

## 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

## 番号 28 ホルムアルデヒド(案)

## . 評価対象物質の概要

## 1. 用途

浄水過程で、水中のアミン等の有機物質と塩素、オゾン等の消毒剤が反応して生成される。この反応過程における主な生成物として、ホルムアルデヒドとアセトアルデヒド等がある。また、水道では、エポキシ樹脂塗料及びアクリル樹脂塗料の原料として使用される。

ホルマリン(ホルムアルデヒド水溶液): 石炭酸系・尿素系・メラミン系合成樹脂原料、ポリアセタール樹脂原料、界面活性剤、ヘキサメチレンテトラミン、ペンタエリスリトール原料、農薬、消毒剤、その他一般防腐剤、有機合成原料、ビニロン、パラホルムアルデヒド(参照 64)

## 2. 一般名

ホルムアルデヒド、メチルアルデヒド

## 3. 化学名

IUPAC

和名: メタナール

英名: methanal

CAS No.: 50-00-0

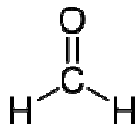
## 4. 分子式

HCHO

## 5. 分子量

30.03

1 6 . 構造式



5 7 . 物理化学的性状

6 物理的性状 : 特徴的な臭気のある気体。

7 融点 ( ): - 92

8 沸点 ( ): - 20

9 比重 ( 水=1 ): 0.8

10 水への溶解性 : 非常によく溶ける

11 蒸気圧 : -

12  
13  
14 8 . 現行規制等

15 ( 1 ) 法令の規制値等

16 水道法に基づく水質基準値 ( mg/L ): 0.08

17 その他の基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 0.008 mg/L

18  
19 ( 2 ) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

20 WHO ( mg/L ): 0.9 ( 第 3 版 2004 )

21 正式設定必要なし ( 第 3 版 background document, 2005 )

22 EU ( mg/L ): なし

23 U.S. EPA ( mg/L ; Maximum Contaminant Level ): なし

24 欧州大気質ガイドライン ( 参照 60a ): 指針値 0.1 mg/m<sup>3</sup> 平均時間 30 分

25  
26  
27 . 安全性に係る知見の概要

28 1 . 毒性に関する科学的知見

29 ( 1 ) 体内動態及び代謝

30 体内での生成

1       ホルムアルデヒドはすべての細胞に不可欠な代謝中間体であり、セリン、  
2       グリシン、メチオニン及びコリンの代謝中に生成される。また、N-、S-及び  
3       O-メチル化合物の脱メチル化によっても生成される（参照 4）。

#### 4 5       吸収、分布

6       ヒト及び動物において、摂取されたホルムアルデヒドは、容易に消化管か  
7       ら吸収される。経皮吸収試験では、サルはラットより、ホルムアルデヒドを  
8       吸収しにくかった（参照 4）。

9       放射標識したホルムアルデヒド（0.4-0.9  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ ）をサル（雄、5 匹）の皮  
10       膚に塗布し、24 時間後観察すると、主に皮膚からの蒸発（52%）、または塗  
11       布部分の皮膚の表層に結合され（34%）、塗布量の大部分が消失した。経皮  
12       浸透率は非常に低く、塗布量の最高でも 0.5%であった。皮膚塗布 24 時間後  
13       に、剖検したサルの体内負荷量は、塗布量の 0.2%であった。ホルムアルデ  
14       ヒド水溶液は、直接塗布したときでさえ、ほとんど皮膚を浸透しないと確認  
15       できた（参照 31）。

16       37%ホルムアルデヒド溶液（12.5%のメタノールを含む）120 mL（ホルム  
17       アルデヒド 624 mg/kg 体重：ATSDR 換算）を飲用した 41 歳の女性では、  
18       摂取後急速に血液中に代謝物質であるギ酸が蓄積した（参照 21）。ホルムア  
19       ルデヒド溶液 4 オンス（ホルムアルデヒド 517 mg/kg 体重：ATSDR 換算）  
20       を飲用した 58 歳の男性では、摂取 13 時間後に死亡した。血液中のギ酸塩及  
21       びホルムアルデヒド濃度は、重炭酸塩やエタノールによって治療が行われる  
22       まで増加し続けた。ホルムアルデヒドによる胃組織の「固定」が、ホルムア  
23       ルデヒド摂取後のメタノール及びホルムアルデヒドの吸収を遅らせた可能  
24       性が考えられる（参照 10）。ラットにおけるホルムアルデヒドの腹腔内投与  
25       後の分布は、主に筋肉であり、小腸、肝臓及びその他の組織への分布は低濃  
26       度であった（参照 6）。

27       Sprague-Dawley ラット及び Swiss マウスに放射標識したホルムアルデヒ  
28       ドをチーズに含め投与したとき、最高血中濃度は、ラットでは 8 時間後（投  
29       与量の 0.08%）に、マウスでは 2 時間後（投与量の 0.3%）に見られた。マ  
30       ウスで濃度の高かった臓器は、腎臓、肝臓、脂肪組織であった（参照 22）。

1 Upreti ら ( 参照 57 ) は、Sprague-Dawley ラット ( 雄、3 匹 ) にホルムアル  
2 デヒド 72 mg/kg 体重 ( 14.7  $\mu$ Ci ) を単回腹腔内投与したとき、赤血球は  
3 72 時間後も、著しい放射活性を含んでいた。投与 1 時間後、ほとんどの組  
4 織で相当レベルの放射能が検出された。すべての臓器で、最高値は、1 ~ 3  
5 時間で見られ、吸収が迅速であることを示した。細胞レベル以下の組織分画  
6 では、結合放射活性がミクロソーム分画で最高値を示し、結合放射活性のゾ  
7 ル性細胞質分画で最低値を示した。肝臓及び脾臓組織の DNA、RNA、タン  
8 パク質及び脂質分画は、他の組織に比べて著しく高レベルの  $^{14}$ C の取り込み  
9 を示した。全ての組織の核酸中では、投与の 72 時間後においても相当量の  
10 結合放射活性が観察された ( 参照 57 )。

#### 11 代謝

12  
13 ヒトや動物において、ホルムアルデヒドは急速に酸化されギ酸となる ( 参  
14 照 62 )。サル及びラットにギ酸を静脈投与した場合、ギ酸から二酸化炭素へ  
15 の酸化速度は、サルではラットに比べ遅かった ( 参照 38 )。ラットにホルム  
16 アルデヒドを腹腔内投与したとき尿中に、N,N'-ビス(ヒドロキシメチル)尿素、  
17 N-ヒドロキシメチル尿素、ギ酸、ポリメチレン尿素代謝物質の存在が報告さ  
18 れている ( 参照 37 )。ホルムアルデヒド脱水素酵素 ( FDH ) は全ての組織の  
19 ホルムアルデヒド代謝に関与する主要な代謝酵素であり、特にラットの鼻粘  
20 膜のような動物組織に広く分布している。また、FDH はホルムアルデヒド  
21 のグルタチオンアダクトに対して特異的である。ホルムアルデヒドは、FDH  
22 によって代謝されない場合は、タンパク質間やタンパク質及び DNA 鎖間で  
23 クロスリンクを形成するか、あるいは最初にテトラヒドロ葉酸と結びつくこ  
24 とにより、1 炭素中間代謝プールに入る ( 参照 4 )。

#### 25 排泄

26  
27 マウスやラットでは、代謝物質は尿、糞及び呼気中に排出され ( 参照 22,57 )、  
28 その排出量は投与経路によって異なった ( 参照 62 )。雄の Swiss マウスや  
29 Sprague-Dawley ラットへの放射標識したホルムアルデヒドの経口投与 32  
30 時間後における糞及び尿への排出は、投与量の 63 ~ 67%、呼気への排出は、

1 24～28%であった(参照 22)。SD ラット(雄、3 匹)にホルムアルデヒド  
2 72 mg/kg 体重(14.7  $\mu$ Ci)を単回腹腔内投与したとき、全投与量の 10%が  
3 30 分以内に、41%が 72 時間後までに呼気中に  $^{14}\text{CO}_2$  として排出された。尿  
4 中及び糞中への、72 時間後の  $^{14}\text{CH}_2\text{O}$  放射能の総排出量はそれぞれ 15%、  
5 0.2%であった(参照 57)。

## 7 ( 2 ) ヒトへの影響

### 8 急性影響

9 ヒトにおいて、ホルムアルデヒドの急性経口暴露による死亡例が認められ  
10 ている(参照 4)。Burkhart ら(参照 10)は、自殺を試みてホルマリンを 4  
11 オンス(ホルムアルデヒドとして 517 mg/kg 体重: ATSDR 換算)を飲用し  
12 た 58 歳の男性の症例について述べている。意識不明で発見された患者は、  
13 著しいアシドーシスを示していた。摂取約 3 時間後、患者は腹痛や吐き気を  
14 訴え、エタノールを投与された。摂取 5.5 時間後に呼吸数と血圧が著しく減  
15 少したため、酸素吸入を行った。その後生じた発作の治療では、パンクロニ  
16 ウムが有効であった。発作が始まってから、重炭酸塩とエタノールの静脈内  
17 投与を開始した。透析のために移動したが、血管内凝固障害の臨床症状を示  
18 し、その後心停止状態となり、蘇生できなかった。剖検では、胃は硬く白色  
19 で皮のようであったが、食道と小腸の外観は正常であった(参照 10)。

### 21 刺激性

22 化粧品に含まれるホルムアルデヒドは、大多数の消費者に対しては安全で  
23 ある。しかし、一部でこの薬剤の皮膚に対する感受性が高い人がいるので、  
24 化粧品の調製及び製造では、遊離のホルムアルデヒドが 0.2%以上測定され  
25 ないことが肝要である。エアゾル化された化粧品中のホルムアルデヒドの安  
26 全性については、結論できないとされている(参照 19)。

### 28 遺伝毒性

29 ホルムアルデヒドは、ヒトにおいて遺伝毒性を示すことが示されている  
30 (参照 4)。平均 1.2ppm (ATSDR 換算: 0.73～1.95 ppm) のホルムアルデ

1 ヒドに10週間暴露された解剖学教室の学生の末梢血のリンパ球は、SCEの  
2 僅かな増加を示した(参照63)。ホルムアルデヒドに慢性的に暴露されてい  
3 た木工師(平均ホルムアルデヒド濃度0.09~0.39mg/m<sup>3</sup>:ATSDRによると  
4 0.07~0.08ppm)では、主に鼻孔の繊毛細胞において小核形成の増加が認め  
5 られた(参照5)。経口あるいは経皮暴露に強く関連した遺伝毒性の報告は見  
6 つかっていない(参照4)。

7 ヒトにおける *in vivo* での遺伝毒性試験の結果を表1(参照4)に示す。

### 9 発がん性

10 ホルムアルデヒドは、吸入暴露を受けたヒトにおいて発がん物質であるこ  
11 とを示すいくつかの証拠がある(参照62)。

12 長期間ホルムアルデヒドに職業暴露された工場労働者の死亡率の疫学調  
13 査では、僅かな肺がんの増加を示したが、ホルムアルデヒド暴露とは関連付  
14 けられなかった(参照1,2)。また、上咽頭がん(nasopharyngeal cancer)  
15 の発生率の増加も示されたが、これもまたホルムアルデヒドと関連付けられ  
16 ないようであった(参照16)。その後の研究もおおむねこの立場を支持して  
17 いたものの(参照62)、ホルムアルデヒドが肺がんあるいは鼻腔がん  
18 (sinonasal cancer)、白血病の発がんリスクを有するかもしれないことを示  
19 す証拠がより多く提供された(参照12,23,24,42)。しかし、これらの論文の  
20 著者は皆、データの解釈には注意が必要であるとしている(参照62)。

21  
22 ホルムアルデヒドに暴露された米国の工場労働者のコホート研究では、上  
23 咽頭がんの死亡率の統計学的に有意な増加が見られた。また、同様の死亡率  
24 の増加は、米国とデンマークの2つのコホート研究でも見られた。7つの症  
25 例対照研究のうち5つにおいても、ホルムアルデヒド暴露によるリスクの  
26 増加が認められた。IARCの作業班は、ヒトにおいて、ホルムアルデヒドは  
27 上咽頭がんを引き起こす十分な証拠があると結論した。

28 白血病についての評価では、白血病(主に骨髄性白血病)の死亡率が、死  
29 体防腐処理者、斎場労働者、病理学者及び解剖学者の7つのコホート研究の  
30 うちの6つで増加したが、工場労働者では、白血病の発生率の増加は見られ

1 ていなかったもので、これらの知見は以前は過小評価されていた。しかし、最  
2 近更新された情報によると、米国の工場労働者と衣類製造労働者の2つのコ  
3 ホート研究で白血病の発生率は高く、英国の化学工場労働者のコホート研究  
4 では高くなかったと報告している。このことから、作業班は、白血病とホル  
5 ムアルデヒドへの職業暴露の間の因果関係の証拠は、「強いが十分ではな  
6 い」と結論した。また、ホルムアルデヒドがヒトにおいて鼻腔がんを引き起  
7 こす証拠については限られている、と結論した(参照 13,28a)。

8  
9 Cole ら(参照 14)や Collins ら(参照 15)は、多くの疫学研究をレビュー  
10 ーし、ホルムアルデヒド暴露と白血病リスクの関係を確認できなかったとし  
11 ている。Conolly ら(参照 17,18)は、6 ppm 以上のホルムアルデヒドを吸  
12 入した Fischer 344 ラットが鼻の扁平上皮がんを引き起こしたデータからヒ  
13 トの発がんリスクを算定し、相当するヒト暴露濃度では吸入に伴う発がんリ  
14 スクは最小( $10^{-6}$ あるいはそれ以下)であると結論づけた(参照 17,18)。

### 15 16 ( 3 ) 実験動物等への影響

#### 17 急性毒性試験

18 経口 LD<sub>50</sub> は、ラットで 800 mg/kg 体重、モルモットで 260 mg/kg 体重と  
19 報告されている(参照 48)。

#### 20 21 短期毒性試験

##### 22 a . ラット(4週間、飲水投与)

23 Wistar ラット(雌雄、各投与群 10 匹)におけるホルムアルデヒド(0、  
24 5、25、125 mg/kg 体重/日)の4週間飲水投与試験を行った。高用量群で  
25 摂餌量及び飲水量の低下、胃の病理組織学的変化(前胃の限局性過角化、  
26 中程度の乳頭腫様過形成)が見られた。また高用量群の雄で、血漿中の総  
27 タンパク質及びアルブミン濃度が低下した。NOAEL は 25 mg/kg 体重/日  
28 であった(参照 53)。

##### 29 30 b . ラット(90日間、飲水投与)

1 Sprague-Dawley ラット (雌雄、各投与群 15 匹) におけるホルムアルデ  
2 ヒド (0、50、100、150 mg/kg 体重/日) の 90 日間飲水投与試験を行った。  
3 血液学検査あるいは病理学的検査の各所見に何の影響も見られなかった。  
4 高用量群の雌雄と中用量群の雄において、体重増加量の抑制が認められた  
5 (参照 32)。

6  
7 c . イヌ (90 日間、混餌投与)

8 ビーグル犬 (雌雄、各投与群 4 匹) におけるホルムアルデヒド (0、50、  
9 75、100 mg/kg 体重/日) の 90 日間混餌投与試験を行った。血液学検査あ  
10 るいは病理学的検査の各所見に何の影響も見られなかった。高用量群の雌  
11 雄において、体重増加量の抑制が認められた (参照 32)。

12  
13 長期毒性試験

14 a . ラット (2 年間、飲水投与)

15 Wistar ラット (雌雄、各投与群 70 匹) におけるホルムアルデヒド (0、  
16 20、260、1900 mg/L : 雄 0、1.2、15、82 mg/kg 体重/日、雌 0、1.8、21、  
17 109 mg/kg 体重/日) の 2 年間飲水投与試験を行った。雌雄の高用量群で、  
18 摂餌量及び飲水量の低下、体重減少、肉眼的病変として胃粘膜壁の肥厚な  
19 どの影響が認められた。さらに、高用量群では、雌の腎臓の相対重量が増  
20 加し、病理組織学的変化として、雌雄で腎乳頭壊死の発生率が増加した。  
21 生存率、血液検査、生化学検査値には影響はなかった。NOAEL は雄が 15  
22 mg/kg 体重/日、雌が 21 mg/kg 体重/日であった (参照 54)。

23  
24 b . ラット (2 年間、飲水投与)

25 Wistar ラット (雌雄、各投与群 20 匹) におけるホルムアルデヒド (0、  
26 0.02、0.10、0.50% : 0、10、50、300 mg/kg 体重/日) の 2 年間飲水投与  
27 試験を行った。高用量群の動物は 2 年以内に全例死亡した。投与開始 12 ヶ  
28 月後の所見では、高用量群の雌雄で、胃に糜爛、潰瘍、過角化を伴ったあ  
29 るいは伴わない扁平上皮細胞過形成、基底細胞の下方増殖が認められた。  
30 中用量群では、雄 1 例と雌 1 例が過角化を示すのみであった。NOEL は 10



1 mg/kg 体重/日であった ( 参照 55 )。

2  
3 生殖・発生毒性試験

4 a . ラット ( 単回、経口投与 )

5 Wistar ラット ( 雄、各投与群 5 匹 ) におけるホルムアルデヒド水溶液 ( 100、  
6 200mg/kg 体重 ) の単回経口投与では、200mg/kg 体重投与群に精子頭部異  
7 常が観察された ( 参照 11 )。

8  
9 b . ラット ( 10 日間、腹腔内投与 )

10 Charles Foster ラット ( 雄、各投与群 10 匹 ) におけるホルムアルデヒド  
11 水溶液 ( 8、16mg/kg 体重/日 ) の 10 日間腹腔内注射したところ、両用量群  
12 で精巣組織の変性 ( 精細管直径の減少、ライディッヒ細胞核の濃縮等 ) 精  
13 子形成阻害及び生殖器官の絶対・相対重量の低下をもたらした ( 参照 46 )。

14  
15 c . マウス ( 妊娠 6 ~ 15 日、経口投与 )

16 CD-1 マウス ( 雌、各投与群 29 ~ 34 匹、対照群 76 匹 ) におけるホルム  
17 アルデヒド水溶液 ( 0、74、148、185 mg/kg 体重/日 ) の妊娠 6 ~ 15 日の  
18 経口投与したところ、妊娠 18 日までに母動物の死亡が 148 mg/kg 体重/日  
19 投与群で 35 例中 1 例、185 mg/kg 体重/日投与群で 34 例中 22 例認められ  
20 た。生き残った母動物の胎児に催奇形性の影響は認められなかった ( 参照  
21 36 )。

22  
23 d . マウス ( 妊娠 8 ~ 12 日、経口投与 )

24 ICR/SIM マウス ( 雌、30 匹 ) におけるホルムアルデヒド水溶液 ( 540mg/kg  
25 体重/日 ) の妊娠 8 ~ 12 日の経口投与試験を行った。出生児の成長や生育力  
26 に悪影響は認められなかった ( 参照 44 )。

27  
28 e . イヌ ( 交配後 4 ~ 56 日、混餌投与 )

29 ビーグル犬 ( 雌、各投与群約 10 匹 ) におけるホルムアルデヒド ( 0、3.1、  
30 9.4 mg/kg 体重/日 ) の交配後 4 ~ 56 日の混餌投与試験では、生殖結果ある

1 いは児の健康状態に影響は認められなかった（参照 26）。

### 3 遺伝毒性試験

4 ホルムアルデヒドは、*in vitro* の原核細胞及び真核細胞において変異原性  
5 を示した。また、キイロショウジョウバエでも遺伝毒性を示し、ホルムアル  
6 デヒドは、DNA クロスリンク、DNA-タンパク質クロスリンク及び DNA 鎖  
7 切断を引き起こす。また、主に暴露の時点で、細胞中の巨大分子と反応する  
8 （参照 35）。経口投与による *in vivo* 試験における陽性結果は、雄の  
9 Sprague-Dawley ラットの胃腸の上皮細胞で小核及び核異常の出現頻度を増  
10 加させた報告のみであった（参照 39）。

11 ATSDR（参照 4）がまとめたホルムアルデヒドの *in vitro* 及び吸入暴露に  
12 による *in vivo* での遺伝毒性試験結果を表 2、表 3 に示す。

### 14 発がん性試験

15 ホルムアルデヒドが経口経由で実験動物に発がん性を示すという報告はほ  
16 とんどない（参照 62）。

#### 17 a . ラット（2 年間、飲水投与）

18 Wistar ラット（雌雄、各投与群 70 匹）におけるホルムアルデヒド（0、  
19 20、260、1900 mg/L：雄 0、1.2、15、82 mg/kg 体重/日、雌 0、1.8、21、  
20 109 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験を行った結果、腫瘍発生率への  
21 影響は認められなかった（参照 54）。

#### 23 b . ラット（2 年間、飲水投与）

24 Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 50 匹）におけるホルムアルデ  
25 ヒド（0、10、50、100、500、1000、1500 mg/L：0、1、5、10、50、100、150  
26 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験を行った。50mg/L 以上の投与群に  
27 おいて、白血病（主にリンパ芽球）及びリンパ肉腫の発生率が用量に依存  
28 して増加した。消化管における腫瘍発生率の増加は、用量に依存しなかつ  
29 たものの、消化管に認められた腫瘍のタイプは、背景データの対照群にお  
30 いてはまれであり、この試験の対照群でも認められなかった（参照 49）。

## c . ラット ( 32 週間、飲水投与 )

Wistar ラット ( 雄、イニシエーション有は 17 匹、無は 10 匹 ) における 0.5% のホルマリリン ( ホルムアルデヒドとして 0.2% : WHO 換算 ) の 32 週間飲水投与試験を行った。イニシエーションの有無に関わらず、前胃の乳頭腫が認められた。また、イニシエーション後のホルムアルデヒド投与により、腺胃の腺腫様過形成と腺がんが増加した ( 参照 52 ) 。この結果により、著者はホルムアルデヒドが前胃における腫瘍促進作用を持つと報告したが、ホルマリリン中には高濃度のメタノールが含まれているので、この情報の有用性は限られている ( 参照 62 ) 。

その他の研究では、ホルムアルデヒドは 110 mg/kg 体重の用量を単回経口投与した雄の F344 ラットで、オルニチン脱炭酸酵素活性 ( 腫瘍促進作用の指標 ) を誘導している ( 参照 21a ) 。雌の CD-1 マウスの皮膚に塗布した場合、ホルムアルデヒドが発がん物質あるいはプロモーターとして働くことはなかった ( 参照 34 ) 。

ラット及びマウスでは、ホルムアルデヒドの吸入暴露が、鼻粘膜上皮を刺激し、がんを引き起こすことが示されている ( 参照 62 ) 。15ppm ( WHO 換算 : 17 mg/m<sup>3</sup> ) のホルムアルデヒドを 1 日 6 時間、週 5 日、2 年間吸入暴露した雌雄の Fischer 344 ラット ( 各投与群 2 ~ 44 匹 ) では、鼻腔の扁平上皮がんの発生率の増加が認められた ( 参照 51 ) 。雄の C57BL/6 × C3HF<sub>1</sub> マウス ( 各投与群 119 ~ 121 匹 ) においても、同じ暴露期間及び同程度の暴露濃度 ( 14.3ppm ) で腫瘍が認められたが、マウスはラットよりも感受性が低かった ( 参照 33 ) 。

他にも長期の経口投与試験が数多く実施されており、Restani & Galli ( 参照 43 ) 及び IPCS ( 参照 30 ) がこれらを詳細にレビューしている。これらのレビューでは、ホルムアルデヒドは哺乳類の一般的な代謝物質の 1 つであり、低濃度の暴露では発がん性を示さないと結論づけている ( 参照 62 ) 。

1

## 2 2 . 国際機関等の評価

## 3 ( 1 ) International Agency for Research on Cancer ( IARC )

4 グループ 1 : ヒトに対して発がん性がある ( 参照 28a )。

5 実験動物に対する発がん性の証拠は十分であり、ヒトに対する発がん性の  
6 証拠も十分である。7 1982 年の評価では、ホルムアルデヒドのヒトにおける発がん性の証拠は不  
8 十分であり、1987 年の評価では、発がん性の証拠に限界があるとして、グル  
9 ープ 2A ( ヒトに対して恐らく発がん性あり ) に分類されていた ( 参照 27,27a )。10 2006 年の評価では、ホルムアルデヒドのヒトにおける発がん性の証拠は十  
11 分であり、実験動物における発がん性の証拠も十分であるとして、ホルムア  
12 ルデヒドの発がん性をグループ 1 ( ヒトに対して発がん性がある ; carcinogenic  
13 to humans ) に分類した ( 参照 13,28a )。この評価は次の知見に基づいている。14 上咽頭がん ( nasopharyngeal cancer ) については前回の評価 ( 1995 年 ) 以降、  
15 3 つのコホート研究の追跡調査及び 3 つの新しい症例 - 対象研究が発表され  
16 た。そのうち米国の工業労働者を対象とした最大のコホート研究では、統計  
17 学的に有意な咽頭がんによる死亡過剰が認められ、ピーク暴露、累積暴露に  
18 関して、統計学的に有意な暴露 - 反応関係が認められた。米国の死体防腐処  
19 理業者やデンマークの工業労働者の疫学調査でも上咽頭がんの過剰発がん  
20 が認められた。他に、米国の衣料製造業者、英国の化学工業労働者、米国の  
21 死体防腐処理業者に関する 3 つのコホート研究では、上咽頭がんの症例は期  
22 待値より小さかったが、これらは検出力が低かった。検討された 7 つの症例  
23 - 対象研究のうち、5 つで暴露に関するリスクの増加が示された。1997 年に  
24 発表されたメタアナリシスにおいても、全体として上咽頭がんの相対リスク  
25 の増加を示していた。これらの結果より、IARC は疫学的研究はホルムアル  
26 デヒドがヒトに上咽頭がんを引き起こす十分な証拠を示していると結論づ  
27 けた。28 白血病に関しては、専門業者集団に関する 7 つの疫学調査のうち 6 つで、  
29 白血病による死亡過剰を示していた。また、米国の工業労働者においても、  
30 白血病による死亡とピーク暴露に有意な用量 - 反応関係が認められた。しか

1 し、米国市民をベースにすると期待値より低かった。最近の米国における衣  
2 料製造業者に関する疫学調査でも白血病による死亡の有意な増加が認めら  
3 れ、暴露期間が長い労働者、暴露量が多かったと思われる早期の雇用者で死  
4 亡が多かった。一方、英国の工業労働者の追跡調査では十分な大きさと質の  
5 高い解析にもかかわらず、ホルムアルデヒド暴露労働者に死亡過剰は認めら  
6 れなかった。これらの結果より、IARC は白血病とホルムアルデヒドへの職  
7 業暴露との因果関係は強いが十分ではないと結論した。

8 鼻腔がん (sinonasal cancer) については、12 の症例 - 対象研究をプールし  
9 て行った解析で、交絡因子を調整後、腺腫のリスクの増加が認められた。ま  
10 た、累積暴露指標との間に用量 - 反応関係も認められた。また、扁平上皮が  
11 んとの関連を示した研究もあった。しかし、最近追跡調査結果が発表された  
12 工業労働者、衣料製造業者、化学産業労働者に関するコホート研究等では鼻  
13 腔がんの増加は認められなかった。これらの結果より、IARC はホルムアル  
14 デヒドによる鼻腔がんの誘導に関する疫学的証拠は限られていると結論し  
15 た。

16 動物発がんデータについては、ラットの吸入暴露で鼻腔に扁平上皮がんを  
17 誘導することを示す研究が数件ある。ハムスターでは発がん性の証拠はなく、  
18 マウスを用いた 1 件の研究では影響を示さなかった。

19 プロモーター活性を調べる皮膚塗布、飲水、吸入による試験ではいずれも  
20 発がん性の増進を示している (参照 28a)。

21  
22 ( 2 ) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and  
23 Evaluations

24 評価書なし

25  
26 ( 3 ) WHO 飲料水水質ガイドライン

27 第 3 版 (参照 61)

28 WHO 第 3 版では、ラットの 2 年間飲水投与試験における雌の相対腎重量  
29 増加及び雌雄の腎乳頭壊死ほか種々の影響に基づく NOAEL: 15 mg/kg 体重  
30 /日に、不確実性係数 100 (種差及び個体差) を適用し、TDI を 150 µg/kg 体

1 重/日と設定した。

2 [ 参考 ]

3 TDIの飲料水からの寄与率を20%、体重60 kgの成人の飲料水を1日2 Lとして、  
4 ガイドライン値を0.9mg/Lと設定している。

6 第3版一次追補(参照62)

7 ホルムアルデヒドを鼻上皮に刺激を起こす濃度で吸入暴露したラット及び  
8 マウスでは、鼻腔がんの発生率の増加が認められた(参照33,51)。2年間の  
9 ホルムアルデヒドの飲水投与ではラットの胃に刺激が生じた(参照54,55)。  
10 強い刺激と関連する前胃の乳頭腫が観察されたという報告が一件ある(参照  
11 52)。

12 ホルムアルデヒドを吸入暴露したヒト及び動物試験の結果に基づき、  
13 IARC(参照28)はホルムアルデヒドをグループ1(ヒトに対して発がん性  
14 がある)に分類した。重要な知見を考慮すると、ホルムアルデヒドが経口経  
15 路では発がん性を示さないことが示唆される。

16 ホルムアルデヒドは反応性が高いので、摂取後最初に接触する組織におけ  
17 る影響は、ホルムアルデヒドの総摂取量よりも摂取時の濃度に関係している  
18 可能性が高い。IPCS(参照30)は、ラットを用いたホルムアルデヒドの2  
19 年間飲水投与試験から、口腔及び胃粘膜の病理組織学的変化に基づくNOEL:  
20 260 mg/L(参照54)に、不確実係数100(種差及び個体差)を適用して、  
21 ホルムアルデヒドの耐容濃度を2.6 mg/Lと設定した。

22 [ 参考 ]

23 耐容濃度から、健康に基づく値を導くことはできるが、飲料水中で検出が想定さ  
24 れるホルムアルデヒドの濃度が耐容濃度よりも著しく低いことから、ホルムアルデ  
25 ヒドについて正式のガイドライン値を設定する必要はないと考えられる。

28 ( 4 ) 米国環境保護庁( U.S. EPA )

29 Integrated Risk Information System ( IRIS )

30 EPA/IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口リファレンスド  
31 ース(経口RfD)として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう  
32 一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要  
33 に応じて、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

1

## 2 経口 RfD ( 参照 58 )

影響 ( Critical Effect )	用量	不 確 実 係 数 ( UF )	修正係数 ( MF )	参照用量 ( RfD )
ラットの体重増加量減少 及び病理組織変化 2 年間飲水投与試験 ( 参照 54 )	NOAEL:15 mg/kg 体重/ /日  LOAEL:82 mg/kg 体重/ 日	100 ( 種 差 及 び 個 体 差 )	1	$2 \times 10^{-1}$ mg/kg 体重/ 日

3

## 4 発がん性 ( 参照 58 )

5 米国 EPA は、以下に示す限られたヒトでの証拠と十分な動物での証拠に  
6 基づいて、ホルムアルデヒドをグループ B1 ( ヒトに対して発がんの可能性  
7 が高い : probable human carcinogen ) に分類した。

## 8 ・ヒトでの発がん性データ

9 少なくとも 28 の疫学研究が実施されている。吸入暴露によるがんリスク  
10 の増加を検出した 2 件のコホート研究 ( 参照 8,9,50 ) や 1 件の症例対照研究  
11 ( 参照 59,60 ) は信頼できる研究であったが、その他は標本数も少なく追跡調  
12 査も不十分であった。他の薬剤の影響を排除できていないことから、疫学的  
13 証拠は「限られている」に分類された。

## 14 ・動物での発がん性データ

15 ホルムアルデヒドの吸入暴露により、2 系統 ( Fischer 344、SD ) の雌雄  
16 のラット ( 参照 3,33,56 ) 及び 1 系統 ( C57BL/6 × C3HF<sub>1</sub> ) の雄マウス ( 参  
17 照 33 ) において、どちらも扁平上皮がんを誘発した結果から、証拠は十分と  
18 された。

19

## 20 【発がん性定量評価】

21 米国 EPA ではホルムアルデヒドの経口暴露による発がん性の定量的評価  
22 は行われていない。

23

## 24 ( 5 ) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 ( 参照 64 )

25 皮膚暴露による刺激性あるいはアレルギー性接触皮膚炎が起きたとの報  
26 告がある。また、呼吸器系への刺激作用もあり、最近の WHO/EURO でのホ

1 ルムアルデヒドの再評価では、ヒトの鼻腔粘膜への障害性が報告された平均  
2 暴露濃度は  $0.02 \sim 2.4 \text{ mg/m}^3$  ( 短時間でのピーク値は  $5 \sim 18 \text{ mg/m}^3$  ) で、短  
3 期間暴露で鼻やのどに刺激を感じる最低濃度は  $0.1 \text{ mg/m}^3$  であるとされてい  
4 る ( WHO 2000 )。IARC ( 1995 ) によれば、吸入暴露による鼻咽腔癌や鼻腔  
5 の扁平上皮癌との疫学的な関連性に関して、ホルムアルデヒド暴露との因果  
6 関係を推定しているが、肯定的な報告と否定的な報告とが両方存在すること  
7 やコホート研究と患者・対照研究との結果に一貫性がないことより、限定的  
8 なものであると結論づけられている。一方、経口摂取した場合の影響に関す  
9 るデータはない。

10 一方、動物実験において、Til ら ( 参照 54 ) は雌雄各投与群 70 匹の Wistar  
11 ラットに、雄には 1.2、15、82 mg/kg 体重/日を、雌には 1.8、21、109 mg/kg  
12 体重/日のホルムアルデヒドを 2 年間飲水投与した。雌雄とともに最高用量群  
13 にのみ、摂取、摂水、体重の減少、胃粘膜壁の不規則な肥厚が認められた。  
14 病理組織学的に、過角化症と限局性潰瘍を伴う前胃の乳頭腫様上皮過形成及  
15 び潰瘍と腺過形成を伴う腺胃の慢性萎縮性胃炎が観察された。さらに、腎相  
16 対重量の増加と腎乳頭壊死の発現増加が認められた。しかし、胃を含め、諸  
17 臓器に腫瘍発生は認められなかった。一般毒性に対する NOAEL は、雌雄で  
18 15 及び 21 mg/kg 体重/日である。

19 また、経口投与試験で明らかに発がん性を示した知見はない。ホルムアル  
20 デヒドは、タンパク質、RNA 及び一重鎖 DNA 誘導 DNA-タンパク質クロス  
21 リンクと容易に結合する。また、一重鎖 DNA 切断を引き起こす。 *in vitro*  
22 の原核及び真核生物細胞を用いた変異原性試験、ショウジョウバエを用いた  
23 試験で陽性である。しかし、 *in vivo* でのほとんどの試験では陰性の結果が  
24 得られている。\*吸入暴露試験では発がん性を示すが、経口暴露では明らかな  
25 発がん性は示さない。また、 *in vitro* 系の変異原性試験では陽性を示すが、  
26 *in vivo* でのほとんどの試験では陰性の結果が得られていることから、TDI  
27 法による評価値の算定が適当であると考えられる。NOAEL : 15 mg/kg 体重  
28 /日に不確実係数 : 100 ( 種差と個人差にそれぞれ 10 ) を適用して、経口摂取

\* 水質基準で用いている参考文献には、 *in vivo* の試験で陽性を示す、との記述がある。



1 による TDI は 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と求められた。しかし、ホルムアルデヒド  
2 は入浴時等の水道水からの気化による吸入暴露による影響も考慮に入れる  
3 必要がある。したがって、気化による吸入暴露経路による発がん性を考慮し、  
4 追加の不確実係数：10 を適用し、TDI を 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日とした。

5 消毒副生成物であることから TDI に対する飲料水の寄与率を 20% とし、  
6 体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲むと仮定すると、評価値は、0.08 mg/L と求め  
7 られる。

### 9 3 . 暴露状況

10 平成 16 年の水道統計におけるホルムアルデヒドの水道水の検出状況 ( 表 6 )  
11 は、原水においては、最高検出値は、水道法水質基準値 ( 0.08 mg/L ) の 20%  
12 超過 ~ 30% 以下で 2 箇所あり、ほとんどが 10% 以下 ( 325/336 地点 ) であった。  
13 浄水において、最高検出値は、90% 超過 ~ 100% 以下で 1 箇所検出された。

### 15 . 食品健康影響評価

#### 16 【体内動態】

17 ホルムアルデヒドは、ヒト、動物とも容易に消化管から吸収され、FDH によ  
18 って急速に酸化されてギ酸となり、最終的には二酸化炭素と水に分解されて尿、  
19 糞及び呼気中に排泄される。

#### 21 【一般毒性、生殖・発生毒性】

22 ヒトへの影響は、ホルムアルデヒドの急性経口暴露による死亡が報告されて  
23 いる。実験動物では、急性経口  $\text{LD}_{50}$  は、ラット及びモルモットで、それぞれ  
24 800 mg/kg 体重、260 mg/kg 体重であった。短期毒性試験から得られたラット  
25 の NOAEL は 25 mg/kg 体重/日であり、4 週間の飲水投与における摂餌量及び  
26 飲水量の低下及び胃の病理組織学的変化による。イヌの NOAEL は 75 mg/kg  
27 体重/日で、90 日間の飲水投与における体重増加抑制による。長期毒性試験か  
28 ら得られた NOEL は、ラットの 2 年間の飲水投与における胃の過角化から 10  
29 mg/kg 体重/日と考えられるが、この影響は、10 mg/kg 体重/日の次の 50 mg/kg  
30 体重/日における発生率が少ない ( 雌雄各群 1/20 ) ことから、適当でないと判断

1 した。そこで、ラットの2年間の飲水投与試験で得られた摂餌量及び飲水量の  
2 低下、体重減少、胃粘膜壁の肥厚、雌の腎の相対重量の増加、腎乳頭壊死の発  
3 生率の増加から、NOAELは15mg/kg体重/日と判断した。生殖発生毒性試験  
4 から得られたラットのLOAELは10日間の腹腔内投与で得られた精巣組織変  
5 性、精子形成阻害及び生殖器官重量低下から8mg/kg体重/日、マウスのNOAEL  
6 は妊娠6～15日の経口投与において胎児に影響が認められなかった185mg/kg  
7 体重/日、イヌのNOAELは交配後4～56日の混餌投与において生殖能及び胎  
8 児に影響が認められなかった9.4mg/kg体重/日であった。

#### 11 【遺伝毒性及び発がん性】

12 遺伝毒性については、*in vitro*試験では原核細胞及び真核細胞において変異  
13 原性が示された。吸入暴露の*in vivo*試験では、ラット及びマウスに染色体異  
14 常、ラットでDNAタンパク質クロスリンクを引き起こした。経口投与による  
15 *in vivo*試験における陽性結果は、雄ラットの胃腸の上皮細胞で小核及び核以上  
16 の出現頻度の増加のみであった。

17 発がん性については、経口投与で実験動物に発がん性を示す報告はほとんど  
18 なく、ラット及びマウスにおける吸入暴露試験において、鼻腔の扁平上皮がん  
19 の誘発が認められている。

20  
21 以上、現時点において得られている知見からは、ホルムアルデヒドは遺伝毒性  
22 **発がん**物質と考えられる。しかしながら、発がん性に関して、ヒトでの疫学研  
23 究及び実験動物において、ホルムアルデヒドと発がん性の増加が示唆されてい  
24 るが、吸入暴露のみであり、経口暴露による実験動物においては、発がん性の  
25 明確な証拠は得られていない。また、ホルムアルデヒドはセリン、グリシン、  
26 メチオニン及びコリンの代謝中に生成され、ヒトや動物で摂取されると急速に  
27 酸化されギ酸となる。さらに、ホルムアルデヒド摂取後最初に接触する組織に  
28 おける影響は、濃度に大きく依存することが明らかであり、閾値を設定するこ  
29 とが可能であると考えられる。

1

## 2 【毒性学的影響のエンドポイントについて】

3 TDI 設定の根拠としては、我が国の水質基準と同様に、ラットを用いた 2 年  
4 間の飲水投与試験で認められた摂餌量及び飲水量の低下、体重減少、胃粘膜壁  
5 の肥厚、雌の腎の相対重量の増加、腎乳頭壊死の発生率の増加をエンドポイン  
6 トとし、NOAEL 15 mg/kg 体重/日が適当であると判断した。

7 上記の論点を踏まえ、ホルムアルデヒドの耐容一日摂取量 (TDI) を 15µg/kg  
8 体重/日と設定した。

9

10	TDI	15 µg/kg 体重/日
11	(TDI 設定根拠)	長期毒性試験
12	(動物種)	ラット
13	(期間)	2 年間
14	(投与方法)	飲水投与
15	(NOAEL 設定根拠所見)	摂餌量及び飲水量の低下、体重減少、胃粘 16 膜壁の肥厚、雌の腎の相対重量の増加、腎 17 乳頭壊死の発生率の増加
18	(無毒性量)	15mg/kg 体重/日
19	(不確実係数)	1000 ( 個体差、種差各々 : 10、毒性の重篤 20 性 : <u>10</u> )

21 毒性の重篤性: ヒトにおける発がんの可能性を考慮し不確実係数を  
22 採用。

23

24

## 25 &lt; 参考 &gt;

26 水質基準値の 100% である濃度 0.08 mg/L の水を体重 53.3<sup>†</sup>kg の人が 1 日あ  
27 たり 2L 摂水した場合、1 日あたり体重 1kg の摂取量は、3.0 µg/kg 体重/日と考  
28 えられる。この値は、TDI 15 µg/kg 体重/日の 5 分の 1 である。

<sup>†</sup>国民栄養の現状 - 平成 10 年、11 年、12 年国民栄養調査結果 - 健康・栄養情報研究会編、  
2000 年、2001 年、2002 年 (平成 10 年、11 年、12 年の 3 ヶ年の平均体重)

1

2

3

表1 吸入暴露によるホルムアルデヒドの *in vivo* (ヒト) 遺伝毒性 (参照4)

試験系	エンドポイント	結果	出典
ヒト(職業暴露)	染色体異常	-	Vasudeva and Anand 1996
ヒト(職業暴露/鼻粘膜)	小核増加	+	Ballarin et al. 1992
ヒト(職業暴露/尿)	突然変異	-	Connor et al. 1985b
ヒト(職業暴露/リンパ球)	DNA-タンパク質クロスリンク, ホルムアルデヒド非特異的	+	Shaham et al. 1996a
ヒト(職業暴露/白血球)	染色体異常, 姉妹染色分体交換	-	Thomson et al. 1984
ヒト(職業暴露/リンパ球)	姉妹染色分体交換	+	Yager et al. 1986
ヒト(職業暴露/リンパ球)	染色体異常	+	Cherbaterev et al. 1986

+ : 陽性、 - : 陰性

4

表2 ホルムアルデヒド *in vitro* 遺伝毒性結果 (参照4)

試験系	指標	結果		出典
		活性化有	活性化無	
原核生物				
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, UTH8414, UTH8413(Ames 試験)	遺伝子突然変異	(+)	(+)	Glass et al. 1986
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 (Ames 試験)	遺伝子突然変異	テ <sup>-</sup> タ無	+	Takahashi et al. 1985
<i>S. typhimurium</i> TA100 (Ames 試験)	遺伝子突然変異	+	+	Schmid et al. 1986
<i>Escherichia coli</i>	遺伝子突然変異	テ <sup>-</sup> タ無	+	Takahashi et al. 1985
<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100 (Ames 試験)	遺伝子突然変異	テ <sup>-</sup> タ無	+	Donovan et al. 1983
<i>S. typhimurium</i> TM677, TA100 (Ames 試験)	遺伝子突然変異	+	+	Donovan et al. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (Ames 試験)	遺伝子突然変異	-	-	DeFlora et al.1984
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (Ames 試験)	遺伝子突然変異	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	DeFlora 1981
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, UTH8413, UTH8414 (Ames 試験)	遺伝子突然変異	(+)	(+)	Connor et al. 1985b
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, UTH8413, UTH8414 (Ames 試験)	遺伝子突然変異	(+) <sup>a</sup>	(+) <sup>a</sup>	Connor et al. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	遺伝子突然変異	テ <sup>-</sup> タ無	+	Haworth et al. 1983
真核生物 哺乳類細胞				
ヒト(気管支繊維芽細胞培養)	突然変異	テ <sup>-</sup> タ無	+	Grafstrom et al. 1985
ヒト(包皮繊維芽細胞培養)	DNA 損傷	テ <sup>-</sup> タ無	+	Snyder & Van Houten 1986
ヒト(リンパ球細胞培養)	染色体異常	テ <sup>-</sup> タ無	+	Dresp & Bauchibger 1988
ヒト(リンパ球細胞培養)	DNA 損傷	テ <sup>-</sup> タ無	+	Liber et al. 1989
ヒト(リンパ球細胞培養)	姉妹染色分体交換, 染色分体型異常	+	+	Schmit et al. 1986
ラット(気管上皮培養)	DNA 損傷	テ <sup>-</sup> タ無	+	Cosma et al. 1988a
ラット(気管上皮培養)	DNA 損傷	テ <sup>-</sup> タ無	+	Cosma & Marchok 1988
ラット(鼻粘膜)	DNA 結合	テ <sup>-</sup> タ無	+	Heck & Casanova 1987
マウス(リンパ腫 L5178Y TK±)	変異原性	+	+	Blackburn et al. 1991
チャイニーズハムスター(V79 細胞培養)	姉妹染色分体交換	-	+	Basler et al. 1985
チャイニーズハムスター(V79 細胞培養)	突然変異	テ <sup>-</sup> タ無	+	Grafstrom et al. 1993
チャイニーズハムスター(卵巣細胞培養)	DNA 損傷	テ <sup>-</sup> タ無	+	Miller & Costa 1989
チャイニーズハムスター(卵巣細胞培養)	染色体異常,	+	+	Natarajan et al.

	姉妹染色分体交換			1983
チャイニーズハムスター(卵巣細胞培養)	染色体異常, 姉妹染色分体交換	(+)	(+)	Galloway et al. 1985
ゴールドンシリヤハムスター(胚細胞培養)	ウイルス性の形質 転換	データ無	+	Hatch et al. 1983
C3H/10T <sup>1/2</sup> マウス胚繊維芽細胞	焦点形質転換	(+)	-	Frazelle et al. 1983
げっ歯類(Yoshida 肉腫細胞)	DNA クロソク	データ無	(+)	Bedford & Fox 1981
子ウシ(胸腺染色質)	ヒストン再配分	データ無	+	Polacow et al. 1976
C3H/10T <sup>1/2</sup> マウス胚繊維芽細胞	焦点形質転換	+	-	Ragan & Boreiko 1981
C3H/10T <sup>1/2</sup> マウス胚繊維芽細胞	焦点形質転換	+	-	Boreiko & Ragan 1983
C3H/10T <sup>1/2</sup> マウス胚繊維芽細胞	焦点形質転換	+	データ無	Frazelle et al. 1983
マウス白血病 L1210 細胞	DNA 鎖切断	データ無	(+)	Ross & Shipley 1980
マウス白血病 L1210 細胞	DNA タンパク質交差結 合	データ無	+	Ross & Shipley 1980
ヒト(リンパ球培養)	姉妹染色分体交換	データ無	+	Kreiger & Garry 1983
ヒト(気管支繊維芽細胞)	DNA クロソク, DNA 鎖 切断	データ無	+	Grafstrom et al. 1984
ヒト(気管支上皮細胞)	DNA クロソク, DNA 鎖 切断	データ無	+	Grafstrom et al. 1984
ヒト(皮膚繊維芽細胞)	DNA クロソク, DNA 鎖 切断	データ無	+	Grafstrom et al. 1984
ヒト(気管支上皮細胞)	DNA クロソク, DNA 鎖 切断	データ無	+	Grafstrom et al. 1983
ヒト(気管支繊維芽細胞)	DNA クロソク, DNA 鎖 切断	データ無	+	Grafstrom et al. 1983
ヒト(リンパ芽球様 TK6 細胞)	DNA 突然変異	データ無	+	Goldmacher & Thilly 1983
ヒト(培養リンパ球)	姉妹染色分体交換	データ無	+	Garry et al. 1981

<sup>a</sup>ホルマリンでの試験, - : 陰性, + : 陽性, (+) : 弱い陽性

1

表3 ホルムアルデヒド *in vivo* 遺伝毒性結果(参照4等)

試験系	指標	結果	出典
吸入暴露			
マウス(脾臓リンパ球)	染色体異常	+	Rithidech et al. 1987
ラット(肺洗浄)	染色体異常	+	Dallas et al. 1992
ラット(鼻粘膜細胞)	DNA-タンパク質クロソク	+	Casanova et al. 1989
ラット(鼻粘膜細胞)	DNA-タンパク質クロソク	+	Lam et al. 1985
ラット(骨髄)	染色体異常	-	Dallas et al. 1992
ラット(リンパ球)	有糸分裂活性, 姉妹染色分体交 換, 染色体異常	-	Kligerman et al. 1984
サル(気管)	DNA-タンパク質クロソク	+	Casanova et al. 1991b
キイロショウジョウバエ	死亡率, 生殖不能状態	+	Valencia et al. 1989
キイロショウジョウバエ	致死突然変異	+	Woodruff et al. 1985
経口暴露			
ラット(胃腸上皮細胞)	小核及び核異常出現頻度の増加	+	Migliore et al. 1989 <sup>39</sup>

2

表4 WHO等によるホルムアルデヒドのTDI法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	
WHO 第3版 (2004)	2年間のラット飲水投与試験 雌の相対腎重量増加及び雌 雄の腎乳頭壊死ほか	15	-	100 10(種差) × 10(個 体差)	150
EPA/IRIS (1990)	2年間のラット飲水投与試験 体重増加量減少及び胃の病 理組織学的変化 (参照54)	15	82	100 10(種差) × 10(個 体差)	200
水道水	2年間のラット飲水投与試験 摂取、摂水、体重の減少、胃 粘膜壁の不規則な肥厚、過核 化症と限局性潰瘍を伴う前 胃の乳頭状上皮過形成、およ び潰瘍と腺過形成を伴う腺 胃の慢性萎縮性胃炎 (参照54)	15	-	1000 10(種差) × 10(個 体差) × 10(吸入暴 露による発がん性 を考慮)	15

1

2

表5 各試験におけるNOEL等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/日	LOAEL mg/kg 体重/日	備考
短	ラット F344 雌雄 10	4週間飲水 投与	摂餌量及び飲水量の低下, 胃の病理組織学的変化(125)、血漿中総タンパク質及びアルブミン濃度低下(雄125)	25(A)	125	
	ラット Sprague- Dawley 雌雄 15	90日間飲水 投与	体重増加量抑制(雄100-, 雌150)	50	100	
	イヌ ビーグル 雌雄 4	90日間 混餌投与	体重増加量抑制(100)	75	100	
長	ラット Wistar 雌雄 70	2年間飲水 投与	摂餌量及び飲水量の低下, 体重減少, 胃粘膜壁の肥厚, 腎乳頭壊死(雄82, 雌109)、相対腎重量増加(雌109)	雄: 15 雌: 21	雄: 82 雌: 109	
	ラット Wistar 雌雄 20	2年間飲水 投与	胃に糜爛・潰瘍・扁平上皮細胞過形成・基底細胞の下方増殖(300)、胃の過角化(50-)	NOEL: 10(A)	50	
生	ラット Wistar 雄 5	単回経口 投与 溶 媒: 水	精子頭部異常(200)	100	200	
	ラット Charles Foster 雄 10	10日間腹腔内 投与 溶 媒: 水	精巣組織変性, 精子形成阻害, 生殖器官の絶対・相対重量の低下		8	
	マウス CD-1 雌 29-34	妊娠 6-15 日経口投 与 溶 媒: 水	母動物死亡(148-) 生存母動物の胎児に催奇形性影響なし	母毒性: 74 発生毒性: 185	母毒性: 148	
	マウス ICR/SIM 雌 30	妊娠 8-12 日経口投与	出生児の成長や生育力に悪影響なし	540		
	イヌ ビーグル 雌 10	交配後 4-56日混 餌投与	生殖能、児の健康に影響なし	9.4		

短: 短期毒性試験 長: 長期毒性試験 生: 生殖・発生毒性試験

A: 著者 無印: WG

1

2



表 6 水道水での検出状況 ( 参照 65 )

年度	浄水 / 原水の別	水源種別	測定地点数	目標値に対する度数分布表										
				10%以下	10%超過20%以下	20%超過30%以下	30%超過40%以下	40%超過50%以下	50%超過60%以下	60%超過70%以下	70%超過80%以下	80%超過90%以下	90%超過100%以下	100%超過
				~ 0.008 (mg/L)	~ 0.016 (mg/L)	~ 0.024 (mg/L)	~ 0.032 (mg/L)	~ 0.040 (mg/L)	~ 0.048 (mg/L)	~ 0.056 (mg/L)	~ 0.064 (mg/L)	~ 0.072 (mg/L)	~ 0.080 (mg/L)	0.081 (mg/L) ~
H16	原水	全体	336	325	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	91	91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	24	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	82	81	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	139	129	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	5,703	5,378	267	39	13	4	1	0	0	0	1	0
		表流水	1,039	969	57	8	3	2	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	313	286	22	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	3,112	2,989	101	14	5	2	0	0	0	0	1	0
		その他	1,239	1,134	87	12	5	0	1	0	0	0	0	0

1

2

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
BUN	血液尿素窒素
BMDL <sub>10</sub>	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
COHb	一酸化炭素ヘモグロビン
CYP	シトクロムP 4 5 0
FDH	ホルムアルデヒド脱水素酵素
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
SCE	姉妹染色分体交換
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成

- 1 < 参照 >
- 2 1 Acheson ED et al. (1984a) Formaldehyde process workers and lung cancer [letter].  
3 Lancet, 1(8385):1066-1067.
- 4 2 Acheson ED et al. (1984b) Formaldehyde in the British chemical industry. An  
5 occupational cohort study. Lancet, 1(8377):611-616.
- 6 3 Albert RE, Sellakumar AR, Laskin S, Kuschner M, Nelson N and Snyder CA. 1982.  
7 Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat.  
8 J Natl Cancer Inst 68(4):597-603.
- 9 4 ATSDR 1999. Toxicological Profile for Formaldehyde. US Department of Health  
10 and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and  
11 Disease Registry.
- 12 5 Ballarin C, Sarto F, Giacomelli L, et al. 1992. Micronucleated cells in nasal mucosa  
13 of formaldehyde exposed workers. Mutat Res 280:1-7.
- 14 6 Bhatt HS, Lober SB, Combes B (1988) Effect of glutathione depletion on  
15 aminopyrine and formaldehyde metabolism. *Biochemical Pharmacology*,  
16 37:1581-1589.
- 17 8 Blair A, Stewart PA, Hoover RN, et al. 1986. Mortality among industrial workers  
18 exposed to formaldehyde. J Natl Cancer Inst 76(6):1071-1084.
- 19 9 Blair A, Stewart P, Hoover PA, et al. 1987. Cancers of the nasopharynx and  
20 oropharynx and formaldehyde exposure. J Natl Cancer Inst. 78(1):191-193.
- 21 10 Burkhart KK, Kulig KW, McMartin KE. 1990. Formate levels following a formalin  
22 ingestion. VetHum Toxicol 32:135-137.
- 23 11 Cassidy SL, Dix KM, Jenkins T (1983) Evaluation of a testicular sperm head  
24 counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP),  
25 glycerol alpha-monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde  
26 (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). Archives of Toxicology, 53:71-78.
- 27 12 Coggon D et al. (2003) Extended follow-up of a cohort of British chemical workers  
28 exposed to formaldehyde. Journal of the National Cancer Institute,  
29 95(21):1608-1615.
- 30 13 Cogliano VJ et al. (2005) Meeting Report: Summary of IARC Monographson  
31 Formaldehyde, 2-Butoxyethanol, and 1-tert-Butoxy-2-Propanol. Environ Health  
32 Perspect., 113:1205-1208.
- 33 14 Cole P and Axten C (2004) Formaldehyde and leukemia: an improbable causal  
34 relationship. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 40: 107-112.
- 35 15 Collins JJ and Lineker GA (2004) A review and meta-analysis of formaldehyde  
36 exposure and leukemia. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 40:81-91.
- 37 16 Collins JJ et al. (1988) Formaldehyde exposure and nasopharyngeal cancer:  
38 re-examination of the National Cancer Institute study and an update of one plant.  
39 *Journal of the National Cancer Institute*, 80:376-377.
- 40 17 Conolly RB et al. (2003) Biologically Motivated Computational Modeling of  
41 Formaldehyde Carcinogenicity in the F344 Rat, Toxicological Sciences 75:  
42 432-447.

- 1 18 Conolly RB et al. (2004) Human Respiratory Tract Cancer Risks of Inhaled  
2 Formaldehyde: Dose-Response Predictions Derived From Biologically-Motivated  
3 Computational Modeling of a Combined Rodent and Human Dataset, *Toxicological*  
4 *Sciences* 82: 279–296.
- 5 19 CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association) 1984. Final report on the  
6 safety assessment of formaldehyde. *Journal of the American College of*  
7 *Toxicologists*, 3:157–184.
- 8 20 Dallas CE, Scott MJ, Ward JB Jr, et al. 1992. Cytogenetic analysis of pulmonary  
9 lavage and bonemarrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. *J*  
10 *Appl Toxicol* 12:199-203.
- 11 21 Eells JT, McMartin KE, Black K, et al. 1981. Formaldehyde poisoning: Rapid  
12 metabolism to formicacid. *JAMA, J Am Med Assoc* 246:1237-1238.
- 13 21a Furihata C, Yamakoshi A, Matsushima T. 1988. Inductions of ornithine  
14 decarboxylase and DNA synthesis in rat stomach mucosa by formaldehyde. *Jpn J*  
15 *Cancer Res* 79(8):917-920.
- 16 22 Galli CL, Ragusa C, Resmini P, et al. 1983. Toxicological evaluation in rats and  
17 mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. *Food*  
18 *Chem Toxicol* 21:313-317.
- 19 23 Hauptmann M et al. (2003) Mortality from lymphohaematopoietic malignancies  
20 among workers in formaldehyde industries. *Journal of the National Cancer*  
21 *Institute*, 95(21):1615–1623.
- 22 24 Hauptmann M et al. (2004) Mortality from solid cancers among workers in  
23 formaldehyde industries. *American Journal of Epidemiology*, 159(12):1117–1130.
- 24 26 Hurni H, Ohder H (1973) Reproduction study with formaldehyde and  
25 hexamethylene- tetramine in beagle dogs. *Food and Cosmetics Toxicology*,  
26 11:459–462.
- 27 27 IARC (1982) Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon, International Agency  
28 for Research on Cancer, pp. 345–389 (IARC Monographs on the Evaluation of the  
29 Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 29).
- 30 27a IARC (1987) Supplement No.7 Overall evaluations of carcinogenicity : an  
31 updatig of IARC Monographs Volumes 1-42 1987:440pages 絶版
- 32 28 IARC 2004/2005 Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxy-2-propanol.  
33 Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the  
34 Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 88 (in preparation)
- 35 28a IARC 2006 Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxy-2-propanol. Lyon,  
36 International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the  
37 Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 88  
38 (<http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol88/formal.html>)
- 39 29 IPCS (1989) Formaldehyde. Geneva, World Health Organization (Environmental  
40 Health Criteria 89).
- 41 30 IPCS (2002) Formaldehyde. Geneva, World Health Organization (Concise  
42 International Chemical Assessment Document No. 40).
- 43 31 Jeffcoat AR (1983) *Percutaneous penetration of formaldehyde. Final report (July*

- 1 1981–July 1983). Research Triangle Park, NC, Research Triangle Institute, p. 59.
- 2 32 Johannsen FR, Levinskas GJ, Tegeris AS (1986) Effects of formaldehyde in the rat  
3 and dog following oral exposure. *Toxicology Letters*, 30:1–6.
- 4 33 Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, et al. 1983. Carcinogenicity of formaldehyde  
5 in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res* 43:4382–4391.
- 6 34 Krivanek ND, Chromey NC, McAlack JW (1983) Skin initiation–promotion study  
7 with formaldehyde in CD-1 mice. In: Clary JJ, Gibson JE, Waritz RS, eds.  
8 *Formaldehyde: toxicology, epidemiology, mechanisms*. New York, NY, Marcel  
9 Dekker, pp. 159–171.
- 10 35 Ma TM, Harris MM (1988) Review of the genotoxicity of formaldehyde. *Mutation*  
11 *Research*, 196:37–59.
- 12 36 Marks TA, Worthy WC, Staples RE (1980) Influence of formaldehyde and Sonacide  
13 (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice.  
14 *Teratology*, 22:51–58.
- 15 37 Mashford PM, Jones AR (1982) Formaldehyde metabolism by the rat: a  
16 re-appraisal. *Xenobiotica*, 12:119–124.
- 17 38 McMartin KE et al. (1977) Methanol poisoning. V. Role of formate metabolism in  
18 the monkey. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*,  
19 201:564–572.
- 20 39 Migliore L et al. (1989) Micronuclei and nuclear anomalies induced in the  
21 gastrointestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis*,  
22 4(5):327–334.
- 23 42 Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT (2004) Mortality among a cohort of garment  
24 workers exposed to formaldehyde: an update. *Occupational and Environmental*  
25 *Medicine*, 61(3):193–200.
- 26 43 Restani P, Galli CL (1991) Oral toxicity of formaldehyde and its derivatives.  
27 *Critical Reviews in Toxicology*, 21(5):315–328.
- 28 44 Seidenberg JM, Anderson DG, Becker RA (1987) Validation of an in vivo  
29 developmental toxicity screen in the mouse. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and*  
30 *Mutagenesis*, 6:361–374.
- 31 46 Shah BM et al. (1987) Formaldehyde-induced structural and functional changes in  
32 the testis of rats. *Journal of Reproductive Biology and Comparative Endocrinology*,  
33 7:42–52.
- 34 48 Smyth HF Jr, Seaton J, Fischer L (1941) The single dose toxicity of some glycols  
35 and derivatives. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 23:259–268.
- 36 49 Soffritti M et al. (1989) Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen.  
37 *Toxicology and Industrial Health*, 5(5):699–730.
- 38 50 Stayner LT, Elliott L, Blade R, Keenlyside R, Halperin W. 1988. A retrospective  
39 cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry.  
40 *Am J Ind Med* 13(6):667–681.
- 41 51 Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, et al. 1980. Induction of squamous cell  
42 carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor.

- 1 Cancer Res 40:3398-3402.
- 2 52 Takahashi M et al. (1986) Effects of ethanol, potassium metabisulfite,  
3 formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after  
4 initiation with -methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Japanese Journal of Cancer  
5 Research (Gann), 77: 118-124.
- 6 53 Til HP et al. (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and  
7 formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. Food and Chemical  
8 Toxicology, 26:447-452.
- 9 54 Til HP et al. (1989) Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. Food  
10 and Chemical Toxicology, 27:77-87.
- 11 55 Tobe M, Naito K, Kurokawa Y (1989) Chronic toxicity study of formaldehyde  
12 administered orally to rats. Toxicology, 56:79-86.
- 13 56 Tobe M, Kaneko T, Uchida Y, et al.1985. Studies of the inhalation toxicity of  
14 formaldehyde. National Sanitary and Medical Laboratory Service (Japan). pp.1-94.
- 15 57 Upreti RK et al. (1987) Toxicokinetics and molecular interaction of  
16 [<sup>14</sup>C]-formaldehyde in rats. Archives of Environmental Contamination and  
17 Toxicology, 16:263-273.
- 18 58 U.S. EPA 1990/1991. Integrated Risk Information System (IRIS). Formaldehyde  
19 (CASRN 50-00-0). RfD last revised 09/01/1990, Carcinogenicity assessment for  
20 lifetime exposure last revised 05/01/1991, Washington, DC. Available online at  
21 <http://www.epa.gov/iris/>
- 22 59 Vaughan TL, Strader C, Davis S, Dalling JR. 1986a. Formaldehyde and cancers of  
23 the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. Int. J. Cancer.  
24 38:677-683.
- 25 60 Vaughan TL, Strader C, Davis S, Dalling JR. 1986b. Formaldehyde and cancers of  
26 the pharynx, sinus and nasal cavity: II. Residential exposures. Int. J. Cancer. 38:  
27 685-688.
- 28 60a WHO : Air Quality Guidelines for Europe. Secound edition,Chapter3  
29 Summary of the guidelines 2000
- 30 61 WHO 2004. Formaldehyde in Drinking-water. Guidelines for Drinking Water  
31 Quality, Third edition, 2004.
- 32 62 WHO 2005. Formaldehyde in drinking-water. Background document for  
33 development of WHO Guidelines for drinking-water quality.  
34 WHO/SDE/WSH/05.08/48, WHO 2005.
- 35 63 Yager JW, Cohn KL, Spear RC, et al. 1986. Sister-chromatid exchanges in  
36 lymphocytes of anatomystudents exposed to formaldehyde-embalming solution.  
37 Mutat Res 174:135-139.
- 38 64 厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審  
39 議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
- 40 65 日本水道協会 2006. 水道統計 平成 16 年度  
41