

最 終 報 告 書

イソシアヌル酸のラットを用いる反復
経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験
(試験番号 95-047)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目 次

要約	1
緒言	2
試験目的	2
試験材料および方法	
1. 被験物質	2
2. 供試動物および飼育条件	2
3. 群分けおよび個体識別	3
4. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法	3
5. 観察および検査	
1) 親動物に関する項目	
(1) 一般状態観察	4
(2) 体重および摂餌量測定	4
(3) 交配および分娩状態観察	4
(4) 臨床病理学検査	5
(5) 病理学検査	7
2) 新生児に関する項目	
(1) 産児数および性比の観察	7
(2) 外表異常および一般状態観察	7
(3) 体重測定	8
(4) 病理学検査	8
6. 統計処理	8
試験結果	
1. 反復投与毒性	
1) 死亡動物	8
2) 一般状態	8
3) 体重	9
4) 摂餌量	9
5) 雄の尿所見	9
6) 雄の血液学所見	9
7) 雄の血液生化学所見	9
8) 剖検所見	9
9) 器官重量	10
10) 病理組織学所見	10

2. 生殖発生毒性

1) 親動物に及ぼす影響

(1) 交尾率および受胎率	1 1
(2) 黄体数、着床数および着床率	1 1
(3) 出産率および妊娠期間	1 1
(4) 分娩および哺育状態	1 1

2) 新生児に及ぼす影響

(1) 生存性	1 2
(2) 体重	1 2
(3) 形態	1 2

考察および結論

1. 反復投与毒性	1 2
2. 生殖発生毒性	1 3

参考文献	1 3
------------	-----

添付資料

A. 図・群別平均値表

Figures 1, 2	体重	1
Figures 3, 4	摂餌量	3
Tables 1, 2	死亡率	5
Tables 3, 4	一般状態	7
Tables 5, 6	体重	9
Tables 7, 8	摂餌量	1 1
Table 9	尿所見	1 3
Table 10	血液学所見	1 5
Table 11	血液生化学所見	1 6
Tables 12, 13	剖検所見	1 7
Tables 14, 15	器官重量	1 9
Tables 16, 17	病理組織学所見	2 1
Table 18	生殖に及ぼす影響	2 5
Table 19	新生児に及ぼす影響	2 6
Table 20	新生児の外表所見	2 7
Table 21	新生児の内臓所見	2 8

要約

プール等での殺菌用塩素の安定剤として広く用いられている高生産量既存化学物質イソシアヌル酸について、反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験をSD系〔Crj:CD(SD)〕ラットを用い、0、10、40、150および600mg/kg/day用量で実施した。動物は1群雌雄各10匹とし、被験物質は交配開始14日前から雄は44日間、雌は分娩後哺育3日（41～48日間）まで投与した。

1. 反復投与毒性

雌雄の親動物とも、600mg/kg群で毒性影響と考えられる変化が認められた。雄親について、赤色尿の排泄および体重増加の抑制が認められた。尿検査で、尿の混濁、被験物質と類似した板状の結晶物質の析出、赤血球および白血球の出現率の増加が認められた。血液学検査で、赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値の減少、血液生化学検査で、尿素窒素およびクレアチニンの増加ならびにナトリウムの減少が認められた。病理組織学検査で、腎臓に尿細管の拡張、尿細管上皮の壊死および過形成、好塩基性尿細管の増加、好中球の浸潤、鉍質沈着、線維化などの変化、膀胱に粘膜上皮の過形成、副腎に皮質束状帯細胞の空胞化が認められ、腎臓の絶対および相対重量ならびに副腎の相対重量は増加した。一方、雌親について、雄親と同様の赤色尿の排泄および腎臓、膀胱および副腎の病理学的変化が認められたほか、胸腺の萎縮例の増加が認められた。

以上の結果から、イソシアヌル酸のラットへの反復投与による主な毒性影響は腎臓および膀胱に認められ、副腎および胸腺に対する影響も認められた。無影響量は、雌雄とも150mg/kg/dayと推定された。

2. 生殖発生毒性

親動物の交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩率、分娩および哺育状態に変化は認められなかった。児動物に対しても、総出産児数、新生児数、性比、出生率、体重、形態および哺育4日生存率に、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

したがって、雌雄親動物の生殖能および児動物の発生に対する無影響量は、いずれも600mg/kg/dayと推定された。

緒言

イソシアヌル酸は、プール等で殺菌の目的で用いられる塩素の安定剤として広く用いられている化学物質である。本物質はシアヌル酸とは互変異性体の関係にあり、存在する環境条件によってイソシアヌル酸（ケト型）、シアヌル酸（エノール型）あるいは両物質が共存する。固型および酸性条件下ではイソシアヌル酸が、塩基性条件下ではシアヌル酸が主体となる^{1, 2)}。このような物質であるため、化学品としてはイソシアヌル酸を単にシアヌル酸とも呼称されている。

イソシアヌル酸の毒性について、Canelli²⁾は、ラットにおける急性経口LD₅₀値が5000mg/kg以上で、ラットおよびモルモットへの6ヶ月間反復経口投与により腎毒性が認められたと報告している。Hammondら³⁾によるシアヌル酸ナトリウムのラットを用いた催奇形性試験および生殖発生毒性試験では、催奇形性や生殖および発生に及ぼす影響は認められていない。Inokuchiら¹⁾は、ラットに経口投与したイソシアヌル酸は主に血液、肝臓および腎臓に分布し、そのピークは投与後30分で、投与した99%以上が未変化体として24時間以内に尿中排泄され、反復投与によっても臓器、組織に蓄積されないことを報告している。ヒトにおいても、未変化体として速やかに尿中排泄されることが確認されている⁴⁾。

この試験は、OECDにおける高生産量既存化学物質の安全性点検プログラムの一環として、イソシアヌル酸の安全性を確認するため、実施したものである。

試験目的

イソシアヌル酸を雌雄ラットに反復経口投与し、投与期間中に交配、妊娠および分娩させ、本物質の反復投与毒性ならびに生殖発生毒性を検討する。

試験材料および方法

1. 被験物質 (Appendices 1~4)

イソシアヌル酸 (CAS No. 108-80-5) は、分子量129.08、融点330℃、ホルミルジメチルアミン、ジメチルホキサイドに可溶、水、アセトン、アルコールに難溶な白色の粉末である。試験には、

のもの (ロット番号

純度 99.8%) を入手し、冷暗所 (4℃) で密栓保管し使用した。本物質の詳細はAppendix 1に示した。用いた被験物質は使用期間中安定であったことを確認した (Appendix 2)。被験物質は溶媒として局方ゴマ油 (宮澤薬品株式会社、ロット番号 CK15) を用いて所定の投与用量になるような濃度の懸濁液に調製して投与液とし、1日の使用量ごとに小分けし、使用時まで冷暗所 (4℃) で密栓保管した。投与液は少なくとも7日間は安定であることが確認された (Appendix 3) ので、週1回調製し、調製後7日以内に使用した。また、初回と最後に調製したものについて分析し、所定濃度で調製されていることを確認した (Appendix 4)。なお、被験物

質の分析のうち原体の分析は

に委託して実施した。

2. 供試動物および飼育条件 (Appendices 5~8)

動物はSD系〔Crj:CD(SD)〕のSPFラットを用いた。ラットは日本チャールス・リバー株式会社（神奈川県厚木市下古沢795）から雄は8週齢、雌は7週齢で搬入（雄57匹、雌57匹）し、6日間試験環境に馴化させ、その間に検疫を行い、発育が順調で一般健康状態の良好な雌雄各50匹を雄は9週齢、雌は8週齢で試験に供した。投与開始時の平均体重（体重範囲）は、雄343（327~373）g、雌223（212~230）gであった。

ラットは、温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ （温度・湿度の測定結果：Appendix 5）、換気回数10回以上/時（オールフレッシュエアー方式）、照明12時間（午前6時点灯、午後6時消灯）に設定したバリアーシステム動物室（1室）で、個体別にステンレス製金網ケージ〔276W×426D×200H(mm)〕に収容し、これをステンレス製5段のラックに配して飼育した。ただし、交尾確認後の雌は、巣作り材料〔日本チャールス・リバー株式会社、ホワイトフレーク（ロット番号7.10.11）〕、汚染物質の分析結果：Appendix 6〕を入れたポリカーボネート製ケージ〔265W×426D×200H(mm)〕に収容した。飼料（日本農産工業株式会社、固型飼料ラボMRストック、ロット番号95.11.57、95.01.62、汚染物質の分析結果：Appendix 7）と水（神奈川県営水道水を1μmカートリッジフィルター濾過後紫外線照射して使用、汚染物質の分析結果：Appendix 8）は、それぞれ給餌器および自動給水装置または給水瓶（ポリカーボネート製ケージの場合）により自由摂取させた。動物室の温度・湿度測定結果、飼料・水・巣作り材料の分析結果などから、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化はなかったものと判断された。

3. 群分けおよび個体識別

各群の動物数は雌雄各10匹とし、各群への動物の割り付けは投与開始日（投与前）の体重に基づく層化無作為抽出法を用いて行った。

群分け後の動物の個体識別は耳パンチ法により行い、ラックおよびケージには標識札を貼付した。

4. 投与量の設定（別添資料C）、試験群の構成および投与方法

投与量設定試験として、ラットを一群雌雄各4匹とし、0、30、100、300、1000および2000mg/kg/day用量を14日間反復経口投与した。投与7日の夕方から交配が成立するまで雌雄各1匹づつを同居させた。300mg/kg群で、雌雄に白色結晶物を含む尿の排泄および腎臓の退色、雄に赤色尿の排泄、体重増加の抑制、摂餌量の減少傾向、血液尿素窒素およびクレアチニンの増加が認

められた。1000mg/kg群では、300mg/kg群で認められた変化が雌雄に認められた。さらに、雌雄に自発運動の低下、立毛、下腹部被毛の尿による汚れなどの一般状態の変化、腎臓重量の増加、胸腺重量の減少、雄に血清 γ -GTP、総コレステロールおよび無機リンの増加、塩素の減少、雌に血小板数の増加、剖検で前胃粘膜の黒色点が認められた。2000mg/kg群では、1000mg/kg群で認められた血液生化学的变化および前胃粘膜の変化が雌雄に認められたほか、雌雄に血清グロブリンの増加によると思われるA/G比の低下傾向、雄に副腎重量の増加、雌に血液プロトロンビン時間の短縮が認められた。交配成績については、1000および2000mg/kgの各1対で交配が成立しなかった。

以上の結果から、本試験における投与量については、確実に反復投与毒性の発現が予測される600mg/kg/dayを最高用量とし、以下150、40および10mg/kg/dayの4用量を設定した。

試験群の構成は、①溶媒投与群(以下、対照群)、②イソシアヌル酸10mg/kg/day投与群(10 mg/kg群)、同 40 mg/kg/day投与群(40 mg/kg群)、④同 150 mg/kg/day投与群(150 mg/kg 群)、⑤同 600 mg/kg/day投与群(600 mg/kg群)の5群とした。

投与方法は、投与液量を体重1 kg当たり5 mlとし、テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いてイソシアヌル酸の0.2 w/v%液(10 mg/kg群)、0.8 w/v%液(40 mg/kg群)、3 w/v%液(150 mg/kg群)あるいは12 w/v%液(600 mg/kg群)を、雌雄とも交配開始14日前から雄は44日間、雌は分娩後の哺育3日(41~48日間)まで、1日1回(午前中)経口投与した。各個体の投与液量は、至近日の測定体重に基づいて算出した。対照群には、被験物質の溶媒として用いた局方ゴマ油を同様に投与した。

5. 観察および検査

1) 親動物に関する項目

(1) 一般状態観察

投与期間中毎日、動物の生死、外観、行動等について観察した。

(2) 体重および摂餌量測定

体重の測定は、個体ごとに投与開始日(投与開始直前)およびその後は7日間隔で行い、さらに最終投与日と屠殺日に測定した。ただし、雌の妊娠後は、妊娠0、7、14 および 20日と哺育0日および4日に測定した。摂餌量は、体重測定日に合わせて翌日までの24時間の飼料消費量を測定した。摂餌量の最終測定は、雄は投与43日、雌は哺育3日に行った。交配期間中は摂餌量を測定しなかった。これらの測定には、電子上皿天秤(メトラー社製、PL3000)を用いた。

(3) 交配および分娩状態観察

投与15日の午後に、雄のケージに同一群内の雌を入れて1対1の組み合わせを作り、14日間を限度として交尾が確認されるまで連続同居させた。交尾の確認は毎朝一定時刻(9:30分頃)

に行い、臍栓形成あるいは臍垢中に精子が確認された日を妊娠0日とした。分娩状態の観察も同じ時刻に行い、1腹全例の出産が確認された日を哺育0日とした。交配および分娩の観察結果から、各群について同居開始から交尾成立までの期間、交尾率〔(交尾成立動物数/同居動物数)×100〕、受胎率〔(受胎雌数/交尾成立雌数)×100〕および出産率〔(生児出産雌数/妊娠雌数)×100〕ならびに分娩の確認された例について妊娠期間(妊娠0日から分娩が確認された日までの期間)を算定した。

(4) 臨床病理学検査

雄について、以下の検査を実施した。

- a. 尿検査：投与38日あるいは41日に新鮮尿を採取し、試験紙法（マイルス・三共株式会社、マルティスティックス®）によるpH、潜血、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビンおよびウロビリノーゲンの定性的検査を行った。また、ラットを代謝ケージに収容（2～3時間）して得た蓄尿について、外観の観察、比重の測定（エルマ光学株式会社、屈折計）ならびに尿沈渣の検査（URI-CELL®液、ケンブリッジケミカルプロダクト社）を行った。
- b. 血液学検査：供試血液の採取は投与期間終了翌日（投与開始 45 日）の解剖直前に行った。動物は採血前日の午後5時より除餌し、水のみを給与した。採血はエーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より行ない、以下の項目について検査した。なお、採取した血液は3分割し、その一部は3.8%クエン酸ナトリウム液で凝固阻止処理して血漿を得、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の測定に、一部は、EDTA-2K処理してその他の血液検査に供した。

項目（略号）	測定法	測定機器
①赤血球数(RBC)	電気抵抗検出方式	
②血色素量(Hb)	ラウリル硫酸ナトリウム－ヘモグロビン法	
③ヘマトクリット値(Ht)	パルス検出方式	
④平均赤血球容積(MCV)	計算値	多項目自動血球計数装置〔E-4000：東亜医用電子（株）〕
⑤平均赤血球血色素量(MCH)	計算値	
⑥平均赤血球血色素濃度(MCHC)	計算値	
⑦白血球数(WBC)	電気抵抗検出方式	
⑧血小板数(Plat.)	電気抵抗検出方式	
⑨網状赤血球数(Ret.)	Brilliant cresyl blue染色した塗抹標本の鏡検	
⑩プロトロンビン時間(PT)	Quick一段法	血液凝固自動測定装置(KC-10A：米アメルング社)
⑪活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	エラジン酸活性化法	

なお、白血球百分率算定用に血液塗抹標本を作製したが、白血球数に変化が認められなかったため、観察は実施しなかった。

c. 血液生化学検査：採取した血液の一部から血清を分離し、次の項目を測定した。

項目（略号）	測定法	測定機器
① 総タンパク（T.P.）	Biuret 法	生化学自動分析 装置〔JCA-VX- 1000 型クリナ ライザー：日本 電子(株)〕
② アルブミン（Alb.）	BCG 法	
③ A/G 比（A/G）	計算値	
④ 血糖（Glu.）	酵素法 (GK ¹⁾ -G6PDH ²⁾ -UV 系)	
⑤ トリグリセライド（T.G.）	酵素法 (LPL ³⁾ -GPO ⁴⁾ -POD ⁵⁾ 系)	
⑥ 総コレステロール（T-Cho.）	酵素法 (CES ⁶⁾ -COD ⁷⁾ -POD 系)	
⑦ 総ビリルビン（T-Bil.）	Jendrassik 法	
⑧ 尿素窒素（BUN）	Urease-UV 法	
⑨ クレアチニン（Crea.）	Jaffé 法	
⑩ GOT（GOT）	SSCC ⁸⁾ 法	
⑪ GPT（GPT）	SSCC 法	
⑫ γ -GTP（ γ -GTP）	SSCC 法	
⑬ ALP（ALP）	GSCC ⁹⁾ 法	
⑭ カルシウム（Ca）	OCPC 法	
⑮ 無機リン（P）	酵素法 (PNP ¹⁰⁾ -XOD ¹¹⁾ -POD系)	
⑯ ナトリウム（Na）	イオン電極法	電解質自動分析 装置〔NAKL-1: 東亜電波工業(株)〕
⑰ カリウム（K）	イオン電極法	
⑱ 塩素（Cl）	イオン電極法	

1) グルコキナーゼ、2) グルコース 6 リン酸脱水素酵素、3) リポプロテイン
リパーゼ、4) グリセロリン酸酸化酵素、5) ペルオキシダーゼ、6) コレステ
ロールエステラーゼ、7) コレステロールオキシダーゼ、8) スカンジナビア臨
床化学会、9) ドイツ臨床化学会、10) プリンヌクレオシドホスフォリラーゼ、
11) キサンチンオキシダーゼ

(5) 病理学検査

雄の計画屠殺動物および交配不成立動物は採血に続いて、雌の計画屠殺動物は哺育4日の観察終了後に、交配不成立の雌は交配期間終了3日後、分娩予定日を過ぎても分娩が認められなかった雌については分娩予定の4日後に、哺育期間中に全児が死亡した雌は死亡が確認された日に、いずれもエーテル麻酔下で放血屠殺し、次の項目を検査した。

- a. 剖検：全身諸器官を肉眼的に観察した。さらに、雌については、卵巢の黄体数および子宮の着床数を調べ、着床率〔(着床数/黄体数)×100〕を算定した。
- b. 器官重量測定：電子上皿天秤(メトラ社、AT 200)を用いて、雌雄の脳、下垂体、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺ならびに雄の精巣、精巣上体を秤量(絶対重量)し、対体重比(相対重量)を算出した。腎臓、副腎、精巣および精巣上体は左右を一括して、下垂体および甲状腺は固定後に秤量した。
- c. 病理組織学検査：次の器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液(精巣および精巣上体のみブアン液)で固定した。

脳、下垂体、眼球、ハダ腺、甲状腺(上皮小体含む)、唾液腺、胸腺、気管、肺(気管支を含む)、心臓、舌、食道、胃、腸、肝臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精、卵巢、子宮、膣、大動脈(胸部)、脊髓(頸膨大部、腰膨大部)、坐骨神経、骨・骨髓(胸骨、大腿骨)、リンパ節(頸部リンパ節、腸間膜リンパ節)、骨格筋(下腿三頭筋)、皮膚(背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

病理組織学検査は、対照群および600mg/kg群の全例、ならびに他の群の交配および妊娠の成立しなかった対および哺育期間中に全児が死亡した雌の脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、胃、小腸(十二指腸・空腸・回腸)、大腸(盲腸・結腸・直腸)、膵臓、膀胱、骨髓、リンパ節、肉眼的異常部位、さらに、雄では精巣、精巣上体、前立腺、精、雌では卵巢、子宮、膣、乳腺について行った。10、40および150mg/kg群の妊娠が成立した対では、600mg/kg群で毒性影響と考えられる変化の認められた雌雄の腎臓、膀胱、副腎、雌の胸腺、肝臓および肉眼的異常部位を検査した。組織標本の作製は、株式会社組織科学研究所(東京都青梅市黒沢2丁目984-1)に委託して実施し、常法に従いパラフィン切片を作製し、H-E染色を施した。また、沈着物を同定するため、一部の雌の腎臓については脂肪染色(ズダンⅢ)を行った。

2) 新生児に関する項目

(1) 産児数および性比の観察

分娩完了の確認後各腹の産児数(生児と死亡児の合計)を調べ、分娩率〔(総出産児数/着床数)×100〕を算定した。また、性別を肛門と生殖突起の距離の長短により判定し、群ごとの性比を算出した。

(2) 外表異常および一般状態観察

分娩完了後、新生児について口腔内を含む外表の異常を観察した。また、毎日一般状態および生死を確認し、出生率〔(出産確認時生児数/総出産児数)×100〕および新生児生存率〔(哺育4日生児数/出産確認時生児数)×100〕を求めた。

(3) 体重測定

新生児について哺育0日および4日に雌雄別に各腹ごとの総体重を測定し、1匹当たりの平均体重を算出した。

(4) 病理学検査

死亡例はその都度、生存例は雌親の解剖時(哺育4日)にエーテル・クロロホルムで麻酔死させ、胸腹部における主要器官を肉眼的に観察した。

6. 統計処理

得られた平均値あるいは頻度について、対照群との間の有意差(危険率5%以下)を次の方法で検定した。

体重、摂餌量、血液学および血液生化学データ、器官重量、黄体数、着床数、妊娠期間、産児数などのパラメトリックデータは、Bartlettの分散検定を行った。分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行い、その結果有意差を認めた場合、Dunnett法またはScheffé法(群の大きさが異なる場合)により対照群に対する各群の比較検定を行った。分散が一様でない場合ならびに着床率、出生率、分娩率、新生児生存率、尿検査の定性的データなどのノンパラメトリックデータはKruskal-Wallisの順位検定を行い、その結果有意差を認めた場合、Dunnett法またはScheffé法(群の大きさが異なる場合)により対照群に対する各群の比較検定を行った。親動物の生存率、交尾率、受胎率、出産率、出産児の性比、一般状態の変化および病理学的異常例の出現率などのカテゴリカルデータは、 χ^2 検定を行った。なお、病理学的異常が対照群にも認められ、被験物質の影響が変化の程度の差として現れる所見については、データを適宜併合して2つのカテゴリーとし、検定した。

試験結果

1. 反復投与毒性

1) 死亡動物 (Tables 1, 2, Appendices 9, 10)

死亡は各群の雌雄とも認められなかった。

2) 一般状態 (Tables 3, 4, Appendices 11, 12)

妊娠を成立させた雄において、赤色尿の排泄が600mg/kg群の10匹中9匹に認められた。分娩し哺育も順調であった雌においても600mg/kg群で、赤色尿の排泄が10匹中3匹に認められたほ

か削瘦が4匹、被毛の汚れが2匹に認められた。これら以外にも雌雄に変化が認められたが、発現率が低く、用量依存的な変化でもなかった。10、40および150mg/kg群で認められた交配不成立を含む妊娠不成立の対あるいは出産後全児死亡の雌には、変化は認められなかった。

3) 体重 (Figures 1, 2, Tables 5, 6, Appendices 13, 14)

雄において、600mg/kg群の投与22日以降の体重は対照群と比べて有意に低値を示し、投与期間中の体重増加量は有意に減少した。

雌においては、体重に有意な変化は認められなかったが、600mg/kg群で哺育期間中に体重が著しく減少する例が認められた。

4) 摂餌量 (Figures 3, 4, Tables 7, 8, Appendices 15, 16)

600mg/kg群で、雄は投与29日まで、雌は投与1日、妊娠0日および哺育3日の摂餌量が対照群を下回る傾向にあったが、有意な変化ではなかった。

5) 雄の尿所見 (Table 9, Appendix 17)

150および600mg/kg群で、尿の混濁する例が有意に増加した。また、600mg/kg群で、沈渣中赤血球および白血球の有意な増加が認められた。さらに、40、150および600mg/kg群の沈渣中には多くは板状を呈する結晶物質が認められ、その形態は水中で析出した被験物質と類似したものであった。

6) 雄の血液学所見 (Table 10, Appendix 18, 背景データ: Appendix 30)

600mg/kg群で、赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値の有意な減少が認められた。平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度には変化は認められず、網状赤血球数は増加傾向にあったが、有意な変化ではなかった。

7) 雄の血液生化学所見 (Table 11, Appendix 19, 背景データ: Appendix 30)

600mg/kg群で、尿素窒素およびクレアチニンの有意な増加ならびにナトリウムの有意な減少が認められた。なお、GPT、 γ -GTPおよびグルコースにも有意差が認められたが、いずれも用量依存的な変化でなく、また背景データにおける正常範囲内の変動であった。

8) 剖検所見 (Tables 12, 13, Appendices 20, 21)

妊娠を成立させた雄において、600mg/kg群で10匹中腎臓の腫大/退色が7匹、副腎の退色が6匹に認められた。分娩し哺育も順調であった雌においても、600mg/kg群で10匹中腎臓の腫大/

退色が全例、副腎の退色が5匹に認められた。さらに、胸腺の萎縮は対照群を含む150mg/kg以下の群で0～1匹に認められたのに対し、600mg/kg群では4匹と増加する傾向にあった。交配不成立を含む妊娠不成立の対においては、雌雄とも変化は認められなかった。40および150mg/kg群の各1匹に認められた分娩後全児死亡の雌においては、副腎の退色が共通して認められたほか、40mg/kg群の例で捕食した児動物の肉片と思われる多量の内容物による胃の膨満および胸腺の萎縮が認められた。以上の所見以外にも変化は認められたが、用量依存的でなく発現率も低かった。

9) 器官重量 (Tables 14, 15, Appendices 22～25)

600mg/kg群で雌雄に腎臓の絶対および相対重量、副腎の相対重量、雄に脾臓の相対重量、雌に脳相対重量の有意な増加が認められた。また、雄の下垂体は150mg/kg群で絶対および相対重量、600mg/kg群で相対重量の有意な増加が認められた。なお、雄の肝臓、雌の甲状腺および下垂体にも有意差が認められたが、用量依存的な変化ではなかった。

10) 病理組織学所見 (Tables 16, 17, Appendices 20, 21, Photos 1～14)

被験物質の投与に起因すると考えられる変化が、600mg/kg群で雌雄の腎臓、膀胱、副腎および雌の胸腺に認められた。

妊娠を成立させた雄において、腎臓には10匹中全例に、ネフロン単位でび慢性の尿細管拡張が認められた。尿細管の拡張は遠位尿細管、集合管および乳頭管に認められ、近位尿細管も拡張する傾向にあった。多くの例で尿細管上皮の壊死および過形成、再生像と考えられる好塩基性尿細管の増加、間質の線維化、髄質に好中球の浸潤などを伴っており、拡張した尿細管には脱落した上皮細胞や浸潤細胞の集塊が認められた。また、皮質から皮髄境界部にかけて、鉍質沈着がみられる例もあった。膀胱には粘膜の過形成が2匹に認められ、その内の1匹の粘膜下組織には好中球の浸潤が認められた。副腎では皮質束状帯細胞の空胞化が、対照群の1匹に対し6匹と増加した。分娩し哺育も順調であった雌においても、腎臓に雄と同様の変化が10匹中全例に認められたほか、近位尿細管上皮の空胞変性が8匹に認められた。また、膀胱には粘膜の過形成、副腎には束状帯細胞の空胞化がいずれも4匹に認められた。さらに、胸腺には皮質の萎縮が対照群にも2匹認められたが600mg/kgでは5匹に認められ、発現率の増加傾向が認められたほか、600mg/kg群の5匹中2匹の変化は、対照群の例に比べて強かった。交配不成立の40mg/kg群の1対では雄に変化は認められず、雌には肺に出血を伴う炎症性細胞浸潤巣が認められた。妊娠不成立の10mg/kg群の2対においては、雌の1匹に肺胞内水腫が認められたがごく軽度な変化で、その他の雌雄には異常は認められなかった。分娩後全児死亡の40および150mg/kg群の雌各1匹では、副腎皮質束状帯細胞の空胞化が共通して認められたほか、40mg/kg群の例で肝細胞および腎臓近位尿

細管上皮の脂肪変性、腺胃粘膜のびらん、胸腺皮質の萎縮が、150mg/kg群の例で前胃扁平上皮の過形成が認められた。雌雄の下垂体、生殖器系器官、雌の乳腺には異常は認められなかった。以上の所見以外にも変化は認められたが、用量依存性は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

1) 親動物に及ぼす影響 (Table 18, Appendix 26)

(1) 交尾率および受胎率

交尾は40mg/kg群の1対を除いて各群の全例に成立し、成立に要する期間にも有意な変化は認められなかった。受胎率も10mg/kg群は80%であったが、対照を含む他の群は全て100%であった。

(2) 黄体数、着床数および着床率

被験物質投与各群において、黄体数、着床数および着床率は対照群と類似した値を示し、有意な変化は認められなかった。

(3) 出産率および妊娠期間

出産率は、対照群および被験物質投与各群とも100%であった。なお、150mg/kg群の1匹は分娩確認時に全児が死亡していたが、その大部分の例の肺は吸気肺でしかも体表には咬傷が認められたことから、多くは出産後死亡あるいは食殺されたものと判断した。妊娠期間にも有意な変化は認められなかった。

(4) 分娩および哺育状態

分娩状態については、各群のいずれの動物にも異常は認められなかった。哺育状態についても、前述の分娩直後に全児が死亡あるいは食殺されたと思われる150mg/kg群の1匹および哺育3日までに全児が死亡した40mg/kg群の1匹が認められたが、用量依存的な変化ではなく、被験物質の投与の影響を示唆する異常は認められなかった。

2) 新生児に及ぼす影響

(1) 生存性および体重 (Table 19, Appendix 27)

被験物質投与各群の1腹当たりの総出産児数、新生児数、出生率、性比、哺育0日の体重ならびに哺育4日の生存率および体重には、いずれも対照群と比べて有意な変化が認められず、新生児の一般状態にも異常は認められなかった。

(2) 形態 (Tables 20, 21, Appendices 28, 29)

外表異常について、痕跡尾が対照群および150mg/kg群の各1匹に認められたが、被験物質の投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。内臓異常はいずれの児動物にも認められなかった。内臓変異についても、胸腺の頸部遺残、左臍動脈遺残あるいは腎盂の拡張が総計対照群で5匹(3.1%)に対し被験物質投与各群で2~6匹(1.7~4.2%)の範囲で、有意な変化は認められなかった。

考察および結論

1. 反復投与毒性

雌雄の親動物とも、腎臓および膀胱に対する毒性影響ならびにそれとの関連性が考えられる変化が600mg/kg群に認められた。150mg/kg以下の群では、被験物質の投与による毒性影響と考えられる変化は、認められなかった。析出した被験物質と思われる尿中の結晶物質は40および150mg/kg群にも認められたが、これらの用量では生体に有害と思われる変化を伴っていなかった。

すなわち、600mg/kg群で、腎臓においては、剖検で腫大、退色および重量の増加が認められた。組織学的には、尿細管上皮の壊死、脱落およびそれによる尿の停滞を示唆する尿細管の拡張を特徴とする変化であった。

腎臓および膀胱の組織標本では結晶物質の存在は確認できなかったが、尿中には析出した被験物質と思われる結晶物質が認められた。Cascieriら⁹⁾はシアヌル酸ナトリウムのラットおよびマウスへの投与により発現する腎障害は、腎臓で析出したイソシアヌル酸の結晶による物理的な影響によることを報告している。本試験において認められた腎臓および膀胱の変化も、尿細管内で水分の再吸収に伴って析出した被験物質の結晶が起炎物質として作用して発現したものと推察される。類似した変化はサルファ剤、メチシリンなどでも報告されている⁹⁾。

また、膀胱においても、刺激に対する反応性増殖と考えられる粘膜上皮の過形成が認められたが、変化は腎臓に比べて軽度なものであった。

雌雄の親動物で認められた赤色尿の排泄、雄親の検査で認められた尿沈渣中赤血球および白血球の増加、血液尿素窒素およびクレアチニンの増加、ナトリウムの減少は、いずれも主に腎臓の変化と関連する所見と考えられる。また、雄親の貧血所見も、骨髄および脾臓に造血能に対する影響や赤血球破壊亢進を示唆する変化が認められなかったことから、障害されたおそらく腎臓からの出血によるものと推察される。

雌雄の親動物とも、副腎の退色および相対重量の増加が認められ、皮質束状帯細胞に脂質の増加を示唆する空胞化が組織学的に観察された。また、雌親では胸腺皮質の萎縮する例が増加する傾向にあった。副腎および胸腺の変化は、イソシアヌル酸の毒性影響に対するストレスと

関連した二次的な変化と判断される。

これらの変化に加えて、雄親では体重増加の抑制が、雌親においても体重の平均値では有意な変化は認められなかったものの消瘦する例が認められた。

なお、最終体重が対照群と比べて小さかった600mg/kg群で、雄は下垂体および脾臓、雌は脳のいずれも相対重量が増加し、下垂体重量の変化は150mg/kg群の雄にも認められたが、これらの器官に病理組織学的変化は認められなかった。したがって、下垂体、脾臓および脳の重量変化は主に体重の変化に伴う所見で、毒性影響を示唆する変化ではないと判断された。

以上の結果から、イソシアヌル酸のラットへの反復投与による主な毒性影響は腎臓および膀胱に認められ、副腎および胸腺に対する影響も認められた。無影響量は雌雄とも150mg/kg/dayと推定された。

2. 生殖発生毒性

雄親および雌親の生殖能に対する被験物質の投与による影響について、観察した各指標とも対照群と比べ有意な変化は認められなかった。また、児動物の発生に関する指標に対しても、影響は認められなかった。

交配および妊娠の不成立の対、分娩後全児が死亡した雌親が投与量とは無関係に散発したが、いずれにも生殖能の異常を示唆する病理学的な異常は認められず、偶発的な変化と考えられた。

以上の結果から、雌雄親動物の生殖能および児動物の発生に対する影響は600mg/kg/day投与によっても認められず、無影響量はいずれも600mg/kg/dayと推定された。

参考文献

- 1) Canelli, *Amer. J. Public Health*, **64**, 155(1974).
- 2) N. Inokuchi, R. Sawamura, A. Hasegawa and G. Urakubo, *Eisei Kagaku*, **24**(1), 49(1978).
- 3) B. G. Hammond, S. J. Barbee, T. Inoue, N. Ishida, G. J. Levinskas, M. W. Stevens, A. G. Wheeler and T. Cascieri, *Environ. Health Perspect.*, **69**, 287(1986).
- 4) L. M. Allen, T. V. Briggles and C. D. Pfaffenberger, *Drug Metab. Reviews*, **13**(3), 499(1982).
- 5) T. Cascieri, S. Barbee, B. Hammond, T. Inoue, N. Ishida and A. Wheeler, *Toxicologist*, **5**, 58(1985).
- 6) 渡辺 満利, " 毒性試験講座 5-毒性病理学", 前川 昭彦, 林 裕造 編, 地人書館, 東京, 1991, pp. 267-293.

イソシアヌル酸のラットを用いる反復
経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験
(試験番号 95-047)

最終報告書 添付資料 A

(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

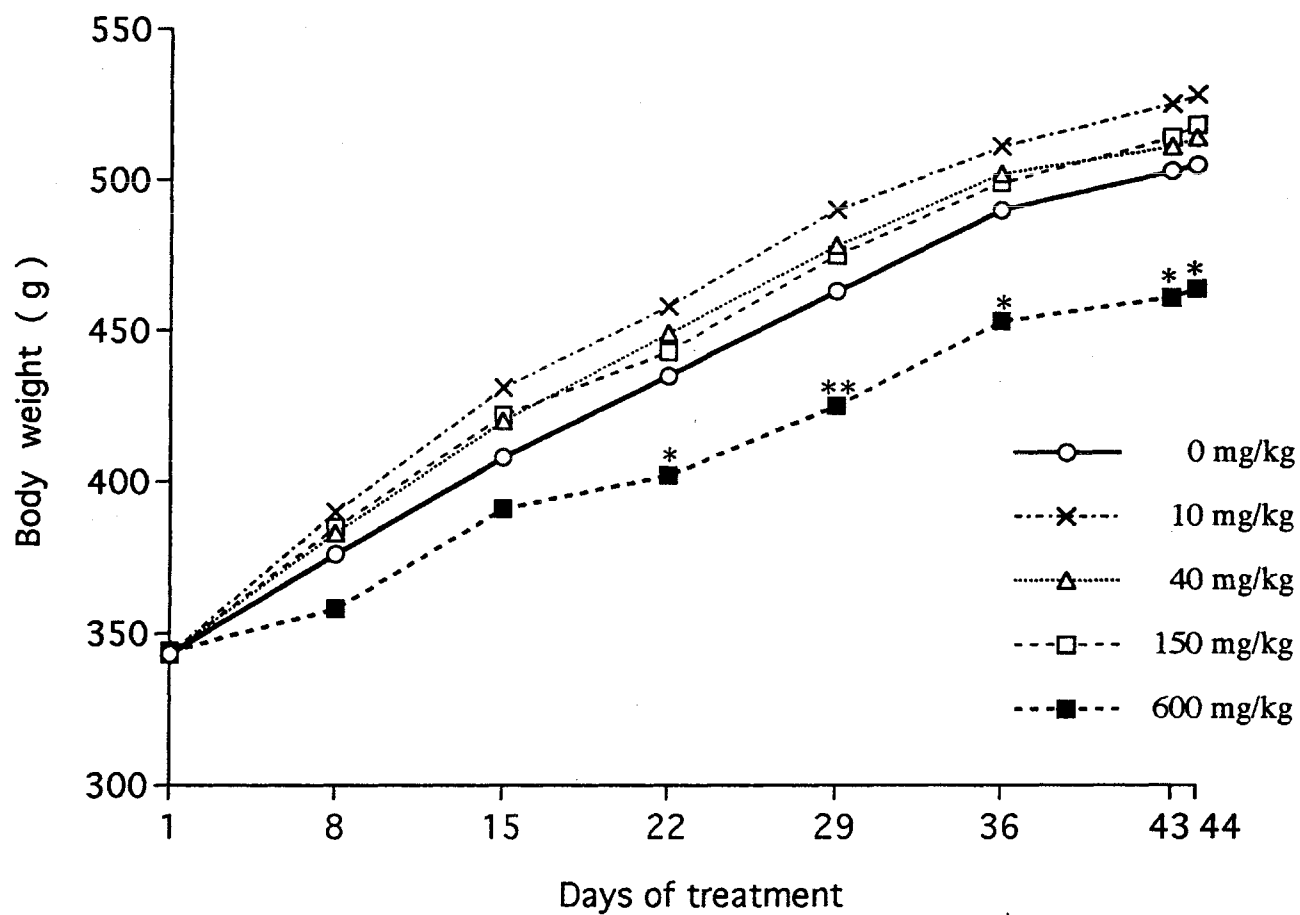


Fig.1 Body weight change in male rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

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

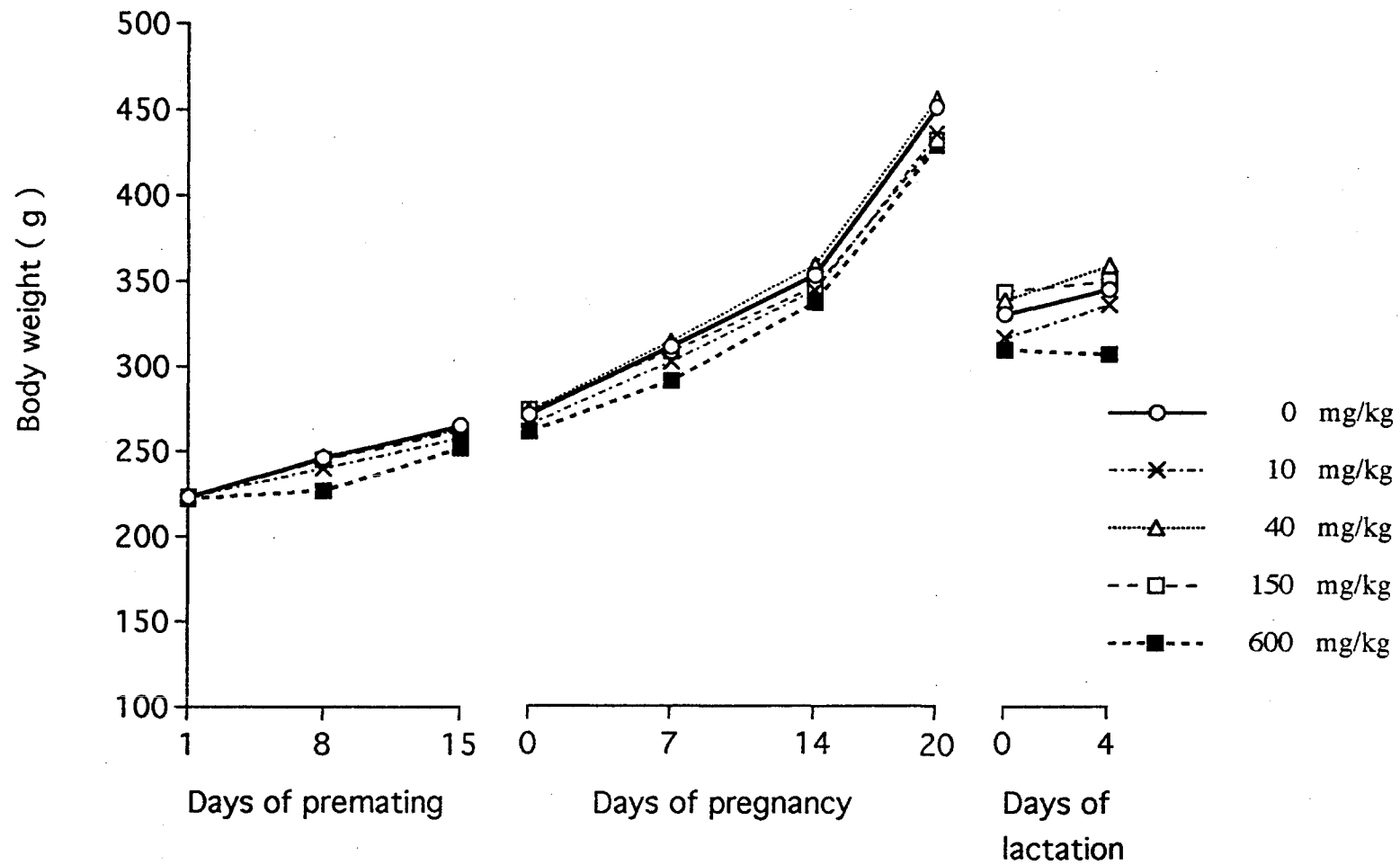


Fig. 2 Body weight change in female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

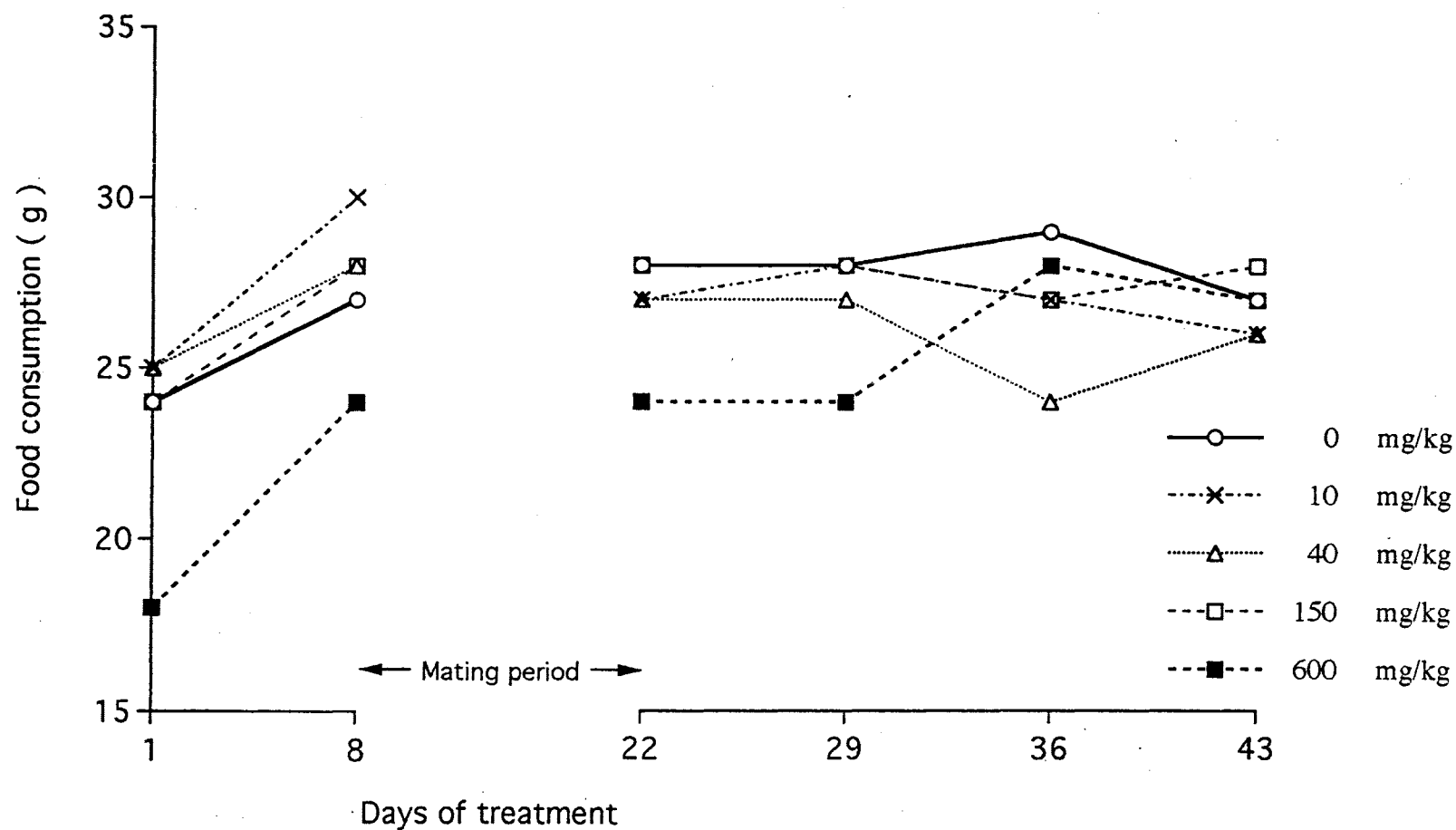


Fig. 3 Food consumption of male rats treated orally isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

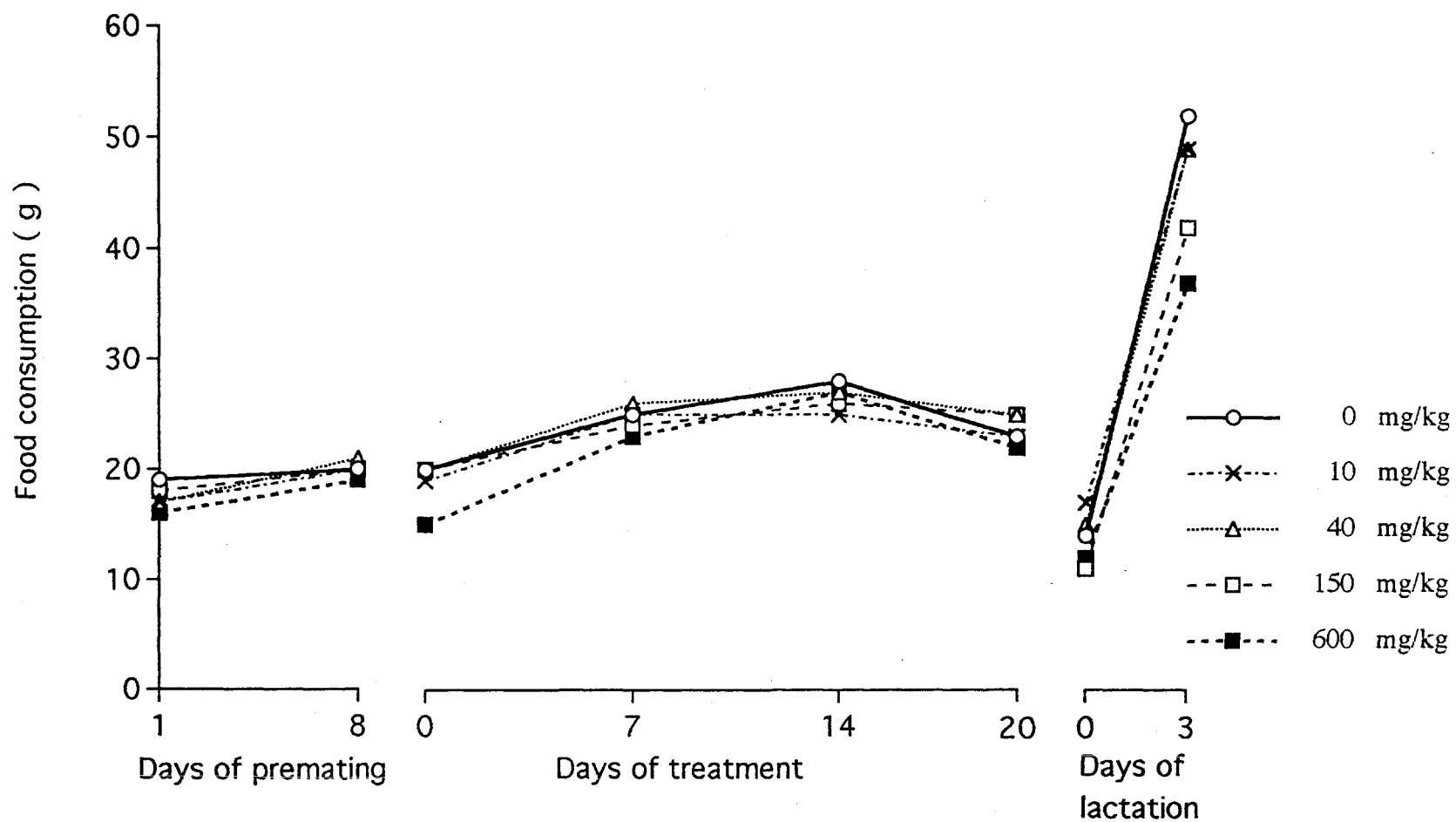


Fig. 4 Food consumption of female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Table 1 Mortality rate of male rats treated orally with isocyanuric acid in the
combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
No. of animals	10	10	10	10	10
No. of animals that died	0	0	0	0	0
Mortality (%)	0	0	0	0	0

Table 2 Mortality rate of female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
No. of animals	10	10	10	10	10
No. of animals that died	0	0	0	0	0
Mortality (%)	0	0	0	0	0

Table 3 Incidence of clinical signs of male rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Clinical sign	Dose(mg/kg)	0		10			40			150		600	
	Fate	TK (Total)		TK	FP	(Total)	TK	UC	(Total)	TK (Total)		TK (Total)	
	No. of animals	10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	10	(10)
Reddish urine		0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	9	(9)**
Chromodacryorrhea		0	(0)	0	0	(0)	1	0	(1)	1	(1)	0	(0)
Ptosis		0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	(1)	0	(0)
Alopecia		0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	(1)	0	(0)
Loss of upper incisors		0	(0)	0	0	(0)	1	0	(1)	0	(0)	0	(0)

TK : Terminal kill

UC : Animal with unsuccessful copulation

FP : Failed to cause pregnancy, killed at the termination

** : Significantly different from control at 1 % level of probability

Table 4 Incidence of clinical signs of female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Clinical sign	Dose(mg/kg) Fate No. of animals	0		10			40				150			600	
		TK (Total)		TK	NP (Total)		TK	UC	KL (Total)		TK	KL (Total)		TK (Total)	
		10	(10)	8	2	(10)	8	1	1	(10)	9	1	(10)	10	(10)
Emaciation		0	(0)	0	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0	(0)	4	(4)*
Reddish urine		0	(0)	0	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0	(0)	3	(3)
Decrease in locomotor activity/ piloerection/hypothermia		0	(0)	0	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0	(0)	1	(1)
Soiled fur		0	(0)	0	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0	(0)	2	(2)
Alopecia/scabbing		0	(0)	0	0	(0)	0	0	0	(0)	1	0	(1)	1	(1)

TK : Terminal kill

NP : Non-pregnant, killed on 26 days after copulation

UC : Animal with unsuccessful copulation

KL : Killed because all pups died after delivery

* : Significantly different from control at 5 % level of probability

Table 5

Body weights of male rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

(g)

Dose (mg/kg)	Days of treatment								Gain 1~44
	1	8	15	22	29	36	43	44	
0	343 ± 13 (10)	376 ± 21 (10)	408 ± 28 (10)	435 ± 30 (10)	463 ± 35 (10)	490 ± 40 (10)	503 ± 45 (10)	505 ± 44 (10)	163 ± 33 (10)
10	343 ± 13 (10)	390 ± 15 (10)	431 ± 14 (10)	458 ± 15 (10)	490 ± 16 (10)	511 ± 15 (10)	525 ± 22 (10)	528 ± 22 (10)	185 ± 20 (10)
40	343 ± 12 (10)	383 ± 21 (10)	420 ± 26 (10)	449 ± 26 (10)	478 ± 27 (10)	502 ± 29 (10)	511 ± 36 (10)	514 ± 36 (10)	171 ± 27 (10)
150	343 ± 11 (10)	385 ± 11 (10)	422 ± 19 (10)	443 ± 26 (10)	475 ± 27 (10)	499 ± 36 (10)	514 ± 40 (10)	518 ± 42 (10)	174 ± 34 (10)
600	344 ± 12 (10)	358 ± 30 (10)	391 ± 25 (10)	402* ± 20 (10)	425** ± 18 (10)	453* ± 25 (10)	461* ± 30 (10)	464* ± 33 (10)	120** ± 27 (10)

Each value is expressed as mean±S.D. and (number of animals examined).

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 6

Body weights of female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

(g)

Dose (mg/kg)	Days of pre mating				Days of pregnancy					Days of lactation		
	1	8	15	Gain 1~15	0	7	14	20	Gain 0~20	0	4	Gain 0~4
0	223 ± 5 (10)	246 ± 10 (10)	265 ± 13 (10)	43 ± 11 (10)	271 ± 11 (10)	311 ± 11 (10)	353 ± 12 (10)	451 ± 16 (10)	180 ± 10 (10)	330 ± 22 (10)	345 ± 16 (10)	15 ± 16 (10)
10	223 ± 5 (10)	240 ± 10 (10)	258 ± 11 (10)	36 ± 10 (10)	265 ± 16 (8)	302 ± 13 (8)	344 ± 15 (8)	436 ± 18 (8)	171 ± 12 (8)	316 ± 24 (8)	336 ± 17 (8)	21 ± 17 (8)
40	222 ± 5 (10)	247 ± 9 (10)	263 ± 11 (10)	41 ± 9 (10)	273 ± 7 (9)	314 ± 6 (9)	359 ± 8 (9)	456 ± 13 (9)	182 ± 16 (9)	338 ± 28 (9)	359 ± 14 (8)	16 ± 20 (8)
150	223 ± 4 (10)	245 ± 7 (10)	262 ± 9 (10)	39 ± 6 (10)	274 ± 13 (10)	308 ± 10 (10)	346 ± 15 (10)	432 ± 34 (10)	157 ± 31 (10)	343 ± 18 (10)	350 ± 16 (9)	4 ± 10 (9)
600	222 ± 5 (10)	227 ± 28 (10)	252 ± 19 (10)	30 ± 17 (10)	261 ± 17 (10)	291 ± 23 (10)	337 ± 19 (10)	429 ± 26 (10)	168 ± 18 (10)	309 ± 27 (10)	307 ± 38 (10)	-2 ± 25 (10)

Each value is expressed as mean±S.D. and (number of animals available).

Table 7

Food consumption of male rats treated orally with
isocyanuric acid in the combined repeat dose and
reproductive/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	Days of treatment					
	1	8	22	29	36	43
0	24	27	28	28	29	27
	± 2	± 4	± 3	± 3	± 3	± 2
	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
10	25	30	27	28	27	26
	± 2	± 2	± 1	± 3	± 3	± 2
	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
40	25	28	27	27	24	26
	± 3	± 3	± 2	± 2	± 8	± 4
	(10)	(10)	(9)	(10)	(10)	(10)
150	24	28	28	28	27	28
	± 2	± 4	± 2	± 4	± 3	± 4
	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
600	18	24	24	24	28	27
	± 10	± 6	± 7	± 5	± 3	± 5
	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D. and (number of animals examined).

Table 8

Food consumption of female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	(g/rat/day)							
	Days of premating		Days of pregnancy				Days of lactation	
	1	8	0	7	14	20	0	3
0	19 ± 3 (10)	20 ± 3 (10)	20 ± 3 (10)	25 ± 3 (10)	28 ± 3 (10)	23 ± 3 (10)	14 ±10 (10)	52 ± 8 (10)
10	17 ± 3 (10)	20 ± 3 (10)	19 ± 2 (8)	25 ± 3 (8)	25 ± 3 (8)	23 ± 4 (8)	17 ±11 (8)	49 ± 3 (8)
40	17 ± 3 (10)	21 ± 3 (10)	20 ± 4 (9)	26 ± 3 (9)	27 ± 3 (9)	25 ± 4 (9)	15 ±10 (9)	49 ± 6 (8)
150	18 ± 3 (10)	20 ± 4 (10)	20 ± 2 (10)	24 ± 3 (10)	26 ± 2 (10)	25 ± 3 (10)	11 ± 7 (9)	42 ±12 (9)
600	16 ± 5 (10)	19 ± 6 (10)	15 ± 4 (10)	23 ± 7 (10)	27 ± 4 (10)	22 ± 7 (10)	12 ±11 (10)	37 ±22 (10)

Each value is expressed as mean±S.D. and (number of animals available).

Table 9 - 1 Urinary findings of male rats treated orally with isocyanuric acid
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color				Cloudy		Specific gravity	pH							Protein					
		C	PY	Y	PB	-	+		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++
0	10		4	3	3	7	3	1.050 ^{a)} ± 0.021			1	1	1	2	5		2	6	2		
10	10		3	5	2	5	5	1.068 ± 0.031			1		4	5				5	4	1	
40	10		4	5	1	3	7	1.051 ± 0.019			2	2		4	2			10			
150	10	1	5	2	2		10**	1.056 ± 0.018				2	3	2	3			5	5		
600	10		9		1	1	9*	1.033 ± 0.012		1	1	4	1	3			1	9			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++
0	10	10					4	4	1	1		7	3				10				10			
10	10	10					1	6	3			9	1				10				10			
40	10	10					5	5				8	2				10				10			
150	10	10					2	7	1			9	1				10				10			
600	10	10					6	4				7		1	1	1	10				10			

a) : Mean ± S.D.

Color : C(colorless), PY(pale yellow), Y(yellow), PB(pale brown)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dl), +(30mg/dl), ++(100mg/dl), +++(300mg/dl), ++++(1000mg/dl)

Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dl), +(0.25g/dl), ++(0.5g/dl), +++(1g/dl)

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dl), +(15mg/dl), ++(40mg/dl), +++(80mg/dl)

Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dl

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 9 - 2

Urinary findings of male rats treated orally with isocyanuric acid
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals											
										Mg				Ca		Ams		Others			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	-	+	-	+	++	+++
0	10	10				10				1	4	4	1	10		10		10			
10	10	10				9	1			2	2	5	1	10		10		10			
40	10	10				10				4		4	2	10		10		6	3	1	
150	10	10				10				1	3	5	1	10		10		5	3	2**	
600	10	7	1	1	1*	5	1	4**		4	3	3		10		10		2	5	2	1**

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells										Casts						Fat globules		
		Sq				R			S			G		H		W				
		-	+	++	+++	-	+	++	-	+	++	-	+	-	+	-	+	-	+	++
0	10	1	8	1		10			10			10		10		10		10		
10	10	1	4	5		10			10			10		10		10		10		
40	10	1	9			10			10			10		10		10		10		
150	10		9	1		10			10			10		10		10		10		
600	10		10			10			10			10		10		10		10		

- : Not observed; + : A few in some fields; ++ : A few in all fields; +++ : Many in all fields

Crystals

Mg(ammonium magnesium phosphate)

Ca(calcium phosphate)

Ams(amorphous)

Others(crystals considered to be the test substance precipitated from urine)

Epithelial cells

Sq(squamous)

R(round)

S(spindle)

Casts

G(granule)

H(hyaline)

W(waxy)

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 10

Hematological findings of male rats treated orally with isocyanuric acid
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{l}$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	WBC ($10^2/\mu\text{l}$)	Plat. ($10^4/\mu\text{l}$)	PT (sec)	APTT (sec)
0	10	805 ± 47	14.9 ± 0.4	43.7 ± 0.9	55 ± 3	18.5 ± 0.8	34.0 ± 0.4	26 ± 10	69 ± 14	133 ± 18	13.0 ± 0.3	19.4 ± 1.5
10	10	806 ± 29	14.9 ± 0.6	43.9 ± 1.3	54 ± 2	18.5 ± 0.9	33.9 ± 0.5	26 ± 7	71 ± 16	131 ± 15	13.3 ± 0.4	18.5 ± 0.6
40	10	821 ± 29	15.0 ± 0.5	44.2 ± 1.4	54 ± 2	18.3 ± 0.7	33.9 ± 0.5	23 ± 7	79 ± 34	137 ± 9	13.3 ± 0.3	19.6 ± 0.6
150	10	804 ± 28	15.0 ± 0.4	44.0 ± 1.0	55 ± 1	18.6 ± 0.3	34.0 ± 0.4	21 ± 5	59 ± 12	136 ± 9	13.2 ± 0.9	19.4 ± 1.0
600	10	752** ± 32	13.6** ± 0.5	40.5** ± 1.4	54 ± 1	18.1 ± 0.4	33.7 ± 0.5	32 ± 18	72 ± 20	147 ± 10	13.3 ± 0.2	18.9 ± 0.8

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 11

Blood biochemical findings of male rats treated orally with isocyanuric acid
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	10	57 $\pm$ 5	33 $\pm$ 5	257 $\pm$ 68	0.34 $\pm$ 0.14	6.21 $\pm$ 0.15	3.14 $\pm$ 0.12	1.03 $\pm$ 0.10	70 $\pm$ 16	73 $\pm$ 31
10	10	52 $\pm$ 4	27** $\pm$ 3	261 $\pm$ 47	0.25 $\pm$ 0.20	6.27 $\pm$ 0.24	3.20 $\pm$ 0.21	1.04 $\pm$ 0.12	83 $\pm$ 17	83 $\pm$ 40
40	10	50 $\pm$ 4	27** $\pm$ 3	240 $\pm$ 50	0.70 $\pm$ 0.78	6.33 $\pm$ 0.17	3.26 $\pm$ 0.16	1.07 $\pm$ 0.08	71 $\pm$ 10	83 $\pm$ 34
150	10	53 $\pm$ 10	28* $\pm$ 5	262 $\pm$ 57	0.50 $\pm$ 0.43	6.35 $\pm$ 0.23	3.25 $\pm$ 0.10	1.06 $\pm$ 0.07	76 $\pm$ 14	88 $\pm$ 37
600	10	55 $\pm$ 7	27** $\pm$ 5	254 $\pm$ 38	0.68* $\pm$ 0.21	6.21 $\pm$ 0.26	3.18 $\pm$ 0.14	1.05 $\pm$ 0.10	85 $\pm$ 11	69 $\pm$ 30
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
0	10	141 $\pm$ 14	0.30 $\pm$ 0.02	14.2 $\pm$ 2.8	0.57 $\pm$ 0.05	10.1 $\pm$ 0.3	7.3 $\pm$ 0.4	142.9 $\pm$ 0.9	4.20 $\pm$ 0.25	101 $\pm$ 1
10	10	156* $\pm$ 11	0.28 $\pm$ 0.03	13.8 $\pm$ 1.4	0.57 $\pm$ 0.05	10.2 $\pm$ 0.3	7.2 $\pm$ 0.6	142.4 $\pm$ 0.8	4.36 $\pm$ 0.22	101 $\pm$ 1
40	10	151 $\pm$ 9	0.28 $\pm$ 0.02	12.0 $\pm$ 1.0	0.57 $\pm$ 0.05	10.3 $\pm$ 0.2	7.5 $\pm$ 0.6	143.0 $\pm$ 1.1	4.13 $\pm$ 0.19	101 $\pm$ 1
150	10	155 $\pm$ 17	0.31 $\pm$ 0.03	13.3 $\pm$ 1.1	0.58 $\pm$ 0.05	10.3 $\pm$ 0.3	7.3 $\pm$ 0.7	143.2 $\pm$ 0.9	4.22 $\pm$ 0.31	101 $\pm$ 1
600	10	140 $\pm$ 6	0.29 $\pm$ 0.04	38.2** $\pm$ 12.8	1.08** $\pm$ 0.37	10.4 $\pm$ 0.2	8.5 $\pm$ 1.4	141.6* $\pm$ 1.6	4.46 $\pm$ 0.44	100 $\pm$ 1

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 12 Incidence of necropsy findings of male rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

			Dose(mg/kg)	0		10		40		150		600			
Organ	: Findings	Degree	Fate	TK	(T)	TK	FP	(T)	TK	UC	(T)	TK	(T)	TK	(T)
			No. of animals	10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	10	(10)
Liver	: Diaphragmatic nodule	-		10	(10)	7	2	(9)	9	1	(10)	10	(10)	10	(10)
		+		0	(0)	1	0	(1)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Kidney	: Enlargement	-		10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	3	(3)
		+		0		0	0		0	0		0		4	
		++		0	)(0)	0	0	)(0)	0	0	)(0)	0	)(0)	3	)(7)**
	Decoloration	-		10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	3	(3)
		+		0		0	0		0	0		0		5	
		++		0	)(0)	0	0	)(0)	0	0	)(0)	0	)(0)	2	)(7)**
Adrenal	: Decoloration	-		10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	4	(4)
		+		0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	6	(6)**
Skin	: Alopecia	-		10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	9	(9)	10	(10)
		+		0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	1	(1)	0	(0)

- : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; TK : Terminal kill; FP : Failed to cause pregnancy, killed at the termination;

UC : Animal with unsuccessful copulation, killed at the termination; T : Total

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 13 Incidence of necropsy findings of female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Organ : Findings	Degree	Dose(mg/kg)											
		Fate No. of animals	TK (T) 10 (10)	TK NP (T) 8 2 (10)	TK UC KL (T) 8 1 1 (10)	TK UC KL (T) 8 1 1 (10)	TK UC KL (T) 8 1 1 (10)	TK UC KL (T) 8 1 1 (10)	TK UC KL (T) 8 1 1 (10)	TK UC KL (T) 8 1 1 (10)	TK UC KL (T) 8 1 1 (10)	TK UC KL (T) 8 1 1 (10)	TK UC KL (T) 8 1 1 (10)
Stomach : Distention	-		10 (10)	8 2 (10)	8 1 0 (9)	9 1 (10)	10 (10)						
	++		0 (0)	0 0 (0)	0 0 1 (1)	0 0 (0)	0 (0)						
Kidney : Enlargement	-		10 (10)	8 2 (10)	8 1 1 (10)	9 1 (10)	0 (0)						
	+		0) (0)	0 0) (0)	0 0 0) (0)	0 0) (0)	4) (10)**						
	++		0) (0)	0 0) (0)	0 0 0) (0)	0 0) (0)	6) (10)**						
Decoloration	-		10 (10)	8 2 (10)	8 1 1 (10)	9 1 (10)	1 (1)						
	+		0) (0)	0 0) (0)	0 0 0) (0)	0 0) (0)	6) (9)**						
	++		0) (0)	0 0) (0)	0 0 0) (0)	0 0) (0)	2) (9)**						
	+++		0) (0)	0 0) (0)	0 0 0) (0)	0 0) (0)	1) (9)**						
Adrenal : Decoloration	-		10 (10)	8 2 (10)	8 1 0 (9)	9 0 (9)	5 (5)						
	+		0) (0)	0 0) (0)	0 0 1) (1)	0 1) (1)	2) (5)**						
	++		0) (0)	0 0) (0)	0 0 0) (1)	0 0) (1)	3) (5)**						
Thymus : Atrophy	-		9 (9)	7 2 (9)	8 1 0 (9)	9 1 (10)	6 (6)						
	+		1 (1)	1 0 (1)	0 0 1 (1)	0 0 (0)	4 (4)						
Skin : Alopecia	-		10 (10)	8 2 (10)	8 1 1 (10)	9 1 (10)	9 (9)						
	+		0 (0)	0 0 (0)	0 0 0 (0)	0 0 (0)	1 (1)						

- : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; +++ : Marked; TK : Terminal kill; NP : Non-pregnant; UC : Animal with unsuccessful copulation; KL : Killed because all pups died after delivery; T : Total

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 14

Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

	Dose (mg/kg)	No. of animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Epidid. (g)
Absolute	0	10	483 ± 41	2.14 ± 0.08	13.68 ± 2.09	3.01 ± 0.34	0.74 ± 0.09	1.49 ± 0.08	0.35 ± 0.06	30.3 ± 7.9	15.6 ± 2.2	63.8 ± 8.9	3.60 ± 0.26	1.45 ± 0.17
	10	10	508 ± 19	2.10 ± 0.07	15.71* ± 1.33	3.36 ± 0.37	0.79 ± 0.08	1.48 ± 0.06	0.33 ± 0.07	34.2 ± 5.0	16.6 ± 2.0	63.2 ± 6.2	3.47 ± 0.24	1.37 ± 0.11
	40	10	492 ± 32	2.07 ± 0.06	14.35 ± 1.47	3.06 ± 0.29	0.81 ± 0.11	1.58 ± 0.15	0.34 ± 0.08	36.3 ± 4.9	16.3 ± 0.8	63.2 ± 7.5	3.40 ± 0.14	1.36 ± 0.09
	150	10	495 ± 38	2.06 ± 0.07	14.76 ± 1.48	3.12 ± 0.15	0.78 ± 0.06	1.48 ± 0.12	0.31 ± 0.08	38.2 ± 6.3	19.8*** ± 2.8	66.4 ± 14.5	3.41 ± 0.27	1.41 ± 0.13
	600	10	444* ± 31	2.08 ± 0.08	12.08 ± 1.62	4.62** ± 0.96	0.83 ± 0.10	1.38 ± 0.11	0.28 ± 0.07	33.6 ± 6.4	17.4 ± 2.7	72.1 ± 10.8	3.32 ± 0.24	1.32 ± 0.10
Relative@	0	10	483 ± 41	0.45 ± 0.03	2.82 ± 0.26	0.62 ± 0.03	0.16 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.07 ± 0.02	6.32 ± 1.71	3.23 ± 0.42	13.18 ± 1.19	0.75 ± 0.06	0.30 ± 0.04
	10	10	508 ± 19	0.41 ± 0.02	3.09* ± 0.22	0.66 ± 0.08	0.16 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.07 ± 0.01	6.75 ± 1.01	3.29 ± 0.49	12.46 ± 1.27	0.68 ± 0.04	0.27 ± 0.02
	40	10	492 ± 32	0.42 ± 0.03	2.92 ± 0.19	0.62 ± 0.05	0.16 ± 0.01	0.32 ± 0.02	0.07 ± 0.02	7.38 ± 0.98	3.33 ± 0.22	12.88 ± 1.55	0.69 ± 0.03	0.28 ± 0.02
	150	10	495 ± 38	0.42 ± 0.04	2.98 ± 0.17	0.63 ± 0.05	0.16 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.06 ± 0.01	7.80 ± 1.71	4.02* ± 0.61	13.39 ± 2.64	0.69 ± 0.07	0.28 ± 0.03
	600	10	444* ± 31	0.47 ± 0.03	2.71 ± 0.21	1.04** ± 0.21	0.19** ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.07 ± 0.02	7.61 ± 1.62	3.95* ± 0.68	16.23** ± 2.14	0.75 ± 0.07	0.30 ± 0.03

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 15

Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

	Dose (mg/kg)	No. of animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)
Absolute	0	10	345 ± 16	1.88 ± 0.06	13.93 ± 1.19	1.89 ± 0.13	0.64 ± 0.06	1.04 ± 0.06	0.20 ± 0.06	25.4 ± 3.5	18.6 ± 2.0	73.8 ± 10.1
	10	8	336 ± 17	1.90 ± 0.06	14.20 ± 1.22	1.89 ± 0.13	0.64 ± 0.09	1.01 ± 0.06	0.22 ± 0.09	28.1 ± 3.8	21.6 ± 3.5	77.2 ± 13.3
	40	8	359 ± 14	1.94 ± 0.05	14.55 ± 1.10	1.83 ± 0.11	0.71 ± 0.10	1.07 ± 0.09	0.26 ± 0.06	30.7* ± 3.2	19.5 ± 1.7	76.5 ± 6.6
	150	9	350 ± 16	1.91 ± 0.08	13.87 ± 1.46	1.93 ± 0.10	0.66 ± 0.07	1.07 ± 0.10	0.25 ± 0.09	26.2 ± 3.7	22.0* ± 2.0	74.0 ± 10.0
	600	10	307 ± 38	1.88 ± 0.09	12.33 ± 2.00	2.97* ± 0.41	0.63 ± 0.13	0.98 ± 0.17	0.15 ± 0.08	24.4 ± 3.9	17.7 ± 3.0	80.9 ± 10.3
Relative@	0	10	345 ± 16	0.55 ± 0.02	4.04 ± 0.32	0.55 ± 0.04	0.19 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.06 ± 0.02	7.36 ± 0.90	5.42 ± 0.64	21.47 ± 3.29
	10	8	336 ± 17	0.57 ± 0.03	4.22 ± 0.28	0.56 ± 0.04	0.19 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.06 ± 0.02	8.37 ± 1.09	6.39* ± 0.78	23.02 ± 4.17
	40	8	359 ± 14	0.54 ± 0.03	4.06 ± 0.35	0.51 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.07 ± 0.02	8.58 ± 0.96	5.46 ± 0.61	21.36 ± 2.17
	150	9	350 ± 16	0.55 ± 0.03	3.96 ± 0.44	0.55 ± 0.03	0.19 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.07 ± 0.02	7.50 ± 1.28	6.31* ± 0.69	21.23 ± 3.45
	600	10	307 ± 38	0.62* ± 0.06	4.02 ± 0.44	0.99** ± 0.22	0.20 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.05 ± 0.02	7.94 ± 0.81	5.76 ± 0.53	26.69* ± 4.65

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 16 - 1 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

			Dose (mg/kg)		0		10		40		150		500		
Organ	Findings	Degree	Fate No. of animals	TK	(T)	TK	FP	(T)	TK	UC	(T)	TK	(T)	TK	(T)
				10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	10	(10)
Kidney	Necrosis, tubular epithelium	-	10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	2	(2)	
		+	0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	8	(8)**	
	Mineralization, cortex/cortico-medullary junction	-	10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	6	(6)	
		+	0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	4	(4)*	
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-	9	(9)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	10	(10)	
		++	1	(1)	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
	Cellular infiltration, neutrophile, medulla	-	10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	0	(0)	
		++	0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	7	(7)**	
	Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	-	8	(8)	4	1	(5)	7	1	(8)	8	(8)	10	(10)	
		++	1	(2)	2	1	(5)	1	0	(2)	1	(2)	0	(0)	
	Dilatation, distal/collecting tubules, focal	-	10	(10)	6	2	(8)	9	1	(10)	9	(9)	10	(10)	
		+	0	(0)	2	0	(2)	0	0	(0)	1	(1)	0	(0)	
	Dilatation, renal tubule, diffuse	-	10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	0	(0)	
		+++	0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	6	(6)**	
	Basophilic tubules	-	5	(5)	2	1	(9)	6	1	(10)	5	(10)	0	(0)	
		+++	0	(0)	0	0	(1)	0	0	(0)	0	(0)	2	(2)**	
	Hyperplasia, tubular epithelium	-	10	(10)	8	2	(10)	9	1	(10)	10	(10)	2	(2)	
		+	0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	8	(8)**	
	Fibrosis	-	9	(9)	7	2	(9)	9	1	(10)	9	(9)	3	(3)	
		++	1	(1)	0	0	(1)	0	0	(0)	0	(1)	0	(0)**	
	Cyst	-	8	(8)	8	2	(10)	9	1	(10)	8	(8)	10	(10)	
++		1	(2)	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(2)	0	(0)		
Heart : Myocardial degeneration/fibrosis, focal	-	9	(9)	—	2	(2)	—	1	(1)	—	—	10	(10)		
	+	1	(1)	—	0	(0)	—	0	(0)	—	—	0	(0)		

— : Not examined; - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; +++ : Marked; TK : Terminal kill; FP : Failed to cause pregnancy, killed at the termination; UC : Animal with unsuccessful copulation, killed at the termination; T : Total

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 16 - 2 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Organ	Findings	Degree	Dose (mg/kg)											
			0		10			40			150		600	
			Fate No. of animals	TK (T)	TK FP (T)	TK UC (T)	TK (T)	TK (T)	TK (T)	TK (T)				
			10 (10)	8 2 (10)	9 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)		
Lung	Mineralization, artery	-	8 (8)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	10 (10)		
		+	2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	0 (0)		
	Metaplasia, osseous	-	8 (8)	— 2 (2)	— 2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	7 (7)		
		+	2 (2)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	3 (3)		
Liver	Accumulation, foam cell	-	9 (9)	— 2 (2)	— 2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	8 (8)		
		+	1 (1)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	2 (2)		
	Microgranuloma	-	6 (6)	1* 2 (3)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	6 (6)		
		+	4 (4)	0 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	4 (4)		
Liver	Fibrosis, capsule	-	10 (10)	0 2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	10 (10)		
		+	0 (0)	1* 0 (1)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	0 (0)		
	Hyperplasia, bile duct	-	10 (10)	0 2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	10 (10)		
		+	0 (0)	1* 0 (1)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	0 (0)		
Liver	Hemorrhage	-	10 (10)	0 2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	10 (10)		
		+	0 (0)	1* 0 (1)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	0 (0)		
	Pancreas: Proliferation, ductule	-	8 (8)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	9 (9)		
		+	2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	1 (1)		
Stomach	Hyperplasia, squamous, limiting ridge	-	9 (9)	— 2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	10 (10)		
		+	1 (1)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	0 (0)		
Urinary bladder	Hyperplasia, mucosal epithelium	-	10 (10)	8 2 (10)	9 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	8 (8)		
		+	0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	2 (2)		
	Cellular infiltration, neutrophile, submucosa	-	10 (10)	8 2 (10)	9 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	10 1 (10)	9 (9)		
		+	0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	1 (1)		
Testis	Atrophy, seminiferous tubule, focal	-	9 (9)	— 2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	10 (10)		
		+	1 (1)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	0 (0)		
Prostate	Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	-	9 (9)	— 2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	9 (9)		
		+	1 (1)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	1 (1)		
Pituitary	Cyst, Rathke's pouch, anterior lobe	-	10 (10)	— 2 (2)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	— 1 (1)	9 (9)		
		+	0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	— 0 (0)	1 (1)		
Adrenal	Vacuolization, zona fasciculata	-	9 (9)	8 2 (10)	8 1 (9)	9 1 (9)	9 1 (9)	9 1 (9)	9 1 (9)	9 1 (9)	9 1 (9)	4 (4)		
		+	1 1 (1)	0 0 (0)	1 0 (1)	1 0 (1)	1 0 (1)	1 0 (1)	1 0 (1)	1 0 (1)	1 0 (1)	5 (5)		
		++	0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	1 (1)		

— : Not examined; - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; TK : Terminal kill; FP : Failed to cause pregnancy, killed at the termination; UC : Animal with unsuccessful copulation, killed at the termination; T : Total
 * : Significantly different from control at 5% level of probability
 The organs of the heart, lung, liver, pancreas, stomach, intestine, kidney, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, prostate, pituitary, thyroid, parathyroid, adrenal, thymus, spleen, bone marrow, lymph node and brain were examined from animals of the control and 600 mg/kg groups, and UC and FP animals. The skin from an animal of the 150 mg/kg group, which had a macroscopic skin lesion, was also examined.
 * : The liver with diaphragmatic nodule from one animal was examined.

Table 17 - 1 Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

			Dose (mg/kg)															
			0		10			40				150			600			
Organ	Findings	Degree	Fate No. of animals	TK (T)	TK NP (T)	TK UC (T)	TK KL (T)	TK UC (T)	TK KL (T)	TK UC (T)	TK KL (T)	TK UC (T)	TK KL (T)	TK UC (T)	TK KL (T)	TK UC (T)	TK KL (T)	
				10 (10)	8 (8)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
Kidney	Degeneration, fatty, proximal tubular epithelium	-	10 (10)	8 (8)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		++	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Degeneration, vacuolar, proximal tubular epithelium	-	10 (10)	8 (8)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		++	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Necrosis, tubular epithelium	-	10 (10)	8 (8)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		++	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Mineralization, cortex	-	10 (10)	8 (8)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		++	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		++	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Heart	Cellular infiltration, neutrophile, medulla	-	10 (10)	8 (8)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		++	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Dilatation, distal tubule, focal/multifocal	-	9 (9)	8 (8)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Dilatation renal tubule, diffuse	-	10 (10)	8 (8)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		++	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		+++	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Basophilic tubules	-	9 (9)	7 (7)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		++	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	+++	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Lung	Hyperplasia, tubular epithelium	-	10 (10)	8 (8)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Fibrosis	-	10 (10)	8 (8)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Cast hyaline/proteinous/granular	-	10 (10)	7 (7)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Heart : Myocardial degeneration/fibrosis, focal	-	9 (9)	—	2 (2)	—	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	1 (1)	—	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Lung : Inflammatory cell infiltration, focal	-	10 (10)	—	2 (2)	—	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	0 (0)	—	0 (0)	—	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Edema, alveolar	-	10 (10)	—	1 (1)	—	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
		+	0 (0)	—	1 (1)	—	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hemorrhage	-	10 (10)	—	2 (2)	—	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)		
	+	0 (0)	—	0 (0)	—	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

— : Not examined; - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; +++ : Marked; TK : Terminal kill; NP : Non-pregnant; UC : Animal with unsuccessful copulation; KL : Killed because all pups died after delivery; T : Total
 * : Significantly different from control at 5% level of probability
 ** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 17 - 2 Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

			Dose (mg/kg)														
			0		10			40			150			600			
Organ	Findings	Degree	Fate No. of animals	TK	(T)	TK	NP	(T)	TK	UC	KL	(T)	TK	KL	(T)	TK	(T)
				10	(10)	8	2	(10)	8	1	1	(10)	9	1	(10)	10	(10)
Lung	Mineralization, artery	-	9	(9)	—	2	(2)	—	1	1	(2)	—	1	(1)	10	(10)	
		+	1	(1)	—	0	(0)	—	0	0	(0)	—	0	(0)	0	(0)	
	Metaplasia, osseous	-	10	(10)	—	2	(2)	—	1	1	(2)	—	1	(1)	8	(8)	
		+	0	(0)	—	0	(0)	—	0	0	(0)	—	0	(0)	2	(2)	
	Accumulation, foam cell	-	8	(8)	—	2	(2)	—	1	0	(1)	—	0	(0)	8	(8)	
		+	2	(2)	—	0	(0)	—	0	1	(1)	—	1	(1)	2	(2)	
Liver	Degeneration, fatty, hepatocyte, periportal	-	10	(10)	8	2	(10)	7	1	0	(8)	9	1	(10)	8	(8)	
		+	0	(0)	0	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0	(0)	2	(2)	
		++	0	(0)	0	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	
	Necrosis, focal	-	10	(10)	7	2	(9)	7	1	1	(9)	9	1	(10)	9	(9)	
		+	0	(0)	1	0	(1)	1	0	0	(1)	0	0	(0)	1	(1)	
	Microgranuloma	-	10	(10)	7	1	(8)	8	1	1	(10)	6	1	(7)	10	(10)	
		+	0	(0)	1	1	(2)	0	0	0	(0)	3	0	(3)	0	(0)	
Pancreas: Proliferation, ductule		-	8	(8)	—	2	(2)	—	1	1	(2)	—	1	(1)	9	(9)	
		+	2	(2)	—	0	(0)	—	0	0	(0)	—	0	(0)	1	(1)	
	Hypertrophic foci, acinar cell	-	10	(10)	—	2	(2)	—	1	1	(2)	—	1	(1)	9	(9)	
		+	0	(0)	—	0	(0)	—	0	0	(0)	—	0	(0)	1	(1)	
Stomach	Hyperplasia, squamous, forestomach	-	10	(10)	—	2	(2)	—	1	1	(2)	—	0	(0)	10	(10)	
		+	0	(0)	—	0	(0)	—	0	0	(0)	—	1	(1)	0	(0)	
	Erosion, glandular stomach	-	10	(10)	—	2	(2)	—	1	0	(1)	—	1	(1)	10	(10)	
		++	0	(0)	—	0	(0)	—	0	1	(1)	—	0	(0)	0	(0)	
	Dilatation, gastric glandular lumen	-	9	(9)	—	2	(2)	—	1	1	(2)	—	1	(1)	10	(10)	
		+	1	(1)	—	0	(0)	—	0	0	(0)	—	0	(0)	0	(0)	
Urinary bladder	Hyperplasia, mucosal epithelium	-	10	(10)	8	2	(10)	8	1	1	(10)	9	1	(10)	6	(6)	
		+	0	(0)	0	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0	(0)	4	(4)	
Pituitary	Cyst, Rathke's pouch, anterior lobe	-	9	(9)	—	2	(2)	—	1	1	(2)	—	1	(1)	10	(10)	
		+	1	(1)	—	0	(0)	—	0	0	(0)	—	0	(0)	0	(0)	
Adrenal	Vacuolization, zona fasciculata	-	10	(10)	8	2	(10)	8	1	0	(9)	9	0	(9)	6	(6)	
		+	0	(0)	0	0	(0)	0	0	1	(1)	0	1	(1)	3	(3)	
		++	0	(0)	0	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0	(0)	1	(1)	
	Hyperplasia, nodular, cortical cell	-	10	(10)	8	2	(10)	8	1	0	(9)	9	1	(10)	10	(10)	
		++	0	(0)	0	0	(0)	0	0	1	(1)	0	0	(0)	0	(0)	
Thymus	Atrophy, cortical	-	8	(8)	6	2	(8)	8	1	0	(9)	9	1	(10)	5	(5)	
		+	2	(2)	0	0	(2)	0	0	0	(0)	0	0	(0)	3	(3)	
		++	0	(0)	0	0	(0)	0	0	1	(1)	0	0	(0)	2	(2)	
	Hemorrhage	-	10	(10)	7	2	(9)	8	1	1	(10)	9	1	(10)	10	(10)	
		+	0	(0)	1	0	(1)	0	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	
Skin	Cellular infiltration, neutrophile, focal	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	(0)	
		+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	(1)	

— : Not examined; - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; TK : Terminal kill; NP : Non-pregnant; UC : Animal with unsuccessful copulation; KL : Killed because all pups died after delivery; T : Total
The organs of the heart, lung, liver, pancreas, stomach, intestine, kidney, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, mammary gland, pituitary, thyroid, parathyroid, adrenal, thymus, spleen, bone marrow, lymph node and brain were examined from animals of the control and 600 mg/kg groups, and NP, UC and KL animals.
* : Animal with macroscopic skin lesions

Table 1 8 Reproduction results of rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

	Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
No. of pairs mated		10	10	10	10	10
No. of pairs with successful copulation		10	10	9	10	10
Copulation index (%)		100	100	90	100	100
Pairing days until copulation(days, Mean±S.D.)		2.0±0.9	2.2±1.2	2.7±0.9	3.0±1.9	2.3±0.9
No. of pregnant females		10	8	9	10	10
Fertility index (%)		100	80	100	100	100
No. of corpora lutea (Mean±S.D.)		18.4±1.4	18.5±2.7	18.4±1.8	17.7±1.8	18.5±1.9
No. of implantation sites (Mean±S.D.)		17.8±1.8	17.4±1.3	17.1±1.2	16.2±3.6	16.8±1.2
Implantation index (%; Mean±S.D.)		96.7±4.8	94.8±8.5	93.2±7.4	90.6±17.3	91.6±10.1
No. of pregnant females with parturition		10	8	9	10	10
Gestation length (days, Mean±S.D.)		22.5±0.5	22.9±0.4	22.9±0.6	22.4±0.5	22.7±0.5
No. of pregnant females with live pups		10	8	9	10	10
Gestation index (%)		100	100	100	100	100
No. of pregnant killed ^{a)}		0	0	1	1	0
No. of pregnant females with live pups on day 4		10	8	8	9	10

Copulation index = (No. of pairs with successful copulation/No. of pairs mated) × 100

Fertility index = (No. of pregnant animals/No. of pairs with successful copulation) × 100

Gestation index = (No. of females with live pups/No. of living pregnant females) × 100

a) : All pups died after delivery, killed during the study for pathological examination

Table 19

Litter results of female rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
No. of pups born	16.8± 2.3	15.4± 1.2	16.1± 1.3	14.1± 5.2	15.4± 2.2
Delivery index (%)	94.1± 6.8	89.0±10.2	94.3± 6.2	88.1±25.4	91.6±10.2
No. of pups alive on day 0 of lactation					
Total	16.6± 2.2	14.8± 1.9	15.0± 2.3	11.9± 6.4	15.1± 2.0
Male	8.6± 2.8	6.6± 2.4	9.0± 2.8	5.8± 3.9	7.2± 2.4
Female	8.0± 2.8	8.1± 2.6	6.0± 1.7	6.1± 4.3	7.9± 2.6
Live birth index (%)	98.9± 2.4	95.7± 7.5	92.9±10.7	86.9±30.9	98.2± 4.1
Sex ratio (Male/Female)	1.10	0.81	1.46	1.04	0.95
No. of pups alive on day 4 of lactation					
Total	16.5± 2.2	14.8± 1.9	12.8± 5.2	13.1± 5.1	14.0± 1.7
Male	8.5± 2.9	6.6± 2.4	7.8± 3.7	6.4± 3.5	7.0± 2.2
Female	8.0± 2.8	8.1± 2.6	5.0± 2.7	6.7± 3.9	7.0± 1.8
Viability index (%)	99.4± 1.9	100 ± 0	86.2±32.8	99.4± 1.9	93.3± 9.4
Body weight of live pups (g)					
on day 0					
Male	7.0± 0.4	7.6± 0.7	7.1± 0.6	7.3± 0.9	6.9± 0.8
Female	6.8± 0.6	7.0± 0.7	6.7± 0.4	6.8± 0.8	6.6± 0.7
on day 4					
Male	11.1± 1.8	11.9± 2.3	11.5± 1.7	12.0± 2.5	10.0± 2.3
Female	10.7± 1.8	11.3± 2.2	11.2± 1.6	11.3± 2.4	9.8± 2.1

Delivery index = (No. of pups born / No. of implantation sites)×100

Live birth index = (No. of live pups on day 0 / No. of pups born)×100

Viability index = (No. of live pups on day 4 / No. of live pups on day 0)×100

Sex ratio = Total No. of male pups / Total No. of female pups

Each value is expressed as Mean ± SD., except sex ratio

Table 20 Incidence of external findings of rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Findings	Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
External	No. of pups examined	168	123	145	124	154
	No. of pups with external anomalies ^a	1 (0.6±1.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7±2.1)	0 (0)
	External anomalies ^a					
	Vestigial tail	1 (0.6±1.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7±2.1)	0 (0)

a : No. of pups (Mean ± S.D. of individual litter percentages)

Table 2 1 Incidence of visceral findings of rats treated orally with isocyanuric acid in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Findings	Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
Visceral	No. of pups examined	167	123	142	123	151
	No. of pups with visceral anomalies ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	No. of pups with visceral variations ^a	5 (3.1±4.5)	2 (1.7±3.2)	3 (2.2±6.7)	6 (4.2±8.3)	4 (2.8±4.8)
	Visceral variations ^a					
	Thymic remnant in neck	1 (0.6±1.8)	2 (1.7±3.2)	3 (2.2±6.7)	6 (4.2±8.3)	4 (2.8±4.8)
	Persistent left umbilical artery	3 (2.0±4.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Dilatation of renal pelvis	1 (0.6±1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a : No. of pups (Mean ± S.D. of individual litter percentages)