

最終報告書

Benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt のラットを用いる急性経口投与毒性試験

試験番号 : 9079 (115-206)

平成 19 年 1 月 26 日

試験委託者

厚生労働省 医薬食品局

財団法人 食品農医薬品安全性評価センター

目 次

1. 要約	3
13. 被験物質	6
14. 試験材料および方法	7
15. 試験結果	12
16. 考察および結論	12
17. 文献	13

Tables

Table 1 Mortality	15
Table 2 Clinical observation	16
Table 3 Body weight	17
Table 4 Anatomical finding	18

1. 要約

1群につき雌6匹のCri: CD (SD) [SPF] ラットを用いて Benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt の急性経口毒性試験を実施した。

Benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt を注射用蒸留水に溶解させ、300 および 2,000 mg/kg を単回強制経口投与した。

観察期間は 14 日間とし、一般状態の観察、死亡動物の確認、体重推移および病理学検査を実施した。その結果は次の通り要約される。

300 および 2,000 mg/kg 群ともに死亡動物は認められず、死亡率はいずれも 0%であった。

一般状態の観察では、300 mg/kg 群の 1 例で投与直後に流涎がみられたが、その他の動物に異常は認められなかった。2,000 mg/kg 群では投与当日に軟便が、翌日から鼻周囲の汚れおよび無便が見られたが、いずれも一過性の反応で、投与 3 日後までには全て回復した。

全ての動物が順調な体重増加を示した。

観察期間終了時の解剖においては、いずれの生存動物にも異常は認められなかった。

以上の結果から、当該試験条件下において Benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt のラットに対する LD₅₀ 値は 2,000 mg/kg より大きく、Globally Harmonized Classification System for Chemical Substances and Mixtures (GHS) のクラス分類で Category 5¹⁾ に分類された。

13. 被験物質

13.1. 被験物質名

Benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt

13.2. 純度

> 95%

(不純物)

Benzenesulfonic acid, 2-hydroxy-, tin (2+) salt: < 2%

Benzenesulfonic acid, 2,4-hydroxy-, tin (2+) salt: < 2%

13.3. 提供元

13.4. 入手年月日

2005年9月27日

13.5. 入手量

150 g

13.6. 製造年月日

2005年9月22日

13.7. 保存条件

室温

13.8. 保存場所

安評センター被験物質保管用室温保管庫

- 7号館2階被験物質調製室B内室温保管室 ch. 74

保存期間：2005年9月27日～2006年5月9日（提供元に返却した日）

実測値：12.5～24.1°C

【サーバー室内電気配線工事に伴うネットワーク停止中：2005年10月21日18:20～19:20の10分毎データの収集ができなかった。バックアップデータ：19.1～21.0°C】

【電気年次点検期間中：2005年12月4日10:40の10分毎データが収集できなかった。バックアップデータ：12.3～18.6°C】

【温度集中監視システムの通信異常：2006年3月9日21:10～21:30の10分毎データが収集できなかった。バックアップデータ：21.0～21.7°C；2006年4月14日11:50のデータが収集できなかった。バックアップデータ：19.2～21.0°C】

- 13.9. 一般名
フェノールスルホン酸スズ
- 13.10. 化学名
Benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt
- 13.11. CAS No.
70974-33-3
- 13.12. 化学構造
 $[\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{SO}_3]_2\text{Sn}$
- 13.13. 分子式
 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_8\text{S}_2\text{Sn}$
- 13.14. 分子量
465.05
- 13.15. 物質の状態
白色結晶性の固体
- 13.16. 安定性
実験終了後、株式会社 大和化成研究所にて残余被験物質を分析した。その結果、被験物質は実験期間中安定であったことが確認された (2006年5月19日付報告)。
- 13.17. 溶解度
水 : 420 mg/mL
- 13.18. 取り扱い上の注意
マスクおよび手袋を着用した。
- 13.19. 残余被験物質の処理
残余被験物質は、品質試験等の実施のため被験物質提供元へ全て返却した。
14. 試験材料および方法
- 14.1. 試験動物
供試した CrI: CD (SD)ラット[SPF]は、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センターから7週齢で雌12匹を購入した。
動物は検収後、7~14日間試験環境に検疫・馴化し、8~9週齢で投与した。
初回絶食日に全例の体重を測定し、最も体重が大きい動物から順に3匹を選び、これらを初回投与に用いた。2回目以降の投与も同様にして3匹ずつ選んだ。

動物の識別は、動物入荷時に連続番号を耳介に入墨するとともに、個体別飼育ケージに動物識別カード (ID カード) を付けて行った。投与時の体重は 191~205 g であった。

14.2. 試験系の選択理由

動物は、試験ガイドラインで推奨されている雌ラットを選択した。系統は、背景データ、感染性疾患に対する抵抗性および遺伝的安定性などを考慮して、Cri: CD (SD) 系を選択した。

14.3. 飼育管理

動物は、7-208 号飼育室で飼育し、環境調節の基準値は、温度 $23\pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測値: $22.6\sim 23.6^{\circ}\text{C}$)、相対湿度 $55\pm 20\%$ (実測値: $45.6\sim 62.2\%$)、換気回数 1 時間 12 回以上、空気差圧 40 Pa 以上、照明 12 時間 (午前 7 時点灯、午後 7 時消灯) とした。

動物は、アルミ製全面・床ステンレス製網目飼育ケージ (W 19.7 × D 26.3 × H 18.0 cm) に動物を個別に収容した。飼育ケージは隔週 1 回、給餌器は週 1 回取り換えた。

飼料は、オリエンタル酵母工業株式会社製造のガンマ線 (15 kGy) 滅菌固型飼料 (CRF-1, Lot No. 051006) を自由に摂取させた。使用した飼料中の汚染物質の分析は、ロット番号毎に財団法人 日本食品分析センターで行い、日本実験動物飼料協会案の許容基準値内であることを確認した。

飲水は、水道水を自動給水ノズルから自由に摂取させた。水道水の水質について、水道法に基づいた水道水の検査を 2006 年 3 月までは 3 ヶ月に 1 回、2006 年 4 月からは年 2 回 (4 および 10 月)、株式会社 エコプロ・リサーチで行い、水質検査を実施しない月に関しては安評センターにて細菌検査 (一般細菌および大腸菌検査) を実施した。検査値が SOP に記載されている上水道水質基準 (平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号) の基準値内であることを確認した。

14.4. 試験群の構成および投与量の設定

14.4.1. 試験群の構成

用量 (mg/kg)	性	動物数	動物番号
300 (1回目)	雌	3	8, 9, 12
300 (2回目)	雌	3	1, 4, 7
2,000 (1回目)	雌	3	5, 6, 11
2,000 (2回目)	雌	3	2, 3, 10

14.4.2. 投与量の設定

本被験物質は強酸性で、腐食性を有するとの情報から、毒性が強いことが想定されるため、300 mg/kg を初回投与量とした。2 回目以降の投与量の選択については Annex 1 のフローチャートに示された手順に従った。なお、300 mg/kg 1 回目の投与により、死

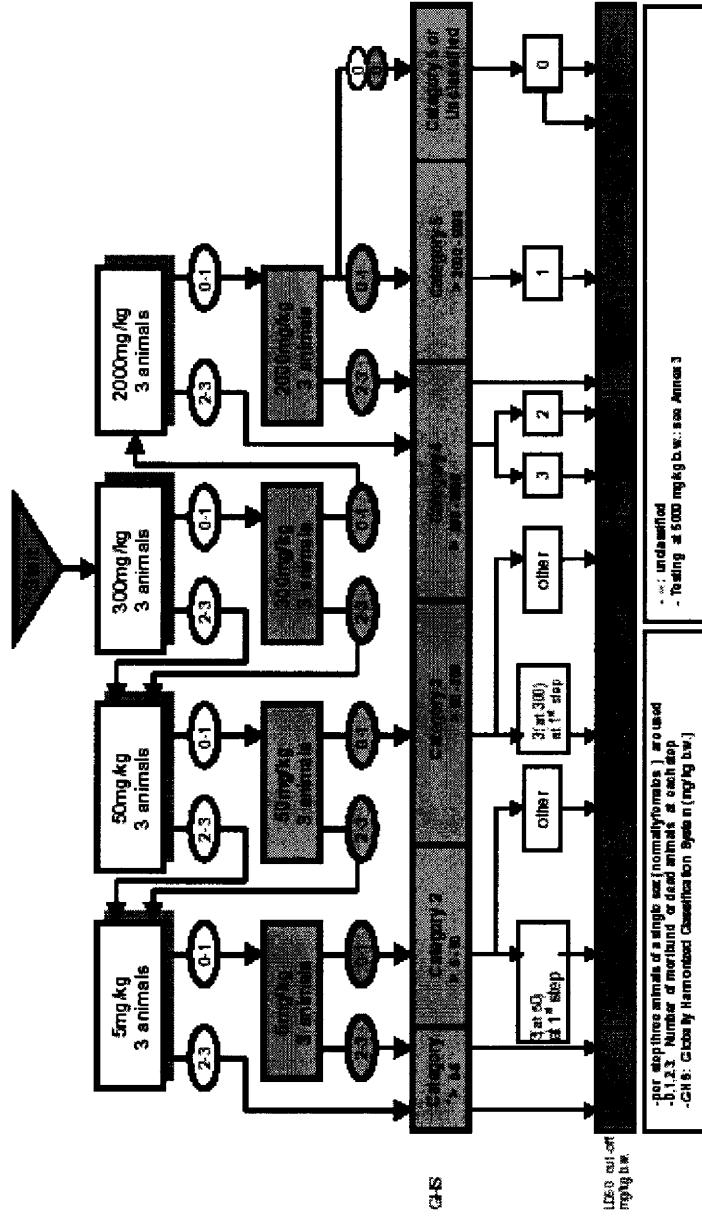
亡を誘発するような症状がみられなかったことから、翌日に 300 mg/kg 2 回目の投与を、5 日後に 2,000 mg/kg 1 回目を行った。2,000 mg/kg 2 回目の投与は、1 回目の投与時に観察された症状がほぼ回復した、1 回目投与 2 日後に行った。

Annex 1

423

OECD/OCDE

ANNEX 2c: TEST PROCEDURE WITH A STARTING DOSE OF 300 MG/KG BODY WEIGHT



14.5. 投与液の調製

電子天秤 (AT460DR, メトラー・トレド) を用いて必要量の被験物質を秤量し, 注射用蒸留水 (Lot No. 5K91, 大塚製薬工場) に溶解させた。調製濃度は, 300 および 2,000 mg/kg に対して 3 および 20 w/v% (30 および 200 mg/mL) とした。投与液の調製は用時調製とした。

14.6. 投与液中の被験物質の分析

投与液中の被験物質の濃度および安定性分析を安評センターにて実施した。また, 濃度分析を実施するまでに投与液の分析法バリデーション (標準溶液の測定再現性および直線性, 特異性, 真度および併行精度ならびに実測試料の安定性) を実施した。詳細は Reference 1 に記載した。

14.6.1. 投与液の濃度分析

投与液の調製毎に被験物質の濃度を測定した。全ての調製において, 設定濃度に対する割合が 90~110%を満たしていたので, 投与液は適切に調製されていたと判断した。

14.6.2. 投与液の安定性分析

分析法バリデーションにおける真度および併行精度で調製し, 室温・遮光で保存した, 0.05 および 20 w/v%の投与液中の被験物質濃度を調製 1 週間後に測定した。また, 3 w/v%の投与液中の調製直後および室温・遮光で 5 時間保存した前後の被験物質濃度を測定した。その結果, 室温・遮光で 5 時間保存した 3 w/v%投与液および室温・遮光で 1 週間保存した 20 w/v%投与液は, 調製直後の濃度平均値に対する割合が 90~110%を満たしていたため, 安定であったと判断した。

14.7. 投与経路の選択理由および投与方法

投与経路は準拠する試験ガイドラインに従い経口投与とした。

投与前約 16 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与容量は, 体重 100 g 当たり 1 mL とし, 個体別に測定した体重に基づいて投与量を算出した。投与後約 3 時間に給餌した。

14.8. 一般状態の観察

観察期間は 14 日間とし, 投与日については, 投与後 30 分以内に 1 回, その後は投与後 6 時間まで 1 時間に 1 回, 投与翌日以降は投与後 14 日まで 1 日 1 回観察した。

14.9. 体重

体重は, 投与直前, 投与後 7 および 14 日に電子天秤 (PG5002-S, メトラー・トレド) を用いて測定した。

14.10. 病理学検査

観察終了時に、全ての動物をエーテル麻酔後、放血死させ解剖した。剖検では、動物の器官・組織等を検査し、その結果を病理解剖所見記録用紙に記録した。

14.11. 統計解析

統計学的解析は行わなかった。

15. 試験結果

試験結果は、Table 1 に観察期間中の経日死亡状況を、Table 2 に一般状態の変化を、Table 3 に体重推移を、Table 4 に解剖所見を示した。

15.1. 死亡率およびLD₅₀値

300 および 2,000 mg/kg 群ともに死亡動物は認められず、死亡率はいずれも 0% であった。したがって、LD₅₀ 値は 2,000 mg/kg 以上と推定された。

15.2. 一般状態の観察

300 mg/kg 群では、6 例中 1 例で投与直後に流涎がみられたが、投与 1 時間後には回復した。その他の動物には異常はみられなかった。

2,000 mg/kg 群では、投与 2~3 時間後から 6 例中 5 例に軟便がみられたが、翌日には回復した。投与 1 日後からは 6 例全例に鼻周囲の汚れおよび無便が観察されたが、それぞれ投与 2 および 3 日後には全例が回復した。

15.3. 体重

全ての動物が観察期間中順調な体重増加を示した。

15.4. 病理学検査

観察期間終了時の解剖において、いずれの動物にも肉眼的な異常は認められなかった。

16. 考察および結論

Benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt は白色結晶性の固体で、低純度の水溶液はめっき薬品として使用されている。本試験では、Benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt を 8~9 週齢の CrI: CD (SD) ラットの雌に 300 および 2,000 mg/kg を単回経口投与し、投与後 14 日間観察した。

一般状態の観察では、300 mg/kg 群の 1 例で投与直後に流涎がみられたが、その他の動物に異常は認められず、死亡例は認められなかった。また、2,000 mg/kg 群では、投与当日に軟便が、翌日から鼻周囲の汚れおよび無便が見られたが、いずれも一過性の反応で、投与 3 日後までには全て回復した。

観察期間終了時の解剖において、いずれの動物にも肉眼的な異常は認められなかった。

以上の結果から、当該試験条件下においてBenzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) saltのラットに対するLD₅₀値は2,000 mg/kgより大きく、GHSクラス分類でCategory 5¹⁾に分類された。

17. 文献

- 1) OECD SERIES ON TESTING AND ASSESMENT Number 33, Harmonised integrated classification system for human health and environmental hazards of chemical substances and mixtures, 14-Aug, 2001.

Table 1. Mortality

Sex	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of animals	Number of deaths					Mortality (%)
			Day 1	Day 2	Day 3	Day 4 - 7	Day 8 - 14	
Female	300	6	0	0	0	0	0	0
	2,000	6	0	0	0	0	0	0

Table 2. Clinical observation

Sex :	Female	Dose : 300 mg/kg, p.o.							Affected animals/ used animals: 1/6													
Signs	Hour(s) after administration							Day(s) after administration														
	0.5*	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Normal	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mouth salivation	1																					
Dead																						

* : Within 30 min. after administration

Sex :	Female	Dose : 2,000 mg/kg, p.o.							Affected animals/ used animals: 6/6													
Signs	Hour(s) after administration							Day(s) after administration														
	0.5*	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Normal	6	6	3	1	4	5	5	0	4	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Nose dirty nose								6														
Excretion loose stool			3	5	2	1	1															
no-feces								6	2													
Dead																						

* : Within 30 min. after administration

Table 3. Body weight

Sex : Female		(unit : g)		
Dose (mg/kg, p.o.)	Animal No.	Days after administration		
		0*	7	14
300	8	193	217	231
	9	192	225	244
	12	199	251	276
	1	191	222	248
	4	192	222	242
	7	193	225	237
	2,000	5	205	231
6		200	235	254
11		203	224	242
2		193	217	238
3		197	217	241
10		191	211	226

* : Just before administration

Table 4. Anatomical finding

Sex : Female		Dose : 300 mg/kg, p.o.	
Animal No.	Fate of animals	Days after administration	Findings and comments
8	Sacrificed	14	Normal
9	Sacrificed	14	Normal
12	Sacrificed	14	Normal
1	Sacrificed	14	Normal
4	Sacrificed	14	Normal
7	Sacrificed	14	Normal

Sex : Female		Dose : 2,000 mg/kg, p.o.	
Animal No.	Fate of animals	Days after administration	Findings and comments
5	Sacrificed	14	Normal
6	Sacrificed	14	Normal
11	Sacrificed	14	Normal
2	Sacrificed	14	Normal
3	Sacrificed	14	Normal
10	Sacrificed	14	Normal