



BOZO RESEARCH
CENTER INC.

原本

最終報告書

1,3,5-トリス(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)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-4922

2003年10月10日

株式会社ボゾリサーチセンター

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	20
(1) 剖検及び器官重量測定	20
(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) 手に持つての観察	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
3. 摂餌量	23
4. 尿検査（摂水量を含む）	23
1) 投与第4週	23
2) 回復第2週	23
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

	頁
6. 血液化学検査	24
1) 投与期間終了時	24
2) 回復期間終了時	24
7. 器官重量	24
1) 投与期間終了時	24
2) 回復期間終了時	25
8. 剖検所見	25
1) 投与期間終了時	25
2) 回復期間終了時	25
9. 病理組織学検査	25
1) 投与期間終了時	25
2) 回復期間終了時	26
考　察	27
文　献	28

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	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(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)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 (0.5 w/v% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液：対照群)、100、300 及び 1000 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、300 及び 1000 mg/kg 投与群で雌雄各 12 匹、100 mg/kg 投与群で雌雄各 6 匹とした。このうち、対照群、300 及び 1000 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。

一般状態、体重、摂餌量、尿検査（摂水量を含む）、血液学検査、血液化学検査及び病理学検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の如く、最大投与量の 1000mg/kg 投与群においても明らかな毒性変化は認められなかつた。したがって、本試験条件下における 1,3,5-トリス(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)イソシアヌル酸の無毒性量は 1000 mg/kg/day と推定された。

緒　　言

厚生労働省医薬局審査管理課 化学物質安全対策室の依頼により、1,3,5-トリス(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)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(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)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(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)イソシアヌル酸 (CAS 番号 : 27676-62-6)

構造式又は示性式

: C₄₈H₆₉N₃O₆

ロット番号 :

純 度 : 100wt%

性 状 : 白色粉末、無臭

分 子 量 : 784.10

比 重 : 1.08

融 点 : 221°C

保 存 方 法 : 冷暗所に密閉して保存した (保存期間中の実測温度 : 2~8°C)。

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 : 信越化学工業株式会社

名 称 : ヒドロキシプロピルメチルセルロース

ロット番号 : 709017

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

先ず、必要量の 0.5 w/v% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を調製した。次に、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）に入れて冷蔵（設定 4°C、実測値：2~6°C）で保存した。

2) 被験液の安定性

本被験物質の 5 及び 200 mg/mL 懸濁液（媒体、0.5 w/v% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）は、冷蔵（約 4°C）で 8 日間、その後室温で 4 時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）。

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 99.0~101.0 %、均一性（C.V. 値）は 0.3~2.4 % 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 215~240 g（平均値：226 g）、雌で 161~194 g（平均値：175 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、群分け日に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 22~26°C、相対湿度 46~62%、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（101号室）で飼育した。動物は、プ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、固体飼料 CRF-1（オリエンタル酵母工業株式会社、Lot No.020603）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

投与方法はげつ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（08:14～11:59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（0.5 w/v% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）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(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)イソシアヌル酸の0（0.5 w/v% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）、125、250、500及び1000 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、1000 mg/kg 投与群の雄で副腎の絶対及び相対重量の高値が認められたのみであった。したがって、本試験における投与量は1000 mg/kg を高用量とし、以下公比約3で除して、300及び100 mg/kg の3用量を設定し、これに対照群を加えた計4群を使用した。

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。群構成表を次頁に示す。

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	100	10	10	雄	6	2001～2006	-	-
				雌	6	2101～2106	-	-
中用量群	300	30	10	雄	6	3001～3006	6	3007～3012
				雌	6	3101～3106	6	3107～3112
高用量群	1000	100	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測定（CPU ゲージ MODEL-9502A、アイコーエンジニアリング株式会社）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 週に自発運動量の測定（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）をブラインドで行った。測定は 1 時間を行い、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 07：53～11：20 の間（尿検査のため、試験計画書における体重測定時間 08：00～12：30 よりわずかに逸脱した）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 08：12～11：35 の間に行つた。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 週を行つた。

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。

<u>検査項目</u>	<u>測 定 方 法</u>	<u>単位</u>
pH	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
たん白質	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
ケトン体	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
グルコース	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
潜血	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
ビリルビン	オーションステイックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}	
ウロビリノーゲン	オーションステイックス-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	冰点降下法 ^{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statt 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。

<u>検査項目</u>	<u>測 定 方 法</u>	<u>単 位</u>
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)	シアシメントヘモグロビン法 ^{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 当たり約 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。

<u>検査項目</u>	<u>測 定 方 法</u>	<u>単 位</u>
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	γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアリド法 ^{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*、精嚢、卵巣*、子宮

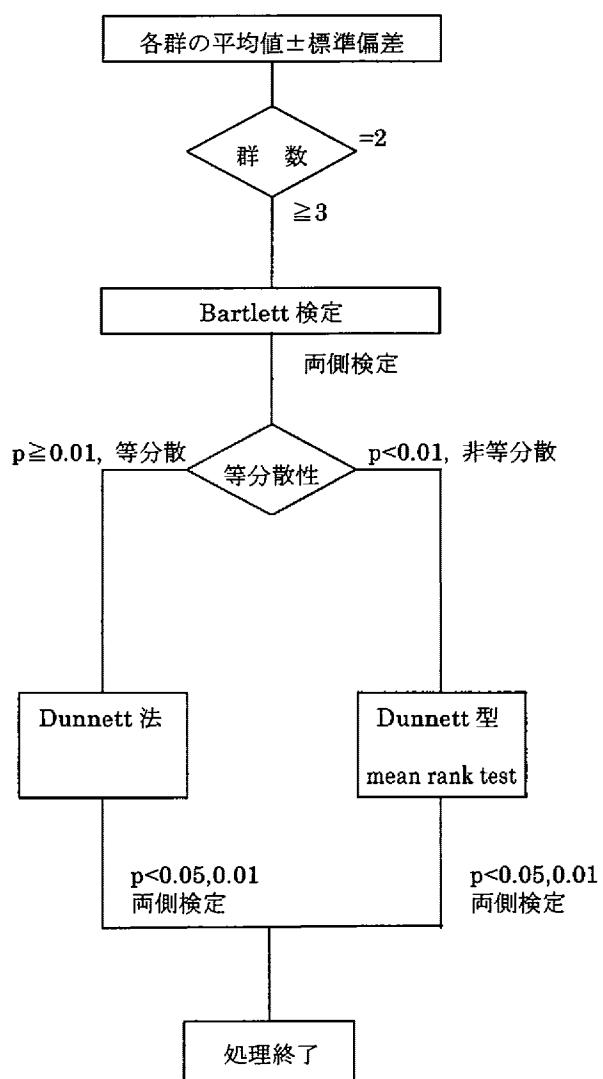
(2) 病理組織学検査

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・2.5w/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及び高用量群について切片とし、ヘマトキシリソ・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認められなかつたため、主群の中間用量群及び回復群は検査しなかつた。

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、頸下リンパ節、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（ペイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、頸下腺、舌下腺、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、睪丸、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) 手に持つての観察

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、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。

各週の立ち上り回数及び排便数では、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。また、他の観察項目においても、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。

投与第 4 週では、100 mg/kg 投与群で着地開脚幅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。他の観察項目には異常はみられなかった。

回復第 2 週では、いずれの検査項目において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測定を測定した。

投与第 4 週及び回復第 2 週では、各被験物質投与群の雌雄ともに对照群との間に有意差は認められなかった。

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、各被験物質投与群の雌雄ともに对照群との間に有意差は認められなかつた。

回復第 2 週では、300 mg/kg 投与群の雄で 0 から 10 分に有意な低値、1000 mg/kg 投与群の雄で 50 から 60 分に有意な低値が認められたが、投与第 4 週にみられない変化であつた。

2. 体重

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

各被験物質投与群の雌雄ともに、投与期間及び回復期間を通じ对照群と同様な体重推移を示し、有意差は認められなかつた。

3. 摂餌量

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

各被験物質投与群の雌雄ともに、投与期間及び回復期間を通じ对照群と同様な摂餌量を示し、有意差は認められなかつた。

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

各被験物質投与群の雌雄ともに、对照群との間に有意差は認められなかつた。

2) 回復第 2 週

尿 pH の酸性化が 300mg/kg 投与群の雄に認められたが、投与第 4 週時にみられず、用

量との関連性もなかった。また、ケトン体陽性例の有意な増加が 1000mg/kg 投与群の雄に認められたが、投与第 4 週時にみられない変化であった。

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

血小板数の有意な高値が 1000mg/kg 投与群の雌に認められた。その他の検査項目に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。

2) 回復期間終了時

網赤血球率の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄に、白血球数の有意な低値及び好酸球比率の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌に、単球比率の有意な低値が 300 mg/kg 投与群の雄に認められたが、投与期間終了時にはみられない変化であった。

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

尿素窒素の有意な高値が 300 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。その他の検査項目に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。

2) 回復期間終了時

塩素の有意な高値が 300 及び 1000 mg/kg 投与群の雄に、無機リンの有意な低値及び A/G 比の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められたが、投与期間終了時にはみられない変化であった。

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

肺 : 相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められた。

副腎 : 絶対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められた。

脾臓 : 相対重量の有意な高値が 100、300 及び 1000 mg/kg 投与群の雌に認められたが、各群の値は同等であり、用量との関連性はなかった。

2) 回復期間終了時

いずれの器官においても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。

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

甲状腺の小型化（片側性）が対照群の雌 1 例、甲状腺の無形成（片側性）が対照群の雄 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

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 及び Appendix 204~287 に示した。

以下の所見について、U 検定を行ったが対照群との間に有意差は認められなかった。なお、いずれの所見も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。

1) 投与期間終了時

腎臓 : 軽微な尿細管の好塩基性化が対照群及び 1000 mg/kg 投与群の雄に各 1 例、
軽微な尿細管細胞における好酸性小体が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

盲腸 : 粘膜固有層における軽微な細胞浸潤が対照群の雌 1 例にみられた。

肺（気管支を含む）

: 軽微な細胞浸潤が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

前立腺 : 間質における軽微な細胞浸潤が 1000 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。

空腸 : 異所性の大腸粘膜が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

胃 : 異所性の脾臓が対照群の雌 1 例にみられた。

精巣 : 精細管の軽微な萎縮が対照群及び 1000 mg/kg 投与群の各 1 例にみられた。

甲状腺（上皮小体を含む）

: 異所性の胸腺が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に、高度な形成不全（片側性、
肉眼的に小型化がみられた個体）が対照群の雌 1 例に、無形成（片側性、
肉眼的に無形成がみられた個体）が対照群の雄 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

主群の検査において、被験物質投与の影響が認められなかつたため、検査しなかつた。

考　察

Sprague-Dawley 系 SPF 雌雄ラット [Crj:CD(SD)IGS] に、1,3,5-トリス(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)イソシアヌル酸を 0 (0.5 w/v% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液：対照群)、100、300 及び 1000 mg/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、300 及び 1000 mg/kg 投与群はその後 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、体重、摂餌量、尿検査（摂水量を含む）、血液化学検査及び病理組織学検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。

血液学検査では、血小板数の有意な高値が 1000mg/kg 投与群の雌に認められたが、その値は回復群の対照群とほぼ同等であることから、1000mg/kg 投与群の雌の値が高いと考えるよりはむしろ、主群の対照群の値が低かったことによる偶発的変化と判断した。

器官重量では、肺の相対重量の高値、副腎の絶対重量の低値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められたが、その程度は軽度であり、かつ相対又は絶対重量のみであること、更には組織異常を伴っていないことから、偶発的変化と考えられた。また、脾臓の相対重量の高値が 100、300 及び 1000 mg/kg 投与群の雌に認められたが、各被験物質投与群の値は同等であり、用量との関連性はないこと、かつ変化の程度は軽度であり、組織異常を伴っていないことから、偶発的変化と考えられた。

以上の如く、最大投与量の 1000mg/kg 投与群においても明らかな毒性変化は認められなかつた。したがって、本試験条件下における 1,3,5-トリス(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)イソシアヌル酸の無毒性量は 1000 mg/kg/day と推定された。

文 献

- 1) 石田茂 : 1,3,5-トリス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)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）（株式会社ポゾリサーチセンター、試験番号 : C-B053、2002 年）
- 2) Shayne C. Gad and Carroll 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—I, 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—I, pp.387-389, 東京大学出版会, 東京.

B-4922

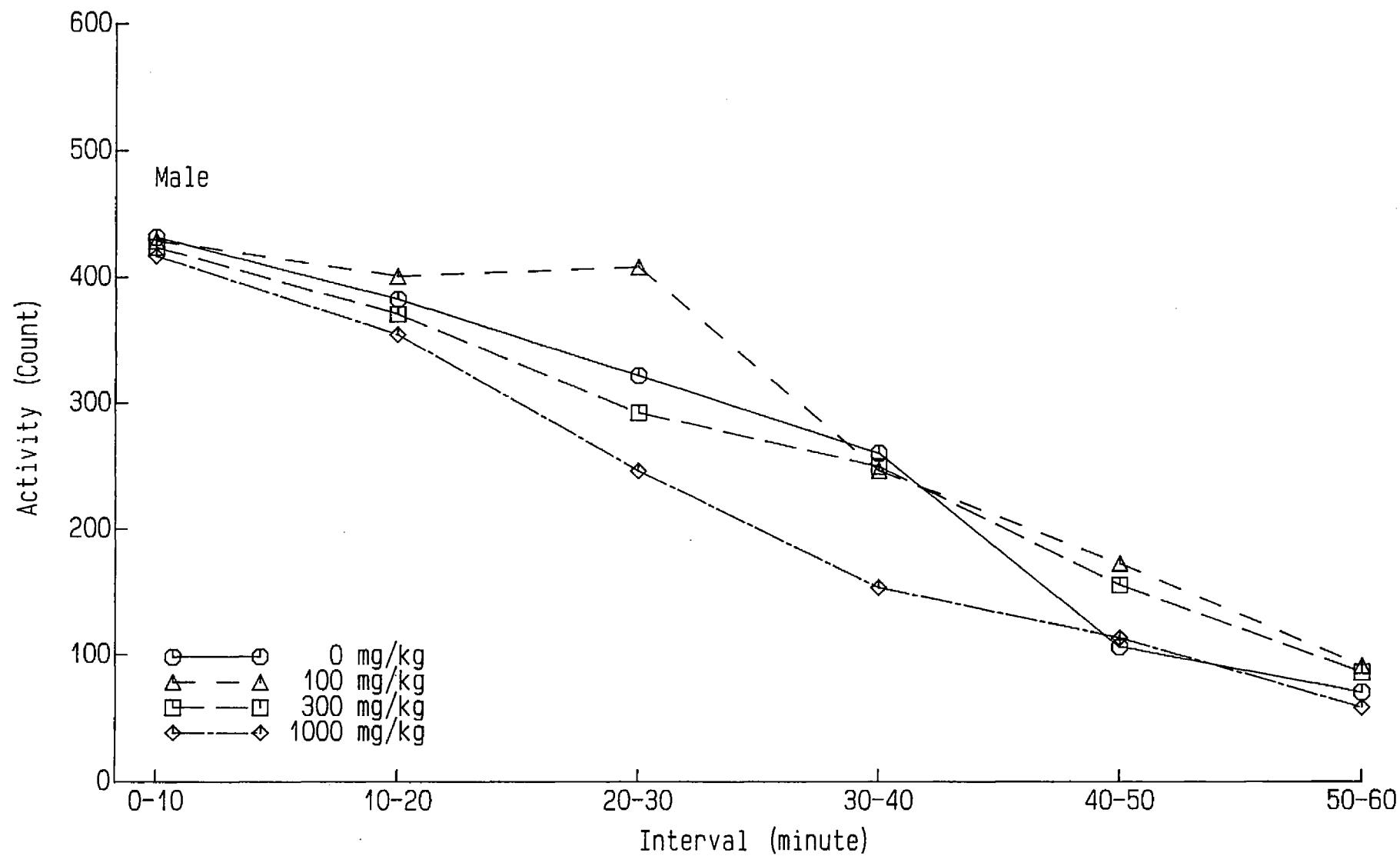


Fig. 1-1 Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days

B-4922

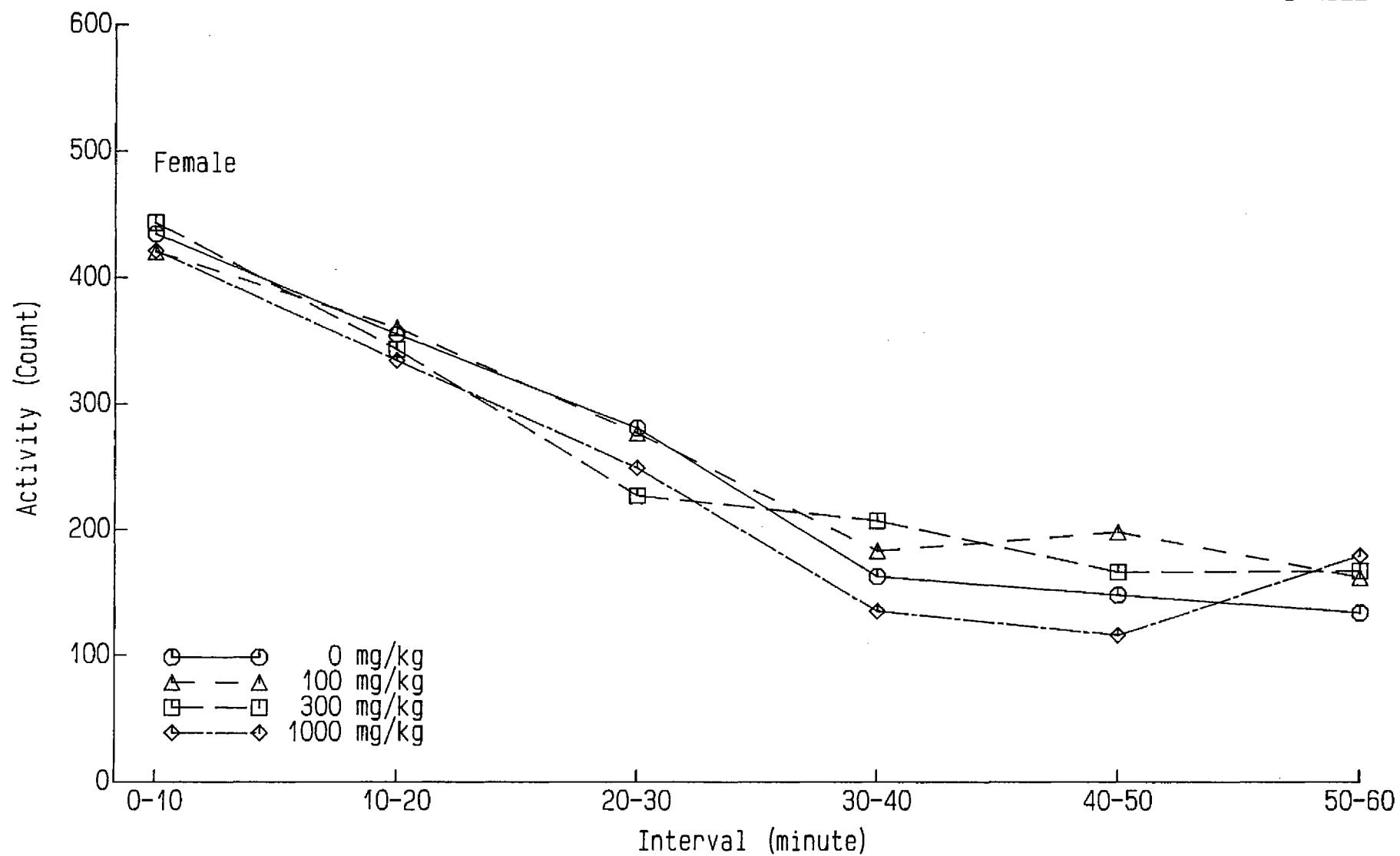


Fig. 1-2 Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days

B-4922

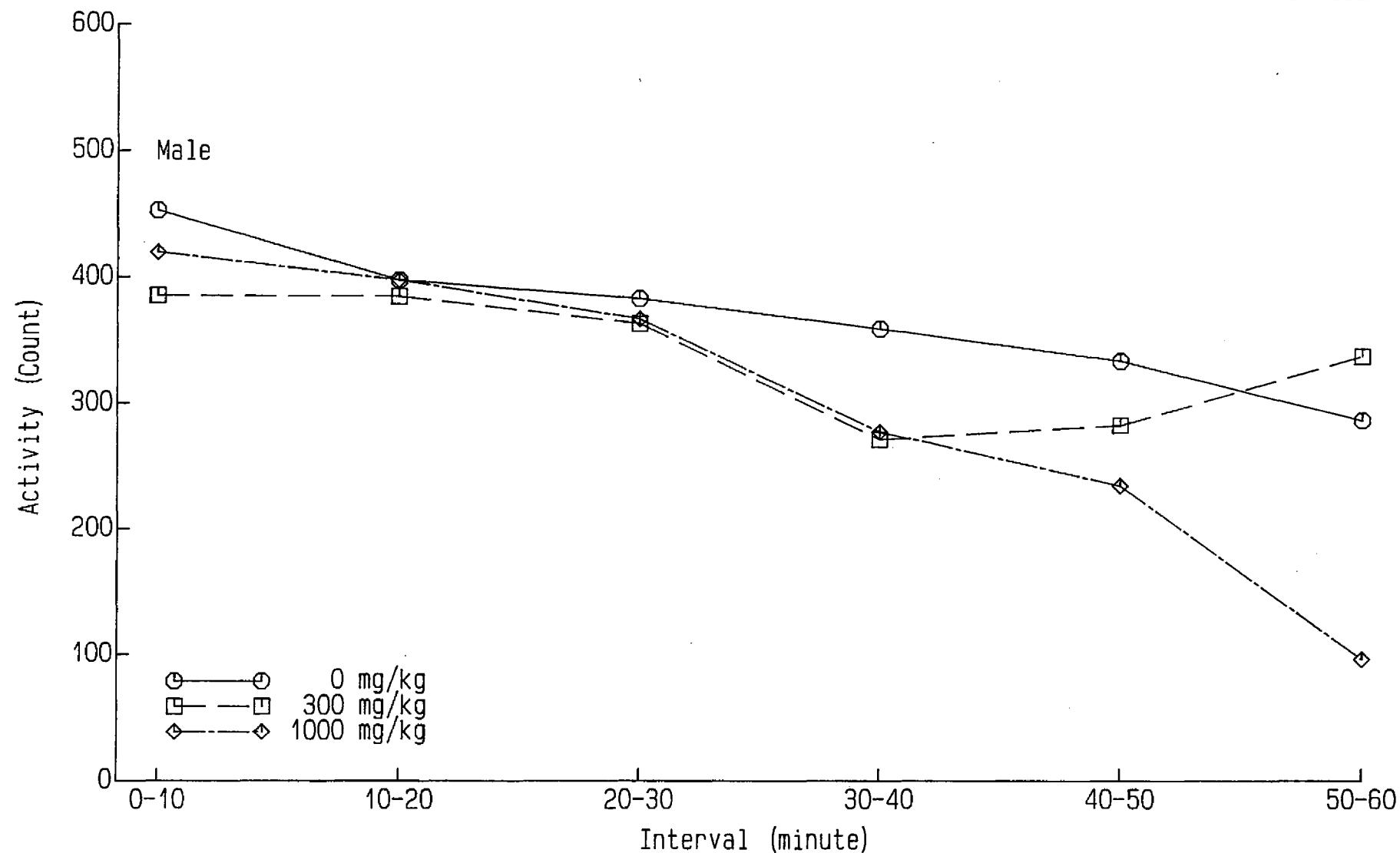


Fig.1-3 Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

B-4922

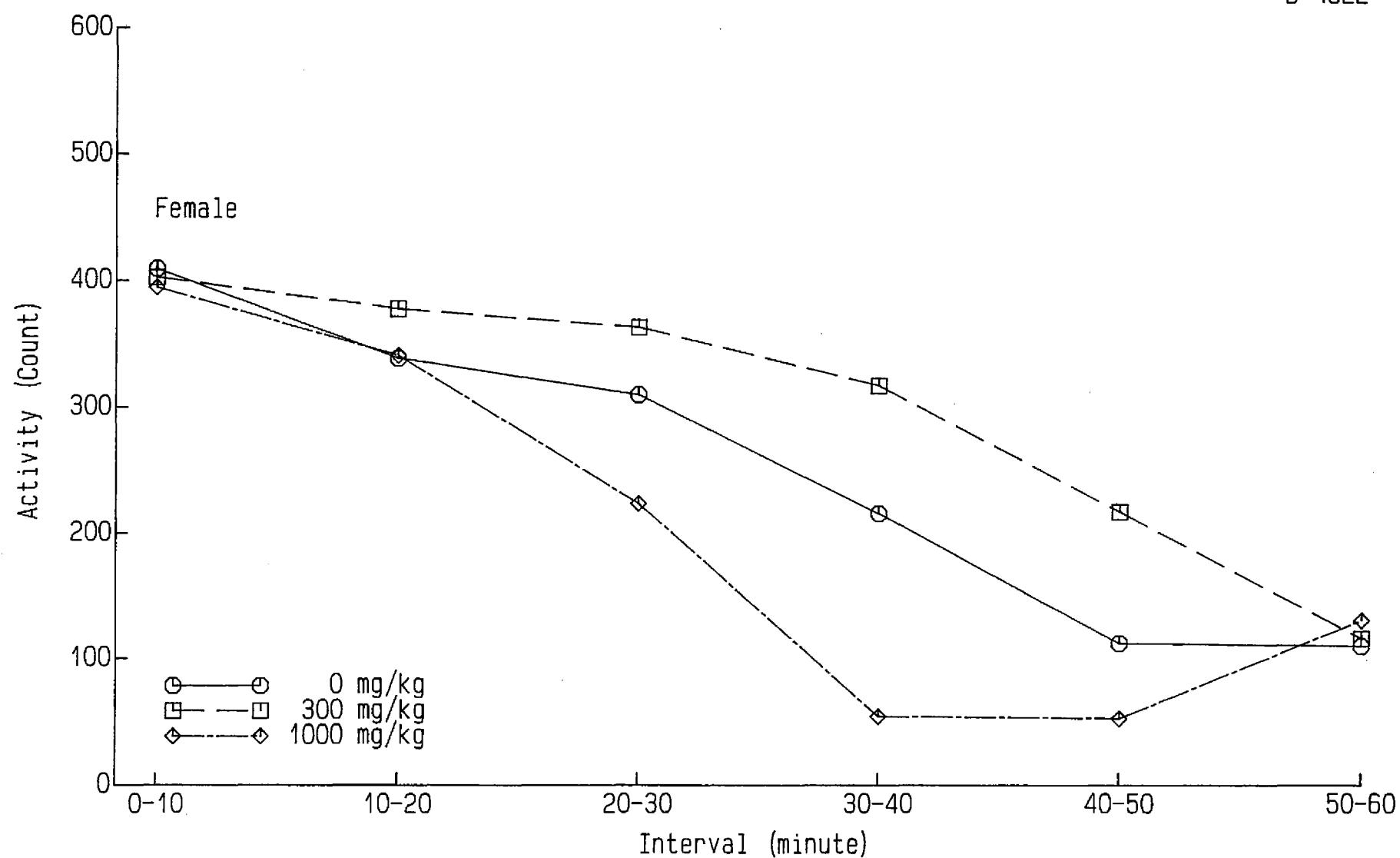


Fig.1-4 Motor activity of rats administered orally with 1, 3, 5-Tris (3, 5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

B-4922

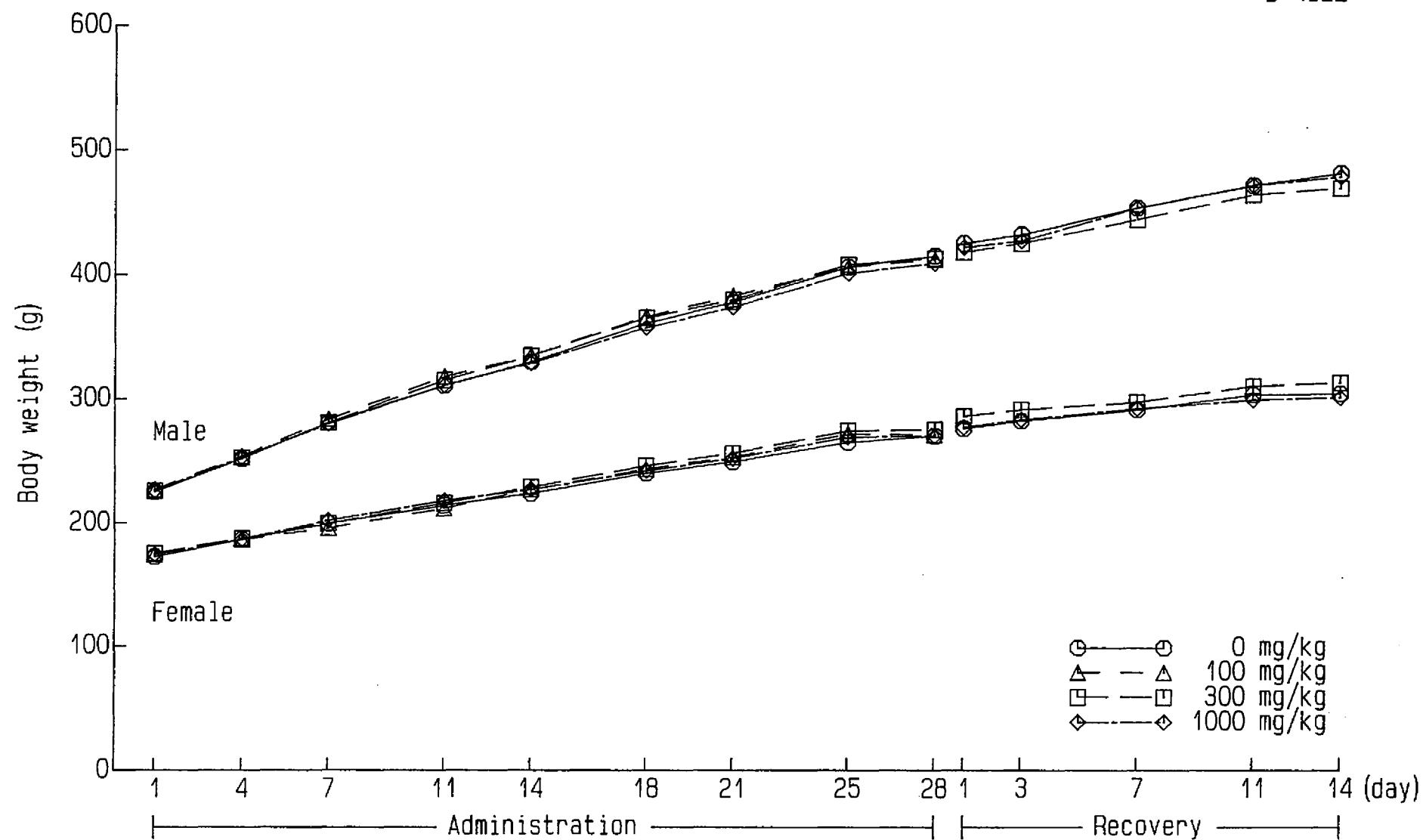


Fig.2 Body weight of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

B-4922

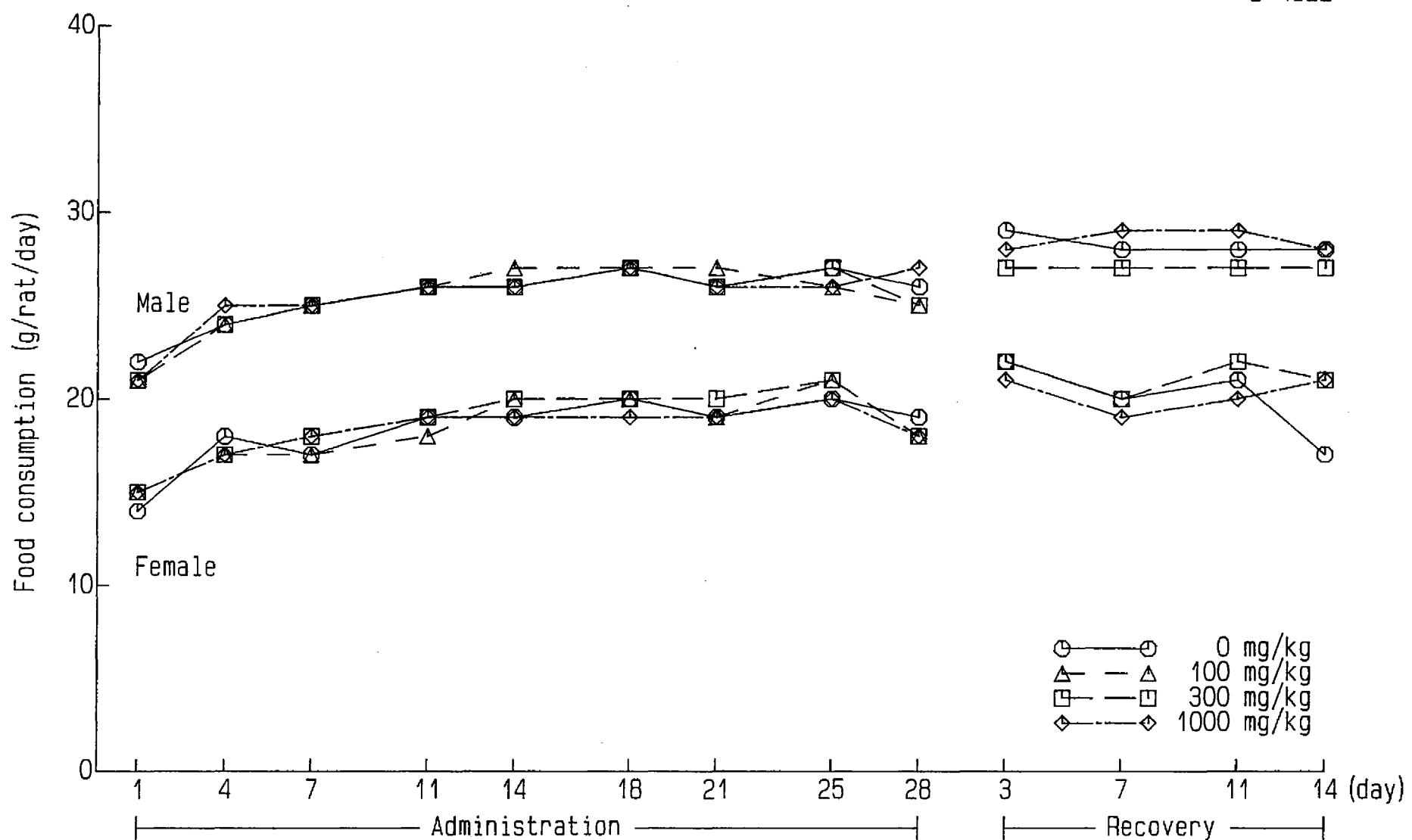


Fig.3 Food consumption of rats administered orally with 1, 3, 5-Tris (3, 5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Table 1-1 Clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Table 1-2

Clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Table 1-3

Clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Table 2-1 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
 Home-cage observations (1 week)

Parameter	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300
	No. of animals		12	6	12	12	12	6	12
Posture									
Normal			12	6	12	12	12	6	12
Convulsion									
None			12	6	12	12	12	6	12
Abnormal behavior									
None			12	6	12	12	12	6	12

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

Parameter	Sex	Male				Female				
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	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(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
 Home-cage observations (3 weeks)

Parameter	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300
	No. of animals		12	6	12	12	12	6	12
Posture									
Normal			12	6	12	12	12	6	12
Convulsion									
None			12	6	12	12	12	6	12
Abnormal behavior									
None			12	6	12	12	12	6	12

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

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
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(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
 Home-cage observations (Recovery 1 week)

Parameter	Sex	Male			Female			
		Dose (mg/kg)	0	300	1000	0	300	1000
	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(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Home-cage observations (Recovery 2 weeks)

Parameter	Sex	Male			Female		
		Dose (mg/kg)	0	300	1000	0	300
	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(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
 In-the-hand observations (1 week)

Parameter	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300
	No. of animals		12	6	12	12	12	6	12
Removal from cage									
Easy		6		1	5	7	5	2	
Some resistance/avoidance		6		5	5	7	10	5	11
Vocalization									
None		11		6	10	9	8	5	11
Soft		1		0	2	3	4	1	1
Reactivity to handling									
Easy		6		2	6	6	1	3	
Slightly awkward		6		4	6	6	11	3	10
Fur condition									
Normal		12		6	12	12	12	6	12
Skin									
Normal		12		6	12	12	12	6	12
Piloerection									
Absent		12		6	12	12	12	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12		6	12	12	12	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12		6	12	12	12	6	12
Palpebral closure									
Normal		12		6	12	12	12	6	12
Exophthalmos									
Absent		12		6	12	12	12	6	12
Pupil size									
Normal		12		6	12	12	12	6	12
Lacrimation									
Normal		12		6	12	12	12	6	12
Salivation									
None		12		6	12	12	12	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12		6	12	12	12	6	12

Table 2-8 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
 In-the-hand observations (2 weeks)

Parameter	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300
	No. of animals		12	6	12	12	12	6	12
Removal from cage									
Easy		3		2		3		6	
Some resistance/avoidance		9		4		9		6	
Vocalization									
None		11		5		10		12	
Soft		1		1		2		0	
Reactivity to handling									
Easy		2		1		5		8	
Slightly awkward		10		5		7		8	
Fur condition									
Normal		12		6		12		12	
Skin									
Normal		12		6		12		12	
Piloerection									
Absent		12		6		12		12	
Mucosal membranes									
Normal		12		6		12		12	
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12		6		12		12	
Palpebral closure									
Normal		12		6		12		12	
Exophthalmos									
Absent		12		6		12		12	
Pupil size									
Normal		12		6		12		12	
Lacrimation									
Normal		12		6		12		12	
Salivation									
None		12		6		12		12	
Abnormal respiration									
Absent		12		6		12		12	

Table 2-9 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
In-the-hand observations (3 weeks)

Parameter	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300
	No. of animals		12	6	12	12	12	6	12
Removal from cage									
Easy			1		1		0		1
Some resistance/avoidance			11		5		12		11
Vocalization									
None			11		6		11		10
Soft			1		0		1		2
Reactivity to handling									
Easy			1		3		3		4
Slightly awkward			11		3		9		8
Fur condition									
Normal			12		6		12		12
Skin									
Normal			12		6		12		12
Piloerection									
Absent			12		6		12		12
Mucosal membranes									
Normal			12		6		12		12
Secretions-Eye, Nose									
Absent			12		6		12		12
Palpebral closure									
Normal			12		6		12		12
Exophthalmos									
Absent			12		6		12		12
Pupil size									
Normal			12		6		12		12
Lacrimation									
Normal			12		6		12		12
Salivation									
None			12		6		12		12
Abnormal respiration									
Absent			12		6		12		12

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

Parameter	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300
	No. of animals		12	6	12	12	12	6	12
Removal from cage									
Easy		2		3		1		3	
Some resistance/avoidance		10		3		11		3	
Vocalization									
None		11		6		12		6	
Soft		1		0		0		0	
Reactivity to handling									
Easy		3		3		4		3	
Slightly awkward		9		3		8		3	
Fur condition									
Normal		12		6		12		6	
Skin									
Normal		12		6		12		6	
Piloerection									
Absent		12		6		12		6	
Mucosal membranes									
Normal		12		6		12		6	
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12		6		12		6	
Palpebral closure									
Normal		12		6		12		6	
Exophthalmos									
Absent		12		6		12		6	
Pupil size									
Normal		12		6		12		6	
Lacrimation									
Normal		12		6		12		6	
Salivation									
None		12		6		12		6	
Abnormal respiration									
Absent		12		6		12		6	

Table 2-11 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
 In-the-hand observations (Recovery 1 week)

Parameter	Sex	Male			Female			
		Dose (mg/kg)	0	300	1000	0	300	1000
	No. of animals		6	6	6	6	6	6
Removal from cage								
Easy		1	2	0	0	0	0	0
Some resistance/avoidance		5	4	6	6	6	6	6
Vocalization								
None		6	6	6	6	6	5	
Soft		0	0	0	0	0	1	
Reactivity to handling								
Easy		1	1	0	0	1	0	0
Slightly awkward		5	5	6	6	5	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	
Lacration								
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(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)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	300	1000	0	300	1000
	No. of animals		6	6	6	6	6	6
Removal from cage								
Easy		3	0	1	0	1	0	0
Some resistance/avoidance		3	6	5	6	5	6	6
Vocalization								
None		6	6	6	6	6	6	6
Reactivity to handling								
Easy		3	1	0	0	0	0	0
Slightly awkward		3	5	6	6	6	6	6
Fur condition								
Normal		6	6	6	6	6	6	6
Skin								
Normal		6	6	6	6	6	6	6
Piloerection								
Absent		6	6	6	6	6	6	6
Mucosal membranes								
Normal		6	6	6	6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose								
Absent		6	6	6	6	6	6	6
Palpebral closure								
Normal		6	6	6	6	6	6	6
Exophthalmos								
Absent		6	6	6	6	6	6	6
Pupil size								
Normal		6	6	6	6	6	6	6
Lacration								
Normal		6	6	6	6	6	6	6
Salivation								
None		6	6	6	6	6	6	6
Abnormal respiration								
Absent		6	6	6	6	6	6	6

Table 2-13 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
 Open field observation (1 week)

Parameter	Sex	Male				Female				
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	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			0	0	0	1	0	0	0	0
Normal			12	6	12	11	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± 2	2± 1	3± 3	2± 2	5± 2	5± 2	5± 2	5± 2
Urination										
None			7	6	8	6	12	5	11	12
Small amount			3	0	3	2	0	1	1	0
Moderate amount			2	0	1	4	0	0	0	0
Defecation count			0± 1	0± 0	0± 0	1± 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(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
 Open field observation (2 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	Male				Female			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
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		0	0	2	2	0	0	0	0
Normal		12	6	10	10	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	11	12	6	12	12
Occasional bouts (up to four)		0	0	0	1	0	0	0	0
Rearing		1± 2	2± 3	2± 2	2± 2	6± 2	6± 2	6± 2	7± 3
Urination									
None		8	6	10	9	12	6	11	12
Small amount		2	0	1	2	0	0	1	0
Moderate amount		2	0	1	1	0	0	0	0
Defecation count		0± 1	1± 2	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-15 Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
 Open field observation (3 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	Male				Female			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
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		2	0	1	1	0	0	0	0
Normal		10	6	11	11	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± 2	3± 3	3± 3	3± 3	7± 4	9± 2	8± 2	8± 3
Urination									
None		6	5	11	10	12	6	12	12
Small amount		5	1	1	1	0	0	0	0
Moderate amount		1	0	0	1	0	0	0	0
Defecation count		1± 1	0± 1	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 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(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days
Open field observation (4 weeks)

Parameter	Sex	Male				Female				
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	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	1	2	0	0	0	0	
Normal		11	6	11	10	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± 2	2± 4	2± 2	3± 3	7± 4	8± 3	7± 2	7± 3	
Urination										
None		10	6	8	10	12	6	11	11	
Small amount		1	0	2	1	0	0	1	1	
Moderate amount		1	0	2	1	0	0	0	0	
Defecation count		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-17

Detailed clinical signs of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)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	300	1000	0	300	1000
		No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	
Posture										
Normal		6	6	6	6	6	6	6	6	
Gait										
Normal		6	6	6	6	6	6	6	6	
Arousal										
Normal		6	6	6	6	6	6	6	6	
Tremor										
None		6	6	6	6	6	6	6	6	
Convulsion										
None		6	6	6	6	6	6	6	6	
Abnormal behavior										
None		6	6	6	6	6	6	6	6	
Grooming										
None		6	6	6	6	6	6	6	6	
Rearing		5± 2	5± 3	5± 2	9± 3	9± 3	8± 1			
Urination										
None		3	4	5	6	6	5			
Small amount		1	1	1	0	0	1			
Moderate amount		2	1	0	0	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(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Open field observation (Recovery 2 weeks)

Parameter	No. of animals	Sex			Male			Female			
		Dose (mg/kg)			0	300	1000		0	300	1000
		6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Posture											
Normal		6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Gait											
Normal		6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Arousal											
Normal		6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Tremor											
None		6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Convulsion											
None		6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Abnormal behavior											
None		6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Grooming											
None		6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Rearing		3± 2	5± 2	4± 2	7± 2	7± 1	7± 2				
Urination											
None		4	2	4	5	6	6				
Small amount		1	2	1	1	0	0				
Moderate amount		1	2	1	0	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 2-19 Manipulative test of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
Parameter	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		2	1	2	1	0	2	1	2
Normal		10	5	10	11	12	4	11	10
Tail pinch response									
Weak		1	0	1	0	0	0	0	0
Normal		11	6	11	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)		87±18	93±16	92±17	92±15	79±14	53±12**	75±11	72±17

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

Table 2-20

Manipulative test of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Parameter	No. of animals	Male			Female		
		Dose (mg/kg)	0	300	1000	0	300
Approach response							
Normal		6	6	6	6	6	6
Touch response							
Normal		6	6	6	6	6	6
Auditory response							
Weak		0	1	1	0	1	0
Normal		6	5	5	6	5	6
Tail pinch response							
Normal		6	6	6	6	6	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)		82+26	88+13	82+20	69+12	70+16	74+11

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-21 Grip strength of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
	0	No.	12	12
		Mean	1240	504
		S.D.	147	60
Male	100	No.	6	6
		Mean	1162	477
		S.D.	118	67
	300	No.	12	12
		Mean	1278	533
		S.D.	145	115
	1000	No.	12	12
		Mean	1167	439
		S.D.	183	90
	0	No.	12	12
		Mean	1160	547
		S.D.	153	87
Female	100	No.	6	6
		Mean	1036	482
		S.D.	143	110
	300	No.	12	12
		Mean	1167	524
		S.D.	136	80
	1000	No.	12	12
		Mean	1140	517
		S.D.	98	52

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-22

Grip strength of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
	0	No.	6	6
Male	300	Mean	1666	578
		S.D.	110	107
		No.	6	6
	1000	Mean	1725	629
		S.D.	274	105
		No.	6	6
	0	Mean	1668	554
		S.D.	154	84
		No.	6	6
Female	300	Mean	1424	636
		S.D.	148	54
		No.	6	6
	1000	Mean	1427	550
		S.D.	98	126
		No.	6	6
	0	Mean	1264	601
		S.D.	111	110
		No.	6	6

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-23 Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)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. Mean S.D.	12 432 32	12 383 54	12 322 112	12 260 132	12 106 123	12 70 128
	100	No. Mean S.D.	6 429 40	6 401 31	6 408 38	6 246 118	6 172 156	6 91 78
	300	No. Mean S.D.	12 424 24	12 371 85	12 292 117	12 249 176	12 155 142	12 86 121
	1000	No. Mean S.D.	12 417 44	12 355 42	12 246 155	12 153 134	12 113 135	12 58 100
Female	0	No. Mean S.D.	12 435 46	12 356 57	12 281 94	12 163 160	12 148 125	12 134 131
	100	No. Mean S.D.	6 421 47	6 361 30	6 277 129	6 183 170	6 198 101	6 162 167
	300	No. Mean S.D.	12 444 40	12 344 69	12 227 136	12 207 129	12 166 154	12 167 152
	1000	No. Mean S.D.	12 422 36	12 335 49	12 249 131	12 135 134	12 116 164	12 179 153
								12 1435 498

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-24

Motor activity of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)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	Total(0-60)
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	453	398	383	359	333	286
		S.D.	38	50	76	49	96	168
	300	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	386*	385	363	271	282	337
		S.D.	52	26	57	100	134	58
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	420	398	367	277	234	96*
		S.D.	25	40	89	147	135	132
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	410	339	310	216	112	110
		S.D.	24	59	118	134	160	121
	300	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	403	378	363	317	217	116
		S.D.	38	18	29	34	165	114
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	395	341	224	54	52	130
		S.D.	36	54	124	42	68	125

Table 3-1 Body weight of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)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
		Mean	225	252	281	311	330	361	378	406	415
		S.D.	8	9	12	18	23	29	30	34	31
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	227	254	284	318	335	366	383	406	412
		S.D.	8	8	11	13	17	21	26	29	30
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	226	253	281	315	335	365	380	408	413
		S.D.	8	8	9	11	13	15	19	19	18
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	226	253	280	311	329	357	374	401	409
		S.D.	6	7	8	12	13	17	17	20	23
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	173	187	200	214	224	240	249	265	270
		S.D.	6	7	12	15	11	15	18	21	20
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	175	187	196	212	227	243	253	272	271
		S.D.	8	9	11	14	18	22	21	24	22
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	176	188	200	216	229	246	256	274	275
		S.D.	10	8	10	13	15	16	21	23	22
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	175	187	202	218	227	242	252	269	270
		S.D.	6	9	11	14	17	19	18	22	23

Unit : g

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-2

Body weight of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)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		
	0	No. Mean S.D.	6 425 46	6 432 44	6 453 49	6 471 48	6 481 54	6 57 11
Male	300	No. Mean S.D.	6 418 22	6 425 19	6 444 24	6 464 29	6 469 30	6 51 11
	1000	No. Mean S.D.	6 422 24	6 427 26	6 453 30	6 471 29	6 478 30	6 56 7
Female	0	No. Mean S.D.	6 276 17	6 282 18	6 291 22	6 303 24	6 304 22	6 29 8
	300	No. Mean S.D.	6 286 17	6 291 23	6 297 24	6 310 24	6 313 20	6 27 6
	1000	No. Mean S.D.	6 277 17	6 283 20	6 292 20	6 299 21	6 301 21	6 24 7

Unit : g

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-1 Food consumption of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	Day of administration								
		1	4	7	11	14	18	21	25	28
Male	0	No. Mean S.D.	12 22 5	12 24 2	12 25 2	12 26 3	12 26 3	12 27 3	12 26 3	12 26 3
	100	No. Mean S.D.	6 21 1	6 24 1	6 25 2	6 26 2	6 27 2	6 27 2	6 26 2	6 25 2
	300	No. Mean S.D.	12 21 2	12 24 1	12 25 2	12 26 2	12 27 3	12 26 3	12 27 2	12 25 2
	1000	No. Mean S.D.	12 21 2	12 25 1	12 25 2	12 26 3	12 27 2	12 26 3	12 26 3	12 27 5
Female	0	No. Mean S.D.	12 14 2	12 18 1	12 17 1	12 19 2	12 19 1	12 20 2	12 19 3	12 20 2
	100	No. Mean S.D.	6 15 1	6 17 1	6 17 1	6 18 1	6 20 3	6 20 2	6 19 2	6 21 3
	300	No. Mean S.D.	12 15 2	12 17 1	12 18 1	12 19 1	12 20 2	12 20 2	12 21 3	12 18 3
	1000	No. Mean S.D.	12 15 2	12 17 1	12 18 2	12 19 2	12 19 2	12 19 2	12 20 2	12 18 2

Unit : g/rat/day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-2

Food consumption of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)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
	0	No.	6	6	6
Male	300	Mean	29	28	28
		S.D.	3	3	4
		No.	6	6	6
	1000	Mean	27	27	27
		S.D.	2	2	3
		No.	6	6	6
	0	Mean	28	29	29
		S.D.	3	3	3
		No.	6	6	6
Female	300	Mean	22	20	21
		S.D.	3	3	2
		No.	6	6	6
	1000	Mean	22	20	22
		S.D.	3	1	2
		No.	6	6	6
	1000	Mean	21	19	20
		S.D.	2	2	2
		No.	6	6	6

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(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)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	0	0	7	5	0	7	4	1	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	100	6	0	0	0	0	0	0	4	2	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	12	0	0	0	0	0	2	1	9	0	6	5	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	1000	12	0	0	0	0	0	1	2	9	0	5	6	1	0	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Female	0	12	0	0	0	0	3	1	3	5	0	11	1	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	100	6	0	0	0	0	1	1	3	1	0	5	1	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	12	0	0	0	1	1	0	4	5	1	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	1000	12	0	0	0	0	0	1	5	6	0	11	1	0	0	0	0	12	0	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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-2

Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)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	11	0	1	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	300	12	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	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
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	300	12	11	0	0	1	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	1000	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(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT												CRYSTALLIZATION																	
			RBC				WBC				SEC				SREC				Cast			PS										
			-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+-	+	-	+-	++	+++							
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0		
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	300	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	6	6	0	0	0	12	0	0	0	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	3	0	0	0	6	0	0	0	0
	300	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	4	8	0	0	0	12	0	0	0	0
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	6	6	0	0	0	12	0	0	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(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
	0	12	Mean S.D.	48 14	14.3 3.2
					1907 441
Male	100	6	Mean S.D.	53 22	17.0 3.4
					1761 437
	300	12	Mean S.D.	47 9	15.5 6.1
					1723 545
	1000	12	Mean S.D.	45 9	13.8 5.3
					1850 459
	0	12	Mean S.D.	35 10	8.7 2.5
					2018 395
Female	100	6	Mean S.D.	33 5	9.9 4.7
					1751 481
	300	12	Mean S.D.	40 9	8.0 4.1
					1835 315
	1000	12	Mean S.D.	34 7	9.7 4.0
					1945 547

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-5

Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)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	2	4	0		1	1	4	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	0	1	1	3	1	0*	1	4	1	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0	2	3	1	0	0	1	2	3	0	0	0*	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	0	0	1	2	3	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	2	0	1	2	1	0	4	1	1	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	0	0	2	2	2	0	4	2	0	0	0	0	5	0	1	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

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

Table 5-6

Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

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
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	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
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	1000	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.

Table 5-7

Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT												CRYSTALLIZATION																			
			RBC				WBC				SEC				SREC			Cast		PS			CO											
			-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+-	++	+++	-	+-	-	+-	++	+++										
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0				
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0				
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0		
Female	0	6	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	1	4	1	0	0	6	0	0	0	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0	
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	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 5-8

Urinalysis of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)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 S.D.	41 13	12.7 5.6
	300	6	Mean S.D.	46 7	17.0 6.3
	1000	6	Mean S.D.	45 6	11.3 5.2
Female	0	6	Mean S.D.	40 3	11.6 2.5
	300	6	Mean S.D.	41 20	9.3 5.9
	1000	6	Mean S.D.	32 8	10.4 4.1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-1 Hematological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL	
	0	6	Mean S.D.	788 23	15.8 0.5	47 1	59.7 1.1	20.1 0.4	33.6 0.4	2.2 0.2	104.4 5.7	14.6 1.2	18.8 1.9	319 19
Male	100	6	Mean S.D.	788 22	15.9 0.6	48 1	60.6 2.0	20.2 0.7	33.3 0.6	2.1 0.3	101.7 5.7	14.7 1.7	18.2 1.4	341 28
	300	6	Mean S.D.	778 18	15.9 0.5	47 2	60.4 1.5	20.3 0.4	33.6 0.2	1.9 0.2	100.7 12.7	13.5 0.6	17.9 1.3	303 15
	1000	6	Mean S.D.	797 31	15.9 0.4	47 1	59.3 1.9	20.0 0.8	33.7 0.4	2.0 0.3	105.5 9.6	15.0 1.1	18.7 0.6	326 38
	0	6	Mean S.D.	767 32	15.6 0.5	46 2	59.5 1.2	20.4 0.6	34.3 0.5	1.7 0.5	99.9 5.3	12.3 0.4	14.5 0.8	243 25
Female	100	6	Mean S.D.	755 31	15.2 0.3	45 2	59.3 1.6	20.1 0.5	33.9 0.7	1.8 0.3	107.5 7.0	12.5 0.3	14.6 0.9	247 27
	300	6	Mean S.D.	768 27	15.6 0.4	46 2	59.5 1.7	20.4 0.5	34.2 0.6	1.7 0.3	110.4 12.6	12.6 0.6	15.5 1.4	235 17
	1000	6	Mean S.D.	774 29	15.5 0.7	45 2	58.4 2.5	20.0 0.7	34.2 0.4	1.9 0.2	113.0*	12.4 7.8	14.7 0.3	271 43

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

Table 6-2 Hematological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	Differential leukocyte counts (%)						Erythroblast counts (/200 leukocyte)	
				Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others	
	0	6	Mean S.D.	81 20	82.3 5.7	0.5 0.6	16.3 5.4	0.8 0.8	0.0 0.0	0.3 0.3	0.0 0.0
Male	100	6	Mean S.D.	102 23	78.7 6.7	0.5 0.4	20.2 6.5	0.4 0.5	0.0 0.0	0.3 0.3	0.0 0.0
	300	6	Mean S.D.	91 15	88.3 4.4	0.3 0.4	10.8 4.0	0.4 0.7	0.0 0.0	0.2 0.3	0.0 0.0
	1000	6	Mean S.D.	85 16	84.4 5.4	0.8 0.9	14.1 6.0	0.7 0.8	0.0 0.0	0.1 0.2	0.0 0.0
	0	6	Mean S.D.	58 11	83.5 10.7	0.3 0.4	14.8 10.3	1.3 0.9	0.0 0.0	0.2 0.3	0.0 0.0
Female	100	6	Mean S.D.	68 20	86.8 9.9	1.0 0.8	11.0 9.7	1.0 0.6	0.0 0.0	0.3 0.4	0.0 0.0
	300	6	Mean S.D.	68 18	88.5 5.3	0.4 0.5	10.4 5.5	0.5 0.3	0.0 0.0	0.2 0.3	0.0 0.0
	1000	6	Mean S.D.	66 20	84.8 4.5	0.4 0.8	13.5 3.9	0.9 0.2	0.0 0.0	0.3 0.4	0.0 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(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL	
Male	0	6	Mean S.D.	800 39	15.6 0.5	47 2	58.2 2.0	19.6 0.6	33.6 0.4	1.9 0.3	107.3 8.2	14.7 1.3	18.4 1.8	295 31
	300	6	Mean S.D.	814 32	15.7 0.5	47 2	57.6 1.9	19.3 0.8	33.5 0.5	1.8 0.2	98.6 9.3	14.5 1.2	18.4 0.7	308 18
	1000	6	Mean S.D.	821 29	15.6 0.5	47 1	57.0 0.5	19.0 0.2	33.3 0.3	1.5* 0.2	106.6 7.8	14.5 1.5	18.0 1.5	295 30
Female	0	6	Mean S.D.	793 32	15.5 0.3	46 1	57.8 1.5	19.6 0.7	33.9 0.5	1.6 0.2	106.4 4.6	12.2 0.4	14.7 0.7	231 31
	300	6	Mean S.D.	787 46	15.5 0.8	45 2	57.4 1.5	19.6 0.6	34.2 0.7	1.8 0.4	108.3 13.3	12.0 0.4	14.4 0.4	243 27
	1000	6	Mean S.D.	787 34	15.3 0.5	45 2	57.6 1.7	19.4 0.5	33.7 0.5	1.4 0.4	106.6 8.7	12.4 0.3	15.4 0.7	231 17

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

Table 6-4

Hematological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	Differential leukocyte counts (%)						Erythroblast counts (/200 leukocyte)		
				Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others		
Male	0	6	Mean	93	89.2	0.3	9.6	0.6	0.0	0.4	0.0	0
			S.D.	3	3.4	0.3	3.3	0.7	0.0	0.2	0.0	0
	300	6	Mean	89	89.8	0.2	9.6	0.3	0.0	0.1*	0.0	0
			S.D.	13	4.4	0.4	4.7	0.6	0.0	0.2	0.0	0
	1000	6	Mean	81	88.2	0.3	10.3	0.9	0.0	0.3	0.0	0
			S.D.	11	4.9	0.4	4.0	0.7	0.0	0.3	0.0	0
Female	0	6	Mean	89	87.9	0.4	11.0	0.4	0.0	0.3	0.0	0
			S.D.	22	4.8	0.7	4.5	0.6	0.0	0.4	0.0	0
	300	6	Mean	73	84.7	0.4	14.3	0.5	0.0	0.2	0.0	0
			S.D.	20	6.8	0.5	6.4	0.4	0.0	0.3	0.0	0
	1000	6	Mean	62*	85.3	0.4	12.7	1.3*	0.0	0.4	0.0	0
			S.D.	11	5.3	0.6	4.9	0.6	0.0	0.4	0.0	0

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

Table 7-1 Blood chemical findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)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
	0	6	Mean S.D.	69 5	30 4	57 19	1.0 0.3	689 66	43 14	34 19	78 20	0.06 0.01
Male	100	6	Mean S.D.	70 5	31 4	46 12	1.0 0.2	756 130	45 12	37 11	79 16	0.06 0.01
	300	6	Mean S.D.	67 6	30 4	43 10	1.1 0.2	586 160	53 4	34 8	89 5	0.06 0.01
	1000	6	Mean S.D.	70 10	31 8	44 5	0.9 0.2	666 142	49 8	32 17	82 13	0.06 0.01
	0	6	Mean S.D.	71 14	26 3	49 13	1.2 0.2	408 81	50 10	18 7	92 14	0.06 0.01
Female	100	6	Mean S.D.	60 6	20 5	44 11	1.0 0.3	431 89	66 13	20 10	111 18	0.06 0.01
	300	6	Mean S.D.	71 5	23 4	40 5	1.2 0.1	408 89	56 12	14 7	98 16	0.06 0.00
	1000	6	Mean S.D.	70 6	24 3	46 9	1.3 0.4	445 168	63 18	13 3	107 21	0.06 0.01

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-2 Blood chemical findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	BUN	Crea-	Na	K	Cl	Ca	P	TP	Albumin	A/G
			mg/dL	tinine mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	
Male	0	6	Mean S.D.	12 1	0.27 0.02	143 1	4.4 0.2	109 1	9.9 0.3	7.4 0.3	6.0 0.3	2.8 0.1
	100	6	Mean S.D.	12 1	0.27 0.01	143 1	4.5 0.3	109 1	10.1 0.3	7.3 0.6	5.8 0.1	2.8 0.1
	300	6	Mean S.D.	15* 1	0.27 0.03	143 1	4.5 0.2	108 2	10.1 0.3	7.5 0.5	6.1 0.1	2.8 0.1
	1000	6	Mean S.D.	14 2	0.28 0.01	142 1	4.6 0.3	109 1	9.9 0.3	7.2 0.4	5.8 0.2	2.7 0.1
Female	0	6	Mean S.D.	16 2	0.33 0.04	142 2	4.5 0.4	110 2	10.2 0.2	7.6 0.6	6.1 0.4	2.9 0.2
	100	6	Mean S.D.	15 2	0.31 0.03	140 1	4.7 0.2	110 2	10.1 0.2	7.2 0.8	6.1 0.3	2.9 0.2
	300	6	Mean S.D.	15 2	0.33 0.04	141 1	4.6 0.1	110 1	10.1 0.4	7.3 0.5	6.2 0.3	2.9 0.2
	1000	6	Mean S.D.	14 3	0.30 0.04	140 2	4.8 0.2	110 1	10.1 0.2	7.0 0.4	6.2 0.2	2.9 0.1

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

Table 7-3 Blood chemical findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)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 S.D.	69 9	33 6	55 10	0.9 0.2	493 98	58 13	46 10	90 9	0.06 0.01
	300	6	Mean S.D.	68 10	33 6	49 11	0.9 0.4	471 68	53 10	41 15	83 14	0.06 0.01
	1000	6	Mean S.D.	66 8	30 5	50 12	0.9 0.2	487 112	47 9	41 15	81 9	0.06 0.01
Female	0	6	Mean S.D.	65 12	25 5	42 10	1.2 0.3	299 71	75 6	16 3	124 7	0.07 0.02
	300	6	Mean S.D.	64 11	25 5	40 9	1.3 0.2	300 81	78 17	20 10	134 19	0.06 0.02
	1000	6	Mean S.D.	61 7	26 4	38 5	1.3 0.2	259 37	60 14	18 4	107 24	0.07 0.01

No significant difference in any treated groups from control group.

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

Sex	Dose mg/kg	No.	BUN mg/dL	Creat- 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 S.D.	14 1	0.29 0.03	143 2	4.5 0.2	107 1	10.1 0.2	7.1 0.4	5.9 0.3	2.7 0.1	0.87 0.02
	300	6	Mean S.D.	15 2	0.30 0.03	144 1	4.6 0.3	108*	10.2 0.2	7.0 0.2	5.9 0.3	2.8 0.1	0.89 0.02
	1000	6	Mean S.D.	16 2	0.31 0.04	143 1	4.6 0.3	108** 0	10.2 0.3	6.6* 0.3	5.9 0.2	2.8 0.1	0.90* 0.02
Female	0	6	Mean S.D.	18 2	0.39 0.03	141 1	4.6 0.3	109 1	10.4 0.2	6.6 0.4	6.5 0.2	3.1 0.2	0.89 0.05
	300	6	Mean S.D.	18 2	0.38 0.04	141 1	4.6 0.3	110 1	10.4 0.2	6.6 0.8	6.6 0.2	3.1 0.1	0.88 0.05
	1000	6	Mean S.D.	17 2	0.37 0.04	142 1	4.5 0.2	109 0	10.3 0.3	6.5 0.7	6.5 0.4	3.0 0.2	0.88 0.04

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

Table 8-1

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days

Dose mg/kg	No.	Body weight		Brain		Pituitary		Thyroid (R+L)		Thymus		Heart		Lung		Liver		
		g	g(g/100g BW)	g	mg(mg/100g BW)	g	mg(mg/100g BW)	g	mg(mg/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	
0	No.	6	6	6	6	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Mean	379	2.05	11.8	11.8	17.2	17.2	464	464	1.17	1.17	1.24	1.24	10.43	10.43			
	S.D.	26	0.07	2.2	2.2	2.8	2.8	72	72	0.09	0.09	0.11	0.11	1.46	1.46			
Absolute	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Mean	381	2.07	12.2	12.2	24.0	24.0	523	523	1.28	1.28	1.28	1.28	10.57	10.57			
	S.D.	29	0.06	2.5	2.5	6.5	6.5	79	79	0.09	0.09	0.08	0.08	1.35	1.35			
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Mean	381	2.10	11.3	11.3	20.5	20.5	498	498	1.18	1.18	1.31	1.31	10.47	10.47			
	S.D.	19	0.07	1.7	1.7	2.8	2.8	138	138	0.03	0.03	0.05	0.05	0.88	0.88			
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Mean	368	2.00	10.9	10.9	17.9	17.9	481	481	1.15	1.15	1.31	1.31	9.79	9.79			
	S.D.	15	0.08	0.6	0.6	5.2	5.2	99	99	0.12	0.12	0.08	0.08	0.73	0.73			
Relative	100	No.	6	6	5	5	6	6	122	122	0.31	0.31	0.33	0.33	2.74	2.74		
	Mean	0.54	3.1	4.6	4.6	17	17	0.01	0.01	0.02	0.02			0.22	0.22			
	S.D.	0.02	0.5	0.8	0.8													
	300	No.	6	6	6	6	6	6	137	137	0.34	0.34	0.34	0.34	2.77	2.77		
	Mean	0.55	3.2	6.3	6.3	18	18	0.03	0.03	0.02	0.02			0.23	0.23			
	S.D.	0.03	0.7	1.6	1.6													
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	133	133	0.31	0.31	0.35	0.35	2.75	2.75		
	Mean	0.55	3.0	5.4	5.4	43	43	0.02	0.02	0.01	0.01			0.13	0.13			
	S.D.	0.02	0.4	0.8	0.8													

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

Table 8-2

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days

Dose mg/kg		Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	Seminal vesicle g(g/100g BW)
0	No.	6	6	6	6	6	6
	Mean	0.75	2.80	64	3.11	806	0.98
	S.D.	0.12	0.25	5	0.36	84	0.21
Absolute	100	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.78	2.84	61	3.12	830	1.11
	S.D.	0.13	0.31	8	0.23	99	0.17
	300	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.73	2.73	60	3.01	870	1.11
	S.D.	0.09	0.20	3	0.28	105	0.10
	1000	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.69	2.63	55*	2.92	837	1.11
	S.D.	0.07	0.19	3	0.28	44	0.13
0	No.	6	6	6	6	6	6
	Mean	0.20	0.74	17	0.83	213	0.26
	S.D.	0.02	0.05	2	0.09	16	0.06
Relative	100	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.21	0.74	16	0.82	219	0.29
	S.D.	0.02	0.05	2	0.08	28	0.04
	300	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.19	0.72	16	0.79	230	0.29
	S.D.	0.03	0.05	1	0.10	38	0.03
	1000	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.19	0.72	15	0.79	228	0.30
	S.D.	0.02	0.03	1	0.07	18	0.05

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

Table 8-3

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days

Dose mg/kg	No.	Body weight		Brain		Pituitary		Thyroid (R+L)		Thymus		Heart		Lung		Liver	
		g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)							
0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	246	1.88	14.3	14.3	16.5	16.5	471	0.82	1.05	1.05	6.82	6.82				
	S.D.	22	0.06	2.1	2.1	2.9	2.9	132	0.07	0.12	0.12	0.97	0.97				
Absolute	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	252	1.91	13.7	13.7	17.1	17.1	412	0.83	1.05	1.05	6.79	6.79				
	S.D.	22	0.06	3.9	3.9	3.8	3.8	136	0.08	0.05	0.05	0.67	0.67				
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	250	1.94	15.5	15.5	19.4	19.4	445	0.83	1.09	1.09	6.76	6.76				
	S.D.	27	0.11	2.0	2.0	4.1	4.1	85	0.07	0.11	0.11	0.75	0.75				
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	253	1.95	15.5	15.5	14.9	14.9	519	0.83	1.02	1.02	6.83	6.83				
	S.D.	25	0.09	2.5	2.5	3.3	3.3	48	0.08	0.10	0.10	0.75	0.75				
Relative	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	0.77	5.9	6.7	6.7	190	0.34	0.43	0.43	2.76	2.76						
	S.D.	0.05	1.0	1.0	1.0	44	0.03	0.02	0.02	0.20	0.20						
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	0.76	5.4	6.7	6.7	162	0.33	0.42	0.42	2.69	2.69						
	S.D.	0.06	1.4	1.0	1.0	45	0.02	0.02	0.02	0.09	0.09						
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	0.78	6.2	7.9	7.9	179	0.34	0.44	0.44	2.71	2.71						
	S.D.	0.04	0.7	1.9	1.9	36	0.02	0.01	0.01	0.10	0.10						

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-4

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days

Dose mg/kg	No.	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	6	6	6	6	6
	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.49	1.83	73	94.8	458
100	S.D.	0.06	0.21	14	15.2	122
	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.56	1.90	66	82.2	463
300	S.D.	0.09	0.11	8	6.4	99
	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.54	1.84	68	89.4	439
1000	S.D.	0.08	0.20	9	10.9	87
	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.55	1.87	69	86.0	425
	S.D.	0.06	0.17	6	19.3	84
Relative	0	6	6	6	6	6
	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.20	0.74	30	38.8	188
100	S.D.	0.01	0.04	6	7.3	53
	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.22*	0.76	26	32.8	184
300	S.D.	0.02	0.07	5	3.6	34
	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.22*	0.74	27	35.9	177
1000	S.D.	0.02	0.03	3	4.2	38
	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.22*	0.74	27	33.8	169
	S.D.	0.01	0.05	2	4.8	35

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(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg	No.	Body weight		Brain		Pituitary		Thyroid (R+L)		Thymus		Heart		Lung		Liver	
		g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)
0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	451	2.07	12.3	21.5	448	1.40	1.42	12.22								
	S.D.	49	0.10	1.9	3.5	81	0.18	0.14	1.70								
Absolute	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	440	2.09	13.2	20.1	481	1.30	1.45	11.96								
	S.D.	28	0.09	1.0	3.1	103	0.09	0.06	1.73								
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	443	2.11	13.8	21.2	401	1.33	1.43	12.05								
	S.D.	29	0.10	2.2	2.7	55	0.12	0.12	1.44								
	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	0.47	2.8	4.8	100	0.31	0.32	2.70									
	S.D.	0.04	0.5	0.8	20	0.04	0.02	0.11									
Relative	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	0.48	3.0	4.6	108	0.30	0.33	2.71									
	S.D.	0.03	0.4	0.6	17	0.02	0.02	0.30									
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	0.48	3.1	4.8	91	0.30	0.32	2.71									
	S.D.	0.02	0.5	0.5	15	0.01	0.02	0.18									

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-6

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg		Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	Seminal vesicle g(g/100g BW)
0	No.	6	6	6	6	6	6
	Mean	0.76	3.07	65	3.12	1076	1.36
	S.D.	0.06	0.35	14	0.18	79	0.20
Absolute	300	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.73	3.11	57	3.15	1062	1.34
	S.D.	0.14	0.28	6	0.16	46	0.07
	1000	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.80	3.14	58	3.21	1079	1.38
	S.D.	0.08	0.22	13	0.27	74	0.31
0	No.	6	6	6	6	6	6
	Mean	0.17	0.68	14	0.70	240	0.30
	S.D.	0.02	0.05	1	0.08	23	0.02
Relative	300	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.17	0.71	13	0.72	242	0.30
	S.D.	0.04	0.05	1	0.06	18	0.03
	1000	No.	6	6	6	6	6
	Mean	0.18	0.71	13	0.72	244	0.32
	S.D.	0.01	0.03	3	0.03	20	0.07

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(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg	No.	Body weight		Brain		Pituitary		Thyroid (R+L)		Thymus		Heart		Lung		Liver	
		g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	mg	mg(mg/100g BW)	mg	mg(mg/100g BW)	mg	mg(mg/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)	g	g(g/100g BW)
0	No.	6	6	6	6	6	16.9	6	15.3	6	435	6	0.90	6	1.16	6	7.28
	Mean	282	1.98	291	2.01	291	17.0	291	15.4	404	0.87	276	0.07	276	0.09	276	0.45
	S.D.	20	0.05	19	0.09	19	2.9	20	2.9	60	0.06	22	0.07	22	0.12	22	0.78
Absolute	300	No.	6	6	6	6	17.0	6	15.4	6	404	6	0.87	6	1.12	6	7.61
	Mean	291	2.01	291	2.01	291	17.0	291	15.4	404	0.87	276	0.06	276	0.12	276	0.78
	S.D.	19	0.09	19	0.09	19	4.1	20	4.5	60	0.06	22	0.07	22	0.12	22	0.78
	1000	No.	6	6	6	6	15.9	6	13.7	6	428	6	0.87	6	1.10	6	7.13
	Mean	276	1.94	276	1.94	276	15.9	276	13.7	428	0.87	22	0.08	22	0.10	22	0.52
	S.D.	22	0.10	22	0.10	22	1.9	22	3.5	71	0.08	22	0.08	22	0.10	22	0.52
0	No.	6	6	6	6	6	5.5	6	153	6	0.32	6	0.41	6	2.58	6	6
	Mean	0.70	6.0	0.70	6.0	0.70	5.5	0.70	153	0.70	0.01	0.70	0.02	0.70	0.14	0.70	6
	S.D.	0.04	1.0	0.04	1.0	0.04	1.2	0.04	20	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.14	0.01	6
Relative	300	No.	6	6	6	6	5.3	6	140	6	0.30	6	0.39	6	2.62	6	6
	Mean	0.69	5.8	0.69	5.8	0.69	5.3	0.69	140	0.69	0.01	0.69	0.02	0.69	0.18	0.69	6
	S.D.	0.05	1.2	0.05	1.2	0.05	1.4	0.05	24	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.18	0.01	6
	1000	No.	6	6	6	6	4.9	6	156	6	0.31	6	0.40	6	2.59	6	6
	Mean	0.71	5.8	0.71	5.8	0.71	4.9	0.71	156	0.71	0.02	0.71	0.04	0.71	0.08	0.71	6
	S.D.	0.03	0.8	0.03	0.8	0.03	1.1	0.03	28	0.02	0.02	0.02	0.04	0.02	0.08	0.02	6

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-8

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

	Dose mg/kg	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
	0	No. Mean S.D.	6 0.59 0.05	6 1.90 0.09	6 75 9	6 83.2 6.4
Absolute	300	No. Mean S.D.	6 0.53 0.09	6 1.91 0.19	6 76 13	6 488 160
	1000	No. Mean S.D.	6 0.54 0.09	6 1.96 0.21	6 73 10	6 473 98
	0	No. Mean S.D.	6 0.21 0.02	6 0.68 0.05	6 27 4	6 170 41
Relative	300	No. Mean S.D.	6 0.18 0.02	6 0.66 0.06	6 26 4	6 168 54
	1000	No. Mean S.D.	6 0.20 0.02	6 0.71 0.04	6 26 5	6 172 40

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9 Gross pathological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 100 6	M 300 6	M 1000 6	F 0 6	F 100 6	F 300 6	F 1000 6
Thyroid(Parathyroid)									
Small (left)		0	0	0	0	1	0	0	0
Aplasia (left)		1	0	0	0	0	0	0	0

No lesion were noted in recovery groups.

Table 10 Histopathological findings of rats administered orally with 1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid for 28 days

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 100 6	M 300 6	M 1000 6	F 0 6	F 100 6	F 300 6	F 1000 6
Kidney									
Number examined	6	0	0	6	6	0	0	0	6
Basophilia, tubular	1	0	0	1	0	0	0	0	0
slight	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Eosinophilic body, tubular cell	0	0	0	1	0	0	0	0	0
slight	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Large intestine, cecum									
Number examined	6	0	0	6	6	0	0	0	6
Cell infiltration, lamina propria	0	0	0	0	1	0	0	0	0
slight	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lung(bronchus)									
Number examined	6	0	0	6	6	0	0	0	6
Cell infiltration	0	0	0	1	0	0	0	0	0
slight	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Prostate									
Number examined	6	0	0	6	-	-	-	-	-
Cell infiltration, interstitial	0	0	0	1	-	-	-	-	-
slight	0	0	0	1	-	-	-	-	-
Small intestine, jejunum									
Number examined	6	0	0	6	6	0	0	0	6
Ectopic large intestine mucosa	0	0	0	1	0	0	0	0	0
present	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Stomach									
Number examined	6	0	0	6	6	0	0	0	6
Ectopic pancreas	0	0	0	0	1	0	0	0	0
present	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Testis									
Number examined	6	0	0	6	-	-	-	-	-
Atrophy, seminiferous tubular	1	0	0	1	-	-	-	-	-
slight	1	0	0	1	-	-	-	-	-
Thyroid(Parathyroid)									
Number examined	6	0	0	6	6	0	0	0	6
Ectopic thymus	0	0	0	1	0	0	0	0	0
present	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Hypoplasia	0	0	0	0	1	0	0	0	0
severe	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Aplasia, unilateral	1	0	0	0	0	0	0	0	0
present	1	0	0	0	0	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.