

2-フェノキシエタノールのラットを用いた経口投与  
による 13 週間毒性試験（混水試験）報告書

試験番号： 0459

CAS No. 122-99-6

2003年12月10日

中央労働災害防止協会  
日本バイオアッセイ研究センター

2-フェノキシエタノールのラットを用いた経口投与  
による 13 週間毒性試験（混水試験）報告書

試験番号： 0459

本文

## 本文目次

	頁
要約	1
I 試験材料	3
I-1 被験物質の性状等	3
I-1-1 名称等	3
I-1-2 構造式、示性式、分子量	3
I-1-3 物理化学的性状等	3
I-2 被験物質の使用ロット等	3
I-3 被験物質の特性・同一性、安定性	4
I-3-1 特性・同一性	4
I-3-2 安定性	4
I-4 試験動物	4
II 試験方法	5
II-1 投与	5
II-1-1 投与経路	5
II-1-2 投与方法	5
II-1-3 投与期間	5
II-1-4 投与濃度	5
II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由	5
II-1-6 被験物質混合飲水の調製方法	6
II-1-7 調製時における被験物質混合飲水中の被験物質の濃度	6
II-1-8 被験物質混合飲水中の被験物質の安定性	6
II-1-9 被験物質の摂取量	7
II-2 動物管理	7
II-2-1 各群の使用動物数	7
II-2-2 群分け及び個体識別方法	7
II-2-3 飼育条件	7

II-3	観察・検査項目及び方法	8
II-3-1	動物の一般状態の観察	8
II-3-2	体重測定	8
II-3-3	摂水量測定	8
II-3-4	摂餌量測定	9
II-3-5	血液学的検査	9
II-3-6	血液生化学的検査	9
II-3-7	尿検査	9
II-3-8	病理学的検査	9
(1)	剖検観察	9
(2)	臓器重量	10
(3)	病理組織学的検査	10
II-4	数値処理と統計学的方法	10
II-4-1	数値の取り扱いと表示	10
II-4-2	母数の取り扱い	11
II-4-3	統計方法	11
III	試験成績	12
III-1	生死状況	12
III-2	一般状態	12
III-3	体重	12
III-4	摂水量	13
III-5	摂餌量	13
III-6	被験物質摂取量	13
III-7	血液学的検査	14
III-8	血液生化学的検査	14
III-9	尿検査	14
III-10	病理学的検査	15
III-10-1	剖検観察	15
III-10-2	臓器重量	15
III-10-3	病理組織学的検査	15
IV	考察及びまとめ	16
V	文献	20

## 要約

2-フェノキシエタノールのがん原性を検索する目的で、F344/DuCrj (Fischer) ラットを用いて経口投与による2年間(104週間)のがん原性試験を実施するに当たり、その投与濃度を決定するために13週間試験を実施した。投与は2-フェノキシエタノールを各投与濃度に調製した飲水の自由摂取で行った。被験物質投与群5群と対照群1群の計6群構成で、雌雄とも各群10匹の動物を用いた。投与濃度は雌雄とも1250、2500、5000、10000及び20000 ppm(公比2)とした。観察、検査項目として、一般状態の観察、体重・摂水量・摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

試験の結果、20000 ppm群では雄の1匹が死亡した。生存動物では、雌雄ともに全投与期間を通して体重、摂水量及び摂餌量の低値がみられ、特に体重増加の抑制は雌雄とも顕著であった。被験物質投与の影響は、主に雄の腎臓と雌の膀胱に認められた。腎臓への影響として、血液生化学的検査で雌雄ともに尿素窒素の増加、雄にナトリウムの減少とカリウムの増加がみられ、臓器重量で雌雄ともに腎臓の体重比の増加が認められた。さらに、病理組織学的検査では雌雄ともに腎盂の尿路上皮過形成が認められた。これらのうち、腎盂の尿路上皮過形成は、雌よりも雄が顕著であった。膀胱への影響として、病理組織学的検査で移行上皮の単純過形成が、雄よりも雌に顕著に認められた。その他、肝臓への影響として、雄の血液生化学的検査で総コレステロール、リン脂質のごく軽度な増加、臓器重量で雌雄ともに肝臓の体重比の増加がみられたが、病理組織学的検査では肝臓に変化がみられなかった。また、血液系への影響として、雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度及び血小板数の減少、並びに、MCV、MCHの増加、さらに、雌の網赤血球比の増加がみられ、軽度の貧血を示唆した。

10000 ppm群では、雌の体重、摂水量及び摂餌量が、ほぼ全投与期間にわたり低値がみられた。最終計測日の体重は、対照群に対して、雄で98%、雌で91%であった。腎臓への影響として、20000 ppm群と同様に、血液生化学的検査で雄にナトリウムの減少とカリウムの増加、雌に尿素窒素の増加、臓器重量で雌に腎臓の体重比の高値がみられ、病理組織学的検査で雌雄ともに腎盂の尿路上皮過形成が認められた。膀胱への影響として、病理組織学的検査で雌に移行上皮の単純過形成が認められた。血液系への影響は、雌雄で赤血球数、血小板数の減少、さらに雌のヘモグロビン濃度の減少とMCV、MCHの増加がみられ、軽度の貧血を示唆した。

5000 ppm群では、雄の摂水量が投与期間中低値傾向を示した。雄の体重は、対照群と同様の推移を示したが、雌は僅少であるが対照群に対して低値であった。最終計測日の体重は雄で98%、雌で95%であった。摂餌量は、雌雄ともに対照群と同様の値を示した。また、血液学的検査で雄に血小板数の減少がみられた。

2500 ppm群では、雄の摂水量が7週目に低値がみられ、それ以外の週でも対照群より下回っていた。雄の体重は、対照群と同様の推移を示したが、雌は僅少であるが、対照群に対して低値であった。最終計測日の体重は雄で97%、雌で94%であった。

1250 ppm群は、被験物質投与の影響と考えられる変化を認めなかった。

2-フェノキシエタノールの13週間混水投与による無毒性量 (NOAEL) は、雄の血液系への影響をエンドポイントとして、2500 ppm (雄 : 0.146~0.277g/kg body weight per day) と考えた。

以上の試験結果より、2-フェノキシエタノールのラットを用いたがん原性試験 (混水試験) の投与濃度を、雌雄とも最高濃度を最大耐量と考えられる 10000 ppm とし、以下 5000 ppm、2500 ppm (公比 2) に設定した。

## I 試験材料

### I-1 被験物質の性状等

#### I-1-1 名称等

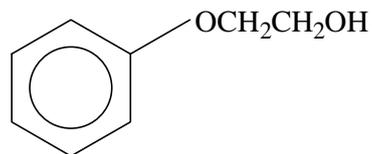
名 称 : 2-フェノキシエタノール (2-Phenoxyethanol)

I U P A C 名 : 2-フェノキシエタノール (2-Phenoxyethanol)

別 名 : エチレングリコールモノフェニルエーテル  
(Ethylene glycol monophenyl ether)

C A S . N o . : 122-99-6

#### I-1-2 構造式、示性式、分子量 (文献 1、2)



分 子 量 : 138.17

#### I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1、2)

性 状 : わずかに芳香を有する無色透明で粘稠な液体

比 重 : 1.1094 (20/20°C)

融 点 : 10~12°C

沸 点 : 244.7°C (101.3kPa)

溶 解 性 : 水に可溶 (溶解度:2.7wt%)、メタノール及びアセトンに可溶

保 存 条 件 : 室温、暗所

### I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号 : WAL4150

製 造 元 : 和光純薬工業 (株)

グ レ ー ド : 和光特級

純 度 : 99.9% (和光純薬工業 (株) 検査成績書データ)

### I-3 被験物質の特性・同一性、安定性

#### I-3-1 特性・同一性

被験物質の特性・同一性の確認は、使用した 2-フェノキシエタノールについて、マススペクトルを質量分析計 (Hewlett Packard 5989B) により測定し、また赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計 (Shimadzu FTIR-8200PC) により測定し、文献値と比較することにより行った。

その結果、被験物質のマススペクトルは、文献値 (文献 3) と同一の分子イオン及びフラグメントピークを示し、また、赤外吸収スペクトルも提供資料 (文献 4) と同じ波数にピークを示すことが認められ、被験物質は 2-フェノキシエタノールであることを確認した。

それらの結果は、APPENDIX M 1 に示した。

#### I-3-2 安定性

被験物質の安定性の確認は、使用した 2-フェノキシエタノールについて、使用開始前及び使用終了後に、クロマトグラムを高速液体クロマトグラフ (Shimadzu LC-10) により測定し、使用開始前と使用終了後のデータを比較することにより行った。

その結果、使用前後の測定結果に差はみられず、投与期間中の 2-フェノキシエタノールは安定であることを確認した。

それらの結果は、APPENDIX M 2 に示した。

### I-4 試験動物

動物は、2-フェノキシエタノールのがん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせ、日本チャールス・リバー (株) (厚木飼育センター：神奈川県厚木市古沢 795 番地) より購入した F344/DuCrj (Fischer) ラット (SPF) の雌雄を使用した。

雌雄各 75 匹を 4 週齢で導入し各 1 週間の検疫・馴化を経た後、発育順調で異常を認めない動物から、体重の中央値に近い雌雄各 60 匹 (投与開始時体重範囲、雄：118～134g、雌：94～105g) を選別し、試験に供した。

なお、がん原性試験で使用する動物は、遺伝的に安定していること、腫瘍の自然発生率が低いこと、過去に多くのがん原性試験に用いたデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られていることの等の理由から F344/DuCrj (Fischer) ラットを使用することが決定している。当試験はがん原性試験の予備試験であるため、F344/DuCrj (Fischer) ラットを使用した。

## II 試験方法

### II-1 投与

#### II-1-1 投与経路

経口投与

#### II-1-2 投与方法

被験物質を飲水に溶解し、設定濃度に調製した被験物質混合飲水を褐色ガラス製給水瓶に充填し、動物に自由摂取させた。

#### II-1-3 投与期間

2002年9月6日から2002年12月9日または10日までの13週間（95～96日間）とし、定期解剖直前まで連続投与した。なお、被験物質混合飲水の交換頻度は週に2回とした。

#### II-1-4 投与濃度

雌雄とも1250 ppm、2500 ppm、5000 ppm、10000 ppm及び20000 ppmの5段階（公比2）の投与濃度を設定した。なお、対照群として市水をフィルターろ過し、紫外線照射し、脱イオンし、フィルターろ過した水（以下、脱イオン水という）のみの群を設けた。

#### II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由

被験物質は常温で液体であり、水に可溶であり、水溶液中で安定であるため、混水による経口投与とした。

投与期間は、がん原性試験の投与濃度を決定するための予備試験であるため、13週間とした。（文献5）

投与濃度は、2週間の予備試験（文献6）の結果に基づいて決定した。すなわち、2週間試験では、6週齢のF344/DuCrj（Fischer）ラット（SPF）の雌雄（各群5匹）を用い、1600、4000、10000、17500及び25000 ppmの濃度で飲水試験を実施した。その結果、投与群の動物の生死に影響を与えるような重篤な毒性徴候は認められなかった。しかし、最高用量の25000 ppm群と17500 ppm群では摂水量の減少、摂餌量の低下及び体重増加の抑制が認められた。これらの投与群の定期解剖時体重は、対照群に比べて25000 ppmでは雄：78%、雌：73%、17500 ppm群では雄：90%、雌89%であった。10000 ppm群と4000 ppm群では雌雄

とも体重増加の抑制は僅少なながらも認められた。最低用量の 1600 ppm 群の体重値は対照群と同様の値を示した。以上の結果から、13 週間試験の最高用量は 17500 ppm よりも高く、大幅な体重増加の抑制が認められた 25000 ppm よりも低い濃度に、また最低用量は僅少なから摂水・摂餌量の低下を示した 4000 ppm よりも低い濃度に設定すべきと考えた。一方、本物質のドイツの許容濃度（文献 7）20 ppm から予想したラットの無毒性量（NOAEL）は 270mg/kg と推定され、2 週間試験に用いた最低用量 1600 ppm の摂取量（雄：0.183 g/kg body weight per day、雌：0.207 g/kg body weight per day）に近い値となったことより、1600 ppm 近辺の濃度が最低用量にふさわしいと考えた。したがって 13 週間試験の用量は、最高用量を 20000 ppm とし、以下、公比 2 で 10000、5000、2500、1250 ppm とした。

#### II-1-6 被験物質混合飲水の調製方法

脱イオン水に被験物質を加え、マグネチックスターラ（池田理化(株)製 1S 3GL 型）を用いて各設定濃度になるように被験物質を溶解した。なお、濃度の表示は、ppm（重量対重量比）とした。また、調製頻度は給水瓶の交換頻度に合わせて、毎週 2 回とした。

#### II-1-7 調製時における被験物質混合飲水の被験物質の濃度

被験物質混合飲水中における被験物質の濃度は、初回調製時に各濃度の調製容器内から 3 点サンプリングし、クロマトグラムを高速液体クロマトグラフ（Shimadzu LC-10）を用いて分析し、確認した。

その結果、各群の調製濃度は、設定濃度に対し、101～102%の範囲にあり、ほぼ設定濃度どおりに調製された。

その結果は、APPENDIX M 3 に示した。

#### II-1-8 被験物質混合飲水中の被験物質の安定性

被験物質混合飲水中の被験物質の投与状態での安定性は、本試験の予備試験（文献 6）において、25000 ppm 及び 100 ppm の被験物質混合飲水をラット用給水瓶に充填し、室温保存（5 日間）したものについて、高速液体クロマトグラフ（Shimadzu LC-10）を用いて分析し、それぞれの測定結果を比較することにより、確認した。

その結果、調製時の濃度を 100%とした場合に、5 日目には、25000 ppm で 104%、100 ppm で 101%であり、給水期間中における飲水中の被験物質の安定性は良好に維持されていた。

その結果は、APPENDIX M 4 に示した。

## II-1-9 被験物質の摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より被験物質の体重 kg 当たりの一日本摂取量 (g/kg body weight per day) を算出した。

## II-2 動物管理

### II-2-1 各群の使用動物数

投与群 5 群及び対照群 1 群の計 6 群を設け、雌雄各群 10 匹の動物を用いた。

雄		雌	
群名称	使用動物数 (動物番号)	群名称	使用動物数 (動物番号)
対 照 群	10 匹 (1001~1010)	対 照 群	10 匹 (2001~2010)
1250 ppm 群	10 匹 (1101~1110)	1250 ppm 群	10 匹 (2101~2110)
2500 ppm 群	10 匹 (1201~1210)	2500 ppm 群	10 匹 (2201~2210)
5000 ppm 群	10 匹 (1301~1310)	5000 ppm 群	10 匹 (2301~2310)
10000 ppm 群	10 匹 (1401~1410)	10000 ppm 群	10 匹 (2401~2410)
20000 ppm 群	10 匹 (1501~1510)	20000 ppm 群	10 匹 (2501~2510)

### II-2-2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、発育順調で、異常を認めない動物を体重の重い順より各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより群間の体重の偏りを小さくする群分け方法 (適正層別方式) により実施した (文献 8)。

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間においては色素塗布により、投与期間においては耳パンチにより識別した。また、全飼育期間を通じて、ケージにも個体識別番号を付した。なお、動物は検疫期間を含む全飼育期間、バリア区域 (AC-1 空調エリア) 内の独立した室 (雌雄とも 112 室) に収容し、飼育室に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物との区別を行った。

### II-2-3 飼育条件

動物は、全飼育期間を通して、設定温度  $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$  (実測値 (平均  $\pm$  標準偏差)  $22.7 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ )、設定湿度  $55 \pm 15\%$  (実測値 (平均  $\pm$  標準偏差)  $54 \pm 2\%$ )、明暗サイクル: 12 時間点灯 (8:00

～20:00) / 12 時間消灯 (20:00～8:00)、換気回数 15～17 回/時に設定した環境下で飼育した。全飼育期間を通じて、動物の健康状態に影響を与えるような環境変化は認められなかった。

動物は単飼ケージ (ステンレス製二連網ケージ、W170×D294×H176 mm) に収容した。

飼料は、オリエンタル酵母工業 (株) 千葉工場 (千葉県千葉市美浜区新港 8-2) の CRF-1 固型飼料 (30KGy- $\gamma$ 線照射滅菌飼料) を使用し、全飼育期間を通して固型飼料給餌器により自由摂取させた。

飲水は、検疫期間中は市水 (秦野市水道局供給) をフィルターろ過し、紫外線照射したものを自動給水装置により自由摂取させた。馴化期間中は脱イオン水を給水瓶により自由摂取させた。投与期間中は所定の濃度に調製した被験物質混合飲水を給水瓶により自由摂取させた。また対照群については馴化期間と同様に脱イオン水のみを与えた。なお、給水瓶交換は週 2 回行った。

試験に使用した飼料の栄養成分についてはオリエンタル酵母工業 (株) から分析データを入手し、保管した。飼料中の夾雑物については (財) 日本食品分析センター (東京都渋谷区元代々木町 52 番 1 号) の分析データを入手し、また、飲水については (財) 食品薬品安全センター 秦野研究所 (神奈川県秦野市落合 729-5) に分析を委託し、それぞれ試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認した。

## II-3 観察・検査項目及び方法

### II-3-1 動物の一般状態の観察

全動物について、生死及び瀕死の確認を毎日 1 回行った。動物の一般状態の詳細な観察は検疫開始日 (導入時)、馴化開始日、投与開始直前 (群構成時) 及び投与開始後は毎週 1 回 (各週 7 日目) に実施した。

### II-3-2 体重測定

全動物について、検疫開始日 (導入時)、馴化開始日、投与開始直前 (群構成時) 及び投与開始後は毎週 1 回 (各週 7 日目) に体重を測定した。なお、死亡及び定期解剖動物の搬出時にも測定を行った。

### II-3-3 摂水量測定

投与期間中の摂水量は、全動物について、毎週 1 回、給水量 (各週 4 日目) 及び残水量 (各週 7 日目) を測定し、その差を給水日数で除し、1 日当たりの摂水量を算出した。

#### II-3-4 摂餌量測定

投与期間中の摂餌量は、全動物について、毎週 1 回、給餌量及び残餌量を測定し、その差を給餌日数で除し、1 日当たりの摂餌量を算出した。

#### II-3-5 血液学的検査

定期解剖時に採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より EDTA-2 カリウム入り採血管及びクエン酸ナトリウム入り採血管（下記\*印検査項目）に採血し、検査を行った。

なお、検査対象動物は解剖日前日より（18 時間以上）絶食させた。

検査項目：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、血小板数、網赤血球比、\*プロトロンビン時間、\*活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、白血球数、白血球分類

検査方法は APPENDIX N 1 に示した。

#### II-3-6 血液生化学的検査

定期解剖時に採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血し、遠心分離して得られた血漿を用いて検査を行った。

なお、検査対象動物は解剖日前日より（18 時間以上）絶食させた。

検査項目：総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、GOT、GPT、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、CPK、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

検査方法は APPENDIX N 1 に示した。

#### II-3-7 尿検査

投与最終週（13 週目）に採尿可能な全動物について新鮮尿を採取し、検査を行った。

検査項目：pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

検査方法は APPENDIX N 1 に示した。

#### II-3-8 病理学的検査

##### (1) 剖検観察

全動物について肉眼的に観察を行った。

## (2) 臓器重量

全動物について、以下に示した臓器の湿重量（臓器実重量）を測定した。また、湿重量の体重比（臓器重量体重比）、すなわち定期解剖時の体重に対する百分率を算出した。

胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳、甲状腺\*

\*：ホルマリン固定後 1 日目に測定した。

## (3) 病理組織学的検査

全動物について、以下に示した臓器を摘出し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。

皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、骨髄、リンパ節、胸腺、脾臓、心臓、舌、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸を含む）、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、脳、脊髄、末梢神経、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨

## II-4 数値処理と統計学的方法

## II-4-1 数値の取り扱いと表示

数値データは計測機器の精度に合わせて表示した。

体重については g を単位とし、整数値の 1 の位まで計測し、表示した。

摂水量及び摂餌量については g を単位とし、給水量（給餌量）、残水量（残餌量）を小数点以下第 1 位まで計測し、給水量（給餌量）から残水量（残餌量）を減じて摂水量（摂餌量）とした。この値を計測期間の日数で除し、1 日当たりの平均摂水量（平均摂餌量）を算出し小数点以下第 2 位を四捨五入して、小数点以下第 1 位までを表示した。

2-フェノキシエタノールの体重 kg 当たりの 1 日摂取量は、摂水量に 2-フェノキシエタノールの設定濃度を乗じ、体重で除した値を g/kg body weight per day を単位として、小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

臓器重量については g を単位とし、小数点以下第 3 位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査については APPENDIX O 1 に示した単位と精度により表示した。

なお、各数値データにおいての平均値及び標準偏差は、上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

## II-4-2 母数の取り扱い

体重、摂餌量、摂水量については、各計測時に生存している全動物を対象に計測し、欠測となったデータについては母数より除いた。欠測となったデータは、摂水量で給水瓶内の飲水が空のため測定不能となったものが48件あった。さらに、摂餌量で固型飼料給餌器の挿し間違えのため、13週目に4件（動物番号：2106と2107、2206と2207）が測定不能となった。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とした。剖検データは、各群の有効動物数を母数とした。

病理組織学的検査データは、臓器別に検査不能臓器数を除いたものを母数とした。検査不能臓器は、標本の欠落のため検査不能となった甲状腺の2件（動物番号：1508、2507）であった。

## II-4-3 統計方法

体重、摂水量、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量の測定値は、対照群を基準群として、まずBartlett法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合はDunnettの多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には、各群を通して測定値を順位化してKruskal-Wallisの順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合にはDunnett型の多重比較を行った。

病理組織学的検査の非腫瘍性病変については、所見のみられなかった動物をグレード0、所見のみられた動物は、その所見の程度及び範囲等を基準として1~4にグレード分けし、 $\chi^2$ 検定を行った。また、尿検査についても対照群と各投与群間との $\chi^2$ 検定を行った。

なお、各検定は5%の有意水準で両側検定を行い、検定結果を表示する場合には5%及び1%の有意水準の表示を行った。

### Ⅲ 試験成績

#### Ⅲ-1 生死状況

生死状況を TABLE 1, 2、APPENDIX A 1, 2 に示した。

雄では、20000 ppm 群で投与 13 週目（13 週 6 日目）に死亡動物が 1 匹みられた。

雌では、全ての群に死亡動物はみられなかった。

#### Ⅲ-2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 1, 2 に示した。

雄でみられた 20000 ppm 群の死亡動物（1 匹）では、尿による外陰部汚染が 2 週目及び 6 週目～死後発見時に、立毛が 12 週目、円背位が 12 週目にみられた。また、死後発見時に糞少量を認めた。雄の生存動物は、20000 ppm 群（9 匹）で 1 週目より尿による外陰部汚染が散見され、6 週目に 7 匹、10 週目以降は全動物にみられた。また、立毛は最終測定日に 1 匹みられた。10000 ppm 群には、尿による外陰部汚染が 12 週目に 1 匹、最終測定日に 2 匹みられた。5000 ppm 群には尿による外陰部汚染が 6～8 週目に 1 匹、9 週目～最終測定日に 2 匹みられた。2500 ppm 以下の群に所見はみられなかった。

雌では、20000 ppm 群で主に尿による外陰部汚染がみられ、さらに、立毛、糞小粒、糞少量、被毛の汚染が散見された。これらの所見のうち、尿による外陰部汚染は、1 週目に 6 匹みられ、以後徐々に増加し、10 週目以降は全動物にみられた。糞小粒は 1 週目に 3 匹、糞少量は 1 週目に 2 匹、被毛の汚染は 1 週目に 2 匹のみにみられた。立毛は 1 週目に 5 匹みられ、以後徐々に発生数が減少し、5 週目以降はみられなかった。10000 ppm 群には尿による外陰部汚染が 2 週目に 3 匹及び 7 週目～最終測定日に 1～4 匹みられた。5000 ppm 群には尿による外陰部汚染が 10 週目以降に 1 匹みられた。2500 ppm 群には所見がみられなかった。1250 ppm 群には尿による外陰部汚染が 2 週目に 2 匹、3、4、12 週目及び最終測定日に 1 匹みられた。また、対照群には糞少量が 3 週目に 1 匹みられた。

#### Ⅲ-3 体重

体重の推移を TABLE 1, 2、FIGURE 1, 2、APPENDIX B 1, 2 に示した。

雄では、20000 ppm 群で全投与期間にわたり体重の低値がみられた。10000 ppm 以下の群では、対照群と同様な値を示した。最終計測日（13 週目）における各投与群の体重は、対照群に対して、20000 ppm 群：80%、10000 ppm 群：98%、5000 ppm 群：98%、2500 ppm 群：97%、1250 ppm 群：100%であった。

雌では、20000 ppm 群で 1 週目の体重が減少し、2 週目以降は増加したが、全投与期間にわ

たり低値がみられた。10000 ppm 群でも全投与期間にわたり体重の低値がみられた。5000 ppm 群と 2500 ppm 群では、全投与期間にわたり有意な差はみられなかったが、対照群と比べて低下傾向であった。1250 ppm 群は対照群と同様な値を示した。最終計測日（13 週目）における各投与群の体重は、対照群に対して、20000 ppm 群：82%、10000 ppm 群：91%、5000 ppm 群：95%、2500 ppm 群：94%、1250 ppm 群：97%であった。

#### III-4 摂水量

摂水量を TABLE 3, 4, FIGURE 3, 4, APPENDIX C 1, 2 に示した。

雄では、20000 ppm 群と 10000 ppm 群の投与期間の多くの週で摂水量の低値が認められた。5000 ppm 群と 2500 ppm 群も低値傾向を示した。1250 ppm 群では、全投与期間をとおして、ほぼ対照群と同様な摂水量を示した。投与期間中の各投与群の摂水量は、対照群に対して、20000 ppm 群：71～93%、10000 ppm 群：77～94%、5000 ppm 群：84～96%、2500 ppm 群：85～95%、1250 ppm 群：90～104%の範囲にあった。

雌では 20000 ppm 群と 10000 ppm 群の投与期間の多くの週で摂水量の低値が認められた。

5000 ppm 以下の群は対照群を大きく上回る値がみられた。投与期間中の各投与群の摂水量は、対照群に対して、20000 ppm 群：47～75%、10000 ppm 群：63～85%、5000 ppm 群：70～125%、2500 ppm 群：78～140%、1250 ppm 群：80～125%の範囲にあった。

#### III-5 摂餌量

摂餌量を TABLE 5, 6, FIGURE 5, 6, APPENDIX D 1, 2 に示した。

雄では、20000 ppm 群で全投与期間の摂餌量が対照群より低値を示した。10000 ppm 群は、1 週目と 2 週目に低値がみられたが、3 週目以降は対照群と同様な値を示した。5000 ppm 以下の群は対照群と同様な値を示した。投与期間中の各投与群の摂餌量は、対照群に対して、20000 ppm 群：74～91%、10000 ppm 群：88～99%、5000 ppm 群：96～101%、2500 ppm 群：93～98%、1250 ppm 群：96～100%の範囲にあった。

雌では、20000 ppm 群と 10000 ppm 群でほぼ全投与期間の摂餌量が対照群より低値を示した。5000 ppm 以下の群は対照群と同様な値を示した。投与期間中の各投与群の摂餌量は、対照群に対して、20000 ppm 群：66～90%、10000 ppm 群：87～93%、5000 ppm 群：94～102%、2500 ppm 群：95～100%、1250 ppm 群：95～101%の範囲にあった。

#### III-6 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した体重 kg 当たりの被験物質一日摂取量 (g/kg body weight per day) を APPENDIX E 1, 2 に示した。

雄では、ほぼ公比どおりの被験物質摂取量を示したが、雌では、10000 ppm 以上の群で公

比よりも僅かに低い値を示した。被験物質一日摂取量は、雄で 20000 ppm 群 : 1.255~2.381、10000 ppm 群 : 0.562~0.950、5000 ppm 群 : 0.293~0.517、2500 ppm 群 : 0.146~0.277、1250 ppm 群 : 0.074~0.144、雌では、20000 ppm 群 : 1.387~2.412、10000 ppm 群 : 0.902~1.205、5000 ppm 群 : 0.515~0.734、2500 ppm 群 : 0.259~0.389、1250 ppm 群 : 0.132~0.185 の範囲にあった。

### Ⅲ-7 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE 7, 8、APPENDIX F 1, 2 に示した。

雄では、20000 ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及び血小板数の減少、並びに MCV、MCH の増加がみられた。これらのうち赤血球数の減少及び MCV、MCH の増加は 10000 ppm 群でもみられ、血小板数の減少は 5000 ppm 群までみられた。2500 ppm 以下の群では変化がみられなかった。

雌では、20000 ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及び血小板数の減少、並びに MCV、MCH 及び網赤血球比の増加がみられた。これらのうち赤血球数、ヘモグロビン濃度及び血小板数の減少は 10000 ppm 群でもみられた。5000 ppm 以下の群では変化がみられなかった。

### Ⅲ-8 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE 9, 10、APPENDIX G 1, 2 に示した。

雄では、20000 ppm 群で総蛋白、グルコース、ナトリウム及びカルシウムの減少、並びに A/G 比、総コレステロール、リン脂質、尿素窒素及びカリウムの増加がみられた。これらのうち、総蛋白とナトリウムの減少、並びに総コレステロール、リン脂質及びカリウムの増加は 10000 ppm 群でもみられた。5000 ppm 以下の群では変化がみられなかった。

雌では、20000 ppm 群で、A/G 比、ALP、尿素窒素の増加がみられた。これらのうち尿素窒素の増加は 10000 ppm 群でもみられた。その他、20000 ppm 群で有意差はないが、総蛋白の減少傾向が、また、10000 ppm 群で総蛋白の減少がみられた。5000 ppm 以下の群では変化がみられなかった。

### Ⅲ-9 尿検査

尿検査の結果を TABLE 11, 12、APPENDIX H 1, 2 に示した。

雄では、20000 ppm 群で pH の低下と蛋白陽性度の減少がみられた。また、5000 ppm 群ではケトン体陽性度の増加がみられた。2500 ppm 以下の群は変化がみられなかった。

雌では、20000 ppm 群で pH の低下がみられた。10000 ppm 群では蛋白陽性度の増加と、ケトン体陽性度の増加がみられた。ケトン体陽性度の増加は 5000 ppm 群でもみられた。2500 ppm 以下の群では変化がみられなかった。

### Ⅲ-10 病理学的検査

#### Ⅲ-10-1 剖検観察

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX I 1~4 に示した。

雄の 20000 ppm 群では、死亡動物（1 匹）に皮下の乾燥が観察されたが、定期解剖動物（9 匹）には顕著な変化を認めなかった。10000 ppm 以下の群には、被験物質の投与による影響と考えられる所見はみられなかった。

雌では、全ての投与群に被験物質投与による影響と考えられる所見はみられなかった。なお、20000 ppm 群の 1 匹に腺胃の結節（1 匹）が観察されたが、この結節は腸管系の細胞の異所形成によるものであり、被験物質投与には関連のないものと考えた。

#### Ⅲ-10-2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を TABLE 13, 14、APPENDIX J 1, 2（実重量）、K 1, 2（体重比）に示した。

雄では、20000 ppm 群で胸腺、精巣、心臓、肺及び脾臓に実重量の低値がみられ、精巣、肺、腎臓、肝臓、脳及び甲状腺に体重比の高値がみられた。10000 ppm 群では肝臓の体重比の高値がみられた。5000 ppm 以下の群では対照群と同様な値を示した。

雌では、20000 ppm 群で胸腺、副腎、卵巣、心臓、肺及び脾臓に実重量の低値がみられ、腎臓、肝臓及び脳に体重比の高値がみられた。10000 ppm 群では副腎に実重量の低値、腎臓、肝臓及び脳に体重比の高値がみられた。5000 ppm 以下の群では対照群と同様な値を示した。

#### Ⅲ-10-3 病理組織学的検査

全動物の病理組織学的検査の結果を TABLE 15, 16、APPENDIX L 1, 2 に、雄については死亡動物の病理組織学的所見を APPENDIX L 3 に、定期解剖動物の病理組織学的所見を APPENDIX L 4 に示した。

雄は、20000 ppm 群の死亡動物（1 匹）で胸腺と脾臓に軽度の萎縮、脾臓にヘモジデリン沈着の程度の増強がみられた。定期解剖動物（9 匹）は、腎臓に腎盂の尿路上皮過形成（中等度 2 匹、軽度 4 匹）が認められ、さらに、膀胱に移行上皮の単純過形成（軽度 1 匹）が認められた。10000 ppm 群では腎臓に腎盂の尿路上皮過形成（軽度 2 匹）がみられた。

雌は、20000 ppm 群で膀胱に移行上皮の単純過形成（中等度 5 匹、軽度 2 匹）がみられ、中程度の単純過形成を示す動物には一部に乳頭状を呈する病変がみられた。10000 ppm 群では、腎臓に腎盂の尿路上皮過形成（軽度 1 匹）が、膀胱に移行上皮の単純過形成（中等度 1 匹、軽度 1 匹）がみられた。

雌雄とも 5000 ppm 以下の群では、被験物質の投与による影響と考えられる所見はみられなかった。

#### IV 考察及びまとめ

2-フェノキシエタノールのがん原性を検索する目的で F344/DuCrj (Fischer) ラットを用いて経口投与による 2 年間 (104 週間) のがん原性試験を実施するに当たり、その投与濃度を決定するために 13 週間試験を実施した。投与は 2-フェノキシエタノールを各投与濃度に調製した飲水の自由摂取で行った。被験物質投与群 5 群と対照群 1 群の計 6 群構成で、雌雄とも各群 10 匹の動物を用いた。投与濃度は雌雄とも 20000、10000、5000、2500 及び 1250 ppm とした。

##### (1) 用量・反応関係

###### 20000 ppm 群

雄で死亡動物が 1 匹みられた。この動物は、死亡直前に立毛、円背位等の症状を呈し、体重と摂餌量が著しく低下していた。剖検所見では皮下の乾燥が観察され、病理組織学的検査で胸腺及び脾臓に軽度の萎縮、脾臓にヘモジデリン沈着の程度の増強が認められたが、この動物の死因は、被験物質の毒性によるものであるとは断定できなかった。

定期解剖時まで生存した動物の一般状態の観察では、尿による外陰部汚染が雌雄ともに投与期間中をとおしてみられ、投与後期 (10~13 週目) には全ての動物に認められた。雌は、投与初期 (1~4 週目) に立毛、糞小粒、糞少量及び被毛の汚染が数匹にみられたが、その後、全て消失した。体重は、雌雄ともに体重増加の抑制が顕著であった。最終計測日の体重は、対照群に対して、雄で 80%、雌で 82%であった。摂水量及び摂餌量の低値が、雌雄とも全投与期間をとおして認められた。血液学的検査では、雌雄に赤血球数、ヘモグロビン濃度及び血小板数の減少、並びに MCV と MCH の増加、さらに、雌に網赤血球比の増加がみられ、貧血を示唆していたが、その程度は軽度であった。しかし、病理組織学的検査で造血系臓器に対する影響がみられなかった。血液生化学的検査は、雌雄に尿素窒素の増加、ならびに雄にナトリウムの減少とカリウムの増加がみられ、被験物質投与による腎臓への影響を示唆する変化であると考えた。雄では総コレステロール、リン脂質の増加が認められ、肝臓への影響が示唆されたが、極僅かな変化であった。雄でみられた総蛋白、グルコース、カルシウムの減少及び雌でみられた総蛋白の減少傾向は、摂餌量の減少による変化と考えられた。その他、雌に ALP の増加がみられたが、他の関連した項目に変化がないため原因は不明であった。尿検査の雌雄の pH の低下は、代謝性アシドーシスもしくは腎傷害による腎尿細管性アシドーシスが考えられた。また、雄の蛋白の陽性度の減少は、増加性変化でないため、毒性学的意義は少ないと考えた。臓器重量では、雌雄とも腎臓と肝臓の体重比の高値が認められ、前述の血液生化学的検査と尿検査の結果から被験物質の投与による影響と考えた。病理組織学的検査では、雄の腎臓に腎盂の尿路上皮過形成 (中等度 2 匹、軽度 4 匹) が認められた。さらに、膀胱に移行上皮の単純過形成 (軽度 1 匹) が認められた。一方、雌では膀胱に移行上皮の単純過形成 (中等度 5 匹、軽度 2 匹) が認められた。また、雌でみられた中等度の膀胱の移行上皮単純過形成では、一部乳頭状を呈する病変が認められ、不可逆的増殖を示唆していた。

### 10000 ppm 群

一般状態の観察では、雌雄ともに尿による外陰部汚染が雄で投与期間後期（12 週目、最終測定日）、雌で投与 2 週目と投与期間中期から後期（7 週目～最終測定日）に数匹（1～4 匹）みられた。体重は、雄で対照群との差がみられなかったが、雌はほぼ全投与期間にわたり体重の低値がみられた。最終計測日の体重は、対照群に対して、雄で 98%、雌で 91%であった。摂水量は、雌雄ともほぼ全投与期間をとおして低値がみられた。摂餌量は、雄で投与初期（1～2 週目）に低値がみられたが、その後回復し、対照群と同様な値を示した。雌の摂餌量は、投与期間中期の一時期を除くほぼ全投与期間で低値を示した。血液学的検査では、貧血を示唆する所見として雌雄とも赤血球数と血小板数の減少、雌でヘモグロビン濃度の減少と MCV、MCH の増加がみられたが、その程度は軽度であった。血液生化学的検査では、腎臓への影響として雄にナトリウムの減少とカリウムの増加、及び雌に尿素窒素の増加が示された。肝臓への影響として、雄の総コレステロール、リン脂質の増加が認められたが、いずれもごく軽度な変化であった。その他、雌雄で総蛋白の減少がみられた。尿検査は、雌の蛋白陽性度とケトン体陽性度の増加がみられたが、その程度も僅かなものであり、毒性的意義は不明であった。臓器重量は、雌雄で肝臓の体重比の高値、雌で腎臓の体重比の高値がみられた。病理組織学的検査は、雄で腎臓に腎盂の尿路上皮過形成（軽度 2 匹）がみられた。雌では腎臓に腎盂の尿路上皮過形成（軽度 1 匹）、膀胱に移行上皮の単純過形成（中等度 1 匹、軽度 1 匹）がみられた。

### 5000 ppm 群

一般状態の観察では、雌雄ともに尿による外陰部汚染が散見されるのみであった。体重は、雄で対照群と同様の値を示したが、雌は僅少であるが低値を示した。最終計測日の体重は対照群に対して雄で 98%、雌で 95%であった。摂水量は、雄で投与期間を通して低値傾向を示した。血液学的検査では、雄に血小板数の減少がみられた。尿検査では、雌雄ともにケトン体陽性度の増加がみられた。摂餌量、血液生化学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査には変化がみられなかった。

### 2500 ppm 群

体重は、雄では対照群と同様の値を示した。雌は僅少であるが対照群に対して低値を示した。最終計測日の体重は対照群に対して雄で 97%、雌で 94%であった。雄の摂水量は低値傾向を示した。一般状態の観察、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査には変化がみられなかった。

### 1250 ppm 群

一般状態の観察では、雌に尿による外陰部汚染が散見されるのみであった。体重、摂水量、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査には変化がみられなかった。

以上のように、2-フェノキシエタノールの13週間の経口（混水）投与の結果、20000 ppm群で雄の1匹が死亡した。摂餌量と摂水量の顕著な低下とそれに伴う体重増加の抑制は、雄で20000 ppm群、雌で20000 ppmと10000 ppm群に認められた。また、雌の体重は、2500 ppm群まで僅少ながら対照群の値を下回り、被験物質の影響が示唆された。さらに、雄は僅少ながら摂水量の低下が2500 ppm群までみられた。

被験物質の影響は、腎臓、膀胱、肝臓及び血液系にみられた。腎臓への影響としては、ナトリウム、カリウムなどの電解質の変化、並びに尿のpHの酸性度の低下も認められた。ただし、尿のpHの酸性度の低下は、被験物質の代謝物である可能性も否定できない。病理組織学的検査では腎臓と膀胱で性差が認められた。すなわち、腎臓には腎盂の尿路上皮過形成がみられ、雌よりも雄が顕著であった。膀胱には移行上皮の単純過形成が認められ、雌よりも雄が顕著であった。また、膀胱の移行上皮の単純過形成は、一部乳頭状を呈する病変が認められ、不可逆的増殖を示唆しており、がん原性試験において腫瘍に移行する可能性があると考えられた。これら、腎臓及び膀胱への影響は20000 ppmと10000 ppm群で認められた。肝臓への影響を示唆するものとして、総コレステロールとリン脂質及びA/G比の変化がみられ、臓器重量の体重比も高値を示した。しかし、病理組織学的検査では変化が認められなかった。これらの肝臓への影響は20000 ppmと10000 ppm群で認められた。血液系への影響は、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び血小板数の減少、並びにMCV、MCHの増加、さらに、網状赤血球比の増加が認められ、貧血の症状を示した。この血液系への影響は20000 ppmと10000 ppm群にみられ、血小板数の減少は、雄の5000 ppm以上の群で認められた。

## (2) 無毒性量 (NOAEL) について

上記の結果より、2-フェノキシエタノールの13週間混水投与による無毒性量は、雄の血液系への影響をエンドポイントとして、2500 ppm（雄：0.146～0.277g/kg body weight per day）と考えた。

## (3) 他の文献との比較

① Journal of the American College of Toxicology 誌の総説論文では、CDラットを用いた2-フェノキシエタノールの反復投与毒性試験（投与期間：13週間、投与経路：強制経口投与、溶媒：0.5%トラガカントゴム、投与用量：0、80、400、2000 mg/kg body weight per day、使用動物数：雌雄各群15匹）が報告されている（文献9）。この試験では、2000 mg/kgの雌で4匹が死亡したが、剖検観察と病理組織学検査に異常を認めなかった。体重は、2000 mg/kgで雌雄とも減少し、雄はより顕著であった。摂餌量は、2000 mg/kgの雄で対照群より6%低下し、栄養利用能に障害があると考察している。血液生化学的検査では、2000 mg/kgで雌雄とも4週目に尿素窒素、グルコース、ALP、GPTの増加がみられ、ALPは12週目まで増加した。臓器重量は、2000 mg/kgで雌雄とも肝臓、腎臓、甲状腺が増加した。病理組織学的検査は、2000 mg/kgの雄で腎臓に好塩基性変化を伴った尿細管の拡張、及び慢性の炎症性細胞

浸潤が認められた。

この報告の 2000 mg/kg body weight per day の濃度と、それに近い本試験の 20000 ppm 群 (平均値、雄：1515 mg/kg body weight per day、雌：1702 mg/kg body weight per day) を比較すると、体重増加の抑制と摂餌量の低下が同様にみられている。相違点としては、報告では標的臓器が腎臓と肝臓であったのに対して、本試験ではさらに膀胱への影響が認められた。また、病理組織学的検査でみられた腎臓への影響は、部位、状態とも異なるものであった。この相違をもたらした要因は、経口投与方法 (強制経口投与と混水経口投与)、動物系統差 (CD と F344/DuCrj (Fischer)) であると考えられた。

②本試験では 2-フェノキシエタノールの腎臓への影響が認められた。当物質のラットを用いた 2 週間経口 (混水投与) 試験 (文献 6) でも、25000ppm 投与群で pH の低下、腎臓体重比の増加、尿素窒素の増加が雌雄ともにみられている。ただし、病理組織学的検査では腎臓・膀胱の過形成はみられなかった。13 週間投与の本試験では、腎臓には腎盂の尿路上皮過形成、膀胱には移行上皮の単純過形成が認められた。これらの所見は、投与期間の延長により生じたものと考えられた。被験物質の投与により尿中の pH 低下が認められ、この原因は腎傷害による腎尿管性アシドーシスまたは 2-フェノキシエタノールの代謝物の 2-フェノキシ酢酸 (文献 10) によるものと考えられた。2-フェノキシ酢酸により腎盂の尿路上皮と膀胱の移行上皮の持続的刺激が過形成を生じさせたものと推察され、投与期間の延長により腫瘍に進展する可能性がある。

#### (4) がん原性試験の濃度決定

13 週間試験の結果より、2-フェノキシエタノールのラットを用いた経口投与によるがん原性試験 (混水試験) の投与濃度を以下のように設定する。

20000 ppm では体重増加の抑制が大きく、さらに死亡もみられたため、がん原性試験の最高濃度としては高すぎると思われた。10000 ppm 群では、体重増加の抑制は 10%以内であり、血液、腎臓及び肝臓への影響はみられるが、その程度は軽度であることから、10000 ppm をがん原性試験の最大耐量と考え、この濃度を最高濃度として設定した。最低濃度は、わずかな摂水量の低下が認められるものの、毒性徴候をあらわさない 2500 ppm であると判断した。

従って、がん原性試験は最高濃度を 10000 ppm とし、以下 5000 ppm、2500 ppm (公比 2) と決定した。

V 文献

1. Budavari S. Ed. (1996)  
The Merck Index (12<sup>th</sup> edition), p1251  
Merck Research Laboratories, Division of Merck & Co., Inc.  
Whitehouse Station, NJ
2. 化学工業日報社 (2003)  
14303 の化学商品, pp741-742, 化学工業日報社, 東京
3. McLafferty, F. W. (1994)  
Wiley Registry of Mass Spectral Data (6<sup>th</sup> edition), Entry Number 25888  
John Wiley and Sons, New York, NY
4. 和光純薬工業 (株) 提供資料 (2002)  
赤外吸収スペクトル
5. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (1998)  
OECD Guideline for the Testing of Chemicals 408 for “Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents”, OECD, Paris
6. 日本バイオアッセイ研究センター (2003)  
2-フェノキシエタノールのラットを用いた経口投与による 2 週間毒性試験 (混水試験)  
報告書 (試験番号: 0453), 日本バイオアッセイ研究センター, 中央労働災害防止協会  
神奈川
7. Deutsche Forschungsgemeinschaft (2002)  
List of MAK and BAT Values 2002  
Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the  
Work Area, Report No. 38  
Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany
8. 阿部正信 (1986)  
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの  
適正層別方式の確立  
薬理と治療, 14, 7285-7302
9. The Expert Panel (1990)  
Final report on the safety assessment of phenoxyethanol.  
J. Am. Coll. Toxicol., 9, 259-277

10. Howes D. (1991)

Absorption and metabolism of 2-phenoxyethanol in rat and man  
15th IFSCC International Congress on Cosmetic Science, 3, 415-434