# 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Crl: 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$LD_{50}$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 5 [1)]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**

$[C_6H_4(OH)SO_3]_2Sn$

**13.13.　分子式**

$C_{12}H_{10}O_8S_2Sn$

**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Crl: 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，Crl: 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±3°C（実測値：22.6～23.6°C），相対湿度 55±20%（実測値：45.6～62.2%），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 ヵ月に 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

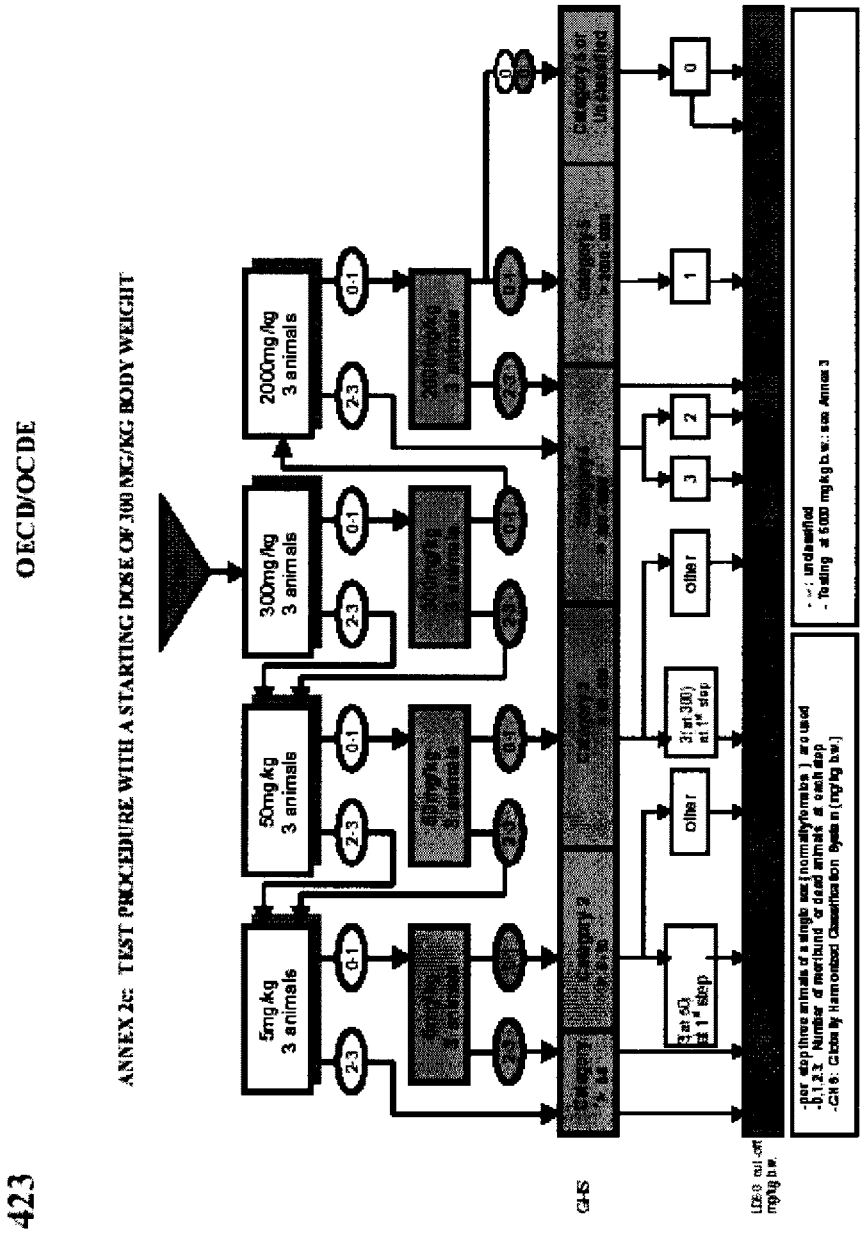
| 用量（mg/kg） | 性 | 動物数 | 動物番号 |
|---|---|---|---|
| 300（1回目） | 雌 | 3 | 8，9，12 |
| 300（2回目） | 雌 | 3 | 1，4，7 |
| 2,000（1回目） | 雌 | 3 | 5，6，11 |
| 2,000（2回目） | 雌 | 3 | 2，3，10 |

#### 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
5mg/kg 3 animals
50mg/kg 3 animals
300mg/kg 3 animals
2000mg/kg 3 animals
GHS
LD50 cut-off mg/kg b.w.
other
3 at 50 at 1st step
3 at 300 at 1st step
0
1
2
3
- ; unclassified
- Testing at 5000 mg/kg b.w.: see Annex 3

## 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$LD_{50}$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，$LD_{50}$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 Crl: 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$LD_{50}$値は2,000 mg/kgより大きく，GHSクラス分類でCategory 5 [1]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 |
| 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 |
| 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 | 255 |
| | 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 |