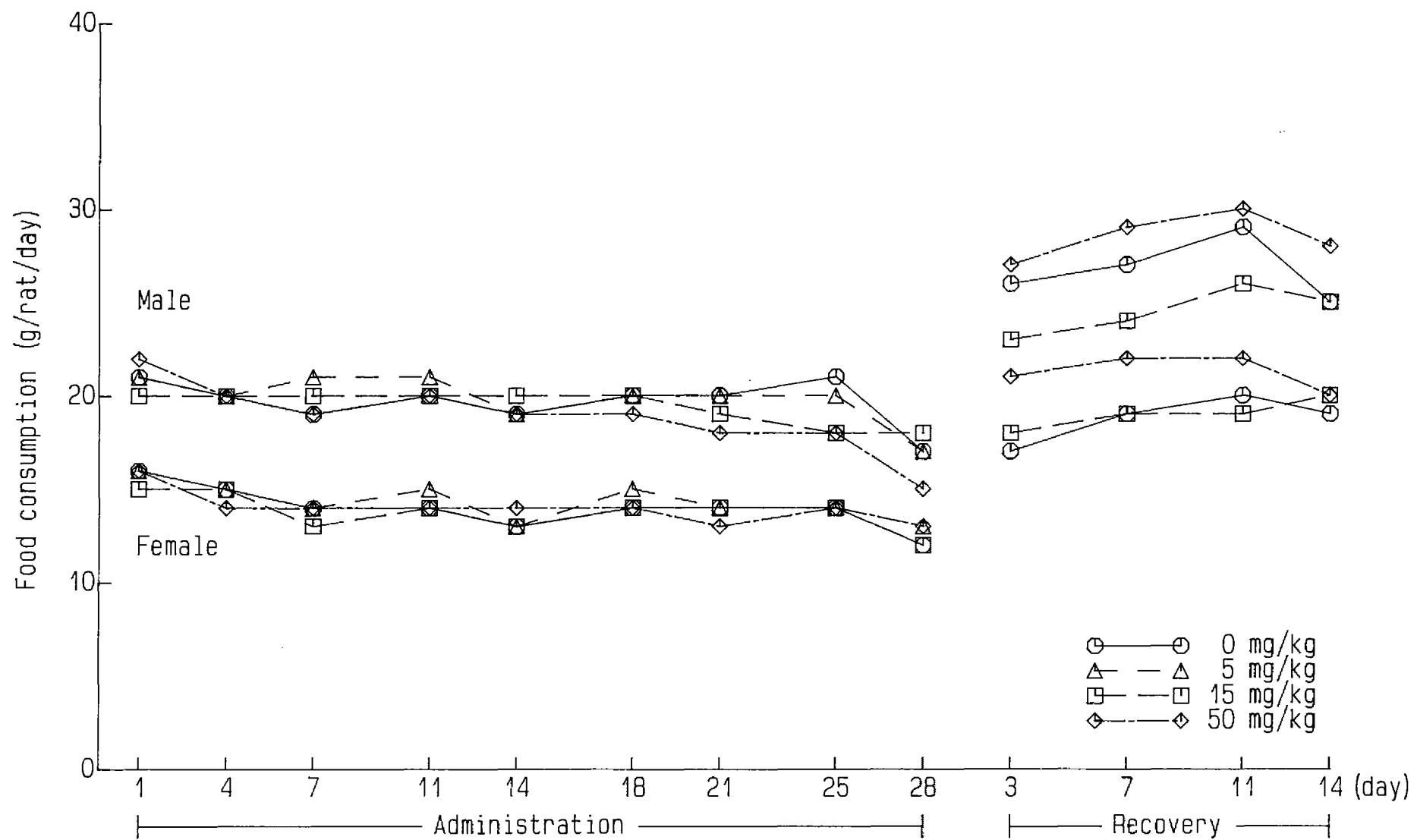


Fig.3 Food consumption of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Table 1-1 Clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

[illegible]

[illegible]

Table 1-3 Clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

[illegible]

Table 2-1 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
Home-cage observations (1 week)

Sex		Male				Female			
Dose (mg/kg)		0	5	15	50	0	5	15	50
Parameter	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Posture									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Convulsion									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal behavior									
None		12	6	12	12	12	6	12	12

Table 2-2 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
Home-cage observations (2 weeks)

Sex		Male				Female			
Dose (mg/kg)		0	5	15	50	0	5	15	50
Parameter	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Posture									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Convulsion									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal behavior									
None		12	6	12	12	12	6	12	12

Table 2-3 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
Home-cage observations (3 weeks)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	5	15	50	0	5	15	50
Parameter	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Posture									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Convulsion									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal behavior									
None		12	6	12	12	12	6	12	12

Table 2-4 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
Home-cage observations (4 weeks)

Sex		Male				Female			
Dose (mg/kg)		0	5	15	50	0	5	15	50
Parameter	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Posture									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Convulsion									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal behavior									
None		12	6	12	12	12	6	12	12

Table 2-5 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days
Home-cage observations (Recovery 1 week)

Parameter	Sex	Male			Female		
	Dose (mg/kg)	0	15	50	0	15	50
	No. of animals	6	6	6	6	6	6
Posture							
Normal		6	6	6	6	6	6
Convulsion							
None		6	6	6	6	6	6
Abnormal behavior							
None		6	6	6	6	6	6

Table 2-6 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days
Home-cage observations (Recovery 2 weeks)

Sex		Male			Female		
Dose (mg/kg)		0	15	50	0	15	50
Parameter	No. of animals	6	6	6	6	6	6
Posture							
Normal		6	6	6	6	6	6
Convulsion							
None		6	6	6	6	6	6
Abnormal behavior							
None		6	6	6	6	6	6

Table 2-7 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
In-the-hand observations (1 week)

Sex	Dose (mg/kg)	Male				Female			
		0	5	15	50	0	5	15	50
Parameter	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Removal from cage									
Easy		5	1	4	3	3	0	0	1
Some resistance/avoidance		7	5	8	9	9	6	12	11
Vocalization									
None		11	5	12	10	11	6	10	12
Soft		1	1	0	2	1	0	2	0
Reactivity to handling									
Easy		3	2	1	2	6	2	4	5
Slightly awkward		9	4	11	10	6	4	8	7
Fur condition									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Skin									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Piloerection									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Pupil size									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Lacrimation									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Salivation									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12

Table 2-8 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
In-the-hand observations (2 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	Male				Female			
		0	5	15	50	0	5	15	50
Parameter	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Removal from cage									
Easy		3	2	5	4	1	0	0	0
Some resistance/avoidance		9	4	7	8	11	6	12	12
Vocalization									
None		11	5	11	11	10	6	11	9
Soft		1	1	1	1	2	0	1	3
Reactivity to handling									
Easy		4	3	3	2	6	1	2	3
Slightly awkward		8	3	9	10	6	5	10	9
Fur condition									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Skin									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Piloerection									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Pupil size									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Lacrimation									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Salivation									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12

Table 2-9 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
In-the-hand observations (3 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	Male				Female			
		0	5	15	50	0	5	15	50
Parameter	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Removal from cage									
Easy		2	2	7	4	0	0	0	0
Some resistance/avoidance		10	3	5	8	12	6	12	12
Difficult		0	1	0	0	0	0	0	0
Vocalization									
None		8	3	9	7	12	6	12	11
Soft		2	1	2	5	0	0	0	1
Moderate		2	2	1	0	0	0	0	0
Reactivity to handling									
Easy		3	3	7	3	3	0	3	2
Slightly awkward		9	3	5	9	9	6	9	10
Fur condition									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Skin									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Piloerection									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Pupil size									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Lacrimation									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Salivation									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12

Table 2-10 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
In-the-hand observations (4 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	Male				Female			
		0	5	15	50	0	5	15	50
Parameter	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Removal from cage									
Easy		2	2	3	3	0	0	0	0
Some resistance/avoidance		10	4	9	9	12	6	12	12
Vocalization									
None		11	5	12	11	12	6	12	12
Soft		1	1	0	1	0	0	0	0
Reactivity to handling									
Easy		3	3	4	3	6	0	1	1
Slightly awkward		9	3	8	9	6	6	11	11
Fur condition									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Skin									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Piloerection									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12
Pupil size									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Lacrimation									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Salivation									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	12	12	12	6	12	12

Table 2-11 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

In-the-hand observations (Recovery 1 week)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male			Female		
		0	15	50	0	15	50
		6	6	6	6	6	6
Removal from cage							
Easy		6	0	4	1	1	1
Some resistance/avoidance		0	6	2	5	5	5
Vocalization							
None		5	4	5	6	6	5
Soft		1	2	1	0	0	1
Reactivity to handling							
Easy		6	3	4	1	2	0
Slightly awkward		0	3	2	5	4	6
Fur condition							
Normal		6	6	6	6	6	6
Skin							
Normal		6	6	6	6	6	6
Piloerection							
Absent		6	6	6	6	6	6
Mucosal membranes							
Normal		6	6	6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose							
Absent		6	6	6	6	6	6
Palpebral closure							
Normal		6	6	6	6	6	6
Exophthalmos							
Absent		6	6	6	6	6	6
Pupil size							
Normal		6	6	6	6	6	6
Lacrimation							
Normal		6	6	6	6	6	6
Salivation							
None		6	6	6	6	6	6
Abnormal respiration							
Absent		6	6	6	6	6	6

Table 2-12 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

In-the-hand observations (Recovery 2 weeks)

Parameter	Sex	Male			Female		
	Dose (mg/kg)	0	15	50	0	15	50
	No. of animals	6	6	6	6	6	6
Removal from cage							
Easy		2	1	1	0	0	0
Some resistance/avoidance		4	5	5	6	6	6
Vocalization							
None		6	4	5	6	6	6
Soft		0	2	1	0	0	0
Reactivity to handling							
Easy		2	1	0	0	0	0
Slightly awkward		4	5	6	6	6	6
Fur condition							
Normal		6	6	6	6	6	6
Skin							
Normal		6	6	6	6	6	6
Piloerection							
Absent		6	6	6	6	6	6
Mucosal membranes							
Normal		6	6	6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose							
Absent		6	6	6	6	6	6
Palpebral closure							
Normal		6	6	6	6	6	6
Exophthalmos							
Absent		6	6	6	6	6	6
Pupil size							
Normal		6	6	6	6	6	6
Lacrimation							
Normal		6	6	6	6	6	6
Salivation							
None		6	6	6	6	6	6
Abnormal respiration							
Absent		6	6	6	6	6	6

Table 2-13 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
Open field observation (1 week)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	5	15	50	0	5	15	50
	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Posture									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Gait									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Arousal									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Tremor									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Convulsion									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal behavior									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Grooming									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Rearing		3+ 2	4+ 2	2+ 2	4+ 2	4+ 2	5+ 2	4+ 3	5+ 2
Urination									
None		11	5	10	9	11	5	10	12
Small amount		1	1	1	3	1	1	2	0
Moderate amount		0	0	1	0	0	0	0	0
Defecation count		0+ 0	0+ 0	0+ 1	0+ 1	0+ 0	0+ 0	0+ 0	0+ 0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-14 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
Open field observation (2 weeks)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	5	15	50	0	5	15	50
	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Posture									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Gait									
No/minimal location		1	0	2	0	0	0	0	0
Normal		11	6	10	12	12	6	12	12
Arousal									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Tremor									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Convulsion									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal behavior									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Grooming									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Rearing		1 $\pm$ 1	4 $\pm$ 2**	1 $\pm$ 1	2 $\pm$ 2	5 $\pm$ 4	4 $\pm$ 3	6 $\pm$ 3	7 $\pm$ 3
Urination									
None		9	5	11	10	11	6	12	12
Small amount		3	1	1	2	1	0	0	0
Defecation count		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0

Significantly different from control group (**:p<0.01)

Table 2-15 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
Open field observation (3 weeks)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	5	15	50	0	5	15	50
	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Posture									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Gait									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Arousal									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Tremor									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Convulsion									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal behavior									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Grooming									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Rearing		2 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	6 $\pm$ 3	6 $\pm$ 3	7 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2
Urination									
None		11	3	7	9	12	6	11	12
Small amount		1	2	5	3	0	0	1	0
Moderate amount		0	1	0	0	0	0	0	0
Defecation count		1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-16 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
Open field observation (4 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	Male				Female			
		0	5	15	50	0	5	15	50
Parameter	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Posture									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Gait									
No/minimal location		3	0	2	0	0	0	0	0
Normal		9	6	10	12	12	6	12	12
Arousal									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Tremor									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Convulsion									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Abnormal behavior									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Grooming									
None		12	6	12	12	12	6	12	12
Rearing		1 _± 2	5 _± 1*	3 _± 2	3 _± 3	5 _± 3	6 _± 4	7 _± 3	7 _± 2
Urination									
None		10	3	9	8	12	5	12	12
Small amount		2	2	2	2	0	1	0	0
Moderate amount		0	1	1	2	0	0	0	0
Defecation count		0 _± 0	0 _± 0	0 _± 0	0 _± 1	0 _± 1	0 _± 0	0 _± 0	0 _± 0

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 2-17 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Open field observation (Recovery 1 week)

Parameter	Sex	Male			Female		
	Dose (mg/kg)	0	15	50	0	15	50
	No. of animals	6	6	6	6	6	6
Posture							
Normal		6	6	6	6	6	6
Gait							
No/minimal location		0	1	0	0	0	0
Normal		6	5	6	6	6	6
Arousal							
Normal		6	6	6	6	6	6
Tremor							
None		6	6	6	6	6	6
Convulsion							
None		6	6	6	6	6	6
Abnormal behavior							
None		6	6	6	6	6	6
Grooming							
None		6	6	6	6	6	6
Rearing		4± 2	3± 2	5± 2	9± 2	8± 2	7± 2
Urination							
None		5	3	3	5	6	5
Small amount		0	2	3	0	0	1
Moderate amount		1	1	0	1	0	0
Defecation count		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-18 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Open field observation (Recovery 2 weeks)

Parameter	Sex	Male			Female		
	Dose (mg/kg)	0	15	50	0	15	50
	No. of animals	6	6	6	6	6	6
Posture							
Normal		6	6	6	6	6	6
Gait							
Normal		6	6	6	6	6	6
Arousal							
Normal		6	6	6	6	6	6
Tremor							
None		6	6	6	6	6	6
Convulsion							
None		6	6	6	6	6	6
Abnormal behavior							
None		6	6	6	6	6	6
Grooming							
None		6	6	6	6	6	6
Rearing		4 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1	4 $\pm$ 2	8 $\pm$ 3	10 $\pm$ 3	10 $\pm$ 3
Urination							
None		4	5	5	5	6	6
Small amount		1	0	1	1	0	0
Moderate amount		1	1	0	0	0	0
Defecation count		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-19 Manipulative test of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	5	15	50	0	5	15	50
	No. of animals	12	6	12	12	12	6	12	12
Approach response									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Touch response									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Auditory response									
Weak		1	1	0	1	2	1	0	1
Normal		11	5	12	11	10	5	12	11
Tail pinch response									
Normal		12	6	12	12	12	6	12	12
Pupillary reflex									
Pass, both		12	6	12	12	12	6	12	12
Aerial righting reflex									
Normal (landing on 4 limbs)		12	6	12	12	12	6	12	12
Landing foot splay (mm)		84±18	68±16	72±19	80±17	73±14	63±17	67±16	64±19

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-20 Manipulative test of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Parameter	Sex	Male			Female		
	Dose (mg/kg)	0	15	50	0	15	50
	No. of animals	6	6	6	6	6	6
Approach response							
Normal		6	6	6	6	6	6
Touch response							
Normal		6	6	6	6	6	6
Auditory response							
Weak		1	0	1	1	0	0
Normal		5	6	5	5	6	6
Tail pinch response							
Weak		0	0	1	0	1	0
Normal		6	6	5	6	5	6
Pupillary reflex							
Pass, both		6	6	6	6	6	6
Aerial righting reflex							
Normal (landing on 4 limbs)		6	6	6	6	6	6
Landing foot splay (mm)		78 $\pm$ 13	87 $\pm$ 17	70 $\pm$ 21	64 $\pm$ 16	58 $\pm$ 22	70 $\pm$ 15

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-21 Grip strength of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	12	12
		Mean	1287	534
		S.D.	159	73
	5	No.	6	6
		Mean	1380	519
		S.D.	115	60
	15	No.	12	12
		Mean	1278	537
		S.D.	115	89
	50	No.	12	12
		Mean	1304	544
		S.D.	124	83
Female	0	No.	12	12
		Mean	1129	532
		S.D.	110	78
	5	No.	6	6
		Mean	1169	498
		S.D.	96	80
	15	No.	12	12
		Mean	1036	477
		S.D.	122	67
	50	No.	12	12
		Mean	1124	492
		S.D.	123	49

No significant difference from control group in any treated groups

Table 2-22 Grip strength of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	6	6
		Mean	1711	760
		S.D.	135	107
	15	No.	6	6
		Mean	1662	683
		S.D.	178	78
	50	No.	6	6
		Mean	1746	679
		S.D.	149	65
Female	0	No.	6	6
		Mean	1474	808
		S.D.	110	106
	15	No.	6	6
		Mean	1474	656*
		S.D.	209	115
	50	No.	6	6
		Mean	1411	723
		S.D.	145	91

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 2-23 Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	383	377	289	181	88	82	1400
		S.D.	71	50	109	121	106	88	355
	5	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	418	393	277	255	244	185	1772
		S.D.	30	72	182	167	181	171	684
	15	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	394	375	293	181	162	121	1527
		S.D.	37	62	122	150	151	114	481
	50	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	402	390	351	210	127	96	1576
		S.D.	38	45	53	116	131	101	349
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	401	355	257	225	200	173	1612
		S.D.	40	46	126	130	147	150	434
	5	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	422	383	326	305	243	193	1871
		S.D.	18	37	102	144	123	132	460
	15	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	442*	366	319	211	184	155	1677
		S.D.	38	86	105	127	134	133	329
	50	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	414	365	323	323	273	197	1895
		S.D.	26	37	87	35	126	120	322

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 2-24 Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)					
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	435	380	359	337	352	271
		S.D.	34	55	54	97	45	124
	15	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	407	377	358	321	272	280
		S.D.	26	58	35	104	105	127
	50	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	448	405	337	369	330	277
		S.D.	40	39	93	41	46	116
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	406	344	264	262	193	172
		S.D.	42	33	110	119	171	162
	15	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	416	316	275	227	137	210
		S.D.	40	117	119	154	135	125
	50	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	401	373	297	261	173	200
		S.D.	42	39	58	128	146	159

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-1 Body weight of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								Gain 1-28	
			1	4	7	11	14	18	21	25		28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	224	253	277	314	333	365	385	414	423	199
		S.D.	6	7	10	11	15	19	20	26	27	22
	5	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	223	252	281	320	339	370	388	415	421	198
		S.D.	6	10	9	12	15	17	18	23	26	20
	15	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	224	252	279	316	336	369	386	409	418	194
		S.D.	6	9	10	16	20	25	28	34	34	31
	50	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	222	249	273	306	323	350	365	384*	386*	164**
		S.D.	6	6	9	13	18	21	25	29	31	29
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	163	177	189	205	215	234	244	256	259	96
		S.D.	5	5	5	5	8	8	9	11	12	12
	5	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	162	177	188	208	216	240	249	260	265	103
		S.D.	8	6	6	8	13	17	19	18	21	15
	15	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	161	178	188	202	211	230	238	252	255	93
		S.D.	7	7	9	12	13	15	20	21	22	17
	50	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	163	175	185	201	208	224	232	244	244	82
		S.D.	7	6	8	9	11	13	14	17	18	15

Unit : g

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 3-2 Body weight of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery					Gain 1-14
			1	3	7	11	14	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	442	454	464	488	487	44
		S.D.	29	31	37	35	36	9
	15	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	413	424	437	457	461	48
		S.D.	44	45	46	46	49	8
	50	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	405	423	441	466	470	66**
		S.D.	27	28	29	33	36	12
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	265	270	274	287	289	24
		S.D.	8	11	12	13	8	5
	15	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	263	268	274	281	290	27
		S.D.	22	22	22	25	26	8
	50	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	249	260	271	288	287	38**
		S.D.	18	22	22	25	21	6

Unit : g

Significantly different from control group (**:p<0.01)

Table 4-1 Food consumption of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								
			1	4	7	11	14	18	21	25	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	21	20	19	20	19	20	20	21	17
		S.D.	3	1	2	2	2	2	2	2	3
	5	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	21	20	21	21	19	20	20	20	17
		S.D.	2	1	1	2	1	1	3	3	2
	15	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	20	20	20	20	20	20	19	18*	18
		S.D.	1	1	2	2	2	2	2	2	4
	50	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	22	20	19	20	19	19	18	18*	15
		S.D.	2	1	2	2	3	2	3	2	1
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	16	15	14	14	13	14	14	14	12
		S.D.	2	1	1	1	1	1	2	2	1
	5	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	16	15	14	15	13	15	14	14	13
		S.D.	3	1	1	2	2	2	2	2	2
	15	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	15	15	13	14	13	14	14	14	12
		S.D.	2	1	1	1	1	2	2	1	2
	50	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	16	14	14	14	14	14	13	14	13
		S.D.	2	1	2	2	2	2	2	2	2

Unit : g/rat/day

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 4-2 Food consumption of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery			
			3	7	11	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	26	27	29	25
		S.D.	3	3	2	3
	15	No.	6	6	6	6
		Mean	23	24	26	25
		S.D.	3	3	3	3
	50	No.	6	6	6	6
		Mean	27	29	30	28
		S.D.	2	2	2	3
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	17	19	20	19
		S.D.	1	1	1	1
	15	No.	6	6	6	6
		Mean	18	19	19	20
		S.D.	3	1	3	3
	50	No.	6	6	6	6
		Mean	21	22	22	20
		S.D.	4	3	2	1

Unit : g/rat/day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-1 Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	pH										1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	
Male	0	12	0	0	0	0	1	0	1	10	0	3	4	5	0	0	0	6	3	3	0	0	0	12	0	0	0	0	0	
	5	6	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	3	2	1	0	0	3	2	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	
	15	12	0	0	0	0	0	0	1	11	0	1	2	7	1	1	0*	6	4	2	0	0	0	11	1	0	0	0	0	
	50	12	0	0	0	1	1	1	5	4	0*	2	3	4	2	1	0	6	2	4	0	0	0	12	0	0	0	0	0	
Female	0	12	0	0	1	1	1	1	5	3	0	7	2	3	0	0	0	11	1	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	
	5	6	0	0	0	0	1	1	1	3	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	
	15	12	0	0	0	2	1	3	3	3	0	6	5	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	
	50	12	0	0	0	1	5	3	0	3	0	6	4	2	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	
1) - : <10 mg/dL +- : 10 - 25 mg/dL + : 26 - 85 mg/dL ++ : 86 - 250 mg/dL +++ : 251 - 600 mg/dL ++++ : >600 mg/dL																														
2) - : <5 mg/dL +- : 5 - 7.5 mg/dL + : 7.6 - 30 mg/dL ++ : 31 - 70 mg/dL +++ : 71 - 125 mg/dL ++++ : >125 mg/dL																														
3) - : <30 mg/dL +- : 30 - 60 mg/dL + : 61 - 125 mg/dL ++ : 126 - 250 mg/dL +++ : 251 - 750 mg/dL ++++ : >750 mg/dL																														
Significantly different from control group (*:p<0.05)																														

Table 5-2 Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0
	5	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	15	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0
	50	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	7	3	2	0	0	0	12	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	5	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	15	12	11	0	1	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	50	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL

5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL

6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL

7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-3 Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

			URINE SEDIMENT																																		
Sex	Dose mg/kg	No.	RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			CRYSTALLIZATION											
																										PS					CO						
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++		
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	12	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0
	5	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	
	15	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0	0	0	0		
	50	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	7	5	0	0	0	0	12	0	0	0	0		
Female	0	12	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	9	3	0	0	0	0	12	0	0	0	0			
	5	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	2	4	0	0	0	0	6	0	0	0	0		
	15	12	11	1	0	0	0	11	1	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	9	3	0	0	0	0	12	0	0	0	0		
	50	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	6	6	0	0	0	0	10	1	1	0	0		

SEC : Squamous Epithelial Cell - : Negative
 SREC : Small Round Epithelial Cell +- : Slight
 PS : Phosphate Salts + : Mild
 CO : Calcium Oxalate ++ : Moderate
 +++ : Severe

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-4 Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	12	Mean	47	8.6	1704
			S.D.	15	4.9	589
	5	6	Mean	45	7.1	1658
			S.D.	16	2.0	504
	15	12	Mean	37	6.7	1873
			S.D.	6	3.3	542
	50	12	Mean	38	5.7	1984
			S.D.	7	1.9	561
Female	0	12	Mean	37	4.4	1917
			S.D.	19	1.7	494
	5	6	Mean	35	5.2	1752
			S.D.	12	2.0	505
	15	12	Mean	33	5.9	1667
			S.D.	9	4.4	672
	50	12	Mean	39	6.4	1474
			S.D.	13	4.3	403

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-5 Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	pH										1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	
	15	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	3	3	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	
	50	6	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	4	2	0	0	0	5	0	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	1	1	0	0	3	1	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	
	15	6	0	0	0	2	2	1	0	0	1	4	1	1	0	0	0	5	1	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	
	50	6	0	0	0	0	0	2	1	2	1	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	
1) - : <10 mg/dL +- : 10 - 25 mg/dL + : 26 - 85 mg/dL ++ : 86 - 250 mg/dL +++ : 251 - 600 mg/dL ++++ : >600 mg/dL																														
2) - : <5 mg/dL +- : 5 - 7.5 mg/dL + : 7.6 - 30 mg/dL ++ : 31 - 70 mg/dL +++ : 71 - 125 mg/dL ++++ : >125 mg/dL																														
3) - : <30 mg/dL +- : 30 - 60 mg/dL + : 61 - 125 mg/dL ++ : 126 - 250 mg/dL +++ : 251 - 750 mg/dL ++++ : >750 mg/dL																														
No significant difference in any treated groups from control group.																														

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	15	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	50	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	15	6	5	0	0	1	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	50	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
 5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
 6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
 7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow
 No significant difference in any treated groups from control group.

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+ -	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-8 Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	6	Mean	54	11.6	1847
			S.D.	21	4.4	430
	15	6	Mean	42	10.0	2027
			S.D.	8	2.6	477
	50	6	Mean	46	10.4	2202
			S.D.	6	2.5	309
Female	0	6	Mean	39	6.5	2170
			S.D.	12	2.1	545
	15	6	Mean	43	7.0	1886
			S.D.	12	2.3	394
	50	6	Mean	35	10.6	1975
			S.D.	12	6.8	647

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-1 Hematological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
Male	0	6	Mean	764	15.2	45	59.4	19.9	33.6	2.1	99.6	13.2	18.1	293
			S.D.	19	0.5	2	2.5	0.8	0.3	0.3	9.0	0.8	1.0	26
	5	6	Mean	764	15.3	45	59.4	20.0	33.6	2.3	105.7	13.0	17.2	300
			S.D.	6	0.4	1	1.3	0.6	0.6	0.3	6.9	0.6	0.8	18
	15	6	Mean	743	15.2	45	61.1	20.5	33.6	2.4	111.2	13.0	17.1	301
			S.D.	39	0.5	2	2.5	1.0	0.5	0.6	21.0	0.4	1.0	43
	50	6	Mean	766	15.2	45	58.8	19.8	33.7	2.1	104.3	13.0	17.4	304
			S.D.	38	0.3	1	1.8	0.7	0.3	0.6	8.2	0.6	1.1	41
Female	0	6	Mean	756	15.3	46	59.9	20.2	33.7	2.1	108.5	11.7	14.6	257
			S.D.	31	0.7	2	1.7	0.5	0.4	0.4	12.0	0.3	0.3	15
	5	6	Mean	753	15.4	44	58.7	20.5	34.9**	2.0	114.1	11.8	15.0	251
			S.D.	42	0.4	1	1.5	0.7	0.7	0.3	12.4	0.2	1.0	20
	15	6	Mean	760	15.1	45	58.3	19.9	34.2	2.2	113.5	11.7	14.2	280
			S.D.	45	0.8	2	1.6	0.6	0.5	0.5	10.8	0.3	0.9	58
	50	6	Mean	733	14.6	43	58.5	19.9	34.0	2.4	105.9	11.6	15.4	273
			S.D.	24	0.5	1	0.5	0.3	0.2	0.3	9.2	0.3	1.1	10

Significantly different from control group (**:p<0.01)

Table 6-2 Hematological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)							Erythroblast counts
				$\times 10^2/\mu\text{L}$	Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others	(/200 leukocyte)
Male	0	6	Mean	92	87.5	0.1	11.6	0.7	0.0	0.2	0.0	0
			S.D.	30	4.2	0.2	4.0	0.5	0.0	0.3	0.0	0
	5	6	Mean	86	87.0	0.1	11.8	0.9	0.0	0.3	0.0	0
			S.D.	28	3.8	0.2	3.6	0.5	0.0	0.3	0.0	0
	15	6	Mean	97	84.9	0.0	14.9	0.2	0.0	0.0	0.0	0
			S.D.	14	7.8	0.0	7.8	0.3	0.0	0.0	0.0	0
	50	6	Mean	90	79.7	0.0	19.2	1.1	0.0	0.1	0.0	0
			S.D.	19	7.2	0.0	6.5	0.7	0.0	0.2	0.0	0
	0	6	Mean	75	87.9	0.0	11.4	0.7	0.0	0.0	0.0	0
			S.D.	21	4.7	0.0	4.7	0.5	0.0	0.0	0.0	0
	5	6	Mean	79	88.4	0.1	10.4	0.8	0.0	0.3	0.0	0
			S.D.	20	3.8	0.2	3.7	0.5	0.0	0.4	0.0	0
Female	15	6	Mean	86	82.7	0.1	16.8	0.5	0.0	0.0	0.0	0
			S.D.	15	9.7	0.2	9.7	0.6	0.0	0.0	0.0	0
	50	6	Mean	67	86.6	0.1	12.8	0.3	0.0	0.2	0.0	0
			S.D.	20	5.1	0.2	4.7	0.3	0.0	0.3	0.0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3 Hematological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
Male	0	6	Mean	808	15.4	46	56.5	19.1	33.9	2.7	103.7	14.4	19.1	293
			S.D.	27	0.7	1	1.1	0.5	0.6	0.4	10.1	0.8	0.9	15
	15	6	Mean	815	15.5	47	56.9	19.0	33.5	2.2	97.6	15.3	18.8	288
			S.D.	21	0.3	1	1.4	0.5	0.2	0.2	11.3	1.0	0.6	25
	50	6	Mean	793	15.0	45	56.5	18.9	33.6	2.8	98.2	14.8	18.8	292
			S.D.	42	0.5	2	2.3	0.8	0.3	0.6	7.8	1.3	1.1	12
Female	0	6	Mean	775	15.2	45	57.7	19.6	34.0	2.1	102.8	12.3	14.1	226
			S.D.	53	0.8	2	1.8	0.6	0.4	0.4	8.3	0.3	0.3	18
	15	6	Mean	770	15.2	45	58.0	19.7	33.9	2.4	99.2	12.4	14.6	232
			S.D.	41	0.4	2	1.8	0.7	0.4	0.3	9.7	0.4	0.9	18
	50	6	Mean	772	15.1	45	57.5	19.6	34.1	2.6	101.8	12.6	14.5	228
			S.D.	40	0.8	2	0.3	0.3	0.5	0.4	9.5	0.3	0.5	14

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4 Hematological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Erythroblast counts	
				$\times 10^2/\mu\text{L}$	Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others	(/200 leukocyte)
Male	0	6	Mean	109	88.9	0.0	10.0	0.9	0.0	0.2	0.0	0
			S.D.	38	8.6	0.0	8.3	0.5	0.0	0.3	0.0	0
	15	6	Mean	103	88.7	0.0	10.3	0.9	0.0	0.1	0.0	0
			S.D.	22	5.9	0.0	5.6	1.1	0.0	0.2	0.0	0
	50	6	Mean	105	86.4	0.0	13.2	0.2	0.0	0.3	0.0	0
			S.D.	15	5.0	0.0	4.9	0.3	0.0	0.3	0.0	0
Female	0	6	Mean	50	86.3	0.0	12.9	0.7	0.0	0.1	0.0	0
			S.D.	17	3.9	0.0	3.8	0.8	0.0	0.2	0.0	0
	15	6	Mean	68	84.5	0.1	14.4	0.9	0.0	0.1	0.0	0
			S.D.	23	5.2	0.2	4.7	0.9	0.0	0.2	0.0	0
	50	6	Mean	51	83.5	0.1	14.5	1.7	0.0	0.3	0.0	0
			S.D.	7	4.5	0.2	3.8	0.9	0.0	0.3	0.0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-1 Blood chemical findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		ASAT (GOT) IU/L	ALAT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
Male	0	6	Mean	63	26	49	1.1	806	44	35	79	0.06	141
			S.D.	6	6	15	0.3	126	4	12	6	0.01	14
	5	6	Mean	60	26	48	0.9	877	53	67*	95	0.04	149
			S.D.	3	2	11	0.2	304	2	31	8	0.01	13
	15	6	Mean	59	29	47	1.0	803	51	59	92	0.04*	147
			S.D.	5	4	7	0.2	143	10	20	14	0.00	15
	50	6	Mean	125*	119**	101	1.0	829	56*	34	100**	0.07	132
			S.D.	65	86	69	0.2	222	7	11	12	0.05	13
Female	0	6	Mean	60	23	46	1.3	373	53	22	93	0.05	118
			S.D.	7	2	9	0.1	96	9	4	10	0.01	19
	5	6	Mean	56	22	42	1.3	435	53	21	94	0.05	128
			S.D.	6	2	8	0.2	92	5	11	8	0.01	16
	15	6	Mean	56	22	37	1.2	412	58	18	98	0.04	117
			S.D.	5	4	3	0.4	152	7	6	11	0.01	17
	50	6	Mean	68	27	37	1.0	540*	65*	21	110*	0.02**	110
			S.D.	15	4	5	0.2	104	8	8	9	0.00	8

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 7-2 Blood chemical findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	8	0.35	144	4.5	109	9.8	7.8	5.8	2.8	0.94
			S.D.	1	0.05	1	0.3	2	0.3	0.5	0.5	0.2	0.06
	5	6	Mean	8	0.30*	143	4.6	108	9.9	7.4	5.9	2.8	0.93
			S.D.	1	0.02	1	0.3	2	0.3	0.3	0.2	0.1	0.04
	15	6	Mean	9	0.30*	142*	4.7	107	10.1	8.0	5.9	2.9	0.95
			S.D.	2	0.03	1	0.1	1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.04
	50	6	Mean	8	0.29*	142*	4.7	108	9.9	6.8**	5.9	2.9	0.93
			S.D.	1	0.03	1	0.2	2	0.3	0.4	0.2	0.1	0.03
Female	0	6	Mean	11	0.32	142	4.6	109	9.9	7.3	5.9	2.9	0.93
			S.D.	2	0.01	1	0.2	2	0.2	0.7	0.2	0.1	0.03
	5	6	Mean	10	0.31	141	4.7	108	10.1	7.3	6.2	3.0	0.96
			S.D.	1	0.03	2	0.4	1	0.2	0.4	0.2	0.1	0.05
	15	6	Mean	11	0.35	142	4.6	109	9.9	7.5	5.9	2.8	0.92
			S.D.	1	0.04	1	0.3	1	0.3	0.5	0.3	0.1	0.06
	50	6	Mean	13	0.33	142	4.4	109	9.9	7.1	6.2	3.0	0.92
			S.D.	3	0.04	1	0.2	1	0.2	0.6	0.4	0.2	0.07

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 7-3 Blood chemical findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		ASAT (GOT) IU/L	ALAT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
Male	0	6	Mean	63	29	59	1.4	505	55	45	89	0.05	160
			S.D.	6	6	15	0.4	61	10	10	12	0.01	16
	15	6	Mean	64	30	48	1.3	526	60	52	96	0.05	155
			S.D.	10	2	5	0.4	137	15	22	14	0.01	18
	50	6	Mean	65	35	47	1.2	546	60	51	91	0.05	148
			S.D.	5	6	6	0.5	82	17	16	8	0.01	9
Female	0	6	Mean	58	21	37	1.2	289	80	21	131	0.05	133
			S.D.	3	2	2	0.2	59	16	14	22	0.01	10
	15	6	Mean	61	23	41	1.5	287	65	18	111	0.05	128
			S.D.	7	5	9	0.2	68	5	14	11	0.00	17
	50	6	Mean	57	24	40	1.2	305	68	16	111	0.06*	124
			S.D.	3	3	10	0.2	39	15	7	22	0.01	19

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 7-4 Blood chemical findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	12	0.29	143	4.4	106	10.0	7.0	6.1	2.8	0.87
			S.D.	2	0.02	2	0.3	2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.06
	15	6	Mean	14	0.30	142	4.8	107	10.0	7.4	5.9	2.8	0.88
			S.D.	3	0.03	1	0.3	1	0.3	0.4	0.2	0.1	0.03
	50	6	Mean	13	0.27	143	4.6	106	9.9	7.0	5.9	2.8	0.90
			S.D.	1	0.02	0	0.2	1	0.3	0.5	0.3	0.2	0.03
Female	0	6	Mean	16	0.33	143	4.5	112	10.2	6.4	6.2	3.0	0.96
			S.D.	1	0.03	1	0.4	1	0.4	1.0	0.2	0.1	0.04
	15	6	Mean	15	0.34	143	4.5	111	10.2	7.1	6.4	3.1	0.93
			S.D.	2	0.04	1	0.3	1	0.3	0.8	0.2	0.2	0.06
	50	6	Mean	15	0.33	143	4.6	110	10.2	6.9	6.3	3.0	0.91
			S.D.	2	0.02	1	0.3	1	0.4	0.4	0.4	0.2	0.05

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-1 Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Pituitary	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart	Lung	Liver
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	391	2.12	11.6	16.4	446	1.27	1.38	11.70
		S.D.	24	0.09	2.4	1.8	101	0.18	0.12	1.28
	5	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	402	2.09	13.4	19.4	412	1.24	1.38	12.91
		S.D.	25	0.07	2.7	4.0	34	0.09	0.13	1.63
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	403	2.04	10.8	19.1	468	1.21	1.37	13.12
		S.D.	22	0.07	1.5	4.5	68	0.08	0.10	1.72
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	353*	2.08	12.5	16.9	342*	1.15	1.26	12.87
		S.D.	24	0.03	3.2	3.6	35	0.09	0.08	1.54
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.54	2.9	4.2	114	0.33	0.36	2.98
		S.D.		0.02	0.5	0.5	23	0.03	0.02	0.20
	5	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.52	3.3	4.8	103	0.31	0.34	3.21
		S.D.		0.03	0.7	1.0	11	0.02	0.02	0.25
	15	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.51	2.7	4.7	116	0.30	0.34	3.24
		S.D.		0.02	0.4	0.9	10	0.03	0.01	0.24
	50	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.59*	3.6	4.8	97	0.33	0.36	3.64**
		S.D.		0.05	1.1	0.7	9	0.01	0.02	0.26

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 8-2 Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

		Spleen		Kidney (R+L)		Adrenal (R+L)		Testis (R+L)		Epididymis (R+L)		Seminal vesicle	
Dose mg/kg		g(g/100g BW)		g(g/100g BW)		mg(mg/100g BW)		g(g/100g BW)		mg(mg/100g BW)		g(g/100g BW)	
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.72	2.66	55	3.16	827	1.05					
		S.D.	0.10	0.14	6	0.16	59	0.10					
	5	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.64	2.61	60	3.17	845	0.99					
		S.D.	0.09	0.18	12	0.26	73	0.08					
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.66	2.75	55	3.04	876	1.20					
		S.D.	0.10	0.40	9	0.27	68	0.29					
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.54**	2.72	48	3.12	847	1.10					
		S.D.	0.04	0.03	6	0.25	64	0.16					
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.18	0.68	14	0.81	211	0.27					
		S.D.	0.02	0.04	1	0.05	13	0.03					
	5	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.16	0.65	15	0.79	210	0.25					
		S.D.	0.02	0.03	3	0.08	14	0.02					
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.17	0.68	14	0.75	218	0.30					
		S.D.	0.02	0.06	2	0.05	17	0.08					
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.15	0.78**	14	0.89	241*	0.31					
		S.D.	0.02	0.05	1	0.13	27	0.04					

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 8-3 Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Pituitary	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart	Lung	Liver
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	5	6	6	6	6
		Mean	246	1.92	14.0	14.0	423	0.82	1.04	7.07
		S.D.	13	0.10	1.6	2.4	67	0.09	0.07	0.56
	5	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	253	1.93	13.1	13.5	438	0.82	1.01	7.30
		S.D.	19	0.12	2.6	2.4	106	0.08	0.07	0.68
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	238	1.94	13.8	13.4	377	0.80	1.00	6.96
		S.D.	20	0.04	1.0	1.2	75	0.06	0.04	0.54
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	227	1.96	13.2	15.9	378	0.80	1.17	8.06*
		S.D.	17	0.06	1.6	1.9	82	0.09	0.31	0.81
Relative	0	No.		6	6	5	6	6	6	6
		Mean		0.78	5.7	5.7	171	0.34	0.42	2.88
		S.D.		0.05	0.6	0.8	19	0.02	0.02	0.10
	5	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.76	5.2	5.3	172	0.32	0.40	2.88
		S.D.		0.05	1.0	0.9	29	0.01	0.04	0.12
	15	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.82	5.9	5.7	159	0.34	0.42	2.93
		S.D.		0.07	0.8	0.8	29	0.02	0.03	0.07
	50	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.87*	5.8	7.0	168	0.35	0.52	3.55**
		S.D.		0.05	0.5	0.9	31	0.01	0.16	0.15

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 8-4 Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

			Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Ovary (R+L)	Uterus
Dose mg/kg			g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.54	1.78	72	85.2	409
		S.D.	0.09	0.15	13	11.6	107
	5	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.50	1.76	64	78.5	447
		S.D.	0.04	0.07	8	13.9	92
	15	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.47	1.71	65	79.8	436
		S.D.	0.03	0.13	6	11.3	76
	50	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.44*	1.82	67	81.0	437
		S.D.	0.08	0.16	4	12.9	95
Relative	0	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.22	0.72	29	34.7	166
		S.D.	0.03	0.04	5	4.3	36
	5	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.20	0.70	25	30.9	176
		S.D.	0.02	0.04	4	3.8	26
	15	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.20	0.72	27	33.8	183
		S.D.	0.02	0.05	2	5.5	26
	50	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.19	0.80	30	35.7	192
		S.D.	0.03	0.09	3	5.4	32

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 8-5 Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Pituitary	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart	Lung	Liver
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	459	2.09	11.5	18.1	386	1.29	1.41	13.16
		S.D.	32	0.08	0.7	2.5	73	0.26	0.08	1.76
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	436	2.07	10.3	18.9	408	1.32	1.39	10.80*
		S.D.	47	0.10	1.6	4.1	80	0.11	0.10	1.58
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	443	2.08	10.9	21.3	379	1.40	1.42	12.05
		S.D.	34	0.12	1.7	2.0	84	0.20	0.09	1.38
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.46	2.5	4.0	85	0.28	0.31	2.86
		S.D.		0.04	0.2	0.4	18	0.06	0.01	0.24
	15	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.48	2.4	4.4	93	0.31	0.32	2.49*
		S.D.		0.05	0.3	0.9	16	0.04	0.02	0.34
	50	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.47	2.5	4.8	86	0.32	0.32	2.71
		S.D.		0.04	0.3	0.6	22	0.03	0.02	0.16

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 8-6 Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

			Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Testis (R+L)	Epididymis (R+L)	Seminal vesicle
		Dose mg/kg	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.70	3.12	53	3.25	1062	1.35
		S.D.	0.06	0.13	3	0.28	88	0.19
	15	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.67	3.02	58	3.03	986	1.31
		S.D.	0.13	0.33	10	0.28	53	0.16
	50	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.68	3.21	57	3.13	1036	1.40
		S.D.	0.13	0.35	8	0.14	67	0.18
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.15	0.68	12	0.71	232	0.29
		S.D.	0.01	0.06	1	0.07	22	0.03
	15	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.15	0.69	13	0.70	229	0.30
		S.D.	0.03	0.03	2	0.09	29	0.04
	50	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.15	0.73	13	0.71	235	0.32
		S.D.	0.03	0.06	3	0.05	25	0.05

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-7 Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Pituitary	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart	Lung	Liver
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	271	1.94	12.2	15.1	418	0.86	1.06	6.88
		S.D.	11	0.06	1.2	2.7	79	0.05	0.09	0.36
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	270	1.94	14.0	14.2	361	0.82	1.02	7.00
		S.D.	24	0.10	2.7	3.6	83	0.05	0.06	0.68
	50	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	272	1.92	13.7	14.2	364	0.85	1.03	7.54
		S.D.	21	0.08	1.7	3.5	30	0.06	0.08	0.89
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.72	4.5	5.6	154	0.32	0.39	2.55
		S.D.		0.03	0.4	0.9	27	0.02	0.02	0.11
	15	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.72	5.2	5.2	133	0.31	0.38	2.59
		S.D.		0.05	0.8	0.9	23	0.02	0.02	0.14
	50	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.71	5.0	5.2	134	0.31	0.38	2.77*
		S.D.		0.08	0.6	1.3	13	0.01	0.02	0.13

Significantly different from control group (*:p<0.05)

Table 8-8 Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

			Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Ovary (R+L)	Uterus
			g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.48	1.87	67	78.3	418
		S.D.	0.07	0.10	4	14.1	92
	15	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.50	1.80	67	77.6	424
		S.D.	0.07	0.16	13	5.7	81
	50	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.52	1.84	66	83.8	495
		S.D.	0.08	0.18	9	16.2	170
Relative	0	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.18	0.69	25	28.9	154
		S.D.	0.02	0.02	2	4.9	33
	15	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.19	0.67	25	28.9	157
		S.D.	0.02	0.04	4	2.8	26
	50	No.	6	6	6	6	6
		Mean	0.19	0.68	24	30.8	183
		S.D.	0.02	0.04	2	5.0	63

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9 Gross pathological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	5 6	15 6	50 6	0 6	5 6	15 6	50 6
Epididymis									
Small		0	1	0	0	-	-	-	-
Kidney									
Cyst		0	0	0	0	0	0	0	1
Liver									
Discoloration, dark		0	0	0	1	0	0	0	0
Large		0	0	1	0	0	0	0	0
Testis									
Small		0	1	0	0	-	-	-	-
Thyroid(Parathyroid)									
Aplasia		0	0	0	0	1	0	0	0

No abnormalities were observed in the recovery group in both sexes.

Table 10-1

Histopathological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 5 6	M 15 6	M 50 6	F 0 6	F 5 6	F 15 6	F 50 6
Findings									
Epididymis									
Number examined		6	1	0	6	-	-	-	-
No sperm, lumen		0	1	0	0	-	-	-	-
severe		0	1	0	0	-	-	-	-
Kidney									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Cyst		0	0	0	0	0	0	0	1
present		0	0	0	0	0	0	0	1
Basophilia, tubular		2	0	0	0	1	0	0	2
slight		2	0	0	0	1	0	0	2
Liver									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Vacuolation, hepatocyte, central		0	2	0	5**	0	0	0	0
slight		0	1	0	2	0	0	0	0
mild		0	1	0	3	0	0	0	0
Necrosis, single cell		0	0	0	1	0	0	0	0
slight		0	0	0	1	0	0	0	0
Necrosis, focal		1	0	0	1	0	0	0	0
slight		1	0	0	1	0	0	0	0
Microgranuloma		0	0	0	0	2	1	0	0
slight		0	0	0	0	2	1	0	0
Hypertrophy, bile ductal cell		0	0	0	3	0	0	0	0
slight		0	0	0	2	0	0	0	0
mild		0	0	0	1	0	0	0	0
Bile thrombus		0	0	0	5**	0	0	0	1
slight		0	0	0	2	0	0	0	1
mild		0	0	0	3	0	0	0	0
Pericholangitis		0	0	0	5**	0	0	0	1
slight		0	0	0	3	0	0	0	1
mild		0	0	0	2	0	0	0	0
Clear change, hepatocyte, diffuse		0	0	1	0	0	0	0	0
slight		0	0	1	0	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte, central		0	3	6**	6**	0	0	0	5**
slight		0	2	3	0	0	0	0	4
mild		0	1	3	1	0	0	0	1
moderate		0	0	0	5	0	0	0	0
Prostate									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Cell infiltration, lymphocytic		3	0	0	1	-	-	-	-
slight		3	0	0	1	-	-	-	-
Hyperplasia, acinar cell, focal		1	0	0	0	-	-	-	-
slight		1	0	0	0	-	-	-	-
Skeletal muscle, femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Necrosis, muscle fiber		1	0	0	0	0	0	0	0
slight		1	0	0	0	0	0	0	0
Testis									
Number examined		6	1	0	6	-	-	-	-
Atrophy, seminiferous tubular		0	1	0	0	-	-	-	-
severe		0	1	0	0	-	-	-	-

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 10-2

Histopathological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(2-propenyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Organs	Sex:	M	M	M	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	15 6	50 6	0 6	15 6	50 6
Liver							
Number examined		6	6	6	6	0	6
Eosinophilic inclusion body		0	2	4*	0	0	0
slight		0	2	3	0	0	0
mild		0	0	1	0	0	0
Microgranuloma		0	3	3	1	0	0
slight		0	3	1	1	0	0
mild		0	0	2	0	0	0
Hypertrophy, bile ductal cell		0	0	3	0	0	0
slight		0	0	3	0	0	0
Bile thrombus		0	0	5**	0	0	0
slight		0	0	3	0	0	0
mild		0	0	2	0	0	0
Pericholangitis		0	0	3	0	0	0
slight		0	0	3	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte, central		0	0	3	0	0	0
slight		0	0	3	0	0	0

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)