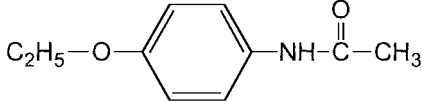


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 44	官報公示 整理番号	3 - 697(化審法：指定化学物質) 1 - 52(化学物質管理促進法)	CAS 番号	62 - 44 - 2
名 称	4'-エトキシアセトアニリド 別名：フェナセチン N-アセチルフェネチ ジン		構 造 式		
分子式	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂		分子 量	179.21	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : 不明 添加剤または安定剤：無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：白色固体 ^{2, 3)} 融 点：134-135 ³⁾ 沸 点：文献なし 引 火 点：文献なし 発 火 点：文献なし 爆発限界：文献なし 比 重：文献なし 蒸気密度：6.18(空気 = 1) 蒸 気 圧：0.42 Pa(3.16 × 10 ⁻³ mmHg)(25 ²⁾) 分配係数：log Pow ; 1.58(実測値)、1.77(計算値) ⁴⁾ 加水分解性：文献なし 解離定数：文献なし スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 108(基準ピーク, 1.0)、109(0.86)、179(0.65) ⁵⁾ 吸脱着性：土壌吸着係数 K _{oc} ; 139-172 ²⁾ 粒度分布：文献なし 溶解性：4'-エトキシアセトアニリド/水 ; 0.76 g/L ⁶⁾ クロロホルム、アセトンなどの有機溶媒に易溶 ²⁾ 換算係数：該当せず					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成9年度 119.2t (製造 91.6t 輸入 27.7t)⁷⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：医薬品(解熱鎮痛消炎剤 - 効能：症候性神経痛)¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁸⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
8.4%		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = $7.7 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ (25)²⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 3~5 時間と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁸⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
-	6週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第1区	0.3 mg/L	< 3
第2区	0.03 mg/L	< 30

3) 環境分布・モニタリングデータ

報告なし。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)：影響指標	毒性区分* ⁹⁾
藻類	-		-	
甲殻類	-		-	
魚類	<i>Oryzias latipes</i> ⁸⁾ (ヒメダカ)	335(48-h)		分類基準外

*：OECD 分類基準に基づく区分

-：データなし

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{9, 10)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	866 mg/kg	3,600-4,000 mg/kg	2,500 mg/kg
吸入 LC ₅₀	33,900 mg/m ³	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-
腹腔内 LD ₅₀	540 mg/kg	634 mg/kg	-
皮下 LD ₅₀	1,625 mg/kg	-	1,000 mg/kg

	モルモット	ハムスター
経口 LD ₅₀	1,870-2,600 mg/kg	3,600 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-

Gunn ラット(遺伝的にグルクロニルトランスフェラーゼを欠く)に 1,147-2,248 mg/kg を単回経口投与した実験で腎臓の乳頭壊死がみられている¹⁰⁾。

2) 刺激性・腐食性

報告なし。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

ラットに 625、1,250 mg/kg/day を 1-2 週間強制経口投与した実験で、625 mg/kg/day 以上で嗅上皮の変性及び増生、嗅腺の壊死がみられている。また、追加実験として、ラットに 100、625、1,250 mg/kg/day を 2 週間強制経口投与した実験では、嗅上皮の増生が用量依存的にみられている。これらのことからラットの鼻腔における最初の標的組織は嗅上皮であり、また、鼻腔腫瘍の発生にも関連することが示唆されると考察されている^{2, 11)}。

雄 SD ラットに 0.5、1.0、1.5% を 6 または 12 週間混餌投与した実験(総量は 6 週間投与で 6.6、10.8、14.7 g/rat、12 週間投与で 12.9、23.1、31.9 g/rat)で 1.0% 以上で腎盂及び膀胱の移行上皮の増生がみられている¹²⁾。

雌 SD ラットに 0.535% を 86 または 110 週間混餌投与した実験で、86 週間投与では腎臓の乳頭の集合管上皮の過形成、110 週間投与ではこれに加えて腎臓の直細動脈の拡張がみられている¹⁰⁾。

(2) 混合物の経口投与

雌雄 F344 ラットに本物質、アスピリン、カフェインの混合物(46:50:4)を 0.7、1.4% の濃度で 78 週間混餌投与した NCI における実験で、雌の 1.4% (本物質濃度は 0.644% に

相当)で腎臓の髄質の壊死、腎盂の移行上皮の過形成がみられている¹⁰⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

	試験方法	試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、S9(+/-)、500 µg/plate ¹³⁾	-
		ネズミチフス菌 TA100、S9(+), 45 µg/plate (TA98 の S9(+/-)、TA100 の S9(-) で 896 µg/plate まで陰性) ¹³⁾	+
		ネズミチフス菌 TA100、S9(+), 12.5 µg/plate (TA98、TA1535、TA1537 の S9(+/-)、TA100 の S9(-) 12.5-1,250 µg/plate で陰性) ¹³⁾	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、S9(+/-)、1,790 µg/plate ¹³⁾	-
		大腸菌 K12、S9(+/-)、1,790 µg/plate ¹³⁾	-
	遺伝子突然変異試験	ヒトリンパ球、S9(+), 500 mg/mL、(S9(-)、1,000 mg/mL まで陰性) ¹⁴⁾	+
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター細胞、S9(+), 1.6 µg/mL (S9(-)で陰性) ¹³⁾	+
	小核試験	ラット腎 NRK-49F 細胞、S9(-)、2 mM ¹⁵⁾	-
形質転換試験	C3H/10T1/2 細胞、S9(+/-)、0.5 mg/mL ¹⁶⁾	+	
<i>in vivo</i>	突然変異試験(宿主経由法)	大腸菌 K12、マウスに 358 mg/kg を腹腔内投与 ^{2, 10)}	-
	小核試験	NMRI マウス、896 mg/kg × 2 回、腹腔内投与、骨髓細胞 ^{2, 10)}	-
		スイスマウス、2 mg/kg、腹腔内投与、骨髓細胞 ¹⁷⁾	+
		CD-1 マウス 300-1,200 mg/kg、腹腔内投与、骨髓細胞 ¹⁸⁾	+
	SD ラット、250-1,000 mg/kg/day × 14 日間経口投与、末梢血細胞投与 9 日目、500 mg/kg から陽性 ¹⁹⁾	+	

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

雌 SD ラットに 0.535% を 86 または 110 週間混餌投与した実験で、86 週間投与では腫瘍の誘発はみられなかったが、110 週間投与では耳管の腫瘍の有意な発生率の増加と、有意差はみられないものの乳腺腫瘍の増加がみられている¹⁰⁾。

雌雄 SD ラットに 1.25、2.5% を 18 か月間混餌投与、その後基礎食で 6 か月間飼育した実験で、雌雄の 1.25% 以上で鼻腔の良性/悪性腫瘍(具体的な記述なし)、雄の 1.25% 以上、雌の 2.5% で泌尿器系の悪性腫瘍(腎盂、膀胱)の発生がみられている¹⁰⁾。

(2) 混合物の経口投与

雌雄 B6C3F₁ マウスに本物質、アスピリン、カフェインの混合物(46:50:4)を 0.7、1.4% の濃度で 78 週間混餌投与した NCI における実験で、肺、造血器、肝臓に腫瘍の発生がみられたが有意ではない¹⁰⁾。

雌雄 F344 ラットに本物質、アスピリン、カフェインの混合物(46:50:4)を 0.7、1.4% の濃度で 78 週間混餌投与した NCI における実験で、雄の 0.7% 以上で下垂体の腺腫/癌腫の発生率の増加がみられている。雌では 0.7% で膀胱の移行上皮癌、腎臓の腎細胞癌、1.4% で膀胱の移行上皮癌、腎盂では移行上皮乳頭腫の発生がみられている¹⁰⁾。

(3) 代謝物の経口投与

本物質の代謝物である *N*-ヒドロキシフェナセチンを雄ラットに 0.05、0.1、0.5% の濃度で 73 週間混餌投与した実験で、0.05% 以上で肝臓の肝細胞癌の発生がみられている¹⁰⁾。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

ラットに 600-1,200 mg/kg/day を妊娠 0-20 日の 21 日間投与した実験で、胎児体重の減少がみられている^{2,6)}。

ラットに妊娠 0-20 日の 21 日間投与した実験で、150 mg/kg/day 以上で胎児において骨化遅延と腰肋骨がみられたが、奇形はみられていない^{2,10)}。

雄ラットに平均 400 mg/kg/day × 5 日/週 × 176 日間強制経口投与した実験で、80% のラットに授精能の欠如がみられている¹⁰⁾。

6. ヒトへの影響

本物質は解熱鎮痛剤として使われる薬剤である。鎮痛作用は本物質並びに代謝物であるアセトアミノフェンによるものであるといわれ、視床と大脳皮質間における痛覚閾値の上昇によると考えられている。また、解熱作用は視床下部の体温調節中枢に作用して熱放散を促進させることによる²⁰⁾。海外ではリュウマチの治療薬としても使われており、長期に渡って服用する場合がある²¹⁾。

1) 急性影響

本物質を医薬品として使用した場合の副作用として Stevens-Johnson syndrome(多形滲出性紅斑、発熱、関節痛、下痢を主症とする症候群)がみられる²²⁾。さらに、主な代謝物であるアセトアミノフェンで肝障害がみられる²⁾。

2) 慢性影響

本物質を医薬品として使用した場合の副作用として血小板減少、顆粒球減少、溶血性貧血、血色素尿や、メトヘモグロビン形成によるチアノーゼ、呼吸困難、頻脈、冷汗、四肢冷却、体温下降などを伴う虚脱症状が報告される²⁰⁾。また、長期にわたって大量を服用すると腎臓、血液、神経系に障害が起こり、特に、腎臓としては慢性間質性腎炎が特徴的にみられている²⁰⁾。

本物質を含む鎮痛剤を飲用していた女性 623 人を対照 621 人と比較した疫学調査で、多量の鎮痛剤を使用していた患者で血清クレアチニンの増加、尿比重の低下がみられ^{2, 22)}、また、メトヘモグロビン血症、溶血性貧血も報告されている^{2, 22)}。また、本物質とアスピリンを長期間併用して多量に摂取した場合に、腎臓の尿細管障害、間質性腎炎、乳頭壊死がみられるという報告がある²⁾。一方、進行した腎臓疾患と診断された 30-69 才の男性患者 325 人では本物質の使用が多く²³⁾、さらに、腎臓疾患患者 554 人においても本物質の服用者が最も多いとの報告がある²⁴⁾。

本物質を含む鎮痛剤を使用した妊婦において、催奇形性は報告されていない¹⁰⁾。

3) 発がん性^{25, 26, 27)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
NTP(2000 年)		合理的に発がん性があることが予想される物質。
IARC(1999 年)	グループ 2A*	ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質。
	グループ 1**	ヒトに対して発がん性を示す物質。
ACGIH	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。

*本物質として

** 本物質を含む鎮痛剤

本物質あるいは本物質を含む鎮痛剤の長期使用により泌尿器系の腫瘍の発生が報告されている。症例報告として、腎乳頭壊死を伴う腎盂移行上皮癌の患者 6 人の内 5 人が 1 日 1 g 以上、1 年間以上にわたり本物質を含む鎮痛剤を使用していた²²⁾。疫学調査ではスウェーデンで慢性腎盂腎炎の罹患者 242 人の内 142 人が本物質を含む鎮痛剤を使用しており、そのなかで 104 人は平均 5.3 年にわたり飲用していたが、7 人に乳頭壊死、8 人に腎盂の移行上皮癌がみられ、男女各 1 人に膀胱癌が発生している。なお、鎮痛剤を使用していない膀胱癌の患者 88 人では腎盂、膀胱腫瘍はみられていない²²⁾。また、スウェーデンで本物質と phenazone、カフェインを飲用していた 62 人で腎盂癌が報告されているが、これ

らの例では本物質を 22 年間、平均で総計 9.1 kg を使用していた。また、それら 62 人の腎盂癌患者のうち 59 人で乳頭壊死、8 人で膀胱腫瘍がみられている^{2, 10, 22)}。英国で成人の泌尿器系腫瘍のうち本物質を含む鎮痛剤を使用していた患者で腎癌 2/30、腎盂癌 7/13、膀胱癌 2/144 の発生が報告されている²²⁾。また、英国の疫学調査では腎盂及び尿管の腫瘍に罹患した 170 人の内、24-26 年間本物質を使用していた 83 人中の 18 人で腎盂の腫瘍が、4 人で尿管の腫瘍がみられている²⁸⁾。スイスでは 24,683 人の解剖結果から、本物質を含む鎮痛剤を使用していた患者で腎癌 5/269、腎盂癌 4/15、膀胱癌 11/218 の発生がみられている²²⁾。ドイツでは腎盂癌 31 人、尿管の癌 5 人、膀胱癌 106 人のうち、本物質の使用人は腎盂癌の 1 人、膀胱癌の 2 人である^{2, 22)}。フィンランドにおいても腎盂癌を示した 17 人中 3 人は本物質を含む鎮痛剤を使用していた。本物質を 30 年間、7.1 kg 飲用した 46 人に尿管と膀胱の腫瘍がみられている。一方、オランダにおける疫学調査において、膀胱癌に罹患した 1,084 人のうち本物質を含む鎮痛剤を使用していた患者は 18 人であったが、鎮痛剤を使用していない膀胱癌患者が 16 人みられたことから、膀胱癌に対しては統計学的に関連性はみられていないという報告もある¹⁰⁾。

なお、本物質の発がん性に関して IARC は、ヒトにおいては他の鎮痛剤との併用での発がんの報告は多いが、本物質のみの報告は少ないこと、また、実験動物においては本物質のみでの報告は多いが、他の鎮痛剤との併用での報告は少ないことから、他の鎮痛剤との併用の場合グループ 1、本物質単独の場合グループ 2A としている²⁹⁾。

4) 許容濃度^{26, 27)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000 年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(2000 年)	記載なし	-

7. 生体内運命

本物質は消化管から急速にほぼ完全に吸収され、1-2 時間後に最高濃度に達する。血漿中の約 30% が血漿タンパクと結合している。本物質の代謝は脱エチル化、脱 *N*-アセチル化、ベンゼン環の水酸化である。主要な経路は、酸化的脱エチル化で、*N*-アセチル-*p*-アミノフェノール(アセトアミノフェン)を生じ、これが解熱鎮痛作用を示す。本物質 125 mg/kg を経口投与したラット、ウサギ、モルモットでは、投与量のそれぞれ 63、57、81% が尿中に硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体、あるいは遊離体として排泄される。ラットでは腸内フローラが一部胆汁中に排泄されたグルクロン酸抱合体を分解し、遊離体とすることが示されている。2 番目の代謝は *N*-脱アセチル化で、*p*-フェネチジンを生じ、これはメトヘモグロピンを形成することが知られている。この代謝物は、ラットでは投与量の 21% みられるが、モルモット、ウサギでは少なくそれぞれ投与量の 7、4% である。*p*-フェネチジンはさらに 2-ヒドロキシ-*p*-フェネチジンへ代謝され、ラットではこれは硫酸抱合体として排泄される¹⁰⁾。

これらの他にラット、ウサギ、モルモットの尿中で見出される代謝物は、2-ヒドロキシフェナセチン、3-[(5-アセトアミド-2-ヒドロキシフェニル)チオ]アラニンがある。また、イヌでは投与量の1-3%が3-メチルチオ-4-ヒドロキシアセトアニリドとしてみられている。イヌとネコに経口投与した場合に2-ヒドロキシアセトフェネチジンのグルクロン酸抱合体がみられている。その他、4-アセトアミノフェノキシ酢酸がラットで投与量の1%、イヌで0.13%尿中に排泄されている¹⁰⁾。

ヒトでの代謝も動物と同様で、2人に本物質を各500 mg 経口摂取させた場合、摂取後24時間までに尿中に投与量の70-74%が抱合体(-67%)あるいは遊離体(-3%)の*N*-アセチル-*p*-アミノフェノールとして排泄されている。それ以外には少量の未変化体と2-ヒドロキシフェナセチン、3-[(5-アセトアミド-2-ヒドロキシフェニル)チオ]アラニンもみられている。この他の報告では、3-メチルチオ-4-ヒドロキシアセトアニリド(0.13-0.72%)、4-アセトアミノフェノキシ酢酸(0.04%)が代謝物としてみられている。*N*-ヒドロキシフェナセチンは本物質を420 mg 単回摂取した場合ではみられていないが、1.8 mg/day で4日間摂取した場合は投与量の0.7-0.8%みられている¹⁰⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類 ^{*9)}
急性毒性	カテゴリ-4(経口のデータによる)
水圏生態毒性	適用できるデータがないため分類できない

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリーに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は消化管から急速にほぼ完全に吸収される。本物質のヒトへの急性影響としてStevens-Johnson syndromeの発生が報告されている。また、主代謝物のアセトアミノフェンは肝障害を起こすことが知られている。慢性影響としては、疫学調査で本物質を含む鎮痛剤を多量に飲用したヒトで血清クレアチニンの増加、尿比重の低下、メトヘモグロビン血症、溶血性貧血がみられている。また、腎疾患患者の多くで本物質の服用者が多いことが報告されている。実験動物では腎臓及び嗅上皮への影響が報告されている。変異原性・遺伝毒性は、*in vitro*、*in vivo*とも陽性が多く、実験動物では耳管、鼻腔及び泌尿器系の腫瘍の発生がみられている。発がん性に関する疫学調査では大量投与で尿管、膀胱、腎臓など泌尿器系に腫瘍が認められ、IARCでは本物質をヒトに対しておそらく発がん性を示す物質としてグループ2Aに、本物質を含む鎮痛剤をヒトに対して発がん性を示す物質として

グループ 1 に分類している。生殖・発生毒性については、本物質を含む鎮痛剤を使用した妊婦において催奇形性はみられず、実験動物においても胎児に骨化遅延と腰肋骨はみられるものの奇形は発生していない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、濃縮性は低い。大気中では OH ラジカルの反応が関与しており、半減期は数時間と計算される。環境省のモニタリングデータはない。水圏環境生物に対する急性毒性は弱いと考えられる。

2) 指摘事項

- (1) メトヘモグロビン血症、溶血性貧血、腎臓障害、肝障害を起こす。
- (2) 疫学調査で泌尿器系に腫瘍の発生が報告されている。
- (3) 化審法の指定化学物質及び化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、環境モニタリングを行うと共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

参考資料

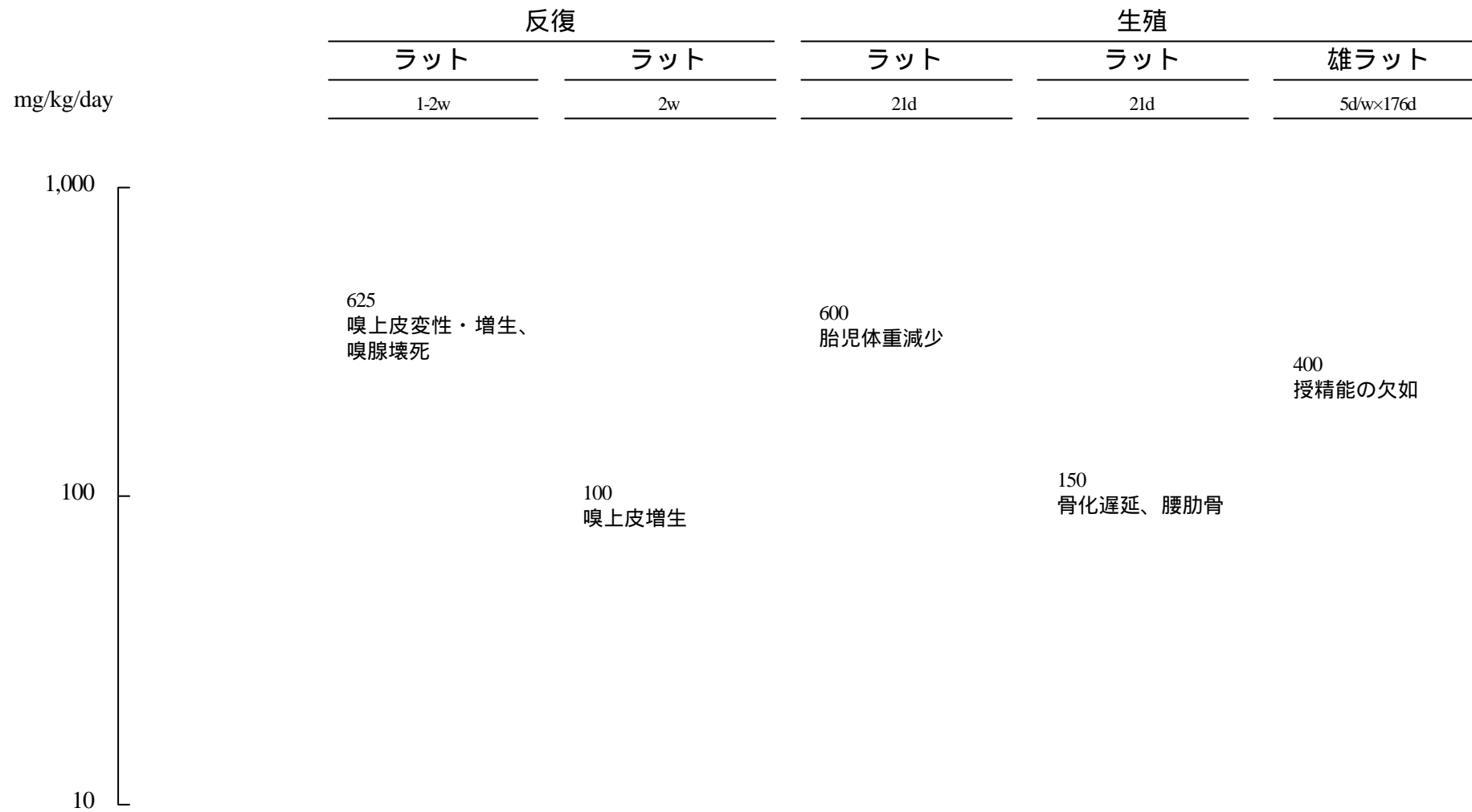
- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 3) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 4) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 5) NIST Library of 54K Compounds.
- 6) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 7) 平成10年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 8) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 9) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 10) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **24**(1980).
- 11) Matthew S. Bodgandefy, Toxicology and Applied Pharmacology, **98**, 100-112(1989).
- 12) Sonny L. Johansson, Carcinogenesis, **10**(1), 105-111(1989).
- 13) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, supplement **6**(1987).
- 14) William J. Caspary, Mutation Research, **196**, 61-81(1988).
- 15) Timothy L. Dunn, Mutation Research, **189**, 299-306(1987).
- 16) Steven R. Patierno, Cancer Research, **49**, 1038-1044(1989).
- 17) Susana M. Sicardi, Journal of Pharmaceutical Sciences, **80**(8), 761-764(1991).
- 18) N. Hachiya, Mutation Research, **223**, 365-368(1989).
- 19) Shougo Asanami, Mutation Research, **347**, 73-78(1995).
- 20) 第十三改正日本薬局方, 廣川書店(1996).
- 21) Ferguson I., Med. J. Aust., **1**(26), 950-954(1977).
- 22) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **13**(1976).
- 23) N, Kyle Steenland, AJPH, **80**(2), 153-157(1990).
- 24) Dale P. Sandler, The New England Journal of Medicine, **320**(19), 1238-1243(1989).
- 25) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第4版(1999).
- 26) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 27) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **42**, 130-154(2000).
- 28) J. Steffens, British Journal of Urology, **61**, 277-283(1988).
- 29) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Supplement **7**(1987).
- 30) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No.

33(2001).

別添資料

1) ほ乳動物毒性図

ほ乳動物毒性図(経口投与)



ほ乳動物毒性図(混餌投与)

