



BOZO RESEARCH
CENTER INC.

最終報告書

4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた
経口投与による急性毒性試験

B-3880

目 次

	頁
目 次	1
要 約	7
緒 言	8
試験材料および方法	
1. 被験物質および被験液の調製	9
1) 被験物質	9
2) 対照液および被験液の調製	9
(1) 対照液（溶媒）の調製および保存方法	9
(2) 被験液の調製および保存方法	10
3) 被験液の安定性	10
4) 被験液の濃度・均一性の確認	10
2. 試験動物	10
3. 飼育条件	10
4. 投与経路、投与量、投与方法および群構成	11
1) 予備試験	11
2) 本試験	11
5. 検査方法	12
1) 一般状態の観察	12
2) 体重測定	12
3) 病理学検査	12
6. 統計処理	12

	頁
試験結果	
1. 死亡状況および致死量	13
2. 一般状態	13
3. 体重	13
4. 剖検	13
考 察	14

Figure and Tables

Fig. 1 Body weight

Table 1 Mortality and Lethal dose

Table 2-1、2-2 Clinical signs

Table 3-1、3-2 Body weight

Table 4-1、4-2 Gross pathological findings

要 約

6週齢の Crj:CD(SD)系 SPF ラットを用いて、4,4'-スルホニルジフェノールの経口投与による急性毒性を検討した。投与量は0 (0.5%メチルセルロース水溶液:対照群) および2000mg/kg とし、ラットに単回強制経口投与した。1群の動物数は各群とも雌雄各5匹とした。

1. 致死量

雌雄ともに死亡はみられず、致死量は2000mg/kgを上回ると推定された。

2. 一般状態

いずれの動物にも異常はみられなかった。

3. 体重

雌雄の2000mg/kg投与群の体重は、対照群とほぼ同様に推移した。

4. 剖検

いずれの動物にも異常はみられなかった。

以上の如く、4,4'-スルホニルジフェノールをラットに単回経口投与した場合、致死量は2000mg/kgを上回ると推定された。また、一般状態、体重および剖検のいずれにおいても被験物質投与の影響がみとめられなかったことから、4,4'-スルホニルジフェノールの経口投与時の急性毒性は極めて弱いものと考えられた。

緒 言

4,4'-スルホニルジフェノールは、エンジニアリングプラスチック、難燃剤あるいは顕色剤等の原料として広く使用されている。

今回、厚生省生活衛生局の依頼により、4,4'-スルホニルジフェノール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単回経口投与したときの影響を調べたのでその成績を報告する。なお、本試験は、以下の基準およびガイドラインに準拠して実施した。

- ・「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について」（昭和59年3月31日；環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号連名基準）一部改正（昭和63年11月18日；環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号）に定める「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設に関する基準」
- ・「『新規化学物質に係る試験の方法について』の一部改正等について」（昭和61年12月5日；環保業第700号環境庁企画調整局長、薬発第1039号厚生省薬務局長、61基局第1014号通商産業省基礎産業局長連名通知）
- ・「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」（総理府告示第6号、昭和55年3月27日）
- ・「動物実験に関する指針」（社）日本実験動物学会、昭和62年5月22日）

試験材料および方法

1. 被験物質および被験液の調製

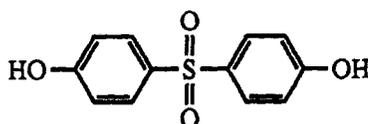
1) 被験物質

4,4'-スルホニルジフェノールは、 から提
供された。使用した被験物質のロット番号および性状等を以下に示した。

製 造 者 :
名 称 : 4,4'-スルホニルジフェノール
(CAS 番号 : 80-09-1)

構造式または示性式

:



ロット番号 :
純 度 : 99.80%
性 状 : 白色粉末状
分 子 量 : 250.27
融 点 : 247.2℃
保存方法 : 室温
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。

保管場所 : 御殿場研究所 被験物質保管室および被験物質調製室

なお、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) 対照液および被験液の調製

(1) 対照液（溶媒）の調製および保存方法

必要量のメチルセルロース（メチルセルロース 400cps、片山化学工業株式会社、Lot No. 2588）を秤量し、約 70℃に加温した注射用水（日本薬局方、株式会社大塚製薬工場、Lot No. 7E82）を加えて分散させた後、10℃以下に冷却してメチルセルロースを溶解させた。さらに、これに注射用水を加えて規定量とし、0.5%メチルセルロース水溶液を調製した。調製は本試験の投与 6 日前に行い、使用時まで冷蔵（約 4℃）保存した。

(2) 被験液の調製および保存方法

投与容量が 20mL/kg 体重となるよう、必要量の被験物質を秤取し、乳鉢を用いて溶媒に懸濁し、規定量とした。調製は本試験の投与 5 日前に行い、使用時まで褐色ガラス瓶に入れて冷蔵（約 4℃）保存した。

3) 被験液の安定性

本被験物質の 1 および 100mg/mL 懸濁液（媒体、0.5%メチルセルロース水溶液）は、冷蔵（約 4℃）8 日後室温 24 時間、暗所（褐色ガラス瓶）保存で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（添付資料 1）。

4) 被験液の濃度・均一性の確認

本投与に用いた被験液について、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 103%、変動係数は 1.9%であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値±10%、変動係数 10%以内）で適正であった（添付資料 2）。

2. 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット〔Crj:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社〕雌雄各 31 匹^{注1}を 4.5 週齢で入手し、約 2 週間検疫・馴化飼育した後、一般状態に異常のみられない健康な動物を選び 6 週齢で試験に供した。

投与日における動物の体重範囲は、雄で 183～193g（平均値：187.8g）、雌で 140～148g（平均値：143.9g）であり、いずれの動物も平均値±20%以内であった。

動物は、投与前日の体重により層別化し、無作為抽出法により各群の平均体重ができるだけ均等になるように割り付けた。動物の個体識別は群構成後に尾に油性インクで印をつけて行い、ケージには試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号および投与日を明記し、投与量毎に色分けしたケージラベルをつけて表示した。なお、余剰動物は、投与後 7 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 30 匹であったが、実際には雌雄各 31 匹が納入された。

3. 飼育条件

動物は温度 23±3℃、相対湿度 50±20%、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（914 号室）で飼育した。動物は、ブラケット式金属製網ケージ（W 254 x D 350 x H 170 mm：リードエンジニアリング株式会社）に 1～3 匹ずつ収容し、固形飼料（放

射線滅菌 CRF-1：オリエンタル酵母工業株式会社）および飲料水（御殿場市営水道水：自動給水装置使用）を自由に摂取させて飼育した。飼料中の汚染物質等については、使用した全ロットについて財団法人日本食品分析センターで分析を行いデータを入力し、また、飲料水については、水道法に準拠した水質の分析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力し、それぞれ異常のないことを確認して保管した。

4. 投与経路、投与量、投与方法および群構成

投与経路は、毒性試験法のガイドラインに準じて経口投与を選択した。

1) 予備試験

予備試験は、検疫・馴化期間中に雌雄各6匹を用いて実施した。

投与量は、1000 および 2000mg/kg とし、投与前約 16 時間絶食させたラットに、所定濃度の被験液を、2mL/100g 体重の容量で、金属製胃ゾンデを用いて 1 回強制経口投与した。投与量および使用動物数は次の通りである。なお、投与後の再給餌は投与後 6 時間に実施し、給水は投与に関係なく継続して行った。

投与量 (mg/kg)	投与容量 (mL/100g 体重)	性	動物数
1000	2	雄	3
		雌	3
2000	2	雄	3
		雌	3

2) 本試験

予備試験の結果（Appendix 1）、雌雄いずれの投与群でも死亡はみられなかった。従って、本試験では雌雄とも 2000mg/kg の 1 用量のみを設定し、これに対照群を加えて計 2 群を用いた。動物は、投与前に約 16 時間絶食させたのち、所定濃度の被験液を 2mL/100g 体重の容量で、金属製胃ゾンデを用いて 1 回強制経口投与した。対照群の動物には溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。1 群の動物数は雌雄とも 5 匹とした。以下に群構成を示す。なお、観察期間は 14 日間とした。投与後の再給餌は投与 6 時間後に実施し、給水は投与に関係なく継続して行った。

投与量 (mg/kg)	投与容量 (mL/100g 体重)	性	動物数	動物番号
0	2	雄	5	1001~1005
		雌	5	1101~1105
2000	2	雄	5	2001~2005
		雌	5	2101~2105

5. 検査方法

1) 一般状態の観察

投与 6 時間後までは頻繁（投与直後～5 分後、～15 分後、～30 分後、～1 時間後、～2 時間後、～4 時間後、～6 時間後）に、その後は 1 日 1 回（08:00～12:30）、14 日間にわたって全個体について外観、体位・姿勢、意識・態度、行動、神経症状などの一般状態を観察した。なお、投与日を投与 0 日とした。

2) 体重測定

投与日（投与直前）に体重を測定し、これを投与液量算出の基準にした。さらに、投与 1、2、3、7、10 および 14 日後の一定時刻（08:00～12:30）に体重を測定した。

3) 病理学検査

全個体について観察期間終了後にエーテル麻酔下で放血致死させたのち、体外表ならびに頭部、胸部および腹部を含む全身の器官・組織の観察を行い記録した。

6. 統計処理

投与後 14 日間の累積死亡率をもとにおおよその致死量を推定した。体重については以下の手順で対照群と投与群との間で統計解析を行った。まず、F 検定により各群の分散の均一性の検定（有意水準、10%両側）を行った。その結果、分散が均一の場合には Student の t 検定を、分散が不均一の場合は Aspin-Welch の t 検定を行った。検定はいずれも両側で、有意水準は 5 および 1%とした。

試験結果

1. 死亡状況および致死量

経日死亡状況および致死量を Table 1 に示した。

雌雄ともに死亡はみられず、最小致死量は雌雄とも 2000mg/kg を上回ると推定された。

2. 一般状態

成績を Table 2-1、2-2 に示した。

いずれの動物にも異常はみられなかった。

3. 体重

成績を Fig. 1 よび Table 3-1、3-2 に示した。

雌雄の被験物質投与群の体重は、対照群とほぼ同様に推移した。

なお、投与 10 日後の雌の被験物質投与群の体重は、対照群を有意に上回ったが他の測定時点では差はみられず、差もわずかであることから偶発所見と考えられた。

4. 剖検

成績を Table 4-1、4-2 に示した。

いずれの動物にも異常はみとめられなかった。

考 察

6週齢の Crj:CD(SD)系 SPF ラットに 4,4'-スルホニルジフェノールを 0 (0.5%メチルセルロース水溶液) および 2000mg/kg の用量で単回経口投与し、その急性毒性を検討した。

雌雄ともに被験物質投与群で死亡はみられず、最小致死量は雌雄ともに 2000mg/kg を上回ると推定された。また、一般状態、体重および剖検において被験物質投与による変化がみられなかったことから、ラットにおける 4,4'-スルホニルジフェノールの経口投与時の急性毒性は極めて弱いことが示唆された。

B-3880

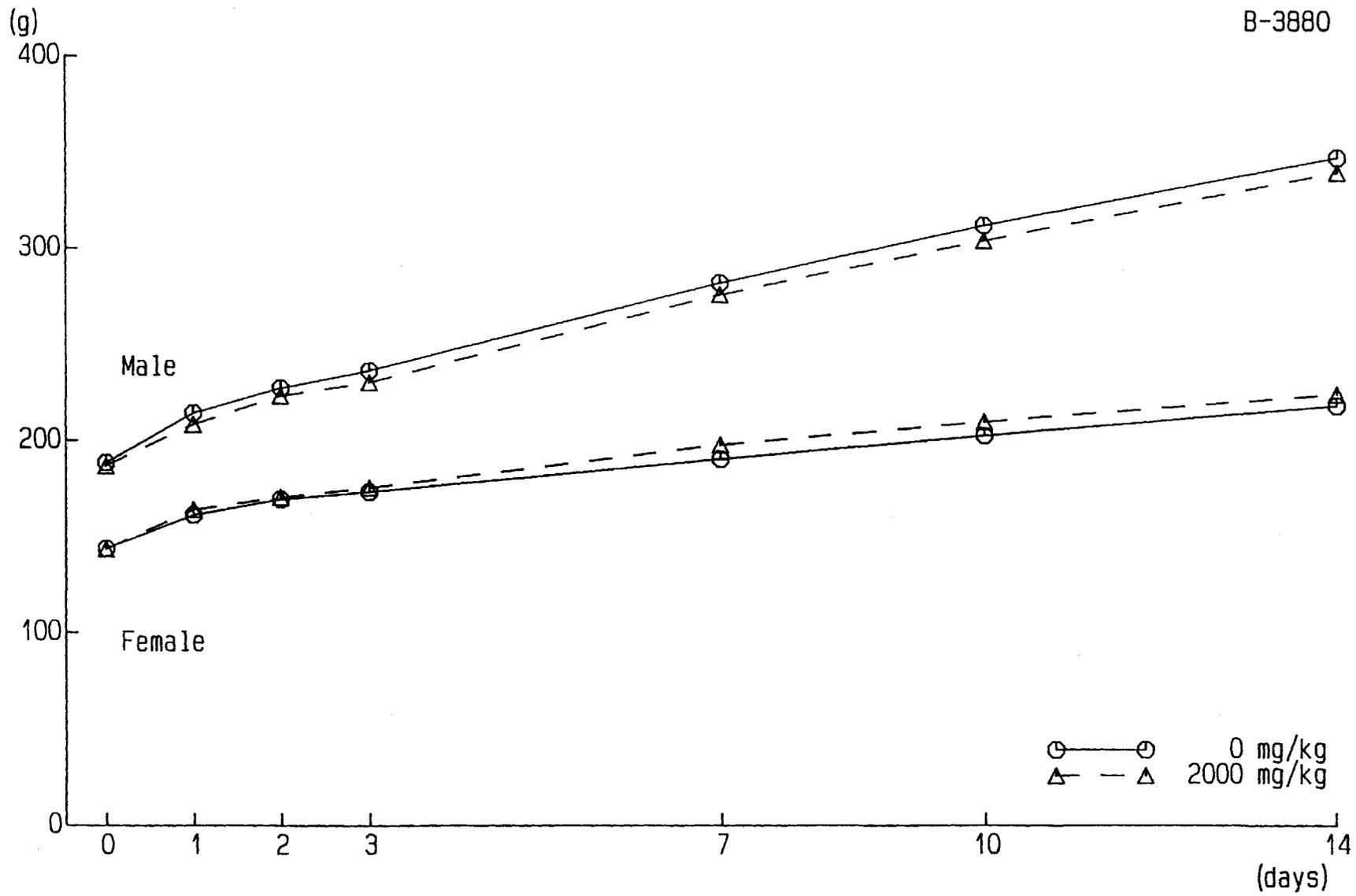


Fig.1 Oral acute toxicity study of 4,4'-sulfonyldiphenol in rats

—— Body weight ——

Table 1 Oral acute toxicity study of 4,4'-sulfonyldiphenol in rats
Mortality and Lethal dose

Sex	Dose mg/kg	Number of animals	Distribution of death																		Mortality	Lethal dose (mg/kg)					
			minutes			hours				days																	
			i	5	15	30	1	2	4	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			11	12	13	14	
Male	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	> 2000
	2000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
Female	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	> 2000
	2000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	

i : Immediately

Table 2-1 Oral acute toxicity study of 4,4'-sulfonyldiphenol in rats
 Clinical signs
 Male

Dose mg/kg	Findings	minutes			hours				days													
		1 ⁵	1 ⁵	3 ⁰	1	2	4	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2000	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

1 : Immediately

Table 2-2 Oral acute toxicity study of 4,4'-sulfonyldiphenol in rats

Clinical signs

Female

Dose mg/kg	Findings	minutes			hours				days														
		i ¹ 5	15	30	1	2	4	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2000	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

i : Immediately

Table 3-1 Oral acute toxicity study of 4,4'-sulfonyldiphenol in rats

Body weight

Male

Dose mg/kg		Day after administration							Gain 0-14
		0	1	2	3	7	10	14	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	189	214	227	236	281	312	346	158
	S.D.	4	5	4	6	6	9	9	5
2000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	187	208	223	230	275	304	339	152
	S.D.	3	3	5	5	5	6	9	6

Unit : g

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-2 Oral acute toxicity study of 4,4'-sulfonyldiphenol in rats

Body weight

Female

Dose mg/kg		Day after administration							Gain
		0	1	2	3	7	10	14	0-14
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	144	161	169	173	190	203	218	74
	S.D.	2	1	1	2	7	3	3	4
2000	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	144	164	171	175	198	210*	223	80*
	S.D.	3	7	5	4	8	6	5	4

Unit : g

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

Table 4-1 Oral acute toxicity study of 4,4'-sulfonyldiphenol in rats

Gross pathological findings

Male

Organs	Findings	Dose (mg/kg)	0	2000
		No. of alive (dead)	5 (0)	5 (0)
External appearance	No abnormality		5 (-)	5 (-)
Viscera of cranial cavity	No abnormality		5 (-)	5 (-)
Viscera of thoracic cavity	No abnormality		5 (-)	5 (-)
Viscera of abdominal cavity	No abnormality		5 (-)	5 (-)

Table 4-2 Oral acute toxicity study of 4,4'-sulfonyldiphenol in rats

Gross pathological findings

Female

Organs	Findings	Dose (mg/kg)	0	2000
		No. of alive (dead)	5 (0)	5 (0)
External appearance	No abnormality		5 (-)	5 (-)
Viscera of cranial cavity	No abnormality		5 (-)	5 (-)
Viscera of thoracic cavity	No abnormality		5 (-)	5 (-)
Viscera of abdominal cavity	No abnormality		5 (-)	5 (-)