

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）報告書

試験番号：0497

CAS No. 122-99-6

2007年 6月 26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

標題

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)

試験目的

2-フェノキシエタノールをラットに104週間経口(混水)投与し、がん原性を検索した。

試験法

本試験は、平成9年3月11日付け、基発第144号「がん原性試験による調査の基準」に準拠し、OECD化学品テストガイドライン451(発癌性試験 1981年5月12日採択)に準じて実施した。

GLP 対応

本試験は、昭和63年9月1日付け、労働省告示第76号「試験施設等が具備すべき基準(安衛法GLP)」(一部改正。平成12年3月29日付け、労働省告示第13号)に準拠し、OECD GLP(1997年11月26日採択)に準じて実施した。

試験委託者

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課
東京都千代田区霞ヶ関1-2-2

試験施設及び運営管理者

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
福島 昭治
神奈川県秦野市平沢2445

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）報告書

試験番号：0497

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 構造式及び分子量	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 被験物質の投与方法	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	8
(1) 飼育環境	8
(2) 飼料	8
(3) 飲水	8

Ⅱ-3	観察・検査項目及び方法	9
Ⅱ-3-1	動物の生死及び一般状態の観察	9
Ⅱ-3-2	体重測定	9
Ⅱ-3-3	摂餌量測定	9
Ⅱ-3-4	摂水量測定	9
Ⅱ-3-5	血液学的検査	9
Ⅱ-3-6	血液生化学的検査	10
Ⅱ-3-7	尿検査	10
Ⅱ-3-8	病理学的検査	10
	(1) 剖検	10
	(2) 臓器重量	10
	(3) 病理組織学的検査	10
Ⅱ-4	数値処理と統計方法	11
Ⅱ-4-1	数値の取り扱いと表示	11
Ⅱ-4-2	統計処理	11
Ⅲ	試験成績	13
Ⅲ-1	生死状況	13
Ⅲ-2	一般状態	13
Ⅲ-3	体重	13
Ⅲ-4	摂餌量	14
Ⅲ-5	摂水量	14
Ⅲ-6	被験物質摂取量	15
Ⅲ-7	血液学的検査	15
Ⅲ-8	血液生化学的検査	15
Ⅲ-9	尿検査	16
Ⅲ-10	病理学的検査	16
	Ⅲ-10-1 剖検	16
	Ⅲ-10-2 臓器重量	16
	Ⅲ-10-3 病理組織学的検査	17
	Ⅲ-10-4 死因	18

IV	考察及びまとめ	19
IV-1	生存率、一般状態、体重、摂餌量、摂水量	19
IV-2	腫瘍性及び腫瘍関連病変	19
IV-3	その他の影響	20
IV-4	無毒性量 (NOAEL)	20
IV-5	他文献との比較等	21
V	結論	21
VI	予見することができなかった試験の信頼性に影響を 及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと	22
VII	文献	23

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/DuCr1Cr1j (旧 F344/DuCrj) ラットを用いた混水経口投与による 2 年間 (104 週間) の試験を実施した。

本試験は、被験物質投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群の構成で、雌雄各群とも 50 匹とし、合計 400 匹を用いた。被験物質の投与は、2-フェノキシエタノールを混合した飲水を動物に自由摂取させることにより行った。投与濃度は、雌雄とも 2500、5000 及び 10000 ppm (公比 2) とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

試験の結果、雌雄とも被験物質の投与による生存率の低下は認められなかった。一般状態の観察では尿による外陰部周囲の汚染が雄 10000 ppm 群と雌の全投与群に多くみられた。また、体重増加の抑制が雄 10000 ppm 群と雌の全投与群にみられた。最終計測日 (104 週) の体重は対照群に対し、雄では、2500 ppm : 98%、5000 ppm : 98%、10000 ppm 群 : 94%、雌では、2500 ppm 群 : 95%、5000 ppm 群 : 96%、10000 ppm 群 : 89%であった。摂餌量の低値が、雄の 10000 ppm 群、雌の全投与群の投与期間の多くの週に認められた。また、摂水量の低値が、雄では 5000 ppm と 10000 ppm 群に、雌では全投与群に投与期間前半の多くの週に認められた。

雌雄とも、全ての投与群で 2-フェノキシエタノール投与による腫瘍発生率の増加は認められなかった。腫瘍以外の影響として、血液学的検査で MCV と MCHC の軽度な変化が雌 10000 ppm 群にみられた。血液生化学的検査では、AST と ALT の高値が雄 10000 ppm 群にみられたが、肝臓には病理組織学的変化を認めなかった。また、総蛋白とクレアチニンの低値が認められたが、変化の程度は軽度であった。雌では、尿素窒素の高値、ならびに総ビリルビンとトリグリセライドの低値が 10000 ppm 群に認められたが、変化の程度は軽度であった。尿検査では、pH の低下、蛋白の陽性度の減少、ケトン体の陽性例の減少が雌 10000 ppm 群に認められた。尿 pH の低下は 2-フェノキシエタノール代謝物のフェノキシ酢酸によるものと考えられた。病理学検査では、雄に腎臓重量の増加、腎臓の腎盂尿路上皮過形成、ならびに乳頭の鉍質沈着と壊死の発生増加、雌に腎臓重量の増加が 10000 ppm 群に認められた。

以上のように、F344/DuCr1Cr1j ラットを用いて、2-フェノキシエタノールの 2 年間 (104 週間) にわたる混水経口投与によるがん原性試験を行った結果、雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、2-フェノキシエタノールのラットに対するがん原性を示す証拠は得られなかった。

2-フェノキシエタノールのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雄)

		投与濃度 (ppm)	0	2500	5000	10000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	皮膚	角化棘細胞腫	1	0	4	0		
	皮下組織	線維腫	4	3	1	3		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	2	3	0		
	肝臓	肝細胞腺腫	2	2	0	3		
	膵臓	島細胞腺腫	3	1	2	3		
	下垂体	腺腫	15	21	15	12		
	甲状腺	C-細胞腺腫	7	6	9	10		
	副腎	褐色細胞腫	1	4	4	1		
	精巣	間細胞腫	35	39	40	40		
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	6	9	8	10		
	副腎	褐色細胞腫：悪性	0	2	3	1		
	副腎	褐色細胞腫+褐色細胞腫： 悪性	1	6	7 *	2		

2-フェノキシエタノールのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雌)

		投与濃度 (ppm)	0	2500	5000	10000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	下垂体	腺腫	10	13	12	10		
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	4	4	2		
	副腎	褐色細胞腫	2	1	3	0		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	5	10	11	9		
	乳腺	線維腺腫	4	2	6	3		
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	5	11	11	5		
	子宮	子宮内膜間質性肉腫	3	2	4	3		

* : $p \leq 0.05$ で有意** : $p \leq 0.01$ で有意

(Fisher 検定)

↑ : $p \leq 0.05$ で有意増加↑↑ : $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓ : $p \leq 0.05$ で有意減少↓↓ : $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

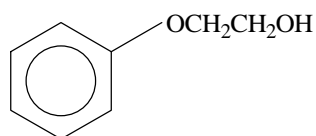
I-1-1 名称等

名 称： 2-フェノキシエタノール (2-Phenoxyethanol)

CAS No. : 122-99-6

I-1-2 構造式及び分子量 (文献 1)

構 造 式：



分 子 量： 138.17

I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

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 管 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： PKM4201 (2003年6月20日~2004年5月14日)

PKF5373 (2004年5月14日~2005年6月24日)

製 造 元： 和光純薬工業(株)

グ レ ー ド： 和光特級

純 度： 99.8~99.9% (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

被験物質の同一性は、ロットごとにマススペクトルを質量分析計（Hewlett Packard 5989B）を用いて測定し、また、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計（Shimadzu FTIR-8200PC）を用いて測定し、それぞれの文献値と比較することにより確認した。

その結果、被験物質のマススペクトルは、文献値（文献2）と同じ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文献値（文献3）と同じ波数にピークが認められ、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 A 1 に示した。

I-3-2 安定性

被験物質の安定性は、ロットごとに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）を用いて測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。

その結果、各ロットとも使用開始前と使用終了後の測定結果に差はみられず、使用期間中の被験物質は安定であったことを確認した。

それらの結果は APPENDIX A 2 に示した。

I-4 試験動物

動物は、日本チャールス・リバー(株)（厚木飼育センター：神奈川県厚木市下古沢 795）の F344/DuCrIj (旧 F344/DuCrj) ラット (SPF) の雌雄を使用した。

雌雄各 227 匹を 4 週齢で導入し、検疫、馴化を各 1 週間実施した後、発育順調で一般状態に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各 200 匹（投与開始時体重範囲、雄：117～137g、雌：93～105g）を選別し、試験に用いた。

なお、F344/DuCrIj ラット (SPF) を選択した理由は、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による。

II 試験方法

II-1 投与

II-1-1 投与経路

投与経路は経口投与とした。

II-1-2 被験物質の投与方法

投与は、被験物質を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。なお、給水瓶の交換は週に2回実施した。

II-1-3 投与期間

投与期間は104週間とし、さらに、それぞれの動物の定期解剖直前まで連続投与した。

II-1-4 投与濃度

投与濃度は、2500、5000及び10000 ppmの3段階（公比2）に設定した。なお、対照群として脱イオン水[市水（神奈川県秦野市水道局供給）をフィルターろ過し、紫外線照射、脱イオンしてさらにフィルターろ過したもの]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、かつ、水に可溶であるため、混水による経口投与とした。

投与期間は、がん原性試験による調査の基準（安衛法）（文献4）及びOECD化学剤テストガイドライン451（発癌性試験）（文献5）に従い、2年間（104週間）とした。

各群の投与濃度は13週間試験（文献6）の結果をもとに設定した。

試験にはF344/DuCrIjラット(SPF)を用いた。被験物質投与群5群と対照群1群の計6群の構成で、雌雄各群とも10匹とし、合計120匹のラットを用いた。被験物質の投与は、2-フェノキシエタノールを混合調製した飲水を動物に13週間自由摂取させることにより行った。投与濃度は、雌雄とも1250、2500、5000、10000及び20000 ppm（公比2）の5段階を設定した。観察、検査として、一般状態の観察、体重・摂餌量・摂水量の測定、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。

13 週間試験の結果、20000 ppm 群では、体重増加の抑制（対照群に対しての最終体重値、雄：80%、雌：82%）、摂餌量と摂水量の低下がみられ、雄が 1 匹死亡した。10000 ppm 群では摂水量の低下、腎臓と肝臓重量の体重比の高値、腎臓の尿路上皮過形成と膀胱移行上皮の単純過形成、ならびに軽度な貧血傾向がみられたが、体重増加の抑制（雄：98%、雌：91%）は軽度であった。5000 ppm 群では、摂水量の低下及び腎臓重量の体重比の高値がみられたが、体重増加の抑制（雄：98%、雌：95%）はわずかであった。2500 ppm 以下の群は、わずかな摂水量の低下がみられたのみであった。

以上のように 20000 ppm 群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、体重増加の抑制及び貧血傾向は軽度であり、腎臓と膀胱の病理組織所見は傷害性病変でなく、増殖性病変であることから 10000 ppm をがん原性試験の最高濃度に設定しても動物の生存率に大きな影響を及ぼさないと考えた。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表さない 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）とした。

II-1-6 被験物質混合飲水の調製方法

被験物質に脱イオン水を加え、マグネチックスターラー（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、試験における濃度の表示は ppm（重量対重量比）とした。また、調製頻度は給水瓶の交換に合わせ、週に 2 回とした。

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

被験物質混合飲水中における被験物質の濃度は、初回調製時及び 3 ヶ月毎に、各投与濃度毎に調製容器内の被験物質混合飲水を 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）を用いて測定し、確認した。

その結果、各群の平均調製濃度は、設定濃度に対して 96.4~104%の範囲にあった。従って、被験物質混合飲水中の被験物質は、設定濃度に対してほぼ正確に調製されたことを確認した。

その結果を APPENDIX A 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安定性は、本試験の予備試験である 2 週間試験（文献 7）において、100 ppm と 25000 ppm の被験物質混合飲水を調製し、ラット用給水瓶に充填し

て動物飼育室内で室温保管（5日間）したものについて確認した。被験物質混合飲水調製時の被験物質濃度と各保管期間後の被験物質濃度を高速液体クロマトグラフ（Shimadzu LC-10）を用いて測定し、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日目で100 ppm：101%、25000 ppm：104%であり、給水期間中における被験物質混合飲水中の被験物質は安定であった。

その結果を APPENDIX A 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1日摂取量 (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3群及び対照群1群の計4群を設け、各群雌雄各50匹の動物を用いた。

群名称	動物数（動物番号）	
	雄	雌
対照群	50匹（1001～1050）	50匹（2001～2050）
2500 ppm 群	50匹（1101～1150）	50匹（2101～2150）
5000 ppm 群	50匹（1201～1250）	50匹（2201～2250）
10000 ppm 群	50匹（1301～1350）	50匹（2301～2350）

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、一般状態及び体重の推移に異常を認めなかった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）。

動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間では尾に油性マーカーによる色素塗布、投与期間では耳パンチにより行った。また、ケージには個体識別番号を記したラベルを付した。

なお、動物はバリア区域内の独立した室（雄：101室、雌：105室）に収容し、室の扉に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

II-2-3 飼育条件

(1) 飼育環境

動物は、飼育期間を通して以下の環境で飼育した。各飼育室の温度、湿度は実測値（平均値±標準偏差）を<>内に記した。各飼育室内の環境には、動物の健康状態に影響を与えるような大きな変化は認められなかった。

温度：23±2℃ <101室；22.9±0.3℃、105室；23.0±0.3℃>

湿度：55±15% <101室；56±2%、105室；55±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

ケージへの動物の収容方法：単飼

ケージの材質・形状・寸法等：

ステンレス製2連網ケージ(170(W)×294(D)×176(H) mm／匹)

(2) 飼料

飼料は、全飼育期間を通して、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（30KGy-γ線照射滅菌飼料）固型飼料を使用し、固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、定期解剖前日の夕方からは飼料を摂取させなかった。

なお、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)から自社分析データを使用ロットごとに入手し、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52-1）の分析データを使用ロットごとに入手し、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、保管した。

(3) 飲水

飲水は、検疫期間については市水（神奈川県秦野市水道局供給）をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水装置により自由摂取させた。馴化期間については、脱イオン水を給水瓶により自由摂取させた。投与期間については、各投与群には所定の濃度に脱イオン水を用いて調製した被験物質混合飲水を、対照群には脱イオン水のみを給水瓶により解剖直前まで自由摂取させた。

なお、飲水は、試験施設として実施している定期サンプリングによる飲水を(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）に依頼して、水道法を参考にして規定した項目について分析し、結果を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、保管した。

II-3 観察・検査項目及び方法

II-3-1 動物の生死及び一般状態の観察

動物の生死及び瀕死の確認を毎日1回、また、一般状態の詳細な観察は週1回行った。

II-3-2 体重測定

体重測定は、投与開始後13週間は週1回、それ以降、77週目までは4週に1回体重を測定した。また、78週も測定し、以降4週に1回(104週にも測定)体重を測定した。なお、動物の死亡発見時、切迫屠殺時及び定期解剖動物の搬出時にも体重(搬出時体重)を測定した。

II-3-3 摂餌量測定

摂餌量は、投与開始後13週間は週1回、それ以降、77週目までは4週に1回測定した。また、78週目も測定し、以降4週に1回(104週にも測定)給餌量及び残餌量を測定し、その値から1匹1日当たりの摂餌量を算出した。

II-3-4 摂水量測定

摂水量は、投与開始後13週間は週1回、それ以降、77週目までは4週に1回測定した。また、78週目も測定し、以降4週に1回(104週にも測定)給水量及び残水量を測定し、その値から1匹1日当たりの摂水量を算出した。

II-3-5 血液学的検査

定期解剖時に生存していた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に採血した血液を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法はAPPENDIX Rに示した。

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、白血球数、白血球分類

II-3-6 血液生化学的検査

定期解剖時に生存していた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た血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX R に示した。

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、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、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

II-3-7 尿検査

投与 104 週の検査時まで生存した動物から新鮮尿を採取し、尿試験紙（マルティステックス、バイエル社製）を用いて、下記の項目について検査を行った。

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

II-3-8 病理学的検査

(1) 剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

(2) 臓器重量

定期解剖時まで生存した動物について、下記に示した臓器の湿重量（臓器実重量）を測定した。また、各臓器の湿重量の搬出時体重に対する百分率（臓器重量体重比）を算出した。

測定臓器：副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

(3) 病理組織学的検査

全動物について下記に示した器官、組織を摘出し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定後、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡で病理組織学的に検査した。

検査器官・組織：皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、骨髓（大腿骨）、リンパ節（腋窩、腹壁等）、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、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨（大腿骨）、肉眼的に変化のみられた器官及び組織

II-4 数値処理と統計方法

II-4-1 数値の取り扱いと表示

各数値データは測定機器の精度に合わせて表示した。

体重は g を単位とし、整数値の 1 の位まで測定し、表示した。

摂餌量は g を単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第 1 位まで測定し、給餌量値から残餌量値を減じて摂餌量とした。この値を測定期間の日数で除し、1 日当たりの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。

摂水量は g を単位とし、給水量及び残水量を小数点以下第 1 位まで測定し、給水量値から残水量値を減じて摂水量とした。この値を測定期間の日数で除し、1 日当たりの平均摂水量を算出し、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。

被験物質の体重 kg 当たりの 1 日摂取量は、摂水量に被験物質の設定濃度を乗じ、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。

臓器実重量は g を単位とし、小数点以下第 3 位まで測定し、表示した。臓器重量体重比は臓器実重量値を搬出時体重で除し、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、血液生化学的検査は APPENDIX R に示した単位と精度により表示した。

なお、各数値データ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 統計処理

各群の有効動物数は、供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数とした。

病理組織学的検査は、臓器ごとに検査不能臓器を除いた臓器数、その他の検査及び測定は、実施できた動物数を検査（測定）数とした。

体重、摂餌量、摂水量、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うち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などを基準にしてグレード 1~4 に分け、 χ^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 χ^2 検定を行った。

腫瘍性病変については、各臓器の腫瘍ごとに、各群ごとの担腫瘍動物数について、Peto 検定（文献 9）、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定を行った。また Peto 検定は病理組織学的検査時に付与されたコンテックス(注)を用いて、死亡率法（コンテックス 3, 4 を付与された腫瘍についての検定）、有病率法（コンテックス 0, 1, 2 を付与された腫瘍についての検定）、死亡率法+有病率法（コンテックス 0~4 の総計で検定）を行った。

各検定は 5%の有意水準で、Peto 検定、Fisher 検定は片側検定、その他の検定は両側検定を行い、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。

注： Peto 検定に用いるコンテックス

0：定期解剖動物にみつかった腫瘍

1：死亡／瀕死動物にみつかった腫瘍で、直接死因に関係しない腫瘍

2：多分 1 だと思いが、確かでない腫瘍

3：多分 4 だと思いが、確かでない腫瘍

4：死亡／瀕死動物にみつかった腫瘍で、直接死因に係わっていた腫瘍

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 生死状況

生死状況を TABLE 1, 2、FIGURE 1, 2 及び APPENDIX B 1, 2 に示した。

—雄—

全投与群とも、対照群と比較して生存率の低下は認められなかった。

各群の 104 週における生存動物数（生存率）は、対照群：36 匹（72%）、2500 ppm 群：37 匹（74%）、5000 ppm 群：45 匹（90%）、10000 ppm 群：40 匹（80%）であった。

—雌—

全投与群とも、対照群と比較して生存率の低下は認められなかった。

各群の 104 週における生存動物数（生存率）は、対照群：39 匹（78%）、2500 ppm 群：40 匹（80%）、5000 ppm 群：38 匹（76%）、10000 ppm 群：41 匹（82%）であった。

Ⅲ-2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX B 1, 2 に示した。

—雄—

尿による外陰部周囲の汚染が 10000 ppm 群で多くみられた。

—雌—

尿による外陰部周囲の汚染が全投与群で多くみられた。

Ⅲ-3 体重

体重の推移を TABLE 1, 2、FIGURE 3, 4 及び APPENDIX C 1, 2 に示した。

—雄—

10000 ppm 群では、投与期間を通して対照群と比較して体重の低値が認められた。5000 ppm 群と 2500 ppm 群でも、投与初期に体重の低値がみられたが、それ以降は、ほぼ対照群と同様の推移を示した。

なお、最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対し、2500 ppm 群：98%、5000 ppm 群：98%、10000 ppm 群：94%であった。

—雌—

10000 ppm 群では、投与期間を通して対照群と比較して体重の低値が認められ、45 週以降は対照群体重の 90%以下であった。5000 ppm 群と 2500 ppm 群でも、投与期間の多くの週で体重の低値がみられた。

なお、最終計測日（104 週）の各投与群の体重は、対照群に対し、2500 ppm 群：95%、5000 ppm 群：96%、10000 ppm 群：89%であった。

Ⅲ-4 摂餌量

摂餌量を TABLE 3, 4、FIGURE 5, 6 及び APPENDIX D 1, 2 に示した。

—雄—

10000 ppm 群では、投与期間前半の多くの週で摂餌量の低値が認められた。5000 ppm 群と 2500 ppm 群では、対照群とほぼ同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量（対照群に対する相対比）は、対照群：15.5g（100%）、2500 ppm 群：15.6g（101%）、5000 ppm 群：15.6g（101%）、10000 ppm 群：15.0g（97%）であった。

なお、3週目に対照群の全匹と 2500 ppm 群の 25 匹について、計測ミスのためデータが欠落となった。従って、3週目は統計検定と投与群の対照群に対する相対比は算出しなかった。

—雌—

10000 ppm 群では、全投与期間を通して摂餌量の低値が認められた。5000 ppm 群と 2500 ppm 群では、投与期間の多くの週で低値がみられた。

全投与期間における各群の平均一日摂餌量（対照群に対する相対比）は、対照群：11.1g（100%）、2500 ppm 群：10.8g（97%）、5000 ppm 群：10.7g（96%）、10000 ppm 群：10.2g（92%）であった。

Ⅲ-5 摂水量

摂水量を TABLE 5, 6、FIGURE 7, 8 及び APPENDIX E 1, 2 に示した。

—雄—

10000 ppm 群と 5000 ppm 群では、投与期間前半の多くの週で摂水量の低値が認められた。なお、投与期間の後半は摂水量の高値が散見された。2500 ppm 群では、低値の週もみられたがほぼ対照群と同様の推移を示した。

全投与期間における各群の平均一日摂水量（対照群に対する相対比）は、対照群：18.6g（100%）、2500 ppm 群：18.4g（99%）、5000 ppm 群：18.4g（99%）、10000 ppm 群：17.6g（95%）であった。

—雌—

全投与群とも、投与期間前半の多くの週で摂水量の低値が認められた。

全投与期間における各群の平均一日摂水量（対照群に対する相対比）は、対照群：17.3g（100%）、2500 ppm 群：15.5g（90%）、5000 ppm 群：15.3g（88%）、10000 ppm 群：14.9g（86%）であった。

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被験物質摂取量を APPENDIX F 1, 2 に示した。

—雄—

全投与期間における 1 日当たりの被験物質摂取量 (g/kg body weight per day) は、2500 ppm 群 : 0.105~0.275 (平均 : 0.141) 、5000 ppm 群 : 0.216~0.527 (平均 : 0.277) 、10000 ppm 群 : 0.455~0.982 (平均 : 0.551) の範囲にあった。

全投与期間にわたって平均した各投与群の被験物質摂取量の比率は、2500 ppm 群の被験物質摂取量に対して、5000 ppm 群で平均 2.0 倍、10000 ppm 群で平均 3.9 倍であり、設定用量比 (公比 2) とほぼ同様の摂取量を示した。

—雌—

全投与期間における 1 日当たりの被験物質摂取量 (g/kg body weight per day) は、2500 ppm 群 : 0.152~0.317 (平均 : 0.205) 、5000 ppm 群 : 0.292~0.595 (平均 : 0.406) 、10000 ppm 群 : 0.738~1.054 (平均 : 0.811) の範囲にあった。

全投与期間にわたって平均した各投与群の被験物質摂取量の比率は、2500 ppm 群の被験物質摂取量に対して、5000 ppm 群で平均 2.0 倍、10000 ppm 群で平均 4.0 倍であり、設定用量比 (公比 2) と同様の摂取量を示した。

Ⅲ-7 血液学的検査

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

—雄—

MCH の低値が 2500 ppm 群でみられたが投与濃度に対応した変化ではなかった。

—雌—

MCV の高値と MCHC の低値が 10000 ppm 群で認められたが、軽度な変化であった。なお、10000 ppm 群の MCHC の平均値は対照群と同値であったが、対照群に低い値を示した動物が多く含まれていたためであり、統計学的には有意な低値であった。

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 と APPENDIX H 1, 2 に示した。

—雄—

AST と ALT の高値、ならびに総蛋白とクレアチニンのわずかな低値が 10000 ppm 群で認められた。

—雌—

尿素窒素の高値、ならびに総ビリルビンとトリグリセライドの低値が 10000 ppm 群で認

められた。なお、10000 ppm 群の総ビリルビンの平均値は対照群よりも高い値であったが、10000 ppm 群に非常に高い値を示した動物が数匹含まれていたためであり、統計学的には有意な低値であった。

Ⅲ-9 尿検査

尿検査の結果を TABLE 11 と APPENDIX I 1, 2 に示した。

—雄—

被験物質投与による変化は認められなかった。

—雌—

pH の低下、蛋白の陽性度の減少、ケトン体の陽性例の減少が 10000 ppm 群で認められた。

Ⅲ-10 病理学的検査

Ⅲ-10-1 剖検

剖検所見を APPENDIX J 1~6 に示した。

—雌雄—

投与群に特徴的な所見の発生増加は認められなかった。

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 12, 13 と APPENDIX K 1, 2, APPENDIX L 1, 2 に示した。

—雄—

腎臓の体重比の高値が 10000 ppm 群に認められた。

その他、搬出時体重の低値に伴った変化と考えられる脳の体重比の高値が 10000 ppm 群にみられた。なお、副腎の体重比の高値が全投与群に認められたが、実重量の高値は、2500 ppm 群と 5000 ppm 群のみであった。投与群の副腎の重量増加は、副腎の褐色細胞腫により、極端に重い重量を示す個体が数匹いたためであり、各投与群の褐色細胞腫の発生は投与濃度には対応した変化でないことから、被験物質の投与によるものではないと判断した。

—雌—

腎臓の実重量と体重比の高値が 10000 ppm 群に認められた。その他、搬出時体重の低値に伴った変化と考えられる副腎の実重量の低値、ならびに心臓と脳の体重比の高値が 10000 ppm 群にみられた。また、卵巣の体重比の高値が 2500ppm 群と 10000 ppm 群に認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

Ⅲ－10－3 病理組織学的検査

主な腫瘍性病変と非腫瘍性病変及びそれらの発生数を TABLE 14, 15 に示した。また、非腫瘍性病変を APPENDIX M 1～6 に示した。腫瘍性病変の結果は、担腫瘍動物数と腫瘍数の結果を APPENDIX N 1, 2 に、腫瘍の種類別の発生数を APPENDIX O 1, 2 に、統計解析 (Peto 検定、Cochran-Armitage 検定、Fisher 検定) の結果を APPENDIX P 1, 2 に、転移性病変を APPENDIX Q 1, 2 に示した。また、本試験でみられた腫瘍について、日本バイオアッセイ研究センターにおけるヒストリカルコントロールデータ[試験毎の発生率(最小%～最大%)と平均発生率(%)、発生匹数/総匹数]を TABLE 16 に示した。

－雄－

1) 腫瘍性病変

傾向検定では、投与群に腫瘍の発生増加は示されなかった。なお、副腎の褐色細胞腫の良性と悪性を合わせた発生は Fisher 検定で 5000 ppm 群(7 匹、14%)に増加が示された。しかし、褐色細胞腫の良性と悪性を合わせた発生は、ヒストリカルコントロールデータ(最小 2%～最大 46%、平均発生率 13.5%)の範囲内であること、また、投与濃度に対応した変化でないことから、この腫瘍の発生増加は被験物質投与によるものではないと判断した。

2) 非腫瘍性病変

<腎臓>

腎盂の尿路上皮過形成の発生(軽度 5 匹、中等度 3 匹)と乳頭の鉍質沈着の発生(軽度 6 匹)が 10000 ppm 群で増加した。腎盂の尿路上皮過形成は上皮の多層化を示すものを所見とした。乳頭の鉍質沈着は、腎乳頭部に好塩基性に染色される塊状沈着物が特に目立つものについて所見とした。なお、統計的に有意ではないものの、10000 ppm 群に乳頭壊死(軽度 3 匹、中等度 1 匹)もみられた。

<脾臓>

脾臓のヘモジデリン沈着の発生が 5000 ppm 群で低下した。

<眼>

網膜萎縮の発生が 10000 ppm 群で低下した。

—雌—

1) 腫瘍性病変

投与群に腫瘍の発生増加はみられなかった。

2) 非腫瘍性病変

投与群と対照群の間に有意な発生の差はみられなかった。

Ⅲ-10-4 死因

病理学的にみた死亡／瀕死の原因を TABLE 17 に示した。

—雌雄—

投与群に特定の病変あるいは腫瘍による死亡の増加はみられなかった。

IV 考察及びまとめ

2-フェノキシエタノールのラットを用いた混水経口投与(投与濃度:2500 ppm, 5000 ppm, 10000 ppm)による2年間の(104週間)のがん原性試験を行った。その結果を以下に考察する。

IV-1 生存率、一般状態、体重、摂餌量、摂水量

雌雄とも被験物質の投与による生存率の低下は認められなかった。一般状態の観察では、尿による外陰部周囲の汚染が雄の10000 ppm群と雌の全投与群に多くみられた。体重増加の抑制が、雄の10000 ppm群と雌の全投与群に認められた。最終計測日(104週)の体重は、対照群に対して、雄では2500 ppm群:98%、5000 ppm群:98%、10000 ppm群:94%、雌では2500 ppm群:95%、5000 ppm:96%、10000 ppm群:89%であった。摂餌量の低値が、雄の10000 ppm群、雌の全投与群の投与期間の多くの週に認められた。また、摂水量の低値が、雄では5000 ppmと10000 ppm群に、雌では全投与群に投与期間前半の多くの週に認められた。

IV-2 腫瘍性及び腫瘍関連病変

本がん原性試験では、雌雄ともに、設定した各用量群に2-フェノキシエタノール混水経口投与による腫瘍発生率の増加は認められなかった。

本がん原性試験の投与濃度は、前述したように13週間試験の結果をもとに設定した。13週間試験で実施した20000 ppmの投与濃度では、顕著な摂水量の低下や体重増加の抑制がみられ、雄に死亡もみられたことから、本がん原性試験の最高投与濃度を10000 ppmとした。本試験の結果、最高濃度の10000 ppm群では、血液や腎臓への影響が僅かにみられたが、生存率への影響は認められず、また、体重増加の抑制も雄6%、雌11%であった。

米国国立がん研究所(NCI)(文献10)、OECD化学品テストガイドライン(文献5)、及びIARC(文献11)のがん原性試験のガイドラインでは、がん原性試験の最高用量は、腫瘍以外の原因で動物の死亡率の上昇を引き起こさず、対照群と比較して10%以上の体重増加の抑制を引き起こさない最大用量、即ち、最大耐量(Maximum Tolerated Dose(MTD))を選択することを定めている。従って、本試験の最高濃度である10000 ppmは、上記のガイドラインの最大耐量に関する規定に適合しており、がん原性試験の最高濃度として適切な用量であったと考えられた。

IV-3 その他の影響

血液学的検査では MCV の高値と MCHC の低値が雌 10000 ppm 群に認められたが、軽度な変化であった。予備試験として行った 13 週間試験の 10000 ppm 群では、貧血を示すパラメータの変化（赤血球数、血小板数等の低値、MCV の高値）が認められている（文献 6）。本試験でみられた MCV の高値と MCHC の低値も 2-フェノキシエタノールの血液系への影響を示唆するものと考えられるが、投与期間の延長にもかかわらず、血液系への影響が減弱した。血液生化学的検査では、10000 ppm 群で種々の検査値に変化がみられた。雄では、AST と ALT の高値がみられたが、肝臓には病理組織学的変化は認められなかった。また、総蛋白とクレアチニンの低値が認められたが、変化の程度は軽度であった。雌では、尿素窒素の高値、ならびに総ビリルビンとトリグリセライドの低値が認められたが、変化の程度は軽度であった。尿検査では、pH の低下、蛋白の陽性度の減少、ケトン体の陽性例の減少が雌 10000 ppm 群に認められた。なお、尿 pH の低下は 2-フェノキシエタノールの代謝物であるフェノキシ酢酸によるものと考えられる。

腎臓への影響として、雌雄とも腎臓重量の増加が 10000 ppm 群にみられた。病理組織学的検査では、雄 10000 ppm 群の腎臓に 2-フェノキシエタノール投与に起因すると考えられる腎盂の尿路上皮過形成と乳頭の鉍質沈着の発生増加が認められた。また、例数は少ないが、乳頭壊死の発生もみられた。乳頭部に鉍質沈着が生じると、腎盂の尿路上皮はその鉍物の刺激により過形成を生じると報告されている（文献 12）。乳頭壊死は発生数が少なかったが、腎盂乳頭部の鉍質沈着と共に認められたこと、また、乳頭部先端が欠損し、尿路上皮が再生した後、過形成を誘起したと思われる個体もみられたことから、乳頭部の鉍質沈着、尿路上皮の過形成に関連するものと考えた。先に実施した 13 週間試験（文献 6）で腎盂の尿路上皮過形成と膀胱移行上皮の単純過形成がみられたが、本試験では投与期間の延長によるこれらの増殖性病変の増強はみられず、また、腫瘍の発生増加もなかった。

IV-4 無毒性量 (NOAEL)

本がん原性試験では、10000 ppm で雄に腎臓重量の増加、腎臓の腎盂の尿路上皮過形成、ならびに乳頭の鉍質沈着と壊死の発生増加、雌に腎臓重量の増加が認められた。また、血液生化学的検査値の変化が雌雄に、血液学的検査と尿検査値の変化が雌にみられたが、いずれも 10000 ppm 群のみに認められた変化であった。従って、2-フェノキシエタノールのラットに対する 2 年間の混水経口投与における無毒性量 (NOAEL) は、雌雄とも 5000 ppm（雄：0.277g/kg body weight per day、雌：0.406g/kg body weight per day）であると考えられた。

IV-5 他文献との比較等

① がん原性試験：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、または、長期試験の文献はなかった。また、日本産業衛生学会、米国産業衛生専門家会議（ACGIH）、国際がん研究機関（IARC）では、2-フェノキシエタノールのがん原性について評価していない。

② 変異原性：日本バイオアッセイ研究センターで実施した微生物を用いる変異原性試験結果によれば、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 菌株及び大腸菌 WP2uvrA 菌株において、代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示した（文献 13）。OECD SIDS（スクリーニング用情報データセット）では Huntingdon Research Center の試験（未発表）では、CD-1 マウスを用い 0、300、600、1200mg/kg の投与量で強制経口投与した試験で、骨髄における小核の誘発はみられなかったと報告している（文献 14）。しかし、大腸菌 NCTC 5933 を用いた RNA、DNA 及び蛋白合成試験では、RNA と DNA に直接的な阻害作用を及ぼし、蛋白合成にも阻害作用を及ぼす可能性があるという報告もある（文献 15）。

③ 代謝：2-フェノキシエタノールは体内で酸化されてフェノキシ酢酸になり尿中に排泄されるとの報告がある。¹⁴C でラベルした 2-フェノキシエタノールを 16、27、160 mg/kg の用量で雄ラットに強制経口投与した実験では、投与量の 90%以上が 24 時間以内に尿中に排泄された。雌ラットでも、27 mg/kg の用量で 2-フェノキシエタノールを強制経口投与したところ、投与量の 90%以上が 24 時間以内に尿中に排泄された。雄は 1.3%、雌は 2%が呼気中から回収された。腸からの吸収は迅速であった。糞中の排泄量はわずかであった。投与後 4 日目には、肝臓における検出量は投与量の 0.2%以下、血液中で 0.001%、筋肉中及び脂肪中には殆ど検出されなかった（文献 16）。一方、ヒトでは、2-フェノキシエタノールを 11mg 摂取させたボランティアの尿を毎日、計 4 日間採取し、分析した報告がある。2-フェノキシエタノールは投与後 24 時間以内にフェノキシ酢酸の形で 12mg（投与量の 104%）が排泄された。2 日目の尿からはフェノキシ酢酸は、0.34mg 検出されたが、3 日目と 4 日目の尿からは検出されなかった（文献 16）。

V 結論

F344/DuCrIj ラットを用いて、2-フェノキシエタノールの 2 年間（104 週間）にわたる混水経口投与によるがん原性試験を行った結果、雌雄とも腫瘍の発生は認められず、2-フェノキシエタノールのラットに対するがん原性を示す証拠は得られなかった。

VI 予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと

① 投与第3週目において、残餌量測定時に雄対照群全匹と2500 ppm群の25匹の餌を転倒させたため、当該週の雄対照群全匹と2500 ppm群25匹の摂餌量、ならびに統計検定と投与群の対照群に対する相対比の算出はできなかつた。

② 摂水量の測定頻度は、摂餌量の測定頻度の変更(試験計画書変更 2004年11月26日)に合わせ、「投与開始後13週間は週1回、それ以降、77週目までは4週に1回測定した。また、78週目も測定し、以降4週に1回(104週にも測定)給水量及び残水量を測定」とした。

③ 2005年6月21日(定期解剖2日目)に血液検査機器の故障が生じたため、当日に予定していた解剖動物62匹(前日の夕方より絶食)のうち37匹については餌を与え、2005年6月23日の夕方から再び絶食させ、2005年6月24日に解剖し、各検査を実施した。その結果、該当動物の各検査値は他の定期解剖動物と変らないことから、これらは毒性学的意義の判断に影響は与えないと考えた。

以上の何れの事態も、試験結果に影響を与えることはないと判断した。

VII 文献

1. 化学工業日報社. 2006. 14906 の化学商品. 東京 : 化学工業日報社, 771-772.
2. McLafferty FW, ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data. 6th ed. New York, NY : John Wiley and Sons.
3. 和光純薬工業(株). 2003. 2-フェノキシエタノール, 赤外吸収スペクトル.
4. 労働省労働基準局長. 1997. がん原性試験による調査の基準. 基発 第 144 号, 平成 9 年 3 月 11 日.
5. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 1981. OECD Guideline for Testing of Chemicals 451: "Carcinogenicity Studies", Paris: OECD.
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 13 週間毒性試験 (混水試験) 報告書. 神奈川 : 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.
7. 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. 神奈川 : 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.
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. Peto R, Pike MC, Day NE, Gray RG, Lee PN, Parish S et al. 1980. Guidelines for simple, sensitive significance test for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In : Long-Term and Short-Term Screening Assays for Carcinogens : A Critical Appraisal. Lyon : IARC. IARC Monographs Suppl 2: 311-426.
10. Sontag JM, Page NP, Saffiotti U. 1976. Guidelines for carcinogene bioassay in small rodents. NCI-CG-TR-1. DHEW Publication No.(NIH)76-801. Bethesda,MD: National Cancer Institute, 13-15.

11. Bannasch P, Griesemer RA, Anders F, Becker R, Cabral JR, Della Porta G et al. 1986. Long-term assays for carcinogenicity in animals. In: Long-Term and Short-Term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal. (Montesano R, Bartsch H, Vainio H, Wilbourn J, Yamasaki H. eds.). Lyon: IARC. IARC Scientific Publications No. 83:13-83.
12. 伊東信行 編著. 1994. 標的器官の毒性病理 (1) . 泌尿器系 C. 腎臓, 最新毒性病理学. 東京 : 中山書店, 193-216.
13. 中央労働災害防止協会. 2004. 既存化学物質に係る変異原性の評価に関する調査研究. 平成 16 年度 (補遺) . 東京 : 中央労働災害防止協会, 21-23.
14. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 2004. Ethyleneglycol phenyl ether. In: Screening Information Data Set (SIDS): Initial assessment report for SIAM18. OECD, Paris.
Available: <http://www.chemunep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/122996.pdf>
15. Gilbert P, Beveridge EG, Crone PB. 1980. Effect of 2-phenoxyethanol upon RNA, DNA and protein biosynthesis in *Escherichia coli* NCTC 5933. Microbios 28: 7-17.
16. Howes D. 1988. Absorption and metabolism of 2-phenoxyethanol in rat and man. Cosmetics Toiletries 103: 75.