# 最 終 報 告 書

4-chlorobenzoyl chloride のラットを用いる急性経口投与毒性試験

試験番号：9078 ( 115－205 )

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 ..... 5
14.　試験材料および方法 ..... 8
15.　試験結果 ..... 12
16.　考察および結論 ..... 12
17.　文献 ..... 12

Tables

Table 1　Mortality ..... 14
Table 2　Clinical observation ..... 15
Table 3　Body weight ..... 16
Table 4　Anatomical finding ..... 17

## 1. 要約

Crl: CD (SD) [SPF] 雌ラット6匹を用いて4-chlorobenzoyl chlorideの急性経口毒性試験を実施した.

4-chlorobenzoyl chlorideをコーンオイルに溶解し，2,000 mg/kgに相当する量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.

2,000 mg/kg群で死亡動物は認められず，死亡率は0%であった.

一般状態の観察では，いずれの動物にも異常は認められなかった.

全ての動物が観察期間中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4-chlorobenzoyl chloride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

4-chlorobenzoyl chloride

### 13.2. 製品名

パラクロロベンゾイルクロライド（PCOC）

### 13.3. ロット番号

### 13.4. 純度

99.79%

**13.5.** 不純物の名称および濃度

3-chlorobenzoyl chloride（MCOC） : 0.08%

2-chlorobenzoyl chloride（OCOC） : 0.11%

**13.6.** 提供元

**13.7.** 製造年月日

2005 年 9 月 8 日

**13.8.** 入手年月日

2005 年 9 月 9 日

**13.9.** 入手量

300 g

**13.10.** 保存条件

密閉，室温（1～30°C）

**13.11.** 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 9 日～2006 年 4 月 5 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】

**13.12.** 化学名

4-クロロベンゾイルクロリド

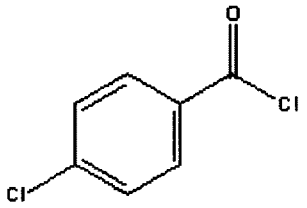
4-chlorobenzoyl chloride

p-chlorobenzoyl chloride

**13.13.** **CAS No.**

122-01-0

**13.14.** 化学構造




**13.15.** 分子式

$C_7H_4Cl_2O$

**13.16.** 分子量

175.01

**13.17.** 物質の状態

無色液体

**13.18.** 融点／沸点

融点：12～14°C／沸点：222°C

**13.19.** 溶解性

アセトンに易溶（溶解度：656 mg/mL）

メタノール，エタノール，DMSO，DMF，エーテル，ケトン，トルエンに易溶，水に難溶

**13.20.** 蒸気圧

110°C／20 mmHg

**13.21.** 比重

1.377／20°C

**13.22.** 臭気

強い刺激臭

**13.23.** 取り扱い上の注意

適切な保護具（マスク・手袋等）を着用し，吸い込んだり，目，皮膚および衣類に触れたりしないようにした.

**13.24.** 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．分析の結果（2006 年 4 月 7 日付報告，Reference data 2），被験物質が安定であることが確認された.

## 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，7～8日間試験環境に検疫・馴化し，8週齢で被験物質を投与した.

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回目の投与も同様にして3匹選んだ.

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190～198 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

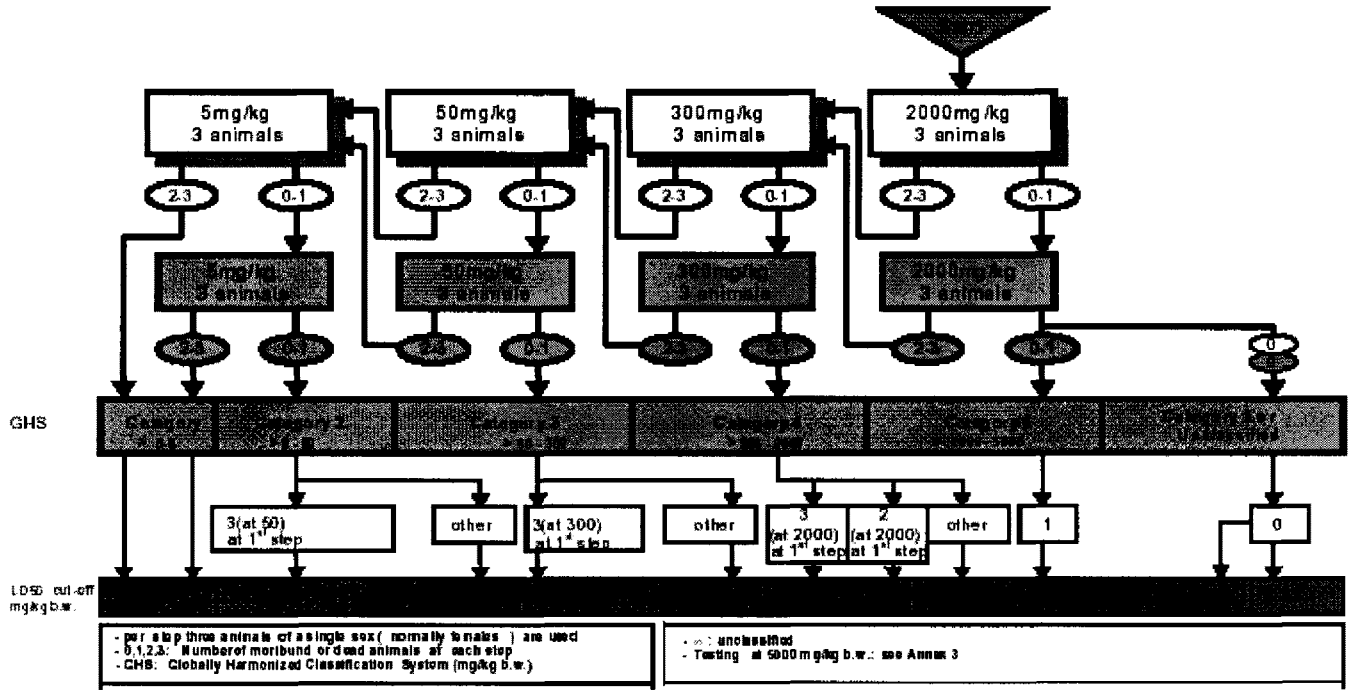
### 14.4.1. 試験群の構成

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

### 14.4.2. 投与量の設定

被験物質の情報から，$LD_{50}$値が 820 mg/kg近辺であることが想定されたため，2,000 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，1 回目の投与による動物の一般状態の変化は観察されなかったことから，2 回目の投与は，1 回目の投与の翌日に実施した．

ANNEX 2d: TEST PROCEDURE WITH A STARTING DOSE OF 2000 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，コーンオイル（Lot No. V4F1900，ナカライテスク）に溶解させ 40 w/v%（400 mg/mL）を調製した．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，濃度の分析までに投与液の分析法について，バリデーション（標準溶液の注入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中の安定性）を実施した．なお，分析法および結果の詳細については Reference data 1 に示した．

14.6.1. 安定性分析

真度および併行精度用に調製した 1 および 400 mg/mL 投与液について，保存後 23 および 69 時間の安定性を確認した（保存条件：遮光，室温）．保存後 23 時間では，調製直後の濃度の平均値に対する割合が 90～110%を満たしていたが，保存後 69 時間では満たさなかった．したがって，投与液は遮光条件下室温保存で保存後 23 時間までは安定であると判断した．

14.6.2. 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．

**14.7. 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 0.5 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.

### 14.12. 余剰動物の処分

余剰動物は，炭酸ガスにより安楽死させた.

## 15. 試験結果

2,000 mg/kg 投与（1 および 2 回目）の試験結果は，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

2,000 mg/kgの用量において，死亡動物は認められず，死亡率は 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

いずれの動物にも一般状態に異常は認められなかった.

### 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

4-chlorobenzoyl chloride は無色透明な液体で，医薬品や農薬の中間体として使用されている．当該試験では，4-chlorobenzoyl chloride の 2,000 mg/kg を 8 週齢の Crl: CD (SD) 系雌ラットに単回経口投与し，投与後 14 日間観察した.

その結果，いずれの動物にも一般状態の観察では異常は認められず，死亡例は認められなかった.

観察期間終了時の解剖においても，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 4-chlorobenzoyl chloride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 | 2,000 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Table 2. Clinical observation

Sex : Female Dose : 2,000 mg/kg, p.o. Affected animals/ used animals: 0/6

| 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 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 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 |
|---|---|---|---|---|
| 2,000 | 3 | 198 | 247 | 267 |
| | 7 | 197 | 237 | 268 |
| | 10 | 193 | 241 | 276 |
| | 6 | 192 | 240 | 270 |
| | 8 | 190 | 220 | 247 |
| | 9 | 191 | 226 | 230 |

* : Just before administration

Table 4. Anatomical finding

Sex : Female Dose : 2,000 mg/kg, p.o.

| Animal No. | Fate of animals | Days after administration | Findings and comments |
|---|---|---|---|
| 3 | Sacrificed | 14 | Normal |
| 7 | Sacrificed | 14 | Normal |
| 10 | Sacrificed | 14 | Normal |
| 6 | Sacrificed | 14 | Normal |
| 8 | Sacrificed | 14 | Normal |
| 9 | Sacrificed | 14 | Normal |