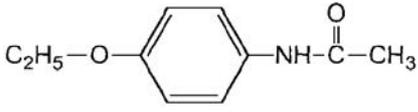


物質名	4'-エトキシアセトアニリド			DB-6																
別名	N-アセチル-4-エトキシアニリン P-エトキシアセトアニリン フェナセチン		構造式																	
CAS番号	62-44-2																			
PRTR番号	第1種 52																			
化審法番号	3-697																			
分子式	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub>	分子量			179.21															
沸点	加熱分解するので該当せず <sup>1)</sup>		融点	134-135°C <sup>3)</sup>																
蒸気圧	該当せず <sup>1)</sup>		換算係数	1 ppm = 7.33 mg/m <sup>3</sup> (25°C)																
分配係数 (log P <sub>ow</sub> )	1.58 <sup>2)</sup>		水溶性	530 mg/L (25°C) <sup>4)</sup>																
<b>急性毒性</b>																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>経路</th> <th colspan="2">致死量、中毒量等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>経口</td> <td>LD<sub>50</sub></td> <td>866 mg/kg<sup>5)</sup></td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>吸入</td> <td>LC<sub>50</sub></td> <td>33,900 mg/m<sup>3</sup><sup>5)</sup></td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>LD<sub>50</sub></td> <td>1,650 mg/kg<sup>5)</sup></td> </tr> </tbody> </table>					動物種	経路	致死量、中毒量等		マウス	経口	LD <sub>50</sub>	866 mg/kg <sup>5)</sup>	マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	33,900 mg/m <sup>3</sup> <sup>5)</sup>	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,650 mg/kg <sup>5)</sup>
動物種	経路	致死量、中毒量等																		
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	866 mg/kg <sup>5)</sup>																	
マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	33,900 mg/m <sup>3</sup> <sup>5)</sup>																	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,650 mg/kg <sup>5)</sup>																	
<b>中・長期毒性</b>																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>雌ラットに 0、270 mg/kg/day を 86 週間混餌投与した結果、270 mg/kg/day 群で腎乳頭上皮過形成の発生率に有意な増加を認めた。また、同様に 110 週間投与した結果、270 mg/kg/day 群で腎乳頭上皮過形成の他にも、直細血管の拡張の発生率に有意な増加を認め、乳腺及び耳管にがんの発生もみられた<sup>6,7)</sup>。これらの結果から、LOAEL は 270 mg/kg/day であった。</li> <li>ラットに本物質、アスピリン、カフェインの 46 : 50 : 4 混合物 0、161、322 mg/kg/day を 78 週間混餌投与した結果、161 mg/kg/day 以上の群の下垂体、腎臓、膀胱でがん発生率の増加を認め、322 mg/kg/day 群の雌で腎乳頭壊死、腎盂移行上皮細胞の過形成、雄で膀胱上皮の過形成がみられた<sup>8)</sup>。</li> <li>ラットに 0、100、625、1,250 mg/kg/day を 2 週間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群の嗅上皮で用量及び時間に依存した細胞の増殖を認め、この細胞増殖の用量反応関係は鼻部での腫瘍形成のそれと類似したものであった<sup>9)</sup>。この結果から、LOAEL は 100 mg/kg/day であった。</li> </ul>																				
<b>生殖・発生毒性</b>																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>雌ラットに 160~1200 mg/kg/day を妊娠 0 日目から 20 日目まで経口投与した結果、160 mg/kg/day 以上の群の胎仔で骨化遅延及び過剰肋骨の発生増加、600 mg/kg/day 以上の群の胎仔で体重減少を認めた。また、投与群の雌で妊娠率の低下もみられた<sup>10)</sup>。</li> <li>雄ラットに 2 g/kg/week を 220 日間 (5 回/週) 強制経口投与した結果、176 日目には 80% のラットが無精子症になった<sup>11)</sup>。</li> </ul>																				
<b>ヒトへの影響</b>																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>本物質は解熱鎮痛剤として使用され、成人で 1 回 0.3~0.5g、1 日最大 1.5g を限度とし、副作用として血小板減少、溶血性貧血、胃・十二指腸出血、過量投与で肝臓・腎臓・心筋の壊死、脾腫、長期投与で間質性腎炎、血色素異常を起こすことがあるので、使用量を守り、長期投</li> </ul>																				

与を避けることとされていた<sup>12)</sup>。しかし、国内で1994年以降、重度の腎障害、腎盂・膀胱腫瘍等の副作用報告が21例あり、服用期間は1ヶ月以上から30年、総服用量の平均は4kgに達していた。また、本物質含有医薬品の総出荷量も10年間で1.4倍に増加していた。このため、本物質含有医薬品の濫用対策として各製薬会社に対して供給停止が要請され、これを受けて各企業も自主的に供給停止を行った<sup>13)</sup>。

- ・本物質には鎮痛作用の他にも、緊張の緩和、不安除去等の中枢神経系に対する作用もあり、この作用を期待して濫用されてきたと考えられている<sup>14)</sup>。
- ・オーストラリアでの濫用者を対象とした疫学調査の結果、総量2kgまでの本物質の服用による腎乳頭壊死の発生率は5.4%であったが、総量2kg以上の服用では56.5%で腎乳頭壊死がみられており、アスピリンやカフェインなどの他の配合成分とは無関係に、すべての本物質含有製剤で同様な傾向による発生がみられた<sup>14)</sup>。
- ・本物質の主要な代謝物であるアセトアミノフェンの過量服用による急性の肝壊死が報告されており<sup>15,16,17)</sup>、多くの国で問題となっていた<sup>18)</sup>。
- ・オランダの膀胱がん患者1,084人を対象とした疫学調査では、18人に本物質を含む鎮痛剤の濫用を認めたが、対照群1,094人のうち16人でも同様の濫用が認められ、有意差はなかった。しかし、鎮痛剤の総服用量が2kg以上の群と2kg未満の群に分けて検討した結果、患者群の方が対照群よりも濫用の程度が有意に高く、リスク比は4であった<sup>19)</sup>。
- ・スイスで10年以上にわたり本物質を服用した女性623人と対照群621人について20年間の死亡率を比較した結果、服用群で全死因（相対リスク2.2）、泌尿器系あるいは腎臓疾患（同16.1）、がん（同1.9）、循環器系疾患（同2.9）による死亡率の有意な増加を認め、致死性あるいは非致死性の心筋梗塞、心不全及び卒中の相対リスクは1.8、高血圧のオッズ比は1.6で共に有意であった<sup>20)</sup>。
- ・アメリカで腎疾患と診断された554人と対照群516人について鎮痛剤の使用状況を調べた結果、腎疾患リスクは本物質の常用者で最も高く（オッズ比5.11）、次いでアセトアミノフェノンの常用者（同3.21）で共に非常用者に比べて有意に高かった。また、アスピリン常用者のオッズ比は1.32であったが、有意差はなかった<sup>21)</sup>。
- ・上記を含むアメリカ及びヨーロッパで実施された疫学調査6例で、本物質の常用と慢性腎不全及び末期腎不全との有意な関係（相対リスク4~19）が示されたことなどから、現在では大部分の国の市場から本物質は姿を消すこととなった<sup>22)</sup>。

### 発がん性

IARCの発がん性評価：2A（本物質単独の場合）<sup>23)</sup>

実験動物では発がん性が認められるものの、ヒトでの発がん性に関しては限られた証拠しかないため、IARCの評価では2A（ヒトに対して恐らく発がん性が有る）に分類されている。なお、他の鎮痛剤との併用の場合グループ1としている。

### 許容濃度

ACGIH	—
日本産業衛生学会	—

### 暫定無毒性量等の設定

経口暴露及び吸入暴露について、暫定無毒性量は設定できなかった。

## 引用文献

- 1) CRC Handbook of Chemistry and Physics. 76th Ed. (1995-1999): CRC Press Inc.
- 2) Hansch, C., A. Leo and D. Hoekman (1995): Exploring QSAR-Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society.
- 3) The Merck Index. 13th Ed. (2001): Merck and Co. Inc.
- 4) U.S.EPA (1985): Physical-Chemical Properties and Categorization of RCRA Wastes According to Volatility: 37. USEPA-450/3-85-007.
- 5) US National Insutitute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) Johansson, S. and L. Angervall (1976): Urothelial hyperplasia of the renal papillae in female Sprague-Dawley rats induced by long term feeding of phenacetin. Acta pathol. microbiol. scand. Sect. A 84: 353-354.
- 7) Johansson, S. and L. Angervall (1976): Urothelial changes of the renal papillae in Sprague-Dawley rats induced by long term feeding of phenacetin. Acta pathol. microbiol. scand. Sect. A 84: 375-383.
- 8) NTP (1978): Bioassay of a mixture of aspirin, phenacetin, and caffeine for possible carcinogenicity. TR- 67.
- 9) Bogdanffy, M.S., T.J. Mazaika and W.J. Fasano (1989): Early cell proliferative and cytotoxic effects of phenacetin on rat nasal mucosa. Toxicol. Appl. Pharmacol. 98: 100-112.
- 10) Baethke, R. and B. Müller (1965): Embryotoxic activity of phenacetin during chronic studies on rats (Ger.). Klin. Wochenschr. 43: 364-368.
- 11) Boyd, E.M. (1971) Sterility from phenacetin. J. clin. Pharmacol., 11: 96-102.
- 12) 丸石製薬株式会社 (1999): 日本薬局方フェナセチン (添付文書情報) .
- 13) 厚生労働省 (2001): 報道発表資料, 医療用フェナセチン含有医薬品の濫用対策としての供給停止について (平成 13 年 4 月 19 日) .
- 14) 厚生省 (1982): 厚生省医薬品情報 No.9, フェナセチンの腎毒性と発癌性について.
- 15) Davidson, D.G.D. and W.N. Eastham (1966): Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. Br. med. J. ii: 497-499.
- 16) Thomson, J.S. and L.F. Prescott (1966): Liver damage and impaired glucose tolerance after paracetamol overdosage. Br. med. J. ii: 506-507.
- 17) Proudfoot, A.T. and N. Wright (1970): Acute paracetamol poisoning. Br. med. J. iii: 557-558.
- 18) Prescott, L.F. (1979): The nephrotoxicity and hepatotoxicity of antipyretic analgesics. Br. J. clin. Pharmacol. 7: 453-462.
- 19) Fokkens, W. (1979): Phenacetin abuse related to bladder cancer. Environ. Res. 20: 192-198.
- 20) Dubach, U.C., B. Rosner and T. Sturmer (1991): An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). N. Engl. J. Med. 324: 155-160.
- 21) Sandler, D.P., J.C. Smith, C.R. Weinberg, V.M. Buckalew Jr., V.W. Dennis, W.B. Blythe and W.P. Burgess (1989): Analgesic use and chronic renal disease. N. Engl. J. Med. 320: 1238-1243.
- 22) Vardaman, M. and M.D. Buckalew Jr. (1996): Habitual use of acetaminophen as a risk factor for chronic renal failure: a comparison with phenacetin. Am. J. Kidney Dis. 28(Suppl 1): S7-13.
- 23) IARC (1987): Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Suppl. 7.