

令和 5 年 12 月 20 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 石塚 真由美

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 5 年 3 月 8 日付け厚生労働省発生食 0308 第 10 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェノキシエタノールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。



別添

(案)

動物用医薬品評価書

フェノキシエタノール

令和5年（2023年）12月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯.....	3
<食品安全委員会委員名簿>.....	3
<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>.....	3
要約.....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 使用目的及び使用状況.....	7
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. 薬物動態試験.....	8
(1) 薬物動態試験(ぶり①).....	8
(2) 薬物動態試験(ぶり②).....	9
(3) 薬物動態試験(ぶり③).....	10
(4) 薬物動態試験(ぶり④).....	11
(5) 薬物動態試験(まだい①).....	11
(6) 薬物動態試験(まだい②).....	12
(7) 薬物動態試験(まだい③).....	13
(8) 薬物動態試験(まだい④).....	14
(9) 薬物動態試験(にじます).....	15
(10) 薬物動態試験(ラット①).....	15
(11) 薬物動態試験(ラット②).....	16
(12) 薬物動態試験(ラット③).....	16
(13) 薬物動態試験(ラット④).....	16
(14) 薬物動態試験(ラット⑤).....	17
(15) 薬物動態試験(ラット⑥).....	17
(16) 薬物動態試験(ラット⑦) <参考資料>.....	19
(17) 薬物動態試験(ラット⑧) <参考資料>.....	20
(18) 薬物動態試験(ウサギ) <参考資料>.....	21
(19) 薬物動態試験(ヒト).....	21
2. 残留試験.....	21
(1) 残留試験(ぶり).....	21
(2) 残留試験(まだい).....	21
3. 遺伝毒性試験.....	22
4. 急性毒性試験.....	23

5. 亜急性毒性試験 .....	24
(1) 2週間亜急性毒性試験 (マウス) .....	24
(2) 13週間亜急性毒性試験 (マウス) .....	25
(3) 2週間亜急性毒性試験 (ラット) .....	26
(4) 13週間亜急性毒性試験 (ラット①) .....	28
(5) 13週間亜急性毒性試験 (ラット②) <参考資料> .....	30
(6) 13週間亜急性毒性試験 (ラット③) <参考資料> .....	31
(7) 10日間亜急性毒性試験 (ウサギ) .....	32
(8) 90日間亜急性毒性試験 (ウサギ) <参考資料> .....	33
6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	33
(1) 104週間発がん性試験 (マウス) .....	33
(2) 104週間発がん性試験 (ラット) .....	35
7. 生殖発生毒性試験 .....	38
(1) 連続交配法を用いた2世代繁殖試験 (マウス) .....	38
(2) 発生毒性試験 (ラット) .....	40
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料> .....	41
8. 一般薬理試験 .....	41
9. その他の試験 .....	44
(1) 微生物学的影響に関する知見 .....	44
(2) 溶血性試験 ( <i>in vitro</i> ) .....	44
(3) 眼刺激性試験 (ウサギ) .....	45
(4) 皮膚刺激性試験 (ウサギ) .....	45
(5) 皮膚感作性試験 (モルモット、Maximization 法) .....	45
10. 人における知見 .....	46
(1) 皮膚刺激性試験 .....	46
(2) パッチテスト .....	46
III. 国際機関等における評価 .....	47
1. SCCS 意見書 (2016年) .....	47
2. EPA の評価 (2019年) .....	47
IV. 食品健康影響評価 .....	49
<別紙1: 代謝物略称> .....	55
<別紙2: 検査値等略称> .....	56
<参照> .....	58

## <審議の経緯>

### 第1版関係

- 2023年 3月 8日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0308第10号）、関係書類の接受
- 2023年 3月 14日 第893回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 7月 31日 第265回動物用医薬品専門調査会
- 2023年 9月 14日 第266回動物用医薬品専門調査会
- 2023年 10月 23日 第268回動物用医薬品専門調査会
- 2023年 11月 14日 第920回食品安全委員会（報告）
- 2023年 11月 15日から12月14日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2023年 12月 20日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

## <食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）  
浅野 哲（委員長代理 第一順位）  
川西 徹（委員長代理 第二順位）  
脇 昌子（委員長代理 第三順位）  
香西 みどり  
松永 和紀  
吉田 充

## <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2021年10月1日から）

青山 博昭（座長*）	島田 美樹
石塚 真由美（座長代理*）	須永 藤子
青木 博史	寺岡 宏樹
稲見 圭子	内木 綾
伊吹 裕子	中西 剛
桑村 充	宮田 昌明
島田 章則	山本 昌美

\*：2021年11月15日から

（2023年10月1日から）

石川 さと子	桑村 充
石塚 真由美（座長*）	齋藤 文代
伊吹 裕子	島田 美樹
笛吹 達史	内木 綾
大山 和俊	中西 剛
小川 久美子（座長代理*）	平塚 真弘

熊本 隆之

山本 昌美

\* : 2023 年 10 月 23 日から

<第 265 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人>

舞田 正志 (東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授)

<第 268 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人>

舞田 正志 (東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授)

## 要 約

魚類の麻酔剤である「フェノキシエタノール」(CAS No. 122-99-6) について、動物用医薬品製造販売承認申請資料及びその他提出資料(欧州消費者安全科学委員会(SCCS)意見書、米国環境保護庁(EPA)評価書等を含む)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態(ぶり、まだい、にじます、ラット及びヒト)、残留(ぶり及びまだい)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット及びウサギ)、亜急性毒性(マウス、ラット及びウサギ)、発がん性(マウス及びラット)、生殖発生毒性(マウス及びラット)、一般薬理、微生物学的影響に関する試験等である。

各種薬物動態試験の結果、ぶり及びまだいをフェノキシエタノールに浸漬すると、フェノキシエタノールは主に鰓上皮細胞から吸収され、大部分は未代謝のまま、一部は肝臓で代謝物Aに代謝されて、速やかに鰓から体外に排泄されることが示された。また、ラットにフェノキシエタノールを経口投与した試験では、フェノキシエタノールは、全身の諸臓器及び組織に分布後、速やかに尿中に排泄されることが示された。血漿及び尿中の主要代謝物は代謝物Aであった。

予定臨床最高用量の2倍量のフェノキシエタノールに単回浸漬し、浸漬1日後以降の筋肉、肝臓及び腎臓のフェノキシエタノール残留量を計測した残留試験の結果、ぶりは全ての試料でLOQ未満、まだいは浸漬1日後の筋肉及び肝臓で微量検出されたがそれ以外は全ての試料でLOQ未満であった。

各種遺伝毒性試験の結果、フェノキシエタノールは遺伝毒性を示さないことから、ADIの設定は可能であると判断した。また、代謝物Aは遺伝毒性を示さないと考えた。

各種毒性試験の結果から、フェノキシエタノールの主な毒性影響は、血液(貧血)及び腎臓(尿路上皮過形成等)にみられた。発がん性は認められなかった。また、親動物の繁殖能への影響及び児動物への影響が示されたが、催奇形性は認められなかった。

各種毒性試験で得られたNOAEL等のうち最小値は、ウサギの10日間亜急性毒性試験におけるLOAELの100 mg/kg 体重/日であったが、当該試験はGLP準拠が不明瞭で、また、OECDのガイドラインに沿って実施された試験ではないこと等から、毒性学的ADIのPODとして採用することは不相当と考えた。各種毒性試験で得られた次に低いNOAELは、ラットの13週間亜急性毒性試験におけるNOAELの185 mg/kg 体重/日であったが、ラットの104週間発がん性試験のNOAELが277 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによるものと考えられ、毒性学的ADIのPODとしては277 mg/kg 体重/日が妥当と判断した。

一方で、複数の死亡例がみられたウサギの10日間亜急性毒性試験において、上記PODよりも低い100 mg/kg 体重/日投与群で溶血性貧血を示唆する血液学的所見及び脾臓の病理学的所見が得られていることや、一般薬理試験において170 mg/kg 体重の単回投与でイヌに循環器系への影響がみられているものの、毒性試験においてイヌ等の大動物を用いた試験が実施されていなかったことを総合的に勘案し、安全係数については、追加の6を用いることが妥当と考えた。

これらのことから、毒性学的ADIは、277 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数600で除した0.46 mg/kg 体重/日と判断した。



また、一般薬理試験の結果から、NOAELは60 mg/kg 体重と判断されたが、試験はいずれも片性（雄）のみで、単回投与で実施されていたことから、本試験のNOAELを根拠に薬理的ADIを算出することは不相当と判断した。

微生物学的ADIについては、供試株のMICが高く、設定不要と判断した。

以上のことから、フェノキシエタノールのADIを0.46 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

すずき目魚類の麻酔剤（参照1）

### 2. 有効成分の一般名

和名：フェノキシエタノール

英名：Phenoxyethanol

### 3. 化学名

IUPAC：2-Phenoxyethanol

CAS No.：122-99-6

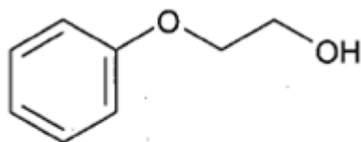
### 4. 分子式

$C_8H_{10}O_2$

### 5. 分子量

138.16

### 6. 構造式



（参照1）

### 7. 使用目的及び使用状況

フェノキシエタノールは、日本、米国及び EU 等において医薬品及び化粧品類の防腐剤や保存剤として古くから幅広く使用されている。日本及び EU では化粧品への最大配合量（1%）が定められている。

フェノキシエタノールは、魚類に対して麻酔作用を示すことが報告されているが、国内及び国外とも水産用麻酔剤としての承認はない（2020年10月時点）。（参照2、3、4、5）

今般、「フェノキシエタノールを有効成分とするすずき目魚類の薬浴剤（バイオネンネ）」について、農林水産省から医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）の規定に基づく製造販売承認に係る意見聴取を受けた厚生労働省から、食品中の残留基準値の設定に伴う食品健康影響評価の要請がなされた。

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、フェノキシエタノールを有効成分とするすずき目魚類の麻酔剤（バイオネンネ）の承認申請資料及びその他提出資料（欧州消費者安全科学委員会（SCCS）意見書、米国環境保護庁（EPA）評価書等を含む）に基づいて、フェノキシエタノールの毒性に関する主な知見を整理した。

各種動態及び代謝試験〔II. 1. (9)、(11)～(14)〕は、図1のとおり標識したもの（以下「 $[^{14}\text{C}]$ フェノキシエタノール」という。）を用いて実施された。〔II. 1. (10)〕は、図2のとおり標識したもの（以下「 $[1-^{14}\text{C}]$ フェノキシエタノール」という。）を用いて実施された。

代謝物略称を別紙1に、検査値等略称を別紙2に示した。

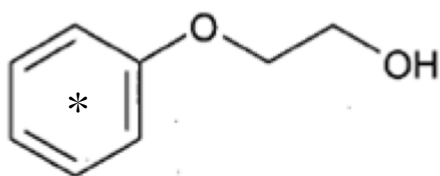


図1  $[^{14}\text{C}]$ フェノキシエタノール

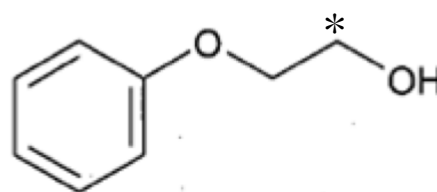


図2  $[1-^{14}\text{C}]$ フェノキシエタノール

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験（ぶり①）

ぶり（平均体重：71.4 g、15尾/時点）を、フェノキシエタノールを人工海水で3,333倍（333  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）に希釈した麻酔液 12.5 L に5尾ずつ5分間浸漬し、浸漬後速やかに飼育水槽に戻した。浸漬直後（0分）、浸漬5、10、15、30、60、180及び360分後に採血、血漿分離し、筋肉（表皮を含まない背筋肉）、肝臓、腎臓、脾臓、脳、表皮（鱗を含まない背中付近）及び胆汁を採取して、HPLCによりフェノキシエタノールの血漿中及び組織中濃度を測定した。

結果を表1に示した。

フェノキシエタノールは、血漿及び各臓器等とも浸漬直後（0分）に最高濃度を示した後、速やかに低下し、腎臓、脾臓及び表皮は浸漬30分後、血漿、筋肉及び肝臓は浸漬60分後、胆汁及び脳は浸漬180分後に定量限界（LOQ）未満となった。 $C_{\text{max}}$ は、脳、血漿、肝臓、腎臓、胆汁、脾臓、筋肉、表皮の順で、AUCは、胆汁、脳、肝臓、血漿、腎臓、脾臓、筋肉、表皮の順で高値を示した。脳の $T_{1/2\alpha}$ （2.8分）は、血漿（2.3分）に次いで短かった。

以上の結果から、フェノキシエタノールは浸漬後、ぶり体内に速やかに吸収され血液を経由して各臓器等に分布し、脳では高濃度に分布した。その後、速やかに減少することが示された。フェノキシエタノールは主に鰓上皮細胞から吸収され、各臓器に分布し、胆汁中に排泄されると考えられた。（参照6）

表1 ぶりをを用いたフェノキシエタノール浸漬における  
フェノキシエタノールの血漿中及び組織中濃度推移と薬物動態パラメータ

		測定試料中の平均濃度 (µg/mL 又は µg/g) <sup>a</sup>							
測定対象		血漿	筋肉	肝臓	腎臓	胆汁	脾臓	脳	表皮
浸漬後時間 (分)	0	244.3	55.9	200.3	133.5	121.1	89.8	262.5	14.1
	5	32.9	32.8	51.4	46.5	55.7	39.6	36.3	7.6
	10	12.3	21.4	24.0	21.6	40.7	20.1	20.6	4.4
	15	4.0	9.1	10.2	10.1	26.8	6.9	13.4	2.1 <sup>b</sup>
	30	1.1 <sup>b</sup>	2.1-2.7 <sup>c</sup>	3.2, 4.0 <sup>d</sup>	<LOQ	9.9	<LOQ	4.2	<LOQ
	60	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	5.8 <sup>b</sup>	<LOQ	3.4 <sup>b</sup>	<LOQ
	180	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	360	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
C <sub>max</sub> (µg/mL 又は µg/g)		244.3	55.9	200.3	133.5	121.1	89.8	262.5	14.1
AUC (µg・hr/mL 又は µg・hr/g)		14.5	7.8	16.6	12.8	22.4	9.8	19.6	2.1
T <sub>1/2 α</sub> (min)		2.3	8.2	3.3	3.9	5.3	5.0	2.8	6.8

a : 5 試料の平均値 (3 尾分をプールして 1 試料とした)

b : 個別値 (1 試料のみ、他の 4 試料は<LOQ)

c : 個別値範囲 (3 試料、他の 2 試料は<LOQ)

d : 個別値 (2 試料、他の 3 試料は<LOQ)

LOQ : 1 µg/mL (血漿)、2 µg/g (筋肉、肝臓、脳及び表皮)、3 µg/g (腎臓、胆汁及び脾臓)

## (2) 薬物動態試験 (ぶり②)

ぶり (平均体重 : 13.7 g、3 尾/時点) を、人工海水でフェノキシエタノールを 3,333 倍 (333 µg/mL) に希釈した麻酔液に 5 分間浸漬後、清浄な人工海水で体表の麻酔液を洗い流し、覚醒用水槽の飼育水 (人工海水) に移して、浸漬直後 (0 分)、浸漬 15、30 及び 180 分後に、それぞれ 3 尾から肝臓を採取した。3 尾分をプールした肝臓は重量測定後に、超純水を加えてホモジナイズし、その上清に等量メタノールを添加した。攪拌後、遠心分離した上清を測定試料として HPLC によりフェノキシエタノール及び代謝物 A 濃度を測定し、それぞれの肝臓中濃度を算出した。

結果を表 2 に示した。

フェノキシエタノール濃度は、浸漬直後 (0 分) に最高値 (225.736 µg/g) を示したが、浸漬 15 分後には 7.045 µg/g まで減少し、浸漬 180 分後には未検出となった。代謝物 A 濃度は、浸漬直後 (0 分) は 0.198 µg/g であったが、浸漬後 15 分以降は未検出となった。

以上の結果から、浸漬後、体内に吸収されたフェノキシエタノールは肝臓でほとん

ど代謝を受けずに速やかに排泄されると考えられた。(参照7)

表2 ぶりをを用いたフェノキシエタノールの浸漬における  
フェノキシエタノール及び代謝物 A の肝臓中濃度 (µg/g) <sup>a</sup>

浸漬後時間 (分)	測定対象	
	フェノキシエタノール	代謝物 A
0	225.736	0.198
15	7.045	—
30	2.611	—
180	—	—

a : 各時点 3 尾の肝臓をプール  
— : 未検出

### (3) 薬物動態試験 (ぶり③)

ぶり (平均体重 : 16.2 g、20 尾) を、人工海水でフェノキシエタノールを 3,333 倍 (333 µg/mL) に希釈した麻酔液に 5 分間浸漬後、清浄な人工海水で体表の麻酔液を洗い流し、覚醒用水槽の飼育水 (人工海水) に移して、移動 10、30、60、120、180、360、420 及び 480 分後に採取した飼育水中のフェノキシエタノール及び代謝物 A 濃度を HPLC で測定した。

結果を表 3 に示した。

飼育水中のフェノキシエタノールは供試魚の移動 10 分後から検出され、30 分以降の濃度に大きな変動はみられなかった。代謝物 A は、移動 30 分後から検出され、480 分後まで経時的に漸増したが、その濃度は最大でもフェノキシエタノールの 1/30 程度であった。

以上の結果から、ぶりにおいてフェノキシエタノールは浸漬後 10 分程度で大部分が未代謝のまま、一部は肝臓で代謝物 A に代謝されて鰓から速やかに体外に排泄されると考えられた。(参照8)

表3 フェノキシエタノールの浸漬における  
フェノキシエタノール及び代謝物 A の飼育水中濃度 (µg/mL)

移動後時間 (分)	フェノキシエタノール	代謝物 A
10	15.22	—
30	16.84	0.08
60	17.30	0.10
120	16.88	0.15
180	16.99	0.19
360	16.29	0.34
420	16.69	0.42
480	16.39	0.49

— : 未検出

#### (4) 薬物動態試験 (ぶり④)

ぶり (平均体重: 63.2 g/19°C飼育、71.4 g/22°C飼育、67 g/27°C飼育、15 尾/群) を、人工海水でフェノキシエタノールを 3,333 倍 (333 µg/mL) に希釈した麻酔液に、水温 19、22 又は 27°C の条件下で 5 分間浸漬後、速やかに同水温条件の飼育水槽に戻し、浸漬直後 (0 分)、浸漬 5、10、15、30、60、180 及び 360 分後に採血し、血漿中のフェノキシエタノール濃度を HPLC で測定した。

結果を表 4 に示した。

フェノキシエタノールの血漿中濃度は 3 水温とも類似した推移を示し、浸漬直後 (0 分) に最高濃度を示した後減少し、浸漬 60 分後以降は LOQ 未満となった。(参照9)

表 4 ぶりにおけるフェノキシエタノールの浸漬後の血漿中濃度<sup>a</sup>と薬物動態パラメータ<sup>1</sup>

水温	浸漬後時間 (分)						C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sup>c</sup> (µg·h/mL)
	0	5	10	15	30	60 以降		
19°C	217.7	30.3	15.3	5.3	2.2	<LOQ	217.7	14.4
22°C	244.3	32.9	12.3	4.0	1.1 <sup>b</sup>	<LOQ	244.3	14.5
27°C	229.8	22.9	7.0	3.2	2.1	<LOQ	229.8	14.1

a : 5 試料の平均値 (3 尾の血漿をプールし 1 試料とした)

b : 1 試料のみの値 (他 4 試料は全て <LOQ)

c : 0~60 分

LOQ : 1 µg/m

#### (5) 薬物動態試験 (まだい①)

まだい (平均体重: 70.3 g、15 尾/時点) を、人工海水でフェノキシエタノールを 3,333 倍 (333 µg/mL) に希釈した麻酔液 12.5 L に 5 分間浸漬し、浸漬後速やかに飼育水槽に戻した。浸漬直後 (0 分)、浸漬 5、10、15、30、60、180 及び 360 分後に採血及び血漿分離し、筋肉 (表皮を含まない背筋肉)、肝臓、腎臓、脾臓、脳、表皮 (鱗を含まない背中付近) 及び胆汁を採取して、HPLC によりフェノキシエタノールの血漿中及び組織中濃度を測定した。

結果を表 5 に示した。

フェノキシエタノールは、血漿及び各臓器とも浸漬投与直後 (0 分) に最高濃度を示した後、速やかに低下し、筋肉、腎臓及び脾臓は投与 60 分後、血漿、肝臓、胆汁、脳及び表皮は投与 180 分後に LOQ 未満となった。

C<sub>max</sub> は、脳、血漿、肝臓、脾臓、腎臓、筋肉、胆汁、表皮の順で、AUC は、肝臓、脾臓、脳、血漿、腎臓、胆汁、筋肉、表皮の順で高かった。T<sub>1/2α</sub> は血漿 (3.2 分) 及び脳 (3.4 分) で比較的短かった。

以上の結果から、フェノキシエタノールは脳で高濃度に分布し、速やかに減少することが示された。フェノキシエタノールは主に鰓上皮細胞から吸収され、各臓器に分布し、胆汁中に排泄されると考えられた。浸漬 60~180 分後には各臓器とも LOQ 未

<sup>1</sup> 水温 22°C のデータは (1) 薬物動態試験 (ぶり①) で取得されたデータ

満となることが示された。(参照10)

表5 まだいにおけるフェノキシエタノールの浸漬における  
フェノキシエタノールの血漿中及び組織中濃度推移と薬物動態パラメータ

測定対象		測定試料中の平均濃度 (µg/mL 又は µg/g) <sup>a</sup>							
		血漿	筋肉	肝臓	腎臓	胆汁	脾臓	脳	表皮
浸漬投与後時間 (分)	0	209.1	47.7	154.9	102.2	32.5	138.6	213.3	25.6
	5	53.4	35.4	65.5	47.5	15.4	56.9	54.3	16.4
	10	23.1	21.5	37.3	25.6	15.6	30.4	26.4	7.1
	15	17.2	19.1	29.0	23.0	15.5	30.5	21.4	6.6
	30	7.9	8.9	10.7	9.8	10.2	13.6	10.2	3.4
	60	1.3-1.8 <sup>b</sup>	<LOQ	2.6	<LOQ	4.6	<LOQ	2.1-3.0 <sup>b</sup>	2.6
	180	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	360	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
C <sub>max</sub> (µg/mL 又は µg/g)		209.1	47.7	154.9	102.2	32.5	138.6	213.3	25.6
AUC (µg・hr/mL 又は µg・hr/g)		21.8	13.3	25.3	17.8	14.7	25.0	24.6	9.8
T <sub>1/2 α</sub> (min)		3.2	10.5	5.2	5.2	11.2	4.8	3.4	5.8

a : 5 試料の平均値 (3 尾分をプールして 1 試料とした)

b : 個別値範囲 (3 試料、他の 2 試料は<LOQ)

LOQ : 1 µg/mL (血漿)、2 µg/g (筋肉、肝臓、脳及び表皮)、3 µg/g (腎臓、胆汁及び脾臓)

## (6) 薬物動態試験 (まだい②)

まだい (平均体重: 9.1 g、3 尾/時点) を、フェノキシエタノールを人工海水で 3,333 倍 (333 µg/mL) に希釈した麻酔液に 5 分間浸漬後、清浄な人工海水で体表の麻酔液を洗い流し、覚醒用水槽の飼育水 (人工海水) に移して、浸漬直後 (0 分)、浸漬 15、30 及び 180 分後に、それぞれ 3 尾から肝臓を採取した。3 尾分をプールした肝臓は重量測定後、超純水を加えてホモジナイズし、その上清に等量メタノールを添加、攪拌後、遠心分離した上清を測定試料として HPLC によりフェノキシエタノール及び代謝物 A 濃度を測定し、それぞれの肝臓中濃度を算出した。

結果を表 6 に示した。

フェノキシエタノール濃度は、浸漬直後 (0 分) に最高値 (276.509 µg/g) を示したが、浸漬 15 分後には 9.307 µg/g まで減少し、浸漬 180 分後には未検出となった。代謝物 A 濃度は、浸漬直後 (0 分) に低値 (3.398 µg/g) を示した後、経時的に漸減し、浸漬 180 分後には未検出となった。

以上の結果から、浸漬後、吸収されたフェノキシエタノールは肝臓でほとんど代謝

を受けずに速やかに排泄されると考えられた。(参照11)

表6 まだいにおけるフェノキシエタノールの浸漬における  
フェノキシエタノール及び代謝物Aの肝臓中濃度 (µg/g) <sup>a</sup>

浸漬後時間 (分)	測定対象	
	フェノキシエタノール	代謝物A
0	276.509	3.398
15	9.307	2.175
30	4.155	1.439
180	—	—

a : 各時点3尾の肝臓をプール

— : 未検出

### (7) 薬物動態試験 (まだい③)

まだい (平均体重 : 21.2 g、10尾) を、フェノキシエタノールを人工海水で3,333倍 (333 µg/mL) に希釈した麻酔液に5分間浸漬後、清浄な人工海水で体表の麻酔液を洗い流し、覚醒用水槽の飼育水 (人工海水) に移し、移動10、20、30、40、50、60、90、120及び180分後に採取した飼育水中のフェノキシエタノール及び代謝物A濃度をHPLCで測定した。

結果を表7に示した。

飼育水中のフェノキシエタノールは供試魚の移動10分後から検出され、30分後以降の濃度に大きな変動はみられなかった。一方、代謝物Aは、移動30分後から検出され、その後180分までおおむね経時的に漸増したが、その濃度は最大でもフェノキシエタノールの1/38程度であった。

以上の結果から、まだいにおいてフェノキシエタノールの大部分は未代謝のまま、一部は代謝物Aへ代謝されて、鰓から速やかに体外に排泄されると考えられた。(参照12)



表7 まだいにおけるフェノキシエタノールの浸漬後の  
フェノキシエタノール及び代謝物 A の飼育水中濃度 (µg/mL)

移動後時間 (分)	フェノキシエタノール	代謝物 A
10	7.02	—
20	7.44	—
30	7.86	0.00
40	7.11	0.04
50	7.92	0.02
60	7.95	0.04
90	7.84	0.10
120	7.71	0.12
180	7.55	0.20

— : 未検出

#### (8) 薬物動態試験 (まだい④)

まだい (平均体重 : 48.1 g/19°C飼育、70.3 g/22°C飼育、49.1 g/27°C飼育、15 尾/群) を、フェノキシエタノールを人工海水で 3,333 倍 (333 µg/mL) に希釈した麻酔液に、水温 19、22 又は 27°C の条件下で 5 分間浸漬後、速やかに同水温条件の飼育水槽に戻し、浸漬直後 (0)、浸漬 5、10、15、30、60、180 及び 360 分後に採血を実施して、血漿中のフェノキシエタノール濃度を HPLC で測定した。

結果を表 8 に示した。

フェノキシエタノールの血漿中濃度は 3 水温とも類似した推移を示し、浸漬直後 (0 分) に最高濃度を示した後、減少し浸漬 60~180 分後に LOQ 未満となった。(参照 13)

表 8 まだいにおけるフェノキシエタノールの浸漬後の血漿中濃度<sup>a</sup>と  
薬物動態パラメータ<sup>2</sup>

水温	浸漬後時間 (分)							C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sup>e</sup> (µg·h/mL)
	0	5	10	15	30	60	180 以降		
19°C	164.0	46.1	29.7	12.9	7.3	1.2~2.6 <sup>b</sup>	<LOQ	164.0*	18.9
22°C	209.1	53.4	23.1	17.2	7.9	1.3~1.8 <sup>c</sup>	<LOQ	209.1	21.8
27°C	200.4	110.2	13.0	10.2	2.0	1.1~1.3 <sup>d</sup>	<LOQ	200.4	21.2

a : 5 試料の平均値 (3 尾の血漿をプールし 1 試料とした)

b : 4 試料の測定値範囲 (1 試料は<LOQ)

c : 3 試料の測定値範囲 (2 試料は<LOQ)

d : 2 試料の測定値範囲 (3 試料は<LOQ)

e : 0~180 分

LOQ : 0.5 µg/mL

\* : ノンパラメトリック型のシェッフエ法 p<0.05 (vs. 22°C又は 27°C)

<sup>2</sup> 水温 22°C のデータは、(5) 薬物動態試験 (まだい①) で取得されたデータ

(9) 薬物動態試験 (にじます)

にじます (平均体重: 25 g、15 尾) を、 $[^{14}\text{C}]$ フェノキシエタノール (約 9 mg、30  $\mu\text{Ci}$ ) を 8 g の非標識フェノキシエタノールに溶解したものを加えて最終濃度を 200  $\mu\text{g/mL}$  に調整した脱塩素水 40 L を満たした水槽に収容し、入酔 10 分並びに 1 及び 24 時間後にそれぞれ 3 尾を取り出し、残り 6 尾は 1 時間浸漬後に清浄流水に移し、その 1 及び 24 時間後にそれぞれ 3 尾を取り出して、血液、肝臓、腎臓、心臓、胆嚢、鰓、脊髄、間脳、中脳、小脳及び延髄を摘出、秤量して、放射活性を LSC で測定した。

結果を表 9 に示した。

入酔 10 分後で脳に高濃度に分布し、脳内では初期に小脳への分布が顕著で、24 時間後には脳各部でおおむね等しい濃度分布がみられた。各臓器の濃度は経時的に増加し、特に肝臓及び胆嚢で高かった。

清浄流水に移した 1 時間後には脳の放射活性は顕著に減少し、24 時間後ではいずれの臓器・組織の放射活性も 1 時間麻酔後の約 10% 程度となり、特に肝臓における減少が顕著であった。

以上の結果から、フェノキシエタノールは吸収後速やかに脳、特に小脳に分布し、魚体内残留時間は比較的短く、主として胆汁腸系を介して速やかに排泄されると考えられた。(参照14)

表 9 にじますにおける $[^{14}\text{C}]$ フェノキシエタノールの浸漬後の  
組織中放射活性 (dpm/g) <sup>a</sup>

対象臓器・組織	浸漬後時間		
	10 分	60 分	24 時間
血液	2471 ± 200	3005 ± 250	4037 ± 110
鰓	3295 ± 106	4790 ± 353	5461 ± 305
肝臓	2965 ± 1131	6928 ± 263	10738 ± 3223
胆嚢	2548 ± 312	8543 ± 1677	134604 ± 27613
腎臓	4362 ± 113	5261 ± 237	6135 ± 292
心臓	3912 ± 384	5196 ± 523	5986 ± 711
脳	33677 ± 9055	42111 ± 1255	37333 ± 4528
間脳	4919 ± 639	6891 ± 729	8039 ± 1307
中脳	6491 ± 446	7239 ± 863	9776 ± 3239
小脳	10029 ± 1725	10810 ± 2134	11336 ± 3600
延髄	7608 ± 1725	12627 ± 2098	8183 ± 1715
脊髄	8902 ± 1606	11771 ± 1700	14834 ± 2800

a: 3 尾の平均 ± 標準偏差

(10) 薬物動態試験 (ラット①)

ラット (Wistar 系、体重: 約 150 g、雌又は雄 3~4 匹/群) に、 $[1-^{14}\text{C}]$ フェノキシ

エタノール<sup>3</sup>水溶液を単回経口投与（[1-<sup>14</sup>C]フェノキシエタノールとして 16～160 mg/kg 体重相当）する試験が実施された。尿中の <sup>14</sup>C は 90%TAR を上回り、代謝物 A とその誘導体（主として抱合体）が検出された。呼気中には 1～2%TAR 相当の <sup>14</sup>C が放射性エタノールとして排出され、投与 4 日後では組織中に 1%TAR 程度が検出された。糞中にも 1%TAR 程度が検出された。[1-<sup>14</sup>C]フェノキシエタノールの動態に投与量及び性差の影響はみられなかった。（参照15）

#### （1 1）薬物動態試験（ラット②）

ラット（Wistar 系、雌雄各 4 匹/群）に、[<sup>14</sup>C]フェノキシエタノール溶液<sup>4</sup>を単回経口投与（フェノキシエタノールとして 40 又は 400 mg/kg 体重）又は反復経口投与（フェノキシエタノールとして 400 mg/kg 体重/日の非標識体を 14 日間投与後、同用量の[<sup>14</sup>C]フェノキシエタノールを 15 日目に投与）し、尿は最終投与 6、12、24、48、72 及び 96 時間後に、糞は最終投与 24 時間後から 168 時間後まで 24 時間間隔で採取して、放射活性を測定した。

[<sup>14</sup>C]フェノキシエタノールの 40 mg/kg 体重及び 400 mg/kg 体重の単回経口投与後の平均総回収率は雄で 97.55%TAR、雌で 96.26%TAR であった。両投与群とも呼気中に放射活性は検出されなかった。投与 168 時間後までの尿への排泄は、40 mg/kg 体重投与で雌雄それぞれ 92.9%TAR 及び 94.0%TAR、400 mg/kg 体重投与でそれぞれ 93.4%TAR 及び 94.1%TAR であった。投与 168 時間後までの糞への排泄は、40 mg/kg 体重投与で雌雄それぞれ 1.9%TAR 及び 2.2%TAR、400 mg/kg 体重投与でそれぞれ 2.0%TAR 及び 2.9%TAR であった。（参照 15）

#### （1 2）薬物動態試験（ラット③）

ラット（Wistar 系、雌雄各 4 匹）に、[<sup>14</sup>C]フェノキシエタノール溶液<sup>4</sup>を単回経口投与（フェノキシエタノールとして 40 mg/kg 体重（雌のみ）又は 400 mg/kg 体重（雌雄））し、胆汁は 3 時間間隔で、尿及び糞は 24 時間間隔で、投与 72 時間後まで採取し、さらに胃及び腸とそれらの内容物及びと体を採取して放射活性を測定した。

[<sup>14</sup>C]フェノキシエタノール投与 72 時間後までの胆汁を介した排泄は、400 mg/kg 体重投与の雄及び雌でそれぞれ約 5.6%TAR 及び 4.6%TAR、40 mg/kg 体重投与の雌では約 3.4%TAR であった。（参照 15）

#### （1 3）薬物動態試験（ラット④）

ラット（Wistar 系、雌雄各 4 匹/群）に、[<sup>14</sup>C]フェノキシエタノール<sup>5</sup>溶液<sup>4</sup>を単回経口投与（フェノキシエタノールとして 30、100、300 又は 1000 mg/kg 体重）し、投与 1、2、4、8、24、48、72 及び 96 時間後に採血を行って血中及び血漿中放射活性を測定した。

<sup>3</sup> 放射化学的純度：>99%

<sup>4</sup> 溶媒：0.5%カルボキシメチルセルロース

<sup>5</sup> 放射化学的純度：97.9%、放射活性：6.7 MBq/mg

血漿中薬物動態パラメータの結果を表 10 に示した。

血中及び血漿中放射活性の経時的推移に性差はみられなかった。投与 24 時間後まで血液細胞分画への結合は乏しく、投与から 48 時間後まで放射活性の大部分が血漿中で検出され、放射活性の血液/血漿比は投与後 48 時間以降に 1 を超えた。(参照 15)

表 10 ラットを用いた<sup>14</sup>C]フェノキシエタノールの  
単回経口投与における血漿中薬物動態パラメータ

性別	投与量 (mg/kg 体重)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{Eq/g}$ )	T <sub>max</sub> (hour)	Initial T <sub>1/2</sub> (hour)	Terminal T <sub>1/2</sub> (hour)	AUC (gEq·hour/g)
雄	30	13.66	1	2.04	46.42	57
	100	47.95	1	1.92	54.05	207
	300	82.78	2	2.91	33.10	567
	1000	415.04	1	2.29	39.57	3459
雌	30	14.26	1	2.09	27.99	52
	100	54.41	1	1.82	32.15	238
	300	127.26	2	1.87	60.45	801
	1000	487.73	2	4.60	40.66	4596

#### (14) 薬物動態試験 (ラット⑤)

ラット (Wistar 系、雌 3 匹/時点) に、<sup>14</sup>C]フェノキシエタノール溶液<sup>4</sup>を単回経口投与 (フェノキシエタノールとして 40 又は 400 mg/kg 体重) し、C<sub>max</sub> 及びその 1/2、1/4 及び 1/8 の濃度に対応する 4 時点 (40 mg/kg 体重群 : 投与 1、2、3.5 及び 8 時間後、400 mg/kg 体重群 : 投与 2、4.5、7 及び 14 時間後) に、臓器を採取して放射活性を測定した。

組織中放射活性はおおむね血漿中放射活性と並行して経時的に減少した。組織中放射活性の経時的推移では、400 mg/kg 体重投与群では消化管、腎臓、膵臓、皮膚及び骨髄で、40 mg/kg 体重投与群では消化管、腎臓、肝臓及び皮膚で高い値を示した。一方、400 mg/kg 体重投与群の脳、筋肉及び心臓、並びに 40 mg/kg 体重投与群の脳、子宮、筋肉及び骨では低い値を示した。(参照 15)

#### (15) 薬物動態試験 (ラット⑥)

フェノキシエタノールの推定代謝経路を図 3 に示した。主な生体内変換ステップは、側鎖末端の水酸基のカルボン酸への酸化であり、これにより、主要代謝物である代謝物 A が生成される。その他の代謝変換は、ベンゼン環のスルホン化又は側鎖でのグルクロン酸抱合のいずれかであり、それぞれ代謝物 B 又は代謝物 E が生成される。さらに、代謝物 C、代謝物 D (末端カルボキシ基を含む) 及び代謝物 F (グルクロン酸抱合体) は、ベンゼン環のヒドロキシル化により生成される。また、代謝物 D は、代謝物 C の酸化によっても生成されると考えられた。(参照 15)

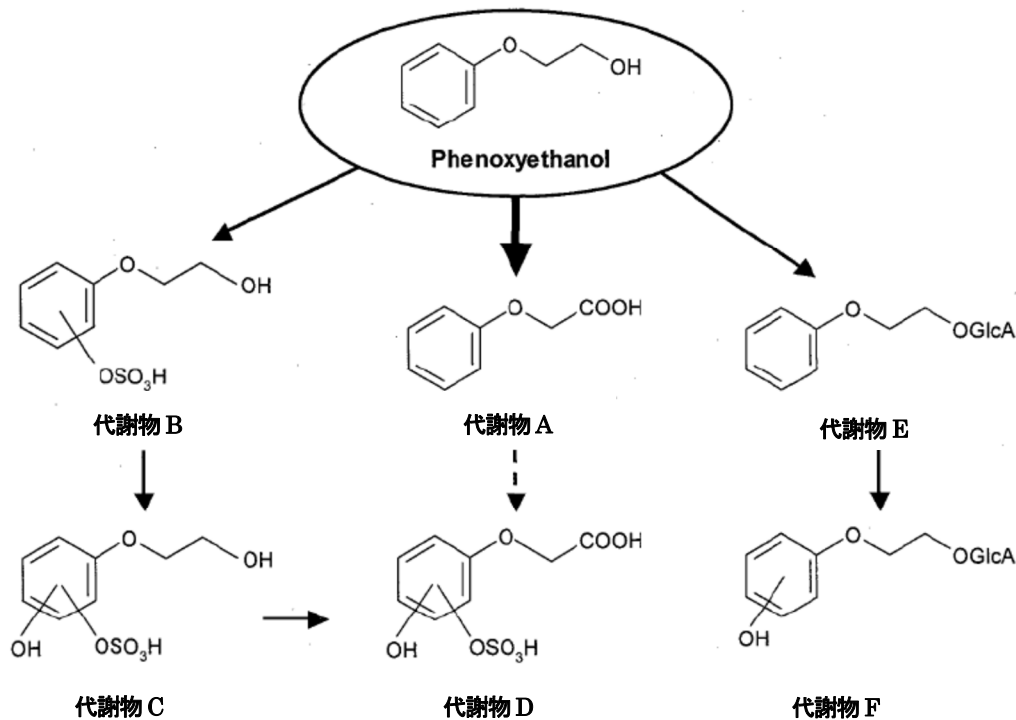


図3 ラットにおけるフェノキシエタノールの推定代謝経路（参照 15）

### ① 血漿中代謝物

[II. 1. (13)]の試験より得られた血漿を用いて代謝物分析が実施された。

血漿中の主要代謝物として代謝物 A が同定された。血漿中から回収された代謝物 A は低値（40 及び 400 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 0.3% TAR 及び 0.1% TAR）であったが、各群とも血漿中総放射活性の約 70~90% を占めた。その他の代謝物として、極微量（0.05% TAR 未満）のピークが検出された。未変化体のフェノキシエタノールは、いずれの試料でも確認されなかった。（参照 15）

### ② 尿中代謝物

[II. 1. (11)]の試験より得られた尿を用いて代謝物分析が実施された。

尿中の主要代謝物は代謝物 A で、投与 24 時間までに 58.6~63.7% TAR に達した。投与 0~6 時間後における代謝物 A の値を用いて投与 168 時間後までのサンプリング間隔に投与量を外挿した結果、代謝物 A が 61.0~68.8% TAR を占めた。

代謝物 E は、全投与群で定量され投与 24 時間後までに 4.8~6.0% TAR を示した。代謝物 B、C、F 及び代謝物 D、F は、投与 24 時間後までにそれぞれ 8.0~10.3% TAR 及び 4.7~5.9% TAR を示した。HPLC 分析により、いずれの投与群でも投与 0~24 時間後の尿試料中で同定された全代謝物と未変化体は 78~83% TAR を占めることが示された。（参照 15）

### ③ 胆汁中代謝物

[II. 1. (1 2)]の試験より得られた胆汁試料を用いて代謝物分析が実施された。

両投与群とも、代謝物 E (最大 2.3% TAR) 及び代謝物 A (最大 0.4% TAR) のみが同定され、代謝物 E が胆汁中の主要代謝物であった。リテンションタイムの比較から、プール試料中に極微量 (0.07% TAR) の未変化体の存在が考えられた。(参照 15)

#### (1 6) 薬物動態試験 (ラット⑦) <参考資料<sup>6</sup>>

ラット (SD 系、雄、体重: 230~280 g、8 匹/群) に、フェノキシエタノールを静脈内投与 (0.2、0.5 又は 2 mg/kg 体重) し、投与 0~45 分後までの 7 時点及び 1~4 時間後までの 6 時点で、それぞれ約 0.2 mL の静脈血を採取するとともに、投与 24 時間後まで尿を採取した。フェノキシエタノール及び代謝物 A の血漿中及び尿中濃度を LC-MS/MS で測定した。

薬物動態パラメータを表 11 に示した。

静脈内投与後、フェノキシエタノールの大部分は代謝物 A に変換された。AUC 比 (代謝物 A/フェノキシエタノール) は、0.2、0.5 及び 2 mg/kg 体重投与群で、それぞれ 5.2、4.5 及び 5.0 であった。フェノキシエタノールは、分布容積が比較的小さく ( $V_z$ : 1.6~2.0 L/kg)、全身クリアランスが高く ( $Cl_s$ : 123~132 mL/min/kg)、消失半減期が短い ( $T_{1/2}$ : 10-11 min) という特徴を示し、これらの値には用量線形性がみられた。代謝物 A の生成は速やかで、 $T_{max}$  は 9~10 分、消失半減期は 15~34 分であり、これらも用量線形性を示した。フェノキシエタノールは尿中に検出されず、代謝物 A の大部分が尿中排泄 (フェノキシエタノール等価用量として 64.7~75.7%) されることが示された。(参照 15)

表 11 ラットを用いたフェノキシエタノールの静脈内投与における薬物動態パラメータ<sup>a</sup>

測定対象	パラメータ (単位)	投与量 (mg/kg 体重)		
		0.2	0.5	2
フェノキシエタノール	$T_{1/2}$ (min)	9.8±5.0	11.1±2.5	11.4±2.3
	$C_0$ (ng/mL)	193.5±40.2	464.6±200.3	2177.8±569.8
	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	32.3±17.1	84.4±43.1	330.0±202.4
	$V_z$ (L/kg)	1.6±0.9	2.0±1.1	2.0±0.8
	$Cl_s$ (mL/min/kg)	122.8±45.2	126.2±63.8	132.3±63.1
	尿中排泄 (%)	—	—	—
代謝物 A	$T_{1/2}$ (min)	15.7±5.1	15.4±4.3	33.7±29
	$T_{max}$ (min)	10.0±8.9	8.7±4.4	9.2±9.4
	$C_{max}$ (ng/mL)	246.4±142.9	597.4±210.5	2280.5±1052.5
	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	167.1±155.1	377.3±237.1	1638.2±1436.8
	尿中排泄 (%)	75.5±8.7	70.9±18.3	64.7±14.1

<sup>6</sup> 静脈内投与の試験のため参考資料とした。

a : 8 匹の平均値±標準偏差

— : 未検出 (4 匹)

フェノキシエタノールの LOQ : 10 ng/mL (血漿)、20 ng/mL (尿)

代謝物 A の LOQ : 20 ng/mL (血漿)、50 ng/mL (尿)

### (17) 薬物動態試験 (ラット⑧) <参考資料<sup>7)</sup>>

ラット (系統及び性別不明、5 匹/群) に、フェノキシエタノール溶液<sup>8)</sup> (濃度 : 0.195 mg/mL) を定速静脈内投与 (フェノキシエタノールとして 0.83 mg/kg 体重/時間の速度<sup>9)</sup> で 2 時間) し、投与開始 0~45 分後までの 4 時点及び 1~2 時間後までの 5 時点で採血し、放血殺後、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓及び精巣を採取した。フェノキシエタノール及び代謝物 A の血漿中及び各組織中濃度を LC-MS/MS で測定した。また、投与開始 2 時間後時点のフェノキシエタノール及び代謝物 A の組織/血漿中濃度比から分配係数 (Kp) を算出した。

Kp を表 12 に示した。

フェノキシエタノール及び代謝物 A の血漿中濃度はそれぞれ投与開始 45 分後及び 1.25 時間後までに定常状態に達し、フェノキシエタノールの血漿中濃度はおおむね目標値 (113.4±10.6 ng/mL) となった。代謝物 A の血漿中濃度は投与期間を通して一貫してフェノキシエタノールより高かった。フェノキシエタノールの Kp は腎臓 (Kp=3.9) で最も高く、その他の組織は 2 未満であった。代謝物 A の Kp は腎臓 (Kp=5.0) で最も高く、次いで肝臓 (Kp=2.2) であり、その他の組織は 2 未満であった。(参照 15)

表 12 ラットを用いたフェノキシエタノールの定速静脈内投与における  
分配係数 (Kp)

測定対象	フェノキシエタノール	代謝物 A
脳	1.1±0.4	<LOQ
心臓	1.5±0.9	0.3±0.2
肺	0.4±0.1	1.2±0.7
肝臓	0.6±0.4	2.2±0.6
脾臓	1.5±0.5	0.3±0.1
腎臓	3.9±2.0	5.0±3.2
精巣	1.0±0.2	1.0±0.4

a : 5 匹の平均値±標準偏差

フェノキシエタノールの LOQ : 10 ng/mL (血漿)、20 ng/mL (組織)

代謝物 A の LOQ : 20 ng/mL (血漿)、50 ng/mL (組織)

<sup>7)</sup> 静脈内投与の試験のため参考資料とした。

<sup>8)</sup> 等張生理食塩水

<sup>9)</sup> 注入速度は、目標の定常状態の血漿濃度 (C<sub>ss</sub> = 100 ng/mL) と (16) 静脈内投与試験 (ラット⑦) における全身クリアランス (Cl<sub>s</sub>) から決定された。

### (18) 薬物動態試験 (ウサギ) <参考資料<sup>10</sup>>

ウサギ (系統不明、雌) に、フェノキシエタノールを経口投与 (800 mg/kg 体重) 後、血清中にフェノキシエタノール及び代謝物 A が認められた。代謝物 A は投与 3 時間後に最高濃度 (1,452 µg/mL) に達し、全測定時点で高濃度を示したことから、フェノキシエタノールの速やかな代謝が示唆された。フェノキシエタノールは全測定時点で低濃度 (0~25 µg/mL、血清中の生物学的利用可能量の最大約 1.6%) であった。

ウサギ (系統及び性別不明) に、フェノキシエタノールを 2 日間反復経口投与 (600 mg/kg 体重/日) 後、採取した血清の予備分析では、極微量 (1 µg/mL 未満) のフェノール代謝物が認められた。また、血清中のフェノキシエタノール及びフェノールの約 90% と代謝物 A の 50% はグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体であった。(参照 15)

### (19) 薬物動態試験 (ヒト)

ヒトにおけるフェノキシエタノールの経口投与の薬物動態試験が実施された。

成人男性ボランティアに 10.3 mg (約 0.14 mg/kg 体重) の非標識フェノキシエタノールを単回経口投与後、尿を投与 72 時間後に採取し、ガスクロマトグラフィー (フェノキシエタノールの検出限界 (LOD) : 0.5 µg/mL) による分析を実施した。尿中には、代謝物 A フリー体 (85%) 及び代謝物 A 抱合体 (15%) が検出されたが、フェノキシエタノールフリー体及びその抱合体は認められなかった。(参照 15)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (ぶり)

ぶり (平均体重 : 83.4 g、30 尾/対照群、120 尾/2 倍量群) に、フェノキシエタノール製剤<sup>11</sup>を予定臨床最高用量の 2 倍量で単回浸漬<sup>12</sup>する残留試験が実施された。浸漬 1、2、3 及び 4 日後に、それぞれ 30 尾から筋肉、肝臓及び腎臓を採取し、筋肉及び肝臓はそれぞれ 3 尾分をプールしたものを 1 試料として 5 試料分を、腎臓は 5 尾分をプールしたものを 1 試料として 3 試料分を、LC/MS 法によりフェノキシエタノールの組織中濃度を測定 (筋肉及び肝臓の LOQ : 0.06 µg/g、腎臓の LOQ : 0.04 µg/g) した。

フェノキシエタノールは、筋肉、肝臓及び腎臓とも全時点の全ての分析試料で LOQ 未満であった。(参照 16)

### (2) 残留試験 (まだい)

まだい (平均体重 : 108.1 g、30 尾/対照群、120 尾/2 倍量群) に、フェノキシエタノール製剤<sup>11</sup>を予定臨床最高用量の 2 倍量で単回浸漬<sup>12</sup>する残留試験が実施された。浸漬 1、2、3 及び 4 日後に、それぞれ 30 尾から筋肉 (皮膚を含まない)、肝臓 (胆嚢を除く) 及び腎臓を採取し、筋肉及び肝臓はそれぞれ 3 尾分をプールしたものを 1 試

<sup>10</sup>ウサギの系統や性別が不明のため参考資料とした

<sup>11</sup>フェノキシエタノール含有率 : 99.6%

<sup>12</sup>フェノキシエタノール 300 mL/15 L 水道水を人工海水で希釈し 1,666 倍希釈とした。



料として 5 試料分を、腎臓は 5 尾分をプールしたものを 1 試料として 3 試料分を、LC/MS 法によりフェノキシエタノールの組織中濃度を測定した。

結果を表 13 に示した。

フェノキシエタノールは、浸漬 1 日後において、筋肉の 5 試料中 1 試料で 0.08 µg/g、肝臓の 5 試料中 3 試料で 0.06~0.07 µg/g が検出された他は、全分析試料とも LOQ (0.06 µg/g) 未満であった。(参照17)

表 13 まだいにおけるフェノキシエタノール浸漬後の  
フェノキシエタノールの組織中濃度 (µg/g)

対象組織	浸漬後 (日)			
	1	2	3	4
筋肉	0.08 <sup>a</sup>	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	0.06~0.07 <sup>b</sup>	<LOQ	<LOQ	<LOQ
腎臓	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 1 試料のみ (他 4 試料は<LOQ)

b : 3 試料の測定値範囲 (他 2 試料は<LOQ)

### 3. 遺伝毒性試験

フェノキシエタノール及び代謝物 A の遺伝毒性試験結果をそれぞれ表 14 及び表 15 に示した。

表 14 フェノキシエタノールの遺伝毒性試験結果概要

試験	試験系	用量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 試験 1 1.22~5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照18)	
		<i>Escherichia coli</i> : WP2urvA/pKM101 試験 2 313~5,000 µg/plate (±S9)		
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 <i>E. coli</i> WP2urvA		
	遺伝子突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	20~5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照15)
		チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) <i>Hprt</i> 遺伝子	4 時間処理 : 87.5~1,400 µg/mL (±S9)	
		チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 <i>Hprt</i> 遺伝子	4 時間処理 : 2,500~3,500 µg/mL (-S9) 4 時間処理 : 2,000~3,500 µg/mL (+S9)	

	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79)	試験 1 4 時間処理 : 43.8~1,400 µg/mL (±S9) 試験 2 4 時間処理 : 175~1,400 µg/mL (+S9) 及び 18 時間処理 (-S9)	陰性 (参照 15)
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (CD-1、雌雄) 骨髄	経口投与 (24 時間間隔で 2 回) 150、300、600、1,200 mg/kg 体重 <sup>a</sup>	陰性 (参照 19)
		マウス (NMRI、雄) 骨髄	単回腹腔内投与 125、250 mg/kg 体重 <sup>b</sup> 500 mg/kg 体重 <sup>c</sup>	陰性 (参照 15)
	染色体異常試験	ラット (SD、雌雄) 骨髄	単回経口投与 280、933、2,800 mg/kg 体重 <sup>d</sup>	陰性 (参照 15、19)
	不定期 DNA 合成試験	ラット (Wistar、雄) 肝細胞	単回経口投与 875、1,750 mg/kg 体重 <sup>e</sup>	陰性 (参照 15)

a : 最終投与の 24 及び 48 時間後に骨髄採取

b : 投与 24 時間後に骨髄採取

c : 投与 24 及び 48 時間後に骨髄採取

d : 投与 6、24 及び 48 時間後に骨髄採取

e : 投与 2 及び 16 時間後に肝細胞採取

表 15 代謝物 A の遺伝毒性試験結果概要

試験	試験系	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA1535	100~10,000 µg/plate (±S9) 陰性 (参照20)
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞	125~1,500 µg/mL 62.5~1,000 µg/mL 125~1,500 µg/mL (+S9) 陰性 (参照 20)

フェノキシエタノールは、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験においていずれも陰性であった。これらの結果から、フェノキシエタノールは遺伝毒性を示さないと考えた。代謝物 A は *in vitro* の遺伝毒性試験で陰性であった。動物体内でフェノキシエタノールは代謝物 A に変換されると考えられ、フェノキシエタノールを用いた *in vivo* 遺伝毒性試験が全て陰性であったことから、代謝物 A は、遺伝毒性を示さないと考えた。

#### 4. 急性毒性試験

フェノキシエタノールの急性毒性試験結果を表 16 に示した。(参照 15、19)

表 16 フェノキシエタノールの急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	系統	匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
				雄	雌
経口	マウス	CD-1	雌雄各 2 匹/群	1,000~1,500	
		CD-1	雌雄各 5 匹/群	2,000~4,000	
	ラット	SD	雌雄各 5 匹/群	2,937	4,013
		SD	雌雄各 5 匹/群	1,386	2,563
		Wistar	雌雄各 5 匹/群	4,070	1,840
経皮	ラット	CFY	5 匹/群	14,300	
	ウサギ	NZW	雌雄各 2 匹	>2,214	

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 2 週間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (BDF<sub>1</sub>、5 週齢、体重 : 14.6~18.4 g (雄)、12.4~17.2 g (雌)、雌雄各 5 匹/群) に、フェノキシエタノール (純度 : 99.8%) を 2 週間飲水投与 (0、1,600、4,000、7,000、10,000 又は 25,000ppm) する亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重、摂水量及び摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検並びに臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

平均被験物質摂取量を表 17 に、毒性所見を表 18 に示した。

死亡及び特記すべき症状はみられなかった。摂水量の低値が 10,000ppm 以上の投与群の雄及び 7,000ppm 以上の投与群の雌でみられたが、飲水忌避が関与していると考えられた。血液学的検査では、25,000ppm 投与群の雌で MCV の高値がみられたが、他の検査項目に変化がないため被験物質投与との関連は不明であった。尿検査では 25,000ppm 投与群の雌雄で尿 pH 低値がみられたが、代謝物 A が尿中に排泄されるものと考え、毒性所見とはみなさなかった。血液生化学的検査で 10,000ppm 投与群の雄に PL 低値がみられたが、用量依存性がなく偶発的変動と判断された。臓器重量では、25,000ppm 投与群の雄でみられた胸腺の萎縮 (剖検及び病理的組織学的検査) 及び雌でみられた胸腺及び脾臓の絶対重量の低値は、摂餌量及び摂水量の低下による動物の消耗性変化と判断された。その他、25,000ppm 投与群の雄で、心臓の絶対重量の低値及び脳の相対的重量の高値、雌で心臓の絶対重量及び相対重量の低値及び並びに副腎の絶対重量の低値がみられた。実重量、体重比とも低値を示した雌の心臓重量の意義は明らかではなかった。その他の臓器についての重量の変化は解剖時の体重の低値に伴うものと考えられた。4,000ppm 以下の投与群では雌雄とも被験物質投与に関連すると考えられる毒性影響はみられなかった。(参照21)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、7,000ppm 以上の投与群の雄で腎臓の相対重量の高値、雌で腎臓絶対重量及び相対重量の高値がみられたことから、雌雄の NOAEL は 4,000ppm (雄 : 733 mg/kg 体重/日相当、雌 : 801 mg/kg 体重/日相当) と判断した。

表 17 マウスを用いたフェノキシエタノールの 2 週間飲水投与試験における平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>a</sup>

投与量 (ppm)	1,600	4,000	7,000	10,000	25,000
雄	292~331 (310) <sup>b</sup>	681~769 (733)	1,165~1,247 (1,209)	1,186~1,345 (1,265)	1,263~2,911 (2,382)
雌	332~373 (360)	758~857 (801)	1,072~1,249 (1,132)	1,372~1,633 (1,496)	1,720~3,218 (2,570)

a : 投与開始後 3、7、10 及び 14 日における体重、摂水量測定値及び設定濃度に基づいた算出値の範囲 (括弧内は平均値)

b : 括弧内の値は各 4 時点の被験物質摂取量から平均値を算出した。

表 18 マウスを用いたフェノキシエタノールの 2 週間飲水投与試験における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
25,000	体重増加抑制 摂餌量低値 尿蛋白陽性度増加 UN 高値傾向	体重増加抑制 摂餌量低値 UN 高値
7,000 以上	腎臓相対重量高値	腎臓絶対及び相対重量高値
4,000 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

## (2) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (BDF<sub>1</sub>、5 週齢、体重 : 22.3~24.3 g (雄)、18.1~20.5 g (雌)、雌雄各 10 匹/群) に、フェノキシエタノール (純度 : 99.9%) を 13 週間飲水投与 (0、1,250、2,500、5,000、10,000 又は 20,000ppm) する亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重、摂水量及び摂餌量測定、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

平均被験物質摂取量を表 19 に、毒性所見を表 20 に示した。

死亡はみられず、一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査では、被験物質投与に関連すると考えられる所見はみられなかった。

摂水量の低値が 10,000ppm 以上の投与群の雌雄でみられたが、飲水忌避が関与していると考えられた。

血液生化学的検査では、T-Chol、Ca 及び IP の低値が 5,000ppm 投与群の雄でみられたが、わずかな変動であり、また、10,000ppm 投与群ではみられず、用量依存性が乏しいことから生体への影響及び毒性学的意義はほとんどないと考えられた。20,000ppm 投与群の雄において、Ca 及び IP の低値がみられたが、わずかな変化であり生体への影響及び毒性学的意義は低いと考えられた。雄において、PL の低値が 5,000ppm 以上の投与群で、T-Chol の低値が 20,000ppm 投与群でみられたが、摂餌量低下による低栄養状態によるものと考えられた。TP の減少が、1,250ppm、

5,000ppm 及び 20,000ppm 投与群の雄でみられたが、用量依存性がないため被験物質の投与による影響とは考えられなかった。

尿検査では、尿 pH の低値が 10,000ppm 以上の投与群の雄及び 20,000ppm 投与群の雌でみられたが、代謝物 A の影響と考えられた。また、ケトン体陽性度の増加が 10,000ppm 投与群の雌雄でみられたが、用量依存性がなく、毒性所見とみなさなかった。

臓器重量では 20,000ppm 投与群の雄で心臓、肝臓及び脳の相対的重量の高値がみられたが、体重の低値に伴うものと考えられた。また、雄では、胸腺の絶対重量の低値が 20,000ppm 及び 1,250ppm 投与群並びに相対重量の低値が 1,250ppm 投与群でみられ、雌では肺の相対重量の低値が 1,250ppm 投与群でみられたが、用量依存性がないため、被験物質投与による影響とは考えられなかった（参照22）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10,000ppm 以上の投与群の雄で腎臓の相対重量高値が、雌で腎臓の絶対及び相対重量高値がみられたことから、NOAEL を雌雄ともに 5,000ppm（雄：765 mg/kg 体重/日相当、雌：948 mg/kg 体重/日相当）と判断した。

表 19 マウスを用いたフェノキシエタノールの 13 週間飲水投与試験における平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>a</sup>

投与量 (ppm)	1,250	2,500	5,000	10,000	20,000
雄	151~233 (182) <sup>b</sup>	308~528 (390)	625~1,027 (765)	974~1,456 (1,178)	1,854~2,519 (2,135)
雌	215~254 (236)	426~547 (478)	852~1,015 (948)	1,394~1,603 (1,514)	2,232~2,760 (2483)

a : 体重、摂水量測定値（週 1 回×13 回）及び設定濃度に基づいた算出値の範囲（括弧内は平均値）

b : 括弧内の値は 13 回の各被験物質摂取量から平均値を算出した。

表 20 マウスを用いたフェノキシエタノールの 13 週間飲水投与試験における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
20,000	体重増加抑制 摂餌量低値 Ret 比高値 ALP 高値	体重増加抑制 摂餌量低値 Hb 及び MCHC 低値、MCV 高値
10,000 以上	腎臓相対重量高値	腎臓絶対及び相対重量高値
5,000 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

### (3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (F344 系、5 週齢、体重：119~132 g (雄)、96~106 g (雌)、雌雄各 5 匹/群) に、フェノキシエタノール (純度：99.8%) を 2 週間飲水投与 (0、1,600、4,000、

10,000、17,500 又は 25,000ppm) する亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重、摂水量及び摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

平均被験物質摂取量を表 21 に、毒性所見を表 22 に示した。

死亡はみられなかった。剖検では被験物質投与に関連すると考えられる所見はみられなかった。

一般状態観察では、外陰部周囲汚染が 17,500ppm 以上の投与群の雄及び 4,000ppm 以上の投与群の雌で、血様鼻汁が 17,500ppm 以上の投与群の雌で、血様鼻汁及び立毛が 10,000ppm 投与群の雌でみられた。摂水量の低下が 10,000 ppm 以上の投与群の雌雄でみられたが、飲水忌避が関与していると考えられた。

尿検査では 25,000ppm 投与群の雄で蛋白陽性度の減少がみられ、尿 pH 低値が 17,500ppm 以上の投与群の雌雄でみられた。

血液学的検査では、10,000ppm 投与群の雄で単球の増加がみられたが、用量依存性がみられないことから被験物質の影響とみなさなかった。1,600ppm 投与群の雌で Plt の低値がみられたが、4,000ppm 及び 10,000ppm 投与群においてみられなかったので偶発的な変化と考えた。

25,000ppm 投与群の雄で T-Chol の高値及び IP の低値が、雌で Glu の低値がみられたが、被験物質投与の影響は不明であった。臓器重量では、25,000ppm 投与群の雄で胸腺、精巣、心臓、肺及び脾臓の絶対重量の低値並びに脳の相対重量の高値がみられた。25,000ppm 投与群の雌で、胸腺及び脾臓の絶対的及び相対的重量の低値、副腎、卵巣、心及び肺の絶対重量の低値並びに脳の相対的重量の高値がみられた。胸腺と脾臓の絶対重量の低値は、摂餌量と摂水量の低下による動物の消耗による変化と考えられ、その他の臓器の変化は解剖時の体重の低値によるものと考えられた。10,000ppm 投与群の雄で肝臓の相対的重量の高値がみられたが、血液生化学的検査及び病理組織学的検査に変化がみられなかったことから、毒性所見とはみなさなかった。(参照23)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、4,000ppm 投与群の雄で MCH の高値が、17,500ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等がみられたことから、NOAEL を雄 1,600ppm (182 mg/kg 体重/日相当)、雌 10,000ppm (1,023 mg/kg 体重/日相当) と判断した。

表 21 ラットを用いたフェノキシエタノールの 2 週間飲水投与試験における  
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>a</sup>

投与量 (ppm)	1,600	4,000	10,000	17,500	25,000
雄	168~204 (182) <sup>b</sup>	394~494 (445)	843~969 (909)	1,563~2,060 (1,708)	1,385~3,237 (2,491)
雌	191~228 (208)	507~653 (585)	959~1,123 (1,023)	1,384~2,193 (1,805)	1,435~3,610 (2,694)

a : 投与開始 3、7、10 又は 14 日後における体重、摂水量測定値及び設定濃度に基づいた算出値の範囲 (括弧内は平均値)

b : 括弧内の値は各 4 時点の被験物質摂取量から平均値を算出した。

表 22 ラットを用いたフェノキシエタノールの 2 週間混水投与試験における  
毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
25,000	腎臓相対重量高値 骨髄：造血低下 (軽度)	AST 及び ALT の高値 UN 高値 骨髄：造血低下 (中等度)
17,500 以上	体重増加抑制 Plt 低値 UN 高値	体重増加抑制 MCHC 低値 Plt 低値 腎臓及び肝臓の相対重量高値 摂餌量低値
10,000 以上	摂餌量低値 MCV 高値	毒性影響なし (10,000 以下)
4,000 以上	MCH 高値	
1600	毒性影響なし	

#### (4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット①)

ラット (F344 系、5 週齢、体重：118~134 g (雄)、94~105 g (雌)、雌雄各 10 匹/群) に、フェノキシエタノール (純度：99.9%) を 13 週間飲水投与 (0、1,250、2,500、5,000、10,000 又は 20,000ppm) する亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重、摂水量及び摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

平均被験物質摂取量を表 23 に、毒性所見を表 24 に示した。

投与 13 週目に 20,000ppm 群の雄 1 匹が死亡した。剖検では被験物質投与に関連すると思われる特記すべき所見はみられなかった。

一般状態観察では、雄の死亡個体で立毛及び円背位が、20,000ppm 群の雌で立毛、糞量減少及び被毛汚染がみられた。尿による外陰部汚染が 5,000ppm 以上の投与群の雄並びに 1,250ppm 及び 5,000ppm 以上の投与群の雌でみられた。摂水量の低値が 10,000ppm 以上の群の雌雄でみられたが、飲水忌避が関与していると考えられた。

血液生化学検査では、10,000ppm 以上の投与群の雌雄で TP の低値又は低値傾向、20,000ppm 投与群の雄で Glu の低値及び Ca の低値がみられたが、摂餌量の減少による変化と考えられた。T-Chol 及び PL の高値は 10,000ppm 以上の群の雄でみられたが、わずかな変化であった。20,000ppm 投与群の雌で ALP 高値がみられたが、他の関連した項目に変化がないため毒性所見とみなさなかった。

尿検査では、雄の 20,000ppm 投与群で尿 pH の低値及び蛋白陽性度の減少が、5,000ppm 投与群でケトン体陽性度の増加がみられた。雌の 20,000ppm 投与群に尿 pH の低値、10,000ppm 投与群に蛋白陽性度の増加及びケトン体陽性度の増加、

5,000ppm 投与群でケトン体陽性度の増加がみられた。尿 pH の低下は、代謝物 A の影響と考えられた。蛋白陽性度の増加及びケトン体陽性度の増加については、用量依存的でないことから、毒性所見とみなさなかつた。また、雄の 20,000ppm 投与群でみられた蛋白陽性度の減少は、毒性学的意義のない変化と考えられた。

臓器重量では 20,000ppm 投与群の雄で胸腺、精巣、心臓、肺及び脾臓の絶対重量の低値並びに精巣、肺、脳及び甲状腺の相対重量の高値がみられた。20,000ppm 投与群の雌では、胸腺、卵巣、心臓、肺及び胸腺の絶対重量の低値、10,000ppm 以上の投与群の雌で副腎絶対重量の低値及び脳の相対重量の高値がみられた。これらの臓器重量の変動はいずれも、関連する病理所見がないことから、毒性影響ではないと考えられた。(参照24)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、5,000ppm 以上の投与群の雄で Plt 低値が、雌の 10,000ppm 以上の投与群で RBC と Hb の低値及び腎盂尿路上皮又は膀胱移行上皮の過形成がみられたことから、NOAEL は雄 2,500ppm (雄 : 185 mg/kg 体重/日相当)、雌 5,000ppm (雌 : 652 mg/kg 体重/日相当) と判断した。

表 23 ラットを用いたフェノキシエタノールの 13 週間飲水投与試験における平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>a</sup>

投与量 (ppm)	1,250	2,500	5,000	10,000	20,000
雄	74~144 (96) <sup>b</sup>	146~277 (185)	293~517 (369)	562~950 (687)	1,255~2,381 (1,515)
雌	132~185 (163)	259~389 (313)	515~734 (652)	902~1,205 (1,000)	1,387~2,412 (1,702)

a : 体重、摂水量測定値 (週 1 回×13 回) 及び設定濃度に基づいた算出値の範囲

b : 括弧内の値は 13 回の各被験物質摂取量から平均値を算出した。

表 24 ラットを用いたフェノキシエタノールの 13 週間飲水投与試験における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
20,000	死亡 (1 匹) 体重増加抑制 摂餌量低値 Hb 低値 A/G 比高値、 UN 高値 腎臓相対重量高値 胸腺の萎縮と脾臓の萎縮及びヘモジデリン沈着増加 (死亡個体) 膀胱移行上皮単純過形成	MCV 及び MCH の高値、Ret 比高値 A/G 比高値
10,000 以上	RBC 低値、MCV 及び MCH の高値	体重増加抑制 <sup>a</sup>



	Na 低値、K 高値 肝臓相対重量高値 腎盂尿路上皮過形成	摂餌量低値 RBC 及び Hb の低値、Plt 低値、 UN 高値 腎臓及び肝臓の相対重量高値 腎盂尿路上皮過形成 <sup>b</sup> 膀胱移行上皮単純過形成 <sup>c</sup>
5,000 以上	Plt 低値	毒性影響なし (5,000 以下)
2,500 以下	毒性影響なし	

a : 2,500 及び 5,000ppm 投与群は抑制傾向

b : 10,000ppm 投与群のみ

c : 20,000ppm 投与群の中等度の単純過形成で一部に乳頭状を呈する病変あり

### (5) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②) <参考資料<sup>13</sup>>

ラット (SD 系、体重 : 140~150 g、雌雄各 15 匹/群) に、フェノキシエタノール溶液<sup>14</sup>を 13 週間反復経口投与 (フェノキシエタノールとして 0、80、400 又は 2,000 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重測定、摂餌量及び摂水量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

眼科検査及び剖検では被験物質投与と関連する異常はみられなかった。

投与期間中、対照群の 1 匹 (性別不明)、80 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 匹、400 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹並びに 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹及び雌 4 匹が死亡し、又は安楽殺された。2,000 mg/kg 体重/日投与群では投与開始 8 週間後、400 mg/kg 体重/日投与群の雌では投与開始 6 週間後まで毛繕い行動の欠如がみられた。2,000 mg/kg 体重/日投与群は投与後 10~30 分以内に嗜眠を示し、続いて 2~18 時間にわたって衰弱 (prostration) がみられた。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量低値及び飼料効率低値が、雌で飼料効率の低値がみられた。

2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌では RBC 低値が、同群の雌雄では血球容積及び Hb の低値がみられた。400 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ALP 高値が、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 4 週目に ALT、尿素及び Glu の高値がみられた。同群の雌で投与 4 週目に Glu 高値がみられた (投与量不明)。

2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄 (投与 4 及び 12 週目) では、尿量及び尿沈渣中の上皮細胞数及び多形核白血球数の高値がみられた。80 mg/kg 体重/日群の雌で甲状腺絶対重量の高値がみられたが、400 mg/kg 体重/日群の雌ではみられなかった。2,000 mg/kg 体重/日群の雌雄で、肝臓、甲状腺及び腎臓の相対重量の増加、雌で絶対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、肺のうっ血、気管支周囲リンパ球の軽微な過形成、血管周囲のリンパ球の集積、胸膜癒着、線維化及び膨張したマクロファージ群がみられたが、

<sup>13</sup>フェノキシエタノールの純度が不明であることや、原因不明の死亡が散見されることから参考資料とした。

<sup>14</sup> 溶媒 : 0.5% トラガカントゴム

対照群でもみられた。腎臓の軽微な炎症性細胞浸潤が対照群及び被験物質投与群で見られ、その発生頻度は特に雄で用量依存的に増加した。軽微から中等度の尿細管拡張が 400 mg/kg 体重/日投与群の雄で 2/15 匹、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、それぞれ 4/15 匹及び 15/15 匹にみられ、軽微から中等度の好塩基性尿細管の発現頻度は対照群（雄：1/15 匹、雌：0/15 匹）よりも 2,000 mg/kg 体重/日群（雄：12/15 匹、雌：11/15 匹）で増加した。精巣の精細管萎縮が対照群で 1 例、2,000 mg/kg 体重/日で 3 例にみられ、さらに管腔内精子の減少を伴った精巣上体管の萎縮が 1 例にみられたが、毒性学的意義は明らかではなかった。（参照 15、19）

#### （6）13 週間亜急性毒性試験（ラット③）＜参考資料<sup>15</sup>＞

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/主群及び回復動物群、雌雄各 5 匹/サテライト群及びサテライト群の回復動物群）に、フェノキシエタノール（純度：99.9%）含有飼料を 13 週間混餌経口投与（0、500、2,500 又は 10,000ppm [フェノキシエタノールとして、雄：0、34.0、169.0 又は 697.0 mg/kg 体重/日、雌：0、50.2、233.8、938.8 mg/kg 体重/日に相当]）する亜急性毒性試験が実施された。サテライト群は神経病理学的検索のために設けられた。対照群及び 10,000ppm 投与群において各 5 匹の 4 週間の回復期間動物群を設けた。また、サテライト群として対照群、10,000ppm 投与群及びそれぞれの回復期動物群を設けた。

生存率、一般状態、眼科検査、体重増加量、摂餌量及び摂水量に被験物質投与の影響はみられなかった。機能観察総合評価法（FOB）、自発運動量及び握力に被験物質投与の影響がみられなかったことから、サテライト動物の神経病理学的検索は実施しなかった。

血液検査では、13 週間投与後、主群では 10,000ppm 投与群の雄及び 500ppm 以上の投与群の雌で MCHC の有意な減少が観察されたが、変化はごくわずかであり、用量依存性もないことから被験物質投与との関連性はないと判断された。回復期動物群では MCHC 及び MCV に影響はみられなかった。Hb、Ht、MCH、Ret、WBC 及び WBC 百分比に被験物質投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、10,000ppm 投与群の雄で ALT の有意な高値がみられたが、雌では変化がなく、雌雄とも肝臓に肝毒性を示唆する組織学的変化がみられなかったことから偶発的な変動と判断された。500ppm 投与群の雄で血漿中 TG の有意な高値がみられ、500ppm 投与群の雌で Ca の有意な高値が、10,000ppm 投与群の雌で Cl の有意な高値、T-Chol、TP 及び Alb の有意な低値がみられたが、いずれも対照群に対してわずかな差（10%未満）であり、明確な用量依存性を示さず、おおむね背景値の範囲内であったことから、被験物質投与に関連したものではないと判断された。10,000ppm 投与群の雌でみられた T<sub>4</sub> の有意な高値並びに回復動物群の 10,000ppm 投与群の雄でみられた T<sub>3</sub> の高値及び雌でみられた低値は、いずれも過去の背景値の範囲内であり、雌雄に一貫性のある変化ではなかったことから生物学的関連性はない

<sup>15</sup> 対照群及び全ての被験物質投与群において、体重増加量、摂餌量及び摂水量が投与期間中に減少し、回復期にも継続してみられたことから、この試験の信頼性に疑義があるため参考資料とした。

と判断された。

13 週間投与後の肝臓組織試料の酵素活性測定では、雄の 2,500ppm 投与群の N-デメチラーゼ、500ppm 以上の投与群の O-デメチラーゼ及び 2,500 ppm 以上の投与群の CYP の有意な高値又は減少がみられた。10,000ppm 投与群の雌で O-デメチラーゼ及び CYP の有意な高値がみられた。これらの値は用量依存性がみられず、おおむね過去の背景値の範囲内であり肝障害を示唆するものではないと判断された。

13 週間投与後、一部の臓器に絶対重量の高値がみられたが、10,000ppm 投与群ではみられなかった。絶対重量の高値がみられた臓器も含めいずれの臓器においても被験物質投与との関連を示唆する病理組織学的変化はみられなかった。(参照 15)

#### (7) 10 日間亜急性毒性試験 (ウサギ) <sup>16</sup>

ウサギ (NZW 系、雌、体重 : 3.2~4.5 kg、6 匹/対照群、3 匹/被験物質群) に、フェノキシエタノール溶液<sup>17</sup>を 1 日 1 回、10 日間反復経口投与 (0、100、300、600 又は 1,000 mg/kg 体重/日相当) する試験が実施された。一般状態観察、体重測定 (投与 1、5 及び 10 日目)、血液学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。毒性所見を表 25 に示した。

300 mg/kg 体重/日投与群で投与 10 日目に 1 匹死亡し、600 mg/kg 体重/日投与群で投与 3 日目に 1 匹死亡し、投与 6 日目に 2 匹が安楽殺処分された。1,000 mg/kg 体重/日投与群では投与 2 日目に全動物が死亡又は安楽殺処分された。尿検査において 100 mg/kg 体重/日投与群以上で尿 pH の低下がみられた。剖検では、600 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、暗赤色尿による会陰部汚染がみられた。(参照 15、19、30)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、溶血性貧血を示唆する血液学的所見及び脾臓の病理組織的所見が 100 mg/kg 体重/日投与群からみられたことから、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

表 25 ウサギを用いたフェノキシエタノールの  
10 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1,000	死亡又は安楽殺処分 尿中ケトン高値、骨髓赤血球造血減少
600 以上	死亡又は安楽殺処分 膀胱暗色尿、腎臓及び脾臓の暗色調と肥大 尿中 Hb 円柱の増加 脾臓の赤脾髄うっ血及び赤血球貪食像 脾臓：赤脾髄に赤血球由来色素沈着 <sup>a</sup> 尿細管及び集合管内 Hb 円柱、腎臓尿細管上皮の変性壊死

<sup>16</sup> GLP : no data

<sup>17</sup> 溶媒 : 蒸留水

300 以上	死亡 拒食、嗜眠、暗赤色尿 尿中蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、白血球数及び上皮細胞数増加 脾臓壊死（静脈洞の血栓による）及び肺血管内血栓 <sup>b</sup>
100 以上	体重減少 RBC、Hb 及び Ht の低値、有核及び多染性 RBC 高値 （顕著な RBC 低値個体は MCH、MCHC、Plt 及び WBC 高値を示した） 尿中ビリルビン及び RBC 増加 <sup>c</sup> 脾臓髓外造血 <sup>e</sup> 、胃腺粘膜壊死、骨髓赤血球過形成、胸腺皮質萎縮 <sup>d</sup>

a : 600 mg/kg 体重/日群の 1 匹のみ

b : 300 mg/kg 体重/日群の 1 匹のみ

c : 100 mg/kg 体重/日群のみ

d : 1,000 mg/kg 体重/日群を除く

### （8）90 日間亜急性毒性試験（ウサギ）＜参考資料<sup>18</sup>＞

ウサギ（NZW 系、雌雄 10 匹/群）の背部皮膚面（約 10×15 cm）に、フェノキシエタノール（純度：99.9%）を 90 日間塗布（0<sup>19</sup>、50、150 又は 500 mg/kg 体重/日、塗布後 6 時間/日のみ閉塞固定を週 5 日で連続 13 週間ばく露）する試験が実施された。一般状態観察、体重測定、ドレイズスコアによる皮膚の観察評価、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

死亡はみられなかった。体重、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において被験物質投与に関連すると考えられる毒性影響はみられなかった。500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、塗布部位の紅斑とごくわずかな鱗屑が散発的にみられたが、剖検所見及び病理組織学的変化を伴わず、毒性学的意義に乏しい変化とみなされた。（参照 15）

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### （1）104 週間発がん性試験（マウス）

マウス（B6D2F<sub>1</sub>系、5 週齢、体重：22.1～25.4 g（雄）、18.0～21.3 g（雌）、雌雄各 50 匹/群）に、フェノキシエタノール（純度：99.8～99.9%）を 104 週間飲水投与（0、5,000、10,000 又は 20,000ppm）する発がん性試験が実施された。一般状態観察、体重、摂水量及び摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

被験物質の平均摂取量を表 26 に、毒性所見を表 27 に、腫瘍性病変の発生数を表 28 及び表 29 に示した。

試験期間を通し、対照群と比較して生存率の低下はみられなかった。

一般状態については、摂水量の低値が全ての被験物質投与群の雌雄で用量依存的にみられた。摂水量の低下は被験物質忌避によるものと考えられた。

<sup>18</sup> 投与経路が経皮であることから参考資料とした。

<sup>19</sup> 蒸留水のみを 0.5 mL 塗布

血液学的検査で、20,000ppm 投与群の雄で WBC の低値及び雌で Ht の高値がみられたが、いずれも軽度の変化であり、被験物質投与に関連した変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査では、10,000ppm 投与群の雄及び 20,000ppm 投与群の雌雄でみられた A/G 比の高値、20,000ppm 投与群の雄でみられた K の低値、同群の雌でみられた ALP、Na 及び Cl の高値並びに Ca 低値は、いずれも軽度の変化であり、毒性影響ではないと考えられた。10,000ppm 以上の投与群の雄で ALT の低値が、20,000 ppm 群の雌で AST、ALT 及び LDH の低値がみられたが、これらの検査値が低値を示すことについて、毒性影響ではないと考えられた。

尿検査では尿 pH の低値が 10,000ppm 以上の投与群の雌雄でみられたが、代謝物 A の影響と考えられた。5,000 及び 10,000ppm 投与群の雌で尿中ケトン体陽性例の増加がみられたが、用量依存的でないことから毒性影響ではないと考えられた。

各種臓器で絶対又は相対重量の変動がみられたが、関連する病理組織学的所見はみられず、体重の低値を反映したものと考えられた。

病理組織学的検査では、腫瘍性病変として、10,000ppm 以上の投与群の雄では肝細胞腺腫の発生頻度が有意に減少した。肝細胞腺腫の発生頻度の減少については、摂餌量の低下が関係している可能性が考えられた。5,000 及び 10,000ppm 投与群の雄で悪性リンパ腫の発生頻度は有意に増加したが、背景値の範囲内であり用量依存的でないことから毒性影響ではないと考えられた。雌では腫瘍発生頻度に変動はみられなかった。非腫瘍性病変として、20,000ppm 群の雄で副腎の紡錘形細胞増生の発生頻度が減少したが、毒性所見とはみなされなかった。10,000ppm 群の雌では、副腎の紡錘形細胞増生の発生頻度が増加したが、用量依存的でないことから毒性影響ではないと考えられた。(参照25)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10,000ppm 以上の投与群の雄で T-Chol 及び PL 低値、雌雄に体重増加抑制又は抑制傾向がみられたことから、NOAEL を雌雄とも 5,000ppm (雄：543 mg/kg 体重/日、雌：650 mg/kg 体重/日) と判断した。発がん性は認められなかった。

表 26 マウスを用いた 104 週間発がん性試験における平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>a</sup>

投与量 (ppm)	5,000	10,000	20,000
雄	386~934 (543)	743~1,512 (1,011)	1,454~2,554 (1,815)
雌	478~950 (650)	891~1,527 (1,166)	1,860~2,706 (2,144)

a : 体重、摂水量測定 (37 回) 及び設定濃度に基づいた算出値の範囲 (括弧内は平均値)

表 27 マウスを用いた 104 週間発がん性試験における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
20,000	TG 低値	TG 低値
10,000 以上	体重増加抑制 摂餌量低値 T-Chol 及び PL の低値	体重増加抑制傾向 摂餌量低値
5,000	毒性影響なし	毒性影響なし

表 28 マウス (雄) を用いた 104 週間発がん性試験における腫瘍の発生数

投与濃度 (ppm)		0	5,000	10,000	20,000	傾向検定	
検査数		50	50	50	50		
発生腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	17	14	7*	6**	↓
		肝細胞がん	3	3	1	1	
		肝芽腫	0	1	0	0	
		肝細胞腺腫+肝細胞癌	19	16	8*	7**	↓
	肝細胞腺腫+肝細胞癌+肝芽腫	19	17	8*	7**	↓	
全身性	悪性リンパ腫	2	8*	8*	4		

\*, \*\* : p<0.05, p<0.01 (Fisher's exact test)

↓ : p<0.01 (Cochran-Armitage test)

表 29 マウス (雌) を用いた 104 週間発がん性試験における腫瘍の発生数

投与濃度 (ppm)		0	5,000	10,000	20,000	
検査数		50	50	50	50	
良性腫瘍	肺	気管支-肺胞上皮腺腫	1	2	6	3
	肝臓	肝細胞腺腫	4	3	7	2 <sup>a</sup>
	下垂体	腺腫	4	7	2	3
	卵巣	血管腫	1	3	0	0
悪性腫瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	15	19	12	11
	脾臓	悪性リンパ腫	2	3	3	1
	子宮	組織球性肉腫	13	10	8	10

a : 検査数 49

## (2) 104 週間発がん性試験 (ラット)

ラット (F344 系、5 週齢、体重 : 117~137 g (雄)、93~105 g (雌)、雌雄各 50 匹/群) に、フェノキシエタノール (99.8~99.9%) を 104 週間混水投与 (0、2,500、5,000、10,000ppm) する発がん性試験が実施された。一般状態観察、体重、摂水量及び摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

平均被験物質摂取量を表 30 に、毒性所見を表 31 に、腫瘍性病変の発生数を表 32 及び表 33 に示した。

試験期間を通し、尿による外陰部汚染を除き特記すべき一般状態の変化はみられず、対照群と比較して生存率の低下もみられなかった。

10,000ppm 投与群の雌雄で摂餌量の低下と 5,000ppm 以上の投与群の雄及び全ての投与群の雌で摂水量の低下がみられ、これらは体重の低値に影響していると考えられた。

血液学的検査では、2,500ppm 投与群の雄で MCH の低値がみられたが、用量依存的な変化ではなかったため、毒性影響ではないと考えられた。また、10,000ppm 投与群の雌で MCV 及び MCHC の低値がみられたが、いずれも軽度の変化であり、MCHC については対照群に低い値を示した動物が多く含まれていたことによる統計的な有意な低値であったため、毒性影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査では、10,000ppm 投与群の雄で AST 及び ALT の高値がみられたが、関連する病理組織学的所見がなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。

尿検査では、10,000ppm 投与群の雌で尿 pH の低値がみられたが、代謝物 A の影響と考えられた。また、尿蛋白及び尿中ケトン体の減少がみられたが、毒性所見とはみなさなかった。

臓器重量では腎臓の絶対及び相対重量の高値を除き、10,000ppm 投与群の雄で脳の相対重量の高値、雌で副腎の絶対重量の低値並びに心臓及び脳の相対重量の高値がみられたが、関連する病理組織学的所見がなかったため、これらは体重の低値に伴う変化と考えられた。また、2,500 及び 5,000ppm 投与群の雄で副腎の絶対重量の高値がみられたが、副腎に褐色細胞腫が発生した個体が数匹いたため重量が増加したもので、褐色細胞腫の発生に用量依存性がみられないことから、被験物質投与によるものではないと考えられた。2,500 及び 10,000ppm 投与群の雌で卵巣の相対重量の高値がみられたが、用量依存性ではなく、毒性影響ではないと考えられた。腎臓の重量については、10,000ppm 投与群の雄で相対重量の高値が、雌で絶対及び相対重量の高値がみられた。このうち雄については腎臓に病理組織学的所見を伴っていたが、雌については関連する病理組織学的所見がなかったため、雌における腎臓の絶対及び相対重量の高値は毒性影響でないと考えられた。

病理組織学的検査において、腫瘍性病変として 5,000ppm 投与群の雄でみられた副腎褐色細胞腫（良性又は悪性）の発生頻度増加は、背景値の範囲内であり用量依存性でないことから被験物質投与との関連はないと判断された。雌では腫瘍性及び非腫瘍性病変の発生頻度に変動はみられなかった。（参照26）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10,000ppm 投与群の雄で腎盂の尿路上皮過形成並びに腎乳頭鉍質沈着及び腎乳頭壊死が、雌で腎臓の絶対及び相対重量の高値、UN 及び T-Bil の高値並びに TG 低値がみられたことから、NOAEL は雌雄とも 5,000ppm（雄：277 mg/kg 体重/日、雌：406 mg/kg 体重/日）と判断した。発がん性は認められなかった。

表 30 ラットを用いたフェノキシエタノールの 104 週間発がん性試験における  
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>a</sup>

投与量 (ppm)	2,500	5,000	10,000
雄	105~275 (141)	216~527 (277)	455~982 (551)
雌	152~317 (205)	292~595 (406)	738~1,054 (811)

a : 体重、摂水量測定 (37 回) 及び設定濃度に基づいた算出値の範囲 (括弧内は平均値)

表 31 ラットを用いたフェノキシエタノールの 104 週間発がん性試験における  
毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
10,000	体重増加抑制 TP 及びクレアチニンの低値 腎臓の相対重量の高値 腎盂尿路上皮過形成 (上皮の多層化) 腎乳頭鉍質沈着及び腎乳頭壊死	体重増加抑制 MCV 高値 UN 及び T-Bil の高値、TG 低値
5,000 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

表 32 ラット (雄) を用いた 104 週間発がん性試験における腫瘍の発生数

投与濃度 (ppm)		0	2,500	5,000	10,000	
検査数		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
良性/悪性腫瘍	副腎	褐色細胞腫+褐色細胞腫 : 悪性	1	6	7*	2

\* : p<0.05 (Fisher's exact test)

表 33 ラット (雌) を用いた 104 週間発がん性試験における腫瘍の発生数

投与濃度 (ppm)	0	2,500	5,000	10,000
検査数	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

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 連続交配法を用いた2世代繁殖試験(マウス)

#### ① 繁殖試験(F<sub>0</sub>世代)

マウス(CD-1、11週齢、雌雄各40匹/対照群、雌雄各20匹/被験物質群)に、フェノキシエタノール(純度:94~95%)含有飼料(0、0.25、1.25、2.5% [雄:0、400、2,000、4,000 mg/kg 体重/日相当、雌:0、950、4,700、7,500 mg/kg 体重/日相当])を混餌投与する2世代繁殖試験が実施された。F<sub>0</sub>世代の雌雄に同居7日前から同居98日後まで投与した後、雌雄を分離して、個別で飼育中も投与を継続した。出生児(F<sub>1</sub>)は母動物が哺育し、離乳後はF<sub>0</sub>世代と同濃度の被験物質含有飼料を混餌投与した。一般状態、体重及び摂餌量、受胎率、産児数、並びに出生児数及び出生児体重を観察又は測定した。

F<sub>0</sub>世代で、連続交配期間中に1.25%投与群の雌1匹及び2.5%投与群の雌2匹が死亡した。5回出産母動物は対照群で90%(36/40例)に対し2.5%投与群は60%(12/20例)であった。1.25%以上の投与群で補正出生児体重<sup>20</sup>の低値が、2.5%投与群で生存同腹児数の減少、産児生存率の低下及び出生児体重の低値がみられた。1.25%以上の投与群では、離乳時及び交配開始時におけるF<sub>1</sub>個体の体重に低値がみられた。F<sub>1</sub>の交配時までの死亡率は1.25%以上の投与群で上昇した。1.25%投与群のF<sub>1</sub>雌雄で体重低値及び肝臓の相対重量の高値がみられた。0.25%投与群ではF<sub>0</sub>及びF<sub>0</sub>の繁殖能並びにF<sub>1</sub>に対する毒性影響はみられなかった。(参照15、19、27)

#### ② 受胎能試験(クロスオーバー試験)

試験①で受胎率への影響がみられたことから、最終産児(F<sub>1</sub>)離乳後のF<sub>0</sub>動物(各群20ペア)を用いて、対照群雄×対照群雌、対照群雄×2.5%投与群雌及び対照群雌×2.5%投与群雄の組合せで7日間又は膣栓が認められるまで同居させた。交配期間中は被験物質投与を中断し、交配期間終了後から剖検までは投与を再開した。剖検は交配終了から3週間後に実施した。雄では精子観察(濃度、形態及び運動性)、雌では膣スメアによる性周期観察を行い、さらに試験①に準じた繁殖パラメータ、肝臓、腎臓及び生殖器官の重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

剖検時、2.5%投与群のF<sub>0</sub>雄は体重低値を示したが、雌ではみられなかった。2.5%

<sup>20</sup> 死産児を含む総産児数で平均体重を補正した値(以下同じ)

投与群の雌雄とも肝臓の相対重量の高値がみられた。交尾率、受胎率、生存同腹児数及び産児生存率に影響はみられなかったが、対照群雄×2.5%投与群雌における補正出生児体重 (F<sub>1</sub>) が低値 (12%) を示した。生殖器官に異常はみられず、雄の精子の運動性にも異常はみられなかった。児動物 (F<sub>1</sub>) の離乳時から交配時までの死亡率は高値 (雄 : 25/32 匹、雌 : 21/24 匹) を示した。(参照 15、19、27)

### ③ 繁殖試験 (F<sub>1</sub> 世代)

試験①の対照群及び1.25%投与群の F<sub>0</sub> 世代における各最終産児 (F<sub>1</sub>) について、離乳後に 8~10 匹を無作為抽出して、F<sub>0</sub> と同じ飼料で飼育し、離乳から 74±10 日齢で兄妹交配を避けてペアリングし、7 日間又は膣栓が認められるまで同居させた。その後、F<sub>1</sub> 動物を剖検した。試験①及び②に準じた繁殖パラメータ及び生殖器官の検査を実施した。

親動物 (F<sub>1</sub>) では雌雄とも体重の低値及び肝臓の相対重量の高値がみられた。交尾率、受胎率、生存同腹児数及び生存産児数に影響はみられなかった。生殖器官の異常はみられなかった。補正出生児体重 (F<sub>2</sub>) の低値 (対照群 : 1.59±0.03、1.25%群 : 1.45±0.02) がみられた。(参照 15、19、27)

試験①~③の毒性所見を表 34 に示した。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、1.25%以上の投与群で親動物では雌の死亡並びに雌雄で体重の低値及び肝臓の相対重量の高値がみられ、児動物では体重の低値及び生存率の低下がみられたことから、親動物の一般毒性に関する NOAEL と児動物に対する NOAEL をいずれも 0.25% [雄で 400 mg/kg 体重/日相当、雌で 950 mg/kg 体重/日相当] と判断した。また、受胎率 (5 回出産率) 及び生存同腹児数の低値が 2.5%群でみられたことから繁殖能の NOAEL は 1.25% [雄で 2,000 mg/kg 体重/日相当、雌で 4,700 mg/kg 体重/日相当] と判断した。

表 34 マウスを用いたフェノキシエタノールの 2 世代繁殖試験における毒性所見

投与量 (%)	親動物		児動物	
	F <sub>0</sub>	F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>
2.5	死亡 (雌 2 匹) <sup>a</sup> 体重低値 (雄 <sup>a,b</sup> ) 5 回出産率低下 <sup>a</sup> 生存同腹児数低値 <sup>a</sup> 肝臓重量高値 (雌 <sup>b</sup> 、雄 <sup>a,b</sup> )	-	産児生存率及び出生児体重の低値 <sup>a</sup>  補正 <sup>#</sup> 出生児体重低値 <sup>b</sup> 出生児死亡率高値 (離乳時から交配時) <sup>b</sup>	-
1.25	死亡 (雌 1 匹) <sup>a</sup>	体重低値 (雌雄) <sup>c</sup> 肝臓相対重量高値 (雌雄) <sup>c</sup>	補正出生児体重低値 <sup>a</sup> 出生児体重 (離乳時)	補正出生児体重低値 <sup>c</sup>

			及び交配時) 低値 <sup>a</sup> 死亡率高値(交配時 まで) <sup>a</sup>	
0.25	毒性影響なし	-	毒性影響なし	-

a: 繁殖試験 (F<sub>0</sub>)

b: クロスオーバー試験 (F<sub>0</sub>)

c: 繁殖試験 (F<sub>1</sub>)

-: 未評価

#: 総産児数 (生存児と死産児の合計) で補正

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌 25 匹/群) に、フェノキシエタノール (純度: >99.9%) 溶液<sup>21</sup>を妊娠 6~19 日まで強制経口投与 (100、300、1,000 mg/kg 体重/日) する発生毒性試験が実施された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行うとともに、投与期間終了後、妊娠 20 日の時点で血液採取、剖検及び帝王切開観察を行い、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で 1 匹が状態悪化により妊娠 14 日に安楽殺処分された。また同群では、不安定歩行や一過性の流涎を示し、側臥位となると共に膣出血又は着色尿による被毛汚染がみられ、体重、体重増加量及び摂餌量の変動<sup>22</sup>がみられた。100 及び 300 mg/kg 体重/日投与群では被験物質投与に起因する臨床症状はみられなかった。血液細胞及び血清酵素について、いずれも異常はみられなかった。血液生化学的検査において、300 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた T-Bil、TP 及び Alb の低値及び TG の高値、1,000 mg/kg 体重/日投与群でみられた Glb の低値は、被験物質投与に関連した変化であるが、血清中の肝酵素の値に影響がなかったため、肝細胞障害ではなく肝機能の適応性代謝変化によるものとして有害影響とみなさなかった。

受胎率、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、性比及び着床前・後胚損失率、胎盤重量並びに胎児体重に対照群と被験物質投与群との間に差はみられなかった。胎児の外表、骨格及び内臓検査でも、奇形又は変異の出現率に対照群と被験物質投与群との間で差はみられなかった。

SCCS 及び EPA は、1,000 mg/kg 体重/日投与群における母動物への毒性影響に基づいて、母動物の一般毒性の NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断した。妊娠パラメータ及び発生への毒性影響はみられなかったことから、発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。また、胎児の外表、骨格等に被験物質投与による毒性影響はないと判断した。(参照 15、28)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、試験者が有害影響と取らなかった被験物質投与に関連した血液生化学的所見について、詳細な試験成績を確認することができず有害影響ではないと判断できなかったことから、NOAEL は設定できなかった。

<sup>21</sup> Tween 80 を添加した水道水

<sup>22</sup> SCCS 及び EPA の評価書では“affected”と記載されているが、他の試験における所見から、体重、体重増加量及び摂餌量は減少したと考えられる。

一方で、胎児の外表、骨格等に影響がみられなかったとの報告に基づき、催奇形性はないと考えた。

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）＜参考資料<sup>23</sup>＞

ウサギ（NZW系、25匹/群）に、フェノキシエタノール原液（純度：>99%）を妊娠6～18日まで剃毛皮膚に塗布（0.27、0.55又は0.91 mL/kg 体重 [フェノキシエタノールとして300、600又は1,000 mg/kg 体重/日]）する試験が実施された。対照群には蒸留水0.91 mL/kg 体重を塗布した。塗布部位を包帯で終日（24時間）閉塞し、妊娠19日に包帯を除去し、塗布部位を水で洗浄した。一般状態観察及び体重測定を行い、妊娠19日に各群10匹及び安楽殺処分動物3匹（1,000 mg/kg 体重/日群：1匹、600 mg/kg 体重/日群：2匹）について血液学的検査を実施した。妊娠28日に生存母動物を剖検し、尿検査<sup>24</sup>、肝臓重量測定及び帝王切開観察を行い、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。

母動物は妊娠11～18日に600 mg/kg 体重/日投与群で5匹、1,000 mg/kg 体重/日投与群で9匹が死亡又は安楽殺処分された。これらの個体のほとんどに膀胱の暗赤色尿、黄疸及び腎臓暗色調がみられ、安楽殺処分動物では、RBC及びHtの低値並びにRet高値がみられたことから血管内赤血球溶血が示唆された。1,000 mg/kg 体重/日投与群は妊娠28日まで生存した5匹以外の動物は全て妊娠18日に安楽殺処分し、以後の検査は実施しなかった。なお、妊娠28日目まで生存した600及び1,000 mg/kg 体重/日群の個体（それぞれ20匹及び5匹）には血管内溶血の影響はみられなかった。300 mg/kg 体重/日群では母動物に毒性徴候はみられなかった。被験物質投与群の体重増加量並びに肝臓の絶対及び相対重量については対照群との差はみられなかった。

300又は600 mg/kg 体重/日群では、妊娠率、黄体数、着床数、吸収胚数、生存同腹児数及び胎児の頭臀長に影響はみられなかった。胎児の外表、内臓及び骨格検査では、600 mg/kg 体重/日群まで被験物質投与の影響はみられなかった。600 mg/kg 体重/日群でみられた半椎骨（hemivertebrae）と300及び600 mg/kg 体重/日群でみられた湾曲趾（clinodactyly (curved toe bone)）は、散発的な発生であり被験物質投与とは無関係と判断された。1,000 mg/kg 体重/日群の生存母動物5匹の各胎児にも毒性影響はみられなかった。（参照15、28）

## 8. 一般薬理試験

フェノキシエタノールについて、マウス、ラット又はイヌを用いた一般薬理試験が実施された。

結果を表35に示した。

ペンテトラゾール誘発痙攣協力作用において、60 mg/kg 体重投与群の7例で間代性痙攣がみられたが、対照群においても4例で間代性痙攣がみられており、痙攣誘発剤として投与したペンテトラゾールの作用が強かったと考えられた。また、電撃痙攣協力作

<sup>23</sup> 投与経路が経皮投与（非経口）であることから、参考資料とした。

<sup>24</sup> 600及び1,000 mg/kg 体重/日群の各1匹について実施

用ではいずれの投与群においても強直性伸展痙攣がみられなかったことから、フェノキシエタノールに痙攣誘発作用はないと考えられた。

170 mg/kg 体重の単回経口投与では、マウス又はラットにおいて運動性や筋緊張の低下等の中枢抑制作用、体温調節機能の抑制、麻酔作用増強、抗痙攣作用、鎮痛作用、胃腸管内輸送能の抑制、尿量の増加、並びに尿中ナトリウム及びカリウム排泄量の増加がみられ、イヌにおいて QTc 間隔<sup>25</sup>延長がみられたことから、中枢神経系、消化器系、尿量、尿中電解質排泄及び呼吸・循環器に対する薬理作用の NOAEL は 60 mg/kg 体重と判断された。(参照29)

表 35 フェノキシエタノールの一般薬理試験概要

対象	試験項目	動物種/系統 (性別、動物数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
一般症状及び行動	一般症状に及ぼす影響	ICR マウス (雄 9 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	60 : 影響なし 170 : 握力低下 (投与後 1～4 時間、1 例)、呼吸数減少 (投与後 1 時間、1 例)、接触反射低下 (投与後 24 時間、1 例) 500 : 身繕いの低下、体姿勢異常 (身体の伸展)、接触反射低下、受動性の発現、疼痛反応低下、呼吸数減少、空中正向反射低下、身体及び四肢筋緊張低下、握力低下、屈曲反応消失及び尿量増加 (投与後 0.5～2 時間、1～8 例) 疼痛反応低下及び空中正向反射低下 (投与後 4 時間、1 例) 反応性亢進及び接触反射亢進 (投与後 2～6 時間、1 例)
中枢神経系	自発運動量に及ぼす影響	ICR マウス (雄 8 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	170 以下 : 影響なし 500 : 自発運動量減少傾向 (有意差なし) (投与後 25～35 分から投与後 115～125 分、2 例)

<sup>25</sup> QT 間隔 (心電図における Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間) の心拍数による補正值

対象	試験項目	動物種/系統 (性別、動物数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
	麻酔延長に及ぼす影響 (ペントバルビタール腹腔内投与後睡眠時間)	ICR マウス (雄 8 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	60 : 影響なし 170 : 睡眠時間延長、1 例死亡 (正向反射消失後 50 分) 500 : 睡眠時間延長、1 例死亡 (正向反射消失後 55 分) 及び 1 例未覚醒 (正向反射消失後 480 分)
	ペントトラゾール誘発痙攣拮抗作用に及ぼす影響	ICR マウス (雄 10 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	60 : 影響なし (全例死亡) 170 : 3 例生存、死亡時間延長 500 : 9 例生存、死亡時間延長
	ペントトラゾール誘発痙攣協力作用に及ぼす影響	ICR マウス (雄 10 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	60 : 間代性痙攣 (7 例) 170 : 間代性痙攣 (2 例) 500 : 間代性痙攣の発現なし
	電撃痙攣拮抗作用に及ぼす影響	ICR マウス (雄 10 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	60 : 強直性伸展痙攣 (9 例 (うち 3 例死亡)) 170 : 強直性伸展痙攣 (2 例)、死亡なし 500 : 強直性伸展痙攣及び死亡なし
	電撃痙攣協力作用に及ぼす影響	ICR マウス (雄 10 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	影響なし
	痛覚に及ぼす影響 (酢酸ライジング試験)	ICR マウス (雄 10 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	60 : 影響なし 170 : ライジング数減少 500 : ライジングなし
消化器系	胃腸管内輸送能に及ぼす影響	ICR マウス (雄 8 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	60 : 影響なし 170 : 移動率低下 500 : 移動率低下
水及び	尿量及び尿中電解質排泄に及ぼす影響	SD ラット (雄 8 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	60 : 影響なし 170 : 尿量、尿中ナトリウム及びカリウム排泄量の

対象	試験項目	動物種/系統 (性別、動物数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
電 解 質 代 謝					増加 500 : 尿量、尿中ナトリウム及びカリウム排泄量の増加
呼 吸 ・ 循 環 器 系	無麻酔動物の呼吸・血圧・心拍数及び心電図に及ぼす影響	イヌ/ビーグル (雄 4 匹/群)	強制経口	0、60、170、500	60 : 影響なし 170 : QTc 間隔延長 (投与 0.5~6 時間後) 500 : QTc 間隔延長 (投与 0.5~6 時間後)

## 9. その他の試験

### (1) 微生物学的影響に関する知見

各種菌株に対するフェノキシエタノールの最小発育阻止濃度 (MIC) を表 36 に示した。

MIC は 3,200~8,500 µg/mL の範囲であった。(参照 3)

表 36 各種菌株に対するフェノキシエタノールの MIC (µg/mL)

	菌株	MIC
グラム陰性菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	3,200
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	3,600
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	8,500
真菌類	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	5,400
	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	3,300

### (2) 溶血性試験 (*in vitro*)

フェノキシエタノールの人に対するリスク評価のため、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの赤血球を用いて溶血感受性を *in vitro* で評価した。

フェノキシエタノール (純度 : 99.9%以上) と代謝物 A の PBS<sup>26</sup>溶液と赤血球製剤の混合液 (容量割合 = 3 : 1、初回試験濃度 : 0.938~20 mg/mL、二回目試験濃度 : 5~15 mg/mL) を攪拌しながら室温で 0.5、1、2 又は 4 時間インキュベートし、遠心分離後の上清中 Hb を分光光度計 (波長 : 540 nm) で測定した。各赤血球製剤と蒸留水 (100%溶血) 及び PBS との混合液の値をそれぞれ陽性対照及びベースライン対照として各被験物質の溶血率を算出した。

<sup>26</sup> PBS (phosphate buffered saline) : リン酸緩衝生理食塩水

フェノキシエタノールと各動物種の赤血球の混合液は、10.0～12.5 mg/mL の濃度範囲で溶血を示し、溶血抵抗性はヒト>イヌ>ラット≒ウサギ>マウスの順で高かった。一方で、代謝物 A はいずれの赤血球にも溶血作用を示さなかった。これらのことから、ヒトの赤血球はフェノキシエタノールの溶血作用に対して抵抗性が高いことが示された。(参照 15)

また、ラットとウサギで溶血性に対する抵抗性が同程度とされている一方で、各種毒性試験では、ラットと比較してウサギで溶血毒性が強く発現することについて、試験者は、溶血作用を示すフェノキシエタノールから、溶血作用を示さない代謝物 A への代謝がラットとウサギで異なることが、溶血作用への感受性の違いに影響していると報告している。(参照30)

### (3) 眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (ウィーン白色種、雄 : 1 匹、雌 : 2 匹) の右眼結膜嚢に、フェノキシエタノール原液 0.1mL を滴下投与した。被験物質については洗眼除去を行わずに、投与 1、24、48、72 時間後及び 8、15 日後に状態を観察した。

投与 1 時間後に結膜の発赤、腫脹及び分泌物の発生が、投与 24 及び 48 時間後に虹彩の反応が、投与 24、48、72 時間後及び 8 日目に角膜混濁が全個体でみられた。これらの反応は、投与 48～72 時間後で最大となり、その後軽減、消失したが、投与 15 日後においても 1 例で角膜混濁 (眼球の 1/4 未満を占める混濁) がみられた。

これらのことから、フェノキシエタノールの眼刺激性が示された。(参照 15)

### (4) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (ウィーン白色種、雄 1 匹、雌 2 匹) の皮膚 (2.5 cm<sup>2</sup>) にフェノキシエタノール原液 0.5 mL を含んだパッチを 4 時間閉塞ばく露し、パッチ除去及び洗浄して、72 時間後まで状態を観察した。

パッチ除去 4 時間後の観察において、2 例で軽度の紅斑がみられた。24 時間後以降の観察では、紅斑はみられなかった。また、浮腫はみられなかった。

これらのことから、軽度の皮膚刺激性が示された。(参照 15)

### (5) 皮膚感作性試験 (モルモット、Maximization 法)

モルモット (Hsd Poc:DH 系、雌 10 匹/群) を用いて皮膚感作性試験が実施された。被験物質投与群には、頸部 3 か所に FCA<sup>27</sup>・生理食塩水混合液、オリーブオイル液に溶かした 0.1%フェノキシエタノール又は FCA・生理食塩水混合液に溶かした 0.1%フェノキシエタノールを皮内投与した。対照群にはフェノキシエタノール非含有の各液を皮内投与した。皮内投与 1 週間後に、同部位に 1 mL のフェノキシエタノール原液を閉塞性包帯下で 48 時間塗布した。さらに塗布 2 週間後に、対照群及び被験物質投与群の腹部にフェノキシエタノール原液を皮下投与し、各処置後の皮膚反応を評価した。

---

<sup>27</sup> FCA (Freund's Complete Adjuvant) : フロイント完全アジュバント



皮内投与では対照群及び被験物質投与群ともに投与部位に紅斑と腫脹がみられ、フェノキシエタノール塗布後では被験物質投与群で紅斑、腫脹及び痂皮形成がみられたが、腹部皮下投与では対照群及び被験物質投与群ともに皮膚反応を示さなかった。

これらのことから、本試験条件下においてフェノキシエタノールは皮膚感作性を示さなかった。(参照 15)

## 10. 人における知見

### (1) 皮膚刺激性試験

ヒト(16~60歳以上、男女51名)を対象に、フェノキシエタノールの皮膚刺激性が評価された。被験者は上腕部に10%フェノキシエタノール溶液<sup>28</sup>0.3 mLを含有するパッチを、週3回(1日間隔)、23週間貼付した。各パッチは24時間貼付後に除去し、次のパッチを貼付する前に貼付部位の観察を行った。最終時点では除去72時間後に観察を行った。

2名に軽度の反応がみられた(1名は3回貼付後、もう1名は5回貼付後)が、次回パッチ貼付までに反応は消失した。(参照 19)

ヒト(2,736名、性別及び年齢不明)に、1%のフェノキシエタノール含有ワセリンを塗布した2及び4日後に、刺激性又はアレルギー反応の徴候を示した被験者はいなかった。(参照 19)

ヒト(130名、性別及び年齢不明)に、1、5又は10%のフェノキシエタノール含有ワセリンのパッチテストを実施した結果、刺激性又はアレルギー反応の徴候を示した被験者はいなかった。(参照 19)

### (2) パッチテスト

ヒト(男性:1,432名、女性:2,294名)に、0.16又は0.4%フェノキシエタノール含有ワセリンのパッチテストを実施した結果、9名(0.24%)に刺激性の徴候が、1名にアレルギー反応がみられた。これらのことから、感作性はないとされた。(参照 19)

---

<sup>28</sup> 溶媒：ミネラルオイル

### Ⅲ. 国際機関等における評価

#### 1. SCCS 意見書 (2016 年)

2012 年、フランスの ANSM<sup>29</sup>より特に小児に対するフェノキシエタノールの使用に関する懸念を提起するアセスメントレポートが EC に提出されたことから、EC の要請により Cosmetics Europe (欧州化粧品工業会) が提出した安全性に関する資料に基づいて、化粧品の防腐剤として最大 1%までの配合が認可されているフェノキシエタノールの安全性についてリスク評価を行った。

SCCS は、ヒトのフェノキシエタノールの代謝能はウサギよりはるかに高いことを考慮し、UF 設定における種差の薬物動態学的サブファクターをデフォルトの 4.0 から 1.0 に補正することが可能であるとして最小安全域 (minimum margin of safety) を 25 とした。したがって、フェノキシエタノールの血液毒性に対する感受性が最も高いと考えられるウサギの 90 日間経皮毒性試験の補正 NOAEL 357 mg/kg 体重/日とフェノキシエタノール 1%含有化粧品を介した成人におけるフェノキシエタノールの推定総ばく露量 2.76 mg/kg 体重との乖離 (130 倍) は最小安全域に対して十分大きく、ワーストケースにおける 3 歳未満の乳幼児 (5 パーセントの体重値: 7 kg) の推定ばく露量 8.7 mg/kg 体重/日との乖離 (41 倍) は、乳幼児に対する安全性を担保するものであり、フェノキシエタノールの最大濃度 1.0%の防腐剤としての使用は安全であるとした。(参照 15)

#### 2. EPA の評価 (2019 年)

EPA は、農作物へのプレハーベスト又はポストハーベストの使用を意図した農薬製剤に溶剤又は共溶剤として使用される不活性成分のフェノキシエタノールの許容要件について評価を行った。評価に当たっては、主として前述の SCCS によるリスク評価に用いられた毒性関連情報がレビューされた。

EPA は、経口ばく露のエンドポイントとして、腎臓への毒性影響に基づいたラット 104 週間飲水投与発がん性試験における NOAEL 249 mg/kg 体重/日と LOAEL 510 mg/kg 体重/日の間に位置するラット 13 週間飲水投与亜急性毒性試験における NOAEL 369 mg/kg 体重/日を POD として最も適切と考え、これに UF 100 及び FQPA SF<sup>30</sup> 1 を適用して cRfD 及び cPAD をいずれも 3.69 mg/kg 体重/日と設定した。また、フェノキシエタノールは非食品用不活性成分 (芝用農薬、塗料、ペットのスポットオン製剤、家庭用洗剤、化粧品等) としての使用が認められているため、それらのばく露シナリオから推定される食事、水及び住居からの総ばく露量と本評価において設定された経口、経皮及び吸入毒性試験における各 POD と UF に基づいた MOE は、成人及び小児とも LOC (懸念レベル) を上回ることが確認され、このリスク評価における条件下でのフェノキシエタノールの使用は安全と見なされた。

さらに、作業ばく露、生態毒性及び環境残留性の評価においてもフェノキシエタノ

<sup>29</sup> Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (医薬品・保健製品安全庁)

<sup>30</sup> FQPA SF (Food Quality Protection Act Safety factor) : 食品品質保護法における幼児及び小児の保護を考慮した追加の安全係数

ールの農薬製剤の不活性成分としての使用は人に有害影響を与えず環境へのリスクも許容範囲内と判断されている。

以上の評価に基づいてフェノキシエタノールは農薬製剤の不活性成分として最大0.2%（重量%として）の使用が承認された。（参照 28）

#### IV. 食品健康影響評価

すずき目魚類の麻酔剤であるフェノキシエタノールについて食品健康影響評価を実施した。

ぶり及びまだいをフェノキシエタノールに浸漬した薬物動態試験では、フェノキシエタノールは主に鰓上皮細胞から吸収され、血漿及び各組織中濃度は浸漬直後に最高値に達し、脳に高濃度に分布した後、比較的速やかに減少し、投与 180 分以降は全ての測定組織で LOQ 未満となった。フェノキシエタノールの肝臓中濃度の減少は速やかで、代謝物 A の浸漬直後の肝臓中濃度は極めて低値であり、ぶりでは浸漬 15 分後以降、まだいでは 180 分以降で未検出であったことから、吸収されたフェノキシエタノールは肝臓でほとんど代謝を受けず、速やかに排泄されることが示された。

[<sup>14</sup>C] 標識フェノキシエタノールのラットに対する単回又は反復経口投与による薬物動態試験では、フェノキシエタノールは速やかにほとんどが吸収され、全身諸臓器組織に分布後、投与放射活性の 90% 以上が速やかに尿中に排泄されることが示された。糞中への排泄は 3% 未満であった。血漿中の主要代謝物は代謝物 A であった。尿中の主要代謝物は代謝物 A であり、投与 24 時間後までに投与量のおよそ 60% に達し、代謝物 E は 4.8~6.0% 認められた。胆汁中の主要代謝物は代謝物 E であり、投与量の 2.3% 認められた。代謝物 A は投与量の最大 0.4% であった。

予定臨床最高用量の 2 倍量のフェノキシエタノールに単回浸漬した残留試験において、ぶりでは浸漬 1 日後以降、筋肉、肝臓及び腎臓中のフェノキシエタノールが LOQ 未満となり、まだいでは投与 1 日後において筋肉の 5 試料中 1 試料で 0.08 µg/g、肝臓の 5 試料中 3 試料で 0.06~0.07 µg/g のフェノキシエタノールが検出された以外、全て LOQ 未満であった。

各種遺伝毒性試験の結果、フェノキシエタノールは遺伝毒性を示さないことから、ADI の設定は可能であると判断した。また、代謝物 A は遺伝毒性を示さないと考えた。

マウス及びラットを用いた各種毒性試験において、フェノキシエタノールの主な毒性影響は、血液（貧血）及び腎臓（尿路上皮過形成等）にみられた。マウス及びラットの発がん性試験の結果から、発がん性は認められなかった。マウスの連続交配法を用いた 2 世代繁殖毒性試験の結果、親動物において繁殖能への影響（受胎率低値及び生存同腹児数低値）及び児動物への影響（出生児体重低値及び出生児生存率低値）が示された。また、催奇形性は認められなかった。

各種毒性試験で得られた NOAEL 等のうち最小値は、ウサギの 10 日間亜急性毒性試験における LOAEL の 100 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、当該試験は GLP 準拠か不明瞭で、また、OECD のガイドラインに沿って実施された試験ではなく、雌のみ 3 匹という少数例で試験が行われており、最小投与群以外全て試験完了までに死亡又は安楽殺処分されたことから、毒性学的 ADI の POD として採用することは不相当と考えた。各種毒性試験で得られた次に低い NOAEL は、ラットの 13 週間亜急性毒性試験における NOAEL の 185 mg/kg 体重/日であったが、ラットの 104 週間発がん性試験の NOAEL が 277 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによるものと考えられた。したがって、毒性学的 ADI の POD として、277 mg/kg 体重/日を採用することが妥当と判断した。

一方で、複数の死亡例がみられたウサギの10日間亜急性毒性試験において、上記PODよりも低い100 mg/kg 体重/日投与群で溶血性貧血を示唆する血液学的所見及び脾臓の病理学的所見が得られている。また、一般薬理試験において170 mg/kg 体重の単回投与でイヌに循環器系への影響がみられているものの、毒性試験においてイヌ等の大動物を用いた試験が実施されていなかった。これらのことを総合的に勘案し、安全係数については、追加の6を用いることが適当と考えた。

これらのことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、毒性学的ADIの設定にあたっては、ラットを用いた104週間発がん性試験のNOAELである277 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数として600で除した0.46 mg/kg 体重/日と判断した。

一般薬理試験では、170 mg/kg 体重の経口投与により、マウス又はラットにおいて中枢抑制作用や消化器系、尿量及び尿中電解質排泄への影響が、イヌにおいて循環器系への影響がみられ、NOAELは60 mg/kg 体重と判断された。しかしながら、一般薬理試験はいずれも片性（雄）のみで、単回投与で実施されていたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験のNOAELを根拠に薬理的ADIを算出することは不適當と判断した。

フェノキシエタノールは医薬品及び化粧品類の防腐剤や保存剤として使用されているが、供試株のMICは3,200~8,500 µg/mLと高く、微生物学的ADIは設定不要と判断した。

以上より、フェノキシエタノールの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

フェノキシエタノール 0.46 mg/kg 体重/日

表 37 各種試験における NOAEL 等の比較

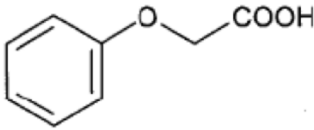
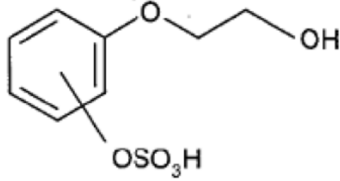
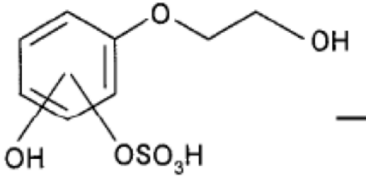
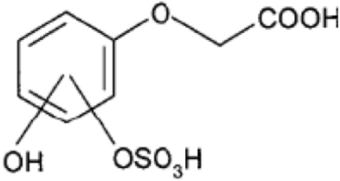
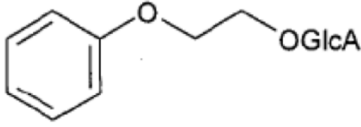
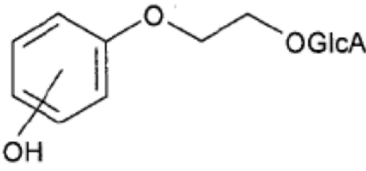
動物種	試験	投与量	NOAEL (mg/kg 体重/日) 及び主な毒性所見等		
			SCCS	EPA	食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
マウス	2 週間飲水投与	(ppm) 0、1,600、4,000、 7,000、10,000、25,000  (mg/kg 体重/日相当) 雄：0、310、733、 1,209、1,265、2,383 雌：0、360、801、 1,132、1,496、2,570	/	10,000 (ppm) UN 高値を伴った腎臓重量 高値	雄：733 腎臓相対重量高値 雌：801 腎臓絶対及び相対重量高 値、UN 高値
	13 週間飲水投与	(ppm) 0、1,250、2,500、 5,000、10,000、20,000  (mg/kg 体重/日相当) 雄：0、182、390、 765、1,178、2,135 雌：236、478、948、 1,514、2,483	390 肝臓への影響 (PL 及び T- Chol の変動)	雄：390 雌：478 肝臓への影響 (PL 及び T- Chol の低値)	雄：765 腎臓相対重量高値 雌：948 腎臓絶対及び相対重量高 値
	104 週間飲水投与 発がん性	(ppm) 0、5,000、10,000、 20,000  (mg/kg 体重/日相当) 雄：0、543、1,011、 1,815 雌：0、650、1,166、 2,144	雄：468 雌：586 雄の体重増加抑制と PL 及 び T-Chol の低値	雄：468 雌：586 体重増加抑制と臓器相対 重量の変動	雄：543 体重増加抑制、PL 低値 雌：1,116 体重増加抑制傾向、TG 低 値

動物種	試験	投与量	NOAEL (mg/kg 体重/日) 及び主な毒性所見等		
			SCCS	EPA	食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
マウス	2世代繁殖性 (混餌)	(%) 0、0.25、1.25、2.5  (mg/kg 体重/日相当) 雄：0、400、2,000、4,000 雌：0、950、4,700、7,500	親：400 体重減少及び肝臓重量高値 (雌雄) 児動物：400 出生児体重低値、出生児生存率低値 繁殖能：2,000 (雌) 受胎率低値、同腹児数低値	親：400 体重減少及び肝臓重量高値 (雌雄) 児動物：400 出生児体重低値 繁殖能：2,000 産児数低値、同腹児数低値	親：400 死亡 (雌)、体重減少及び肝臓重量高値 (雌雄) 児動物：400 出生児体重低値、出生児生存率低値 繁殖能：2,000 受胎率、生存同腹児数の低値
ラット	2週間飲水投与	(ppm) 0、1,600、4,000、10,000、17,500、25,000  (mg/kg 体重/日相当) 雄：0、182、445、909、1,708、2,491 雌：0、208、585、1,023、1,805、2,694	/	雄：357 雌：546 血液毒性 (雌雄)	雄：182 MCH 高値 雌：1,023 体重増加抑制等
	13週間飲水投与	(ppm) 0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000  (mg/kg 体重/日相当) 雄：0、96、185、369、687、1,515 雌：0、163、313、652、1,000、1,702	雄：369 雌：652 腎臓及び膀胱の組織変化、RBC、Hb 及び Plt の有意な低値	雄：369 雌：652 腎臓及び膀胱の組織変化、RBC、Hb 及び Plt の有意な低値	雄：185 Plt 低値、 雌：652 RBC 及び Hb の低値、腎盂尿路上皮及び膀胱移行上皮過形成

動物種	試験	投与量	NOAEL (mg/kg 体重/日) 及び主な毒性所見等		
			SCCS	EPA	食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
	104 週飲水投与発がん性試験	(ppm) 0、2,500、5,000、10,000  (mg/kg 体重/日相当) 雄：0、141、277、551 雌：0、205、406、811	249 腎臓の組織変化 (雄)	雄：249 雌：380 腎臓への影響 (重量高値、組織変化)	雄：277 腎臓尿路上皮過形成、腎乳頭鉍質沈着及び腎乳頭壊死 雌：406 腎臓絶対重量高値、UN 高値及び TG 低値
	発生毒性 (強制経口投与)	(mg/kg 体重/日) 0、100、300、1,000	母動物：300 母動物への影響 胚・胎児：1,000	母動物：300 不安定歩行、一過性流涎、膣出血、被毛汚染 体重及び摂餌量への影響 胚・胎児：1,000	母動物：300 安楽死、流涎、膣出血、着色尿 胚・胎児：1,000
ウサギ	10 日間反復経口投与	(mg/kg 体重/日) 0、100、300、600、1,000	雌：100 (LOAEL) 血液毒性	雌：100 (LOAEL) 血液毒性	雌：100 (LOAEL) 赤血球溶血による血液学的及び病理組織学的変化



<別紙 1 : 代謝物略称>

略称	構造式/化学名
代謝物 A	2-phenoxy acetic acid 
代謝物 B	
代謝物 C	
代謝物 D	
代謝物 E	2-phenoxyethanol glucuronide 
代謝物 F	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称等	名称
A/G	albumin/ globulin ratio : アルブミン/グロブリン比
Alb	albumin : アルブミン
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Ca	calcium : カルシウム
Cls	clearance : クリアランス
CYP	Cytochrome : チトクローム (p450)
EC	European Communities : 欧州共同体
EPA	United States Environmental Protection Agency : アメリカ合衆国環境保護庁
EU	European union : 欧州連合
Glb	Globulin : グロブリン
Glu	glucose : (全血) 血糖値
Hb	hemoglobin : ヘモグロビン
HPLC	high-performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
HPRT	hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase : ヒポキサンチンホスホリオーゼトランスフェラーゼ
Ht	hematocrit : ヘマトクリット
IP	inorganic phosphorus : 無機リン
K	potassium : カリウム
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸デヒドロゲナーゼ
LOAEL	lowest observed adverse effect level : 最小毒性量
LOC	level of concern : 懸念レベル
LOQ	limit of quantitation : 定量限界
LSC	liquid scintillation counter : 液体シンチレーションカウンター
MCH	mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration : 平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
MOE	margin of exposure : ばく露マージン
Na	sodium : ナトリウム
PL	phospholipid : リン脂質
Plt	platelet (血小板数)
POD	point of departure
Ret	reticulocyte : 網状赤血球 (数)

SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety : 欧州消費者安全科学委員会
T <sub>3</sub>	triiodothyronine : トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	thyroxine : サイロキシン
TAR	total administered radioactivity : 総投与放射活性
T-Bil	total bilirubin : 総ビリルビン
T-Chol	total cholesterol : 総コレステロール
TG	triglyceride : トリグリセリド
TP	total protein : 総蛋白量
T <sub>max</sub>	maximum drug concentration time : 最高血(漿)中濃度到達時
UF	uncertainty factor : 不確実係数
UN	urea nitrogen : (血中) 尿素窒素
V <sub>z</sub>	volume of distribution : 分布容積

## <参照>

1. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」
2. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料概要（非公表）
3. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」参考資料3（非公表）
4. 化粧品基準 厚生省告示第331号 平成12年9月29日
5. REGULATION (EC) No 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 November 2009 on cosmetic products. Official Journal of the European Union 22.12.2009
6. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料12-1-1（非公表）
7. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料12-4-1（非公表）
8. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料12-5-1（非公表）
9. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料12-2-1（非公表）
10. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料12-1-2（非公表）
11. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料12-4-2（非公表）
12. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料12-5-2（非公表）
13. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料12-2-2（非公表）
14. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料12-3（非公表）
15. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety): OPINION ON Phenoxyethanol (2016)
16. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料15-1-2（非公表）
17. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料15-2-2（非公表）
18. 厚生労働省 職場のあんぜんサイト：化学物質；変異原性試験（エームス・染色体異常）、「2-フェノキシエタノール」  
<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/sokatutbl.htm>
19. OECD SIDS Initial Assessment Report For SIAM 18 “ETHYLENE GLYCOL PHENYL ETHER” UNEP PUBLICATIONS 2004
20. NTP (National Toxicology Program), Research Triangle Park, NC USA, CEBS (Chemical Effects in Biological Systems), Phenoxy acetic acid (122-59-8)  
[https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/test\\_article/122-59-8](https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/test_article/122-59-8)
21. 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マウス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 2003年

22. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料 6-1 (非公表)
23. 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 2 週間毒性試験 (混水試験) 報告書 2003 年
24. 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 2003 年
25. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料 6-3 (非公表)
26. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料 6-4 (非公表)
27. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料 6-2 (非公表)
28. EPA IN-11069; 2-Phenoxyethanol: Human Health Risk and Ecological Effects Assessment of a Food Use Pesticide Inert Ingredient
29. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料 11 (非公表)
30. Breslin WJ, Phillips JE, Lomax LG, Bartels MJ, Dittenber DA, Calhoun LL, Miller RR. 1991. Hemolytic activity of ethylene glycol phenyl ether (EGPE) in rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 17:466-481.

フェノキシエタノールに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和5年11月15日～令和5年12月14日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 フェノキシエタノールに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。