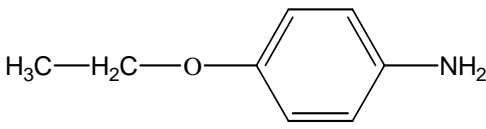


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 25	官報公示 整理番号	3 - 682(化審法：指定化学物質) 1 - 265(化学物質管理促進法)	CAS 番号	156 - 43 - 4
名 称	p-フェネチジン 別名：4-エトキシアニリン		構 造 式		
分子式	C ₈ H ₁₁ NO		分子 量	137.18	
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：無色液体 ²⁾ 融 点：3 ^{3, 4)} 沸 点：253-255 ^{3, 4)} 引 火 点：115 (c.c.) ³⁾ 発 火 点：文献なし 爆発限界：文献なし 比 重：d ₄ ¹⁶ 1.0652 ^{3, 4)} 蒸気密度：4.73(空気 = 1) 蒸 気 圧：1.5 kPa(11.25 mmHg)(125) ⁵⁾ 分配係数：log Pow ; 1.24(実測値)、1.53(計算値) ⁶⁾ 加水分解性：水中で加水分解を受け、エタノール及び p-アミノフェノールを生じる 加水分解半減期 >1 年(pH=4.0、7.0、25) ⁷⁾ 解離定数：解離基なし 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(0.63)、137(0.59) ⁸⁾ 吸脱着性：文献なし 粒度分布：該当せず 溶解性：p-フェネチジン/水 ; 20 g/L ⁵⁾ エタノールなどの有機溶媒に可溶 ^{3, 4)} 換算係数：1 ppm = 5.70 mg/m ³ (気体, 20) 1 mg/m ³ = 0.175 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 247 t (製造 103 t 輸入 144 t)⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：飼料添加剤、各種染料原料¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解¹⁰⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
0%		

OECD テストガイドライン 301D(Closed Bottle 試験)、301E(修正 OECD スクリーニング試験)によりそれぞれ、20 日後に 71%(濃度：2.4mg/L)及び 14 日後に 98%以上(濃度：5mg/L)分解されたとの報告がある⁵⁾。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

報告なし。

2) 濃縮性

低濃縮¹⁰⁾(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	1 mg/L	< 1
第 2 区	0.1 mg/L	< 10

3) 環境分布・モニタリングデータ¹¹⁾

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
52	0/6 - (1~5)	0/6 - (500~1,000)	調査データなし	調査データなし
60	0/33 - (0.05)	0/33 - (5)	調査データなし	調査データなし
(平) 10	1/39 0.36 (0.3)	0/39 - (20)	調査データなし	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

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* ¹²⁾
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ⁷⁾ (セレナストラム)	/	5.1(72-h) : 増殖阻害	急性カテゴリー2に 相当
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ⁷⁾ (オオミジンコ) <i>Daphnia magna</i> ⁷⁾ (オオミジンコ)	/	170(24-h) : 遊泳阻害 0.19(21-d) : 繁殖(NOEC)	分類基準外(暴露時 間異なる)
魚類	<i>Oryzias latipes</i> ^{5,7)} (ヒメダカ)	100(48-h)	/	急性カテゴリー3に 相当(暴露時間が異 なる)

* : 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^{7, 13)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	530 mg/kg	540-580 mg/kg	<7,000 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	2,353 mg/kg
腹腔内 LD ₅₀	692 mg/kg	-	-

ウサギに 2,353 mg/kg を経皮投与した実験で、肺気腫、血尿がみられている¹³⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に 500 mg を 24 時間閉塞適用した実験で、軽度の刺激性を示す¹³⁾。

ウサギの眼に 100 mg を適用した実験で、中等度又は重度の刺激性を示す¹³⁾。

ウサギの眼に 100 mg を適用し、4 秒後に洗眼を行った実験では、軽度の刺激性を示す¹³⁾。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

ラットに 10、40、160 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した実験で、40 mg/kg/day 以上の雌雄で赤血球数の減少と網状赤血球数の増加、尿中ウロビリノーゲンの増加、脾臓の重量増加、うっ血、ヘモジデリン沈着及び髄外造血の亢進、骨髄の造血亢進、160 mg/kg/day の雌雄でメトヘモグロビン血症、肝臓の軽度なヘモジデリン沈着と髄外造血の亢進がみられ、NOAEL は 10 mg/kg/day と報告されている^{7, 13, 14)}。

ラットに投与総量が 15.25 mg/kg (約 0.242 mg/kg/day) となるように 9 週間強制経口投与した実験で、正球性貧血、メトヘモグロビン血症がみられている¹³⁾。

ウサギに投与総量が 45.75 mg/kg (約 0.726 mg/kg/day) となるように 9 週間強制経口投与した実験で、正球性貧血、メトヘモグロビン血症がみられている¹³⁾。

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 TA97、TA98、TA100、TA102、S9(+/-)、5,000 µg/plate ¹⁴⁾ (TA100、TA102 の S9(+) で増加傾向)	-
		ネズミチフス菌 TA100、S9(+) ⁷⁾	+
		ネズミチフス菌 TA100、S9(+) ³⁾	+
		ネズミチフス菌 TA100、137.18 µg/plate、S9() ¹³⁾	+
	染色体異常試験	CHL 細胞、S9(+/-) ^{7, 14)} 、 S9(-) : 0.01-0.05 mg/mL × 24、48h S9(+/-) : 0.05-0.2 mg/mL × 6h	+
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス : BDF1 雌、強制経口単回投与、1,000 mg/kg ^{7, 14)}	+

* - : 陰性 + : 陽性、

6) 発がん性

報告なし。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

ラットに 3、12、50、200 mg/kg/day を、雄に 42 日間、雌に交配前 14 日間、交配期間中(最長 6 日間)、妊娠期間中及び哺育 4 日まで(41-47 日間)強制経口投与した実験で、親動物において 50 mg/kg/day 以上で雌雄に脾臓の肥大、雄に流涎、摂餌量の減少、雌に受胎率の低下、200 mg/kg/day で雄に体重の増加抑制、雌に妊娠 23-25 日での流涎、チアノーゼ、摂餌量の減少、出産時期の遅延、死亡がみられている。200 mg/kg/day で総出産児数、死産児数、児の産出率、出生率、哺育 1 日の新生児数及び哺育 1 日と 4 日の体重に影響がみられている。NOAEL は雄の生殖に関しては 200 mg/kg/day、雌の生殖及び児動物の発生に関しては 50 mg/kg/day と報告されている^{7, 14)}。

6. ヒトへの影響

本物質は医薬品フェナセチンの代謝物として知られている。フェナセチンは解熱鎮痛薬として用いられていたが、血液障害等の副作用があり、また、発がん性の危険性が報告され、IARC ではフェナセチンをグループ 2A、フェナセチンを含有する鎮痛薬をグループ 1 に分類していることから、現在ではあまり用いられない薬物である。本物質はフェナセチン投与による血液障害(メトヘモグロビン血症)の原因物質であると報告されている¹⁴⁾。

1) 急性影響

報告なし。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{15, 16, 17)}

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 年現在発がん性について評価されていない。
IARC	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
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。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{16, 17)}

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(1999年)	記載なし	

7. 生体内運命

本物質は経皮吸収され、ペルオキシダーゼによって代謝される³⁾。

本物質はラット肝細胞により *N*-(4-エトキシフェニル)-*p*-ベンゾキノニンへと代謝され、この代謝物は還元型及び酸化型グルタチオンとの相互作用によりモノ及びジグルタチオン抱合体を形成する³⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類 ^{*12)}
急性毒性	カテゴリー4(経口のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリー2(藻類のデータによる)

* 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

本物質は解熱鎮痛薬であるフェナセチンの代謝物として知られており、この薬物によるメトヘモグロビン血症等の血液障害の副作用はおもにその代謝物である本物質によるものと報告されている。実験動物では、急性影響としてウサギで皮膚・眼への刺激性、経皮投与で肺気腫、血尿が報告されている。反復投与毒性において、ラットでメトヘモグロビン血症、貧血が報告されている。変異原性試験では、*in vitro* 及び *in vivo* 試験ともに陽性の報告がある。発がん性についてはフェナセチンが IARC でグループ 2A に分類されているが、本物質については報告がない。生殖・発生毒性については、ラットでは胎児や出生児に対する毒性が報告されている。

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、水圏環境生物への濃縮性は低い。環境庁のモニタリングでは水質から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は藻類で強い。

2) 指摘事項

- (1) フェナセチン投与による血液障害(メトヘモグロビン血症)はおもにその代謝物である本物質によるものとされ、実験動物でもメトヘモグロビン血症、貧血が報告されている。
- (2) 変異原性試験で *in vitro* 及び *in vivo* 試験ともに陽性の報告がある。
- (3) ラットで胎児や出生児への影響が報告されている。
- (4) 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継続すると共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

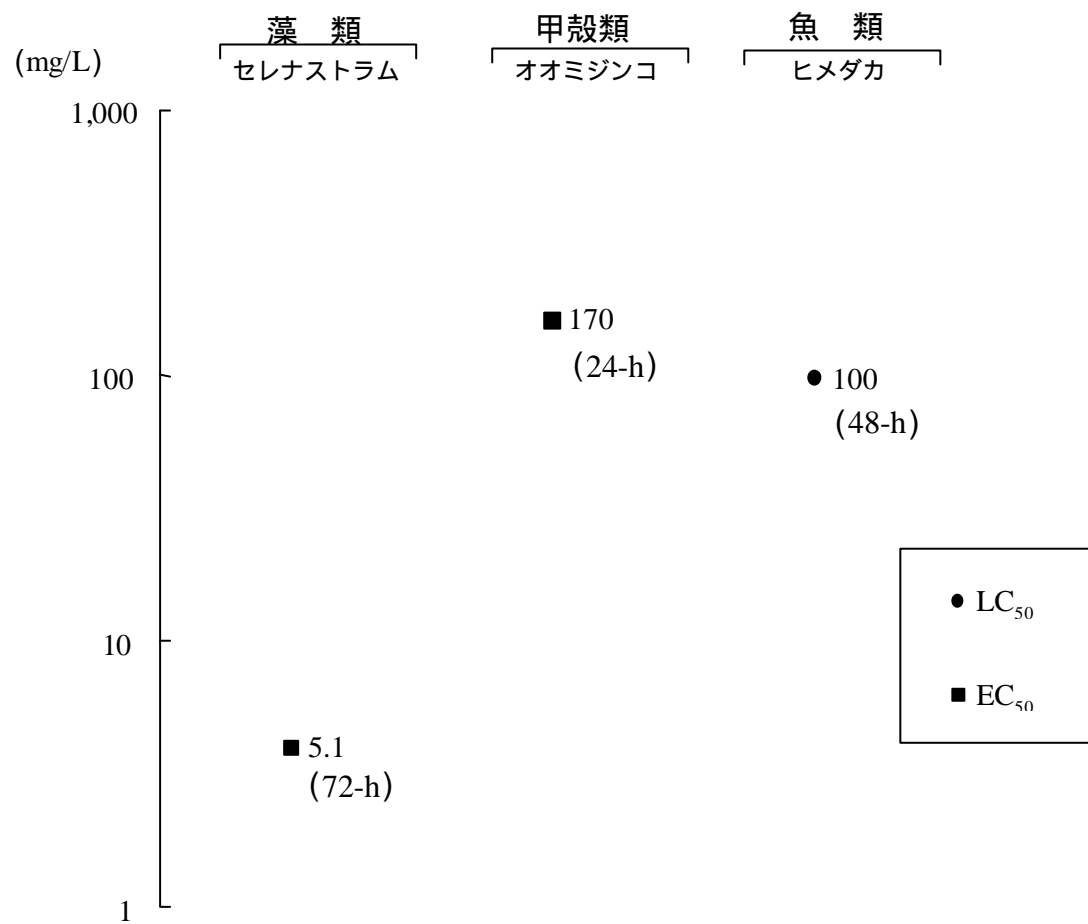
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 3) Sharat Gangolli , The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 4) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 5) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Sheet, EU(1995).
- 6) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 7) Screening Information Data Set(SIDS)of OECD High Production Volume Chemicals Program(1994).
- 8) NIST Library of 54K Compounds.
- 9) 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).
- 10) 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).
- 11) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 12) 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).
- 13) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 14) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室 化学物質点検推進連絡協議会, 化学物質毒性試験報告, 1(1994).
- 15) 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).
- 16) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 17) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, 41, 96-158(1999).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) SIDS (Screening Information Data Set) of OECD High Production Volume Chemicals Program, (1994).
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

