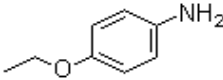


物質名	p-フェネチジン		DB-44
別名	4-エトキシアニリン	構造式 	
CAS番号	156-43-4		
PRTR番号	第2種 77		
化審法番号	3-682		
分子式	C ₈ H ₁₁ NO	分子量	137.18
沸点	254°C ¹⁾	融点	2.4°C ¹⁾
蒸気圧	1.05×10 ⁻² mmHg (25°C、実測値) ²⁾	換算係数	1 ppm = 5.61 mg/m ³ (25°C)
分配係数 (log P _{ow})	1.24 (実測値) ³⁾	水溶性	7.51×10 ³ mg/L (25°C、推定値) ⁴⁾

急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
マウス	経口	LD ₅₀	530 mg/kg ⁵⁾
ラット	経口	LD ₅₀	540 mg/kg ⁵⁾
ラット	吸入	LCL ₀	487 mg/m ³ (4hr) ⁵⁾

中・長期毒性

- ラットに0、10、40、160 mg/kg/day を28日間強制経口投与した結果、40 mg/kg/day 以上の群の雌雄で赤血球数の減少、網状赤血球数の増加、尿中ウロビリノーゲンの増加、脾臓重量の増加に有意差を認め、脾臓でヘモジデリン沈着、髄外造血亢進、うっ血、骨髄で赤芽球系の過形成がみられた。また、160 mg/kg/day 群の雌雄でメトヘモグロビン血症、肝臓で軽度のヘモジデリン沈着、髄外造血亢進がみられた⁶⁾。この結果から、NOAEL を10 mg/kg/day とする。
- ラットに0、0.25%の濃度（容積比）で13週間飲水投与した結果、0.25%群でハイツ小体保有の赤血球や網状赤血球増多、剖検で脾臓の腫脹、肝臓及び腎臓で組織の変性、骨髄で造血細胞の増加がみられたとの報告⁷⁾がある
- ラットに0.2、1 mg/m³ を16週間（5時間/日、5日/週）吸入させた結果、1 mg/m³ 群でヘモグロビン濃度の低下、赤血球数の減少、網状赤血球増多、一過性のスルフヘモグロビン血症、ハイツ小体保持の赤血球がみられたとの報告⁸⁾があるが、詳細は不明である。
- ラットに0、11、86、883 mg/m³ を4週間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果、86 mg/m³ 以上の群の雌雄で網状赤血球数の増加、86 mg/m³ 以上の群の雄及び883 mg/m³ 群の雌でヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値の低下に有意差を認めた。86 mg/m³ 以上の群の雌雄で、ばく露後2週間目にメトヘモグロビン濃度の有意な上昇を認めたが、ばく露期間終了時には影響はみられなかった。また、883 mg/m³ 群の雌雄で脾臓重量の増加、胸腺重量の減少、雄で体重増加の抑制、雌で副腎重量の増加、86 mg/m³ 以上の群の雄及び883 mg/m³ 群の雌で骨髄の造血細胞の増加、883 mg/m³ 群の雌雄の肝臓でヘモジデリン沈着の発生率の増加に有意差を認めた。雄では、86 mg/m³ 以上の群の脾臓でヘモジデリン沈着の発生率が増加し、雌では対照群及び投与群の全例に脾臓のヘモジデリン沈着がみられ、症状は用量に依存して重症化した⁹⁾。著者らは、この結果からNOAEL を11 mg/m³（ばく露状況で補正：2 mg/m³）としている。

生殖・発生毒性

・ラットに 0、3、12、50、200 mg/kg/day を交尾前 2 週から、雄には計 49 日間、雌には哺育 4 日まで(計 41~47 日間)強制経口投与した結果、50 mg/kg/day 以上の群の雄及び 200 mg/kg/day 群の雌で流産、200 mg/kg/day 群の雌雄でチアノーゼ、自発運動量の減少、呼吸緩徐等がみられ、雄では体重増加の有意な抑制を認め、雌では分娩の遅延、妊娠末期に 9/12 匹の死亡がみられた。また、50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で脾臓の肥大、200 mg/kg/day 群の雌で胸腺の萎縮、副腎の肥大がみられた。雌雄の生殖器官、交尾、受胎能への影響はなかったが、200 mg/kg/day 群で分娩率の有意な低下を認めた。仔では、200 mg/kg/day 群で出生率の低下、死産仔数の増加に有意差を認め、哺育 1 日、4 日の体重がやや低かった。胎仔、出生仔の外表の観察や出生仔の剖検で異常はみられなかった¹⁰⁾。この結果から、父ラットの生殖毒性の NOAEL を 200 mg/kg/day、母ラット及び仔の NOAEL を 50 mg/kg/day とする。

ヒトへの影響

- ・本物質は医薬品フェナセチンの代謝物であり、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⁹⁾。なお、フェナセチンは、長期・大量服用による腎・泌尿器系障害がみられたことから、平成 13 年 4 月に厚生労働省から製薬会社に対して供給停止要請¹¹⁾が出されている。
- ・本物質を含む複数の芳香族アミノ硝化化合物のばく露を受けている化学工場の男性労働者 35 人(対照群 17 人)を対象として、尿中酵素活性を調べた結果、ばく露群で尿中のジアゾ試薬陽性反応を示す代謝物の濃度、酵素活性(N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ、β-ガラクトシダーゼ)が有意に高く、酵素活性はばく露年数に依存して高くなったとの報告があるが¹²⁾、複数物質のばく露を受けているために、本物質との関係は明らかではない。
- ・0.5~1.7 mg/m³の本物質の蒸気または 5~2,990 mg の本物質の塩酸塩のダストにばく露した労働者 57 人で、喉の痛み、吐き気、頭痛、めまい、チアノーゼ、メトヘモグロビン血症を生じたとの報告⁸⁾があるが、詳細は不明である。
- ・MSDS 情報によれば、本物質は軽度の皮膚刺激、強い眼刺激がある¹³⁾。また、0.3、1、3、10 %濃度の本物質でパッチテストした結果、2/50 人がどの濃度でも著明な陽性反応を示し、10/50 人が 10%濃度のみで中等度~著明な反応を示した¹⁴⁾。

発がん性

IARC の発がん性評価：評価されていない。

許容濃度

ACGIH	—
日本産業衛生学会	—

暫定無毒性量等の設定

経口ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 10 mg/kg/day (赤血球数の減少、脾臓重量の増加など)を採用し、短期間の試験であることから 10 で除した 1 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 11 mg/m³ (ヘモグロビン濃度、赤血球数の減少など)を採用し、ばく露状況で補正して 2 mg/m³ とし、短期間の試験であることから 10 で除した 0.2 mg/m³ を暫定無毒性量等に設定する。

引用文献

- 1) SRC, Syracuse Research Corporation (2009): SRC PhysProp Database, (<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm>)
- 2) Yaws, C.L. (1994): Handbook of Vapor Pressure. Gulf Publishing Co.
- 3) Hansch, C., A. Leo and D. Hoekman (1995): Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society, Washington, DC.
- 4) Meylan, W.M., P.H. Howard and R.S. Boethling (1996): Improved method for estimating water solubility from octanol/water partition coefficient. Environ. Toxicol. Chem. 15: 100-106.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) 化学物質点検推進委員会(1994): F344 ラットにおける4-エトキシベンゼナミンの28日間反復投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 1: 227-231.
- 7) Schnitzer, B. and E.B. Smith (1966): Localization of hemosiderin. Histochemical observations of hemosiderin and iron-associated pigment in rats as related to the source of iron. Arch. Pathol. 81: 402-408.
- 8) Vasilenko, N.M. and A.A. Nakonechnyĭ (1970): Experimental determination of the maximal permissible concentrations of para-phenetidin and para-phenetidin hydrochloride in the air of working zones. Gig. Sanit. 35: 28-31. (in Russian).
- 9) Pauluhn, J. and U. Mohr (2001): Inhalation toxicity of 4-ethoxyaniline (p-phenetidine): critical analysis of results of subacute inhalation exposure studies in rats. Inhal. Toxicol. 13: 993-1013.
- 10) 化学物質点検推進委員会(1994): 4-エトキシベンゼナミンのラットにおける経口投与による簡易生殖毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 1: 233-243.
- 11) 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. (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0104/h0419-2.html>)
- 12) Yoshida, M., M. Sunaga, I. Hara, M. Katsumata and M. Minami (1989): Elevation of urinary *N*-acetyl-*beta*-D-glucosaminidase and *beta*-galactosidase activities in workers with long-term exposure to aromatic nitroamino compounds. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 43: 1-8.
- 13) 安全情報センター(2008): 製品安全シート. *p*-フェネチジン. (<http://www.jaish.gr.jp/anzen/gmsds/156-43-4.html>)
- 14) Rügger, R., H. Spengler, A.L. de Weck and U.C. Dubach (1973): Sensitization to phenacetin: immunological aspects. Dtsch Med. Wochenschr. 98:762-764. (in German).