



府 食 第 4 2 4 号

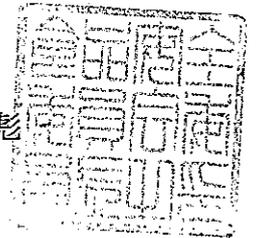
平成 2 0 年 4 月 1 7 日

厚生労働大臣

舩添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 1 5 年 7 月 1 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 第 0 7 0 1 0 1 5 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た 清 涼 飲 料 水 に 係 る 化 学 物 質 の 食 品 健 康 影 響 評 価 (ホ ル ム ア ル デ ヒ ド) の 結 果 は 下 記 の と お り で す の で 、 食 品 安 全 基 本 法 (平 成 1 5 年 法 律 第 4 8 号) 第 2 3 条 第 2 項 の 規 定 に 基 づ き 通 知 し ま す 。

な お 、 食 品 健 康 影 響 評 価 の 詳 細 は 別 添 の と お り で す 。

記

ホルムアルデヒドの耐容一日摂取量を $15\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とする。

清涼飲料水評価書

ホルムアルデヒド

2008年4月

食品安全委員会

目 次

・ 審議の経緯	・・・ 2
・ 食品安全委員会委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会 合同ワーキンググループ専門委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿	・・・ 3
・ 要約	・・・ 4
I. 評価対象物質の概要	・・・ 5
1. 用途	・・・ 5
2. 一般名	・・・ 5
3. 化学名	・・・ 5
4. 分子式	・・・ 5
5. 分子量	・・・ 5
6. 構造式	・・・ 5
7. 物理化学的性状	・・・ 5
8. 現行規制等	・・・ 6
II. 安全性に係る知見の概要	・・・ 6
1. 毒性に関する科学的知見	・・・ 6
2. 国際機関等の評価	・・・ 17
3. 暴露状況	・・・ 22
III. 食品健康影響評価	・・・ 23
・ 本評価書で使用した略号一覧	・・・ 26
・ 参照	・・・ 27

<審議の経緯>

2003年7月1日	厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年7月18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年10月22日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2007年11月28日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年2月14日	第226回食品安全委員会（報告）
2008年2月14日	より2008年3月14日 国民からの御意見・情報の募集
2008年4月15日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年4月17日	第234回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*:2007年2月1日から
**:2007年4月1日から

<食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ 専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)	(2007年9月30日まで)
汚染物質専門調査会	汚染物質専門調査会
安藤 正典	安藤 正典
佐藤 洋（座長）	佐藤 洋（座長）
千葉 百子	千葉 百子
広瀬 明彦	広瀬 明彦
前川 昭彦	前川 昭彦
化学物質専門調査会	化学物質専門調査会
太田 敏博	太田 敏博
立松 正衛（座長代理）	渋谷 淳
廣瀬 雅雄	立松 正衛（座長代理）

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2007年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

阿部宏喜

安藤正典*

井口 弘

圓藤吟史*

圓藤陽子*

太田敏博*

大前和幸

奥田晴宏

香山不二雄

川村 孝

河野公一

佐々木久美子

渋谷 淳*

千葉百子**

津金昌一郎

遠山千春*

永沼 章

長谷川隆一**

広瀬明彦*

前川昭彦*

安井明美

鱒渕英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

要 約

清涼飲料水に係る化学物質として、ホルムアルデヒドの食品健康影響評価を行った。

評価に供した試験成績は、急性毒性試験（ラット、モルモット）、亜急性毒性試験（ラット、イヌ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット、イヌ）、遺伝毒性試験等である。

ホルムアルデヒドは、多くの遺伝毒性試験において陽性が示され、実験動物における経口投与試験の一部やヒトの吸入暴露試験において発がん性が認められていることから、遺伝毒性発がん物質と考えられた。しかしながら、実験動物での経口暴露においては、明確な発がん性の証拠は得られていないことや、低用量のホルムアルデヒドは、摂取後、急速に酸化されてギ酸になること、また、摂取後最初に接触する組織における影響は、濃度に大きく依存することなどを総合的に判断し、ホルムアルデヒドは高用量の経口投与における発がん性は否定できないが、低用量であれば、閾値を設定することが可能であると考えられた。

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、胃粘膜壁の肥厚、雌の腎の比重量の増加、腎乳頭壊死の発生率の増加をエンドポイントとし、NOAEL 15 mg/kg 体重/日が適当であると判断した。これを根拠として、種差 10、個体差 10、毒性の重篤性 10 の不確実係数 1,000 で除した 15 μ g/kg 体重/日を耐容一日摂取量（TDI）と設定した。

I. 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1）

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

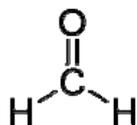
4. 分子式

HCHO

5. 分子量

30.03

6. 構造式



7. 物理化学的性状

物理的性状：特徴的な臭気のある気体。

融点（℃）：-92℃

沸点（℃）：-20℃

比重（水=1）：0.8

水への溶解性：非常によく溶ける

蒸気圧：-

8. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水道法に基づく水質基準値 (mg/L) : 0.08

その他の基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 0.008 mg/L

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.9 (第3版 2004)

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

EU (mg/L) : なし

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

欧州大気質ガイドライン (参照2) : 指針値 0.1 mg/m³ 平均時間 30 分

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、ATSDR の毒性学的プロファイル、IARC のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 3~10)。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

① 体内での生成

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、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 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 3)。

② 吸収、分布

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吸収しにくかった (参照 3)。

放射標識したホルムアルデヒド (0.4-0.9 µg/cm³) をサル (雄、5 匹) の皮膚に塗布し、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できた (参照 11)。

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、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 12)。ホルムアルデヒド溶

液 4 オンス（ホルムアルデヒド 517 mg/kg 体重：ATSDR 換算）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性が考えられる（参照 13）。ラットにおけるホルムアルデヒドの腹腔内投与後の分布は、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度であった（参照 14）。

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 15）。

Upreti ら（参照 16）は、Sprague-Dawley ラット（雄、3 匹）にホルムアルデヒド 72 mg/kg 体重（14.7 μ Ci）を単回腹腔内投与したとき、赤血球は 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 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結合放射活性が観察された（参照 16）。

③ 代謝

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（参照 5）。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の酸化速度は、サルではラットに比べ遅かった（参照 17）。ラットにホルム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、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れている（参照 18）。ホルムアルデヒド脱水素酵素（FDH）は全ての組織の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 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とにより、1 炭素中間代謝プールに入る（参照 3）。

④ 排泄

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 15,16）、その排出量は投与経路によって異なった（参照 5）。雄の Swiss マウスや 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 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、24～28%であった（参照 15）。SD ラット（雄、3 匹）にホルムアルデヒド 72 mg/kg 体重（14.7 μ Ci）を単回腹腔内投与したとき、全投与量の 10%が 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%、0.2%であった（参照 16）。

（2）実験動物等への影響

① 急性毒性試験

経口 LD₅₀ は、ラットで 800 mg/kg 体重、モルモットで 260 mg/kg 体重と報告されている（参照 19）。

② 亜急性毒性試験

a. 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

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、5、25、125 mg/kg 体重/日）の 4 週間飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

高用量群で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、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/日であった（参照 20）。

表 1 ラット 4 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重/日	摂餌量及び飲水量の低下、前胃の病理組織学変化、血漿中の総タンパク質及びアルブミン濃度の低下	摂餌量及び飲水量の低下、前胃の病理組織学変化
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

b. 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 15 匹）におけるホルムアルデヒド（0、50、100、150 mg/kg 体重/日）の 90 日間飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

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。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（参照 21）。

表2 ラット 90 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
150 mg/kg 体重/日	体重増加抑制	体重増加抑制
100 mg/kg 体重/日		毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

c. 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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、75、100 mg/kg 体重/日）の 90 日間混餌投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

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。高用量群の雌雄において、体重増加量の抑制が認められた（参照 21）。

表3 イヌ 90 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	体重増加抑制	体重増加抑制
75 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2 年間慢性毒性試験（ラット）

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、0.02、0.10、0.50% : 0、10、50、300 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

高用量群の動物は 2 年以内に全例死亡した。投与開始 12 ヶ月後の所見では、高用量群の雌雄で、前胃に糜爛、潰瘍、過角化を伴ったあ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。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 mg/kg 体重/日であった（参照 22）。

表4 ラット 2 年間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
飲水中濃度 0.50 % （検体摂取量 300 mg/kg 体重/日）	2 年以内に全例死亡、前胃に糜爛、潰瘍、扁平上皮細胞過形成、基底細胞の下方増殖	2 年以内に全例死亡、前胃に糜爛、潰瘍、扁平上皮細胞過形成、基底細胞の下方増殖
飲水中濃度 0.10 % 以上 （検体摂取量 50 mg/kg 体重/日）	前胃の過角化（1 例）	前胃の過角化（1 例）
飲水中濃度 0.02 % （検体摂取量 10 mg/kg 体重/日）	毒性所見なし	毒性所見なし

b. 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（雌雄、各投与群 70 匹）におけるホルムアルデヒド（飲水中濃度 0、20、260、1,900 mg/L：雄 0、1.2、15、82 mg/kg 体重/日、雌 0、1.8、21、109 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

雌雄の高用量群で、摂餌量及び飲水量の低下、体重減少、肉眼的病変として前胃粘膜壁の肥厚などの影響が認められた。さらに、高用量群では、雌の腎臓の比重量が増加し、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。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 mg/kg 体重/日、雌が 21 mg/kg 体重/日であった。

また、発がん性について、腫瘍発生率への影響は認められなかった（参照 23）。

表 5 ラット 2 年間慢性毒性／発がん性試験

投与群	雄	雌
飲水中濃度 1,900 mg/L （検体摂取量 雄：82 mg/kg 体重/日 雌：109 mg/kg 体重/日）	摂餌量及び飲水量の低下、体重減少、前胃粘膜壁の肥厚、腎乳頭壊死の発生率増加	摂餌量及び飲水量の低下、体重減少、前胃粘膜壁の肥厚、腎の比重量増加、腎乳頭壊死の発生率増加
飲水中濃度 260 mg/L 以下 （検体摂取量 雄：15 mg/kg 体重/日 雌：21 mg/kg 体重/日）	毒性所見なし	毒性所見なし

c. 2年間発がん性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 50 匹）におけるホルムアルデヒド（0、10、50、100、500、1,000、1,500 mg/L：0、1、5、10、50、100、150 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験を行った。投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

50 mg/L 以上の投与群において、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して増加した。最高用量群において、雄の腺胃で腺腫が 2/50 例認められたが、有意差は認められなかった（参照 25）。

表 6 ラット 2 年間発がん性試験

投与群	雄	雌
飲水中濃度 50 mg/L 以上 （検体摂取量 5mg/kg 体重/日）	白血病及びリンパ肉腫の発生率増加	白血病及びリンパ肉腫の発生率増加
飲水中濃度 10 mg/L （検体摂取量 1mg/kg 体重/日）	毒性所見なし	毒性所見なし

d. 32 週間胃発がんプロモーション試験（ラット）

8 週間に及ぶ胃発がん物質 MNNG（N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン）の飲水投与と 10%食塩混餌投与を組み合わせによるイニシエーション処置を行った 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%のホルマリン（ホルムアルデヒドとして 0.2%：WHO 換算）のプロモーション時期での 32 週間飲水投与試験を行った。投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

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 24）。

なお、この結果により、著者はホルムアルデヒドが腺胃における腫瘍促進作用を持つと報告したが、WHO では、ホルマリン中には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としている（参照 5）。

表 7 ラット 32 週間発がん性試験

投与群	雄	
	イニシエーション有	イニシエーション無
ホルマリン 0.5% (WHO 換算 ホルムアルデヒド 0.2%)	前胃の乳頭腫、腺胃の腺腫様過形成と腺がんの増加	前胃の乳頭腫

WHO では、c.及び d.を引用しているが、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証拠はほとんどないとしている（参照 5）。

その他の発がん性についての研究では、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 26）。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 27）。

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 5）。15ppm（WHO 換算：17 mg/m³）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 28）。雄の C57BL/6×C3HF₁ 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 29）。

* 第十四改正 日本薬局方において、ホルマリンは、重合を避けるためメタノール 5~13%を加えてあるとの記載

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 30) 及び IPCS (参照 31) 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 5)。

④ 生殖・発生毒性試験

a. 妊娠 6～15 日発生毒性試験 (マウス)

CD-1 マウス (雌、各投与群 29～34 匹、対照群 76 匹) におけるホルムアルデヒド水溶液 (0、74、148、185 mg/kg 体重/日) の妊娠 6～15 日の経口投与試験を行った。

妊娠 18 日までに母動物の死亡が 148 mg/kg 体重/日投与群で 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 32)。

b. 妊娠 8～12 日発生毒性試験 (マウス)

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 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に悪影響は認められなかった (参照 33)。

c. 単回生殖毒性試験 (ラット)

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、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常が観察された (参照 34)。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

表 8 ラット単回生殖毒性試験

投与群	雄
200 mg/kg 体重/日	精子頭部異常
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

d. 10 日間生殖毒性試験 (ラット)

Charles Foster ラット (雄、各投与群 10 匹) におけるホルムアルデヒド水溶液 (8、16mg/kg 体重/日) の 10 日間腹腔内注射試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

両用量群で精巣組織の変性 (精細管直径の減少、ライディッヒ細胞核の濃縮等)、精子形成阻害及び生殖器官の絶対・比重量の低下をもたらした (参照 35)。

表9 ラット10日間生殖毒性試験

投与群	雄
8 mg/kg 体重/日	精巣組織の変性、精子形成阻害、 生殖器官の絶対・比重量低下

e. 交配後4～56日生殖・発生毒性試験（イヌ）

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、9.4 mg/kg 体重/日）の交配後4～56日の混餌投与試験では、生殖結果あるいは児の健康状態に影響は認められなかった（参照36）。

⑤ 遺伝毒性試験

ホルムアルデヒドの *in vitro* 及び *in vivo* での遺伝毒性試験結果を表10、表11に示す。

a. *in vitro* 試験

表10に示す種々の遺伝毒性試験において陽性の結果が得られた。

表10 ホルムアルデヒド *in vitro* 遺伝毒性結果（参照3）

試験	対象	結果		出典
		活性化有	活性化無	
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, UTH8414, UTH8413	(+)	(+)	Glass et al. 1986
	<i>S.typhimurium</i> TA98,TA100	データ無	+	Takahashi et al. 1985
	<i>S.typhimurium</i> TA100	+	+	Schmid et al. 1986
	<i>S.typhimurium</i> TA97, TA98, TA100	データ無	+	Donovan et al. 1983
	<i>S.typhimurium</i> TM677,TA100	+	+	Donovan et al. 1983
	<i>S.typhimurium</i> TA97, TA98,TA100,TA1535,TA1537,TA1538	-	-	DeFlora et al.1984
	<i>S.typhimurium</i> TA98,TA100, TA1535, TA1537, TA1538	-a	-a	DeFlora 1981
	<i>S.typhimurium</i> TA98,TA100, UTH8413, UTH8414	(+)	(+)	Connor et al. 1985b
	<i>S.typhimurium</i> TA98,TA100, UTH8413, UTH8414	(+) ^a	(+) ^a	Connor et al. 1983
	<i>S.typhimurium</i> TA98,TA100, TA1535, TA1537	データ無	+	Haworth et al. 1983
	<i>Escherichia coli</i>	データ無	+	Takahashi et al. 1985
遺伝子突然変異試験	ヒト気管支繊維芽細胞	データ無	+	Grafstrom et al. 1985
	チャイニーズハムスター V79 細胞	データ無	+	Grafstrom et al. 1993
	マウスリンフォーマ L5178Y TK±細	+	+	Blackburn et al. 1991

	胞			
	ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞	データ 無	+	Goldmacher & Thilly 1983
DNA 損傷試験	ヒト包皮繊維芽細胞	データ 無	+	Snyder & Van Houten 1986
	ヒトリンパ球	データ 無	+	Liber et al. 1989
	ラット気管上皮細胞	データ 無	+	Cosma et al. 1988a
	ラット気管上皮細胞	データ 無	+	Cosma & Marchok 1988
	チャイニーズハムスター卵巣細胞	データ 無	+	Miller & Costa 1989
染色体異常試験	ヒトリンパ球	データ 無	+	Dresp & Bauchibger 1988
	チャイニーズハムスター卵巣細胞	+	+	Natarajan et al. 1983
	チャイニーズハムスター卵巣細胞	(+)	(+)	Galloway et al. 1985
	ヒトリンパ球	+	+	Schmit et al. 1986
SCE 試験	ヒトリンパ球	+	+	Schmit et al. 1986
	チャイニーズハムスター V79 細胞	-	+	Basler et al. 1985
	チャイニーズハムスター卵巣細胞	+	+	Natarajan et al. 1983
	チャイニーズハムスター卵巣細胞	(+)	(+)	Galloway et al. 1985
	ヒトリンパ球	データ 無	+	Kreiger & Garry 1983
	ヒトリンパ球	データ 無	+	Garry et al. 1981
DNA 結合試験	ラット(鼻粘膜)	データ 無	+	Heck & Casanova 1987
	げっ歯類(Yoshida 肉腫細胞)	データ 無	(+)	Bedford & Fox 1981
	ヒト(気管支繊維芽細胞、気管支上皮細胞、皮膚繊維芽細胞)	データ 無	+	Grafstrom et al. 1984
	ヒト(気管支上皮細胞、気管支繊維芽細胞)	データ 無	+	Grafstrom et al. 1983
形質転換試験	ゴールデンシリアンハムスター胚細胞	データ 無	+	Hatch et al. 1983
	C3H/10T ^{1/2} マウス胚繊維芽細胞	(+)	-	Frazelle et al. 1983
	C3H/10T ^{1/2} マウス胚繊維芽細胞	+	-	Ragan & Boreiko 1981
	C3H/10T ^{1/2} マウス胚繊維芽細胞	+	-	Boreiko & Ragan 1983
	C3H/10T ^{1/2} マウス胚繊維芽細胞	+	データ 無	Frazelle et al. 1983
DNA 鎖切断試験	マウスリンフォーマ L1210 細胞	データ 無	(+)	Ross & Shipley 1980
	ヒト(気管支繊維芽細胞、気管支上皮細胞、皮膚繊維芽細胞)	データ 無	+	Grafstrom et al. 1984
	ヒト(気管支上皮細胞、気管支繊維芽細胞)	データ 無	+	Grafstrom et al. 1983
DNA-タンパク質クロスリンク試験	マウスリンフォーマ L1210 細胞	データ 無	+	Ross & Shipley 1980

^a ホルマリンでの試験, - : 陰性, + : 陽性, (+) : 弱い陽性

b. *in vivo* 試験

経口投与による *in vivo* 試験における陽性結果は、雄の 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加させた報告のみであった（参照 37）。吸入暴露では染色体異常試験の一部、DNA-タンパク質クロスリンク試験及び致死突然変異試験で陽性となった。

表 11 ホルムアルデヒド *in vivo* 遺伝毒性結果

試験	対象	結果	出典
吸入暴露			
染色体異常試験	マウス(脾臓リンパ球)	+	Rithidech et al. 1987 (参照 3)
	ラット(肺洗浄)	+	Dallas et al. 1992 (参照 3)
	ラット(骨髄)	-	Dallas et al. 1992 (参照 3)
	ラット (リンパ球)	-	Kligerman et al. 1984 (参照 3)
DNA-タンパク質クロスリンク試験	ラット(鼻粘膜細胞)	+	Casanova et al. 1989 (参照 3)
	ラット(鼻粘膜細胞)	+	Lam et al. 1985 (参照 3)
	サル (気管)	+	Casanova et al. 1991b(参照 3)
SCE 試験	ラット(リンパ球)	-	Kligerman et al. 1984 (参照 3)
致死突然変異試験	キイロショウジョウバエ	+	Woodruff et al. 1985 (参照 3)
経口暴露			
小核試験、核異常試験	ラット (胃腸上皮細胞)	+	(参照 37)

+ : 陽性、- : 陰性

(3) ヒトへの影響

① 急性影響

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ている（参照 3）。Burkhart ら（参照 13）は、自殺を試みてホルマリンを 4 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、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 13）。

② 刺激性

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、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全性については、結論できないとされている（参照 38）。

③ 遺伝毒性

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（参照 3）。平均 1.2ppm（ATSDR 換算：0.73～1.95 ppm）のホルムアルデヒドに 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 の僅かな増加を示した（参照 39）。ホルムアルデヒドに慢性的に暴露されていた木工師（平均ホルムアルデヒド濃度 0.09～0.39mg/m³:ATSDR によると 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られた（参照 40）。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つかっていない（参照 3）。

ヒトにおける *in vivo* での遺伝毒性試験の結果を表 12（参照 3）に示す。

表 12 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 3）

試験	対象	結果	出典
染色体異常試験	ヒト（職業暴露）	－	Vasudeva and Anand 1996
	ヒト(職業暴露/白血球)	－	Thomson et al. 1984
	ヒト(職業暴露/リンパ球)	＋	Cherbaterev et al. 1986
小核試験	ヒト(職業暴露/鼻粘膜)	＋	Ballarin et al. 1992
突然変異試験	ヒト(職業暴露/尿)	－	Connor et al. 1985b
DNA-タンパク質クロスリンク、ホルムアルデヒド非特異的試験	ヒト(職業暴露/リンパ球)	＋	Shaham et al. 1996a
SCE 試験	ヒト(職業暴露/白血球)	－	Thomson et al. 1984
	ヒト(職業暴露/リンパ球)	＋	Yager et al. 1986

＋：陽性、－：陰性

④ 発がん性

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とを示すいくつかの証拠がある（参照 5）。

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けられなかった（参照 41,42）。また、上咽頭がん（nasopharyngeal cancer）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ないようであった（参照 43）。その後の研究もおおむねこの立場を支持していたものの（参照 5）、ホルムアルデヒドが肺がんあるいは鼻腔がん（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す証拠がより多く提供された（参照 44～47）。しかし、これらの論文の著者は皆、データの解釈には注意が必要であるとしている（参照 5）。

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つの症例対照研究のうちの5つにおいても、ホルムアルデヒド暴露によるリスクの増加が認められた。IARCの作業班は、ヒトにおいて、ホルムアルデヒドは上咽頭がんを引き起こす十分な証拠があると結論した。

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ていなかった。これらの知見は以前は過小評価されていた。しかし、最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こす証拠については限られている、と結論した（参照 7,48）。

Coleら（参照 49）や Collinsら（参照 50）は、多くの疫学研究をレビューし、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ている。Conollyら（参照 51,52）は、6 ppm以上のホルムアルデヒドを吸入した 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 51,52）。

2. 国際機関等の評価

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

グループ 1：ヒトに対して発がん性がある（参照 7）。

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証拠も十分である。

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 8,9）。

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 to humans）に分類した（参照 7,48）。この評価は次の知見に基づいている。

上咽頭がん（nasopharyngeal cancer）については前回の評価（1995年）以降、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－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けた。

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、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、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業暴露との因果関係は強いが十分ではないと結論した。

鼻腔がん (sinonasal cancer) については、12の症例－対象研究をプールして行った解析で、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た。

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、マウスを用いた1件の研究では影響を示さなかった。

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発がん性の促進を示している (参照7)。

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

評価書なし

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン

① 第3版（参照4）

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腎比重量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/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 体重/日と設定した。

〔参考〕

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、ガイドライン値を 0.9mg/L と設定している。

② 第3版一次追補（参照5）

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マウスでは、鼻腔がんの発生率の増加が認められた（参照 28,29）。2年間の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 22,23）。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 24）。

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、IARC（参照 10）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路では発がん性を示さないことが示唆される。

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可能性が高い。IPCS（参照 31）は、ラットを用いたホルムアルデヒドの2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: 260 mg/L（参照 23）に、不確実係数 100（種差及び個体差）を適用して、ホルムアルデヒドの耐容濃度を 2.6 mg/L と設定した。

〔参考〕

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。

（4）米国環境保護庁（U. S. EPA）

Integrated Risk Information System (IRIS)

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 経口 RfD (参照 6)

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 23)	NOAEL:15 mg/kg 体重/ 日 LOAEL:82 mg/kg 体重/ 日	100 (種差及び個 体差)	1	2×10^{-1} mg/kg 体重/ 日

② 発がん性 (参照 6)

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が高い: probable human carcinogen) に分類した。

・ヒトでの発がん性データ

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の増加を検出した 2 件のコホート研究 (参照 53~55) や 1 件の症例対照研究 (参照 56,57) 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、疫学的証拠は「限られている」に分類された。

・動物での発がん性データ

ホルムアルデヒドの吸入暴露により、2 系統 (Fischer 344、SD) の雌雄のラット (参照 29,58,59) 及び 1 系統 (C57BL/6×C3HF₁) の雄マウス (参照 29) において、どちらも扁平上皮がんを誘発した結果から、証拠は十分とされた。

【発がん性定量評価】

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は行われていない。

(5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照 1)

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暴露濃度は 0.02~2.4mg/m³ (短時間でのピーク値は 5~18mg/m³) で、短期間暴露で鼻やのどに刺激を感じる最低濃度は 0.1mg/m³であるとされている (WHO 2000)。IARC (1995) によれば、吸入暴露による鼻咽腔癌や鼻腔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るデータはない。

一方、動物実験において、Til ら (参照 23) は雌雄各投与群 70 匹の Wistar 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

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。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、腎比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 15 及び 21 mg/kg 体重/日である。

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* 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、*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 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/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、経口摂取による TDI は 150 µg/kg 体重/日と求められた。しかし、ホルムアルデヒド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、追加の不確実係数 : 10 を適用し、TDI を 15 µg/kg 体重/日とした。

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、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 と求められる。

† 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。

表 13 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 (μg/kg 体重/日)
WHO 第 3 版 (2004)	2 年間のラット飲水投与試験 雌の腎比重量増加及び雌雄 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 23)	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、過角 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 23)	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

3. 暴露状況

平成 17 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 14) 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 100%超過が 1 箇所で見られたが、ほとんどが 10%以下 (384/390 地点) であった。一方、浄水において、30%超過～40%以下が 4 箇所で見られたが、ほとんどが 10%以下 (5,667/5,831 地点) であった。

表 14 水道水での検出状況 (参照 60)

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) ~
H17	原水	全体	390	384	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		表流水	98	97	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	25	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	119	118	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		その他	148	144	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	5,831	5,667	147	13	4	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	1,046	1,022	22	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	313	302	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	3,185	3,120	58	3	4	0	0	0	0	0	0	0
		その他	1,284	1,220	58	6	0	0	0	0	0	0	0	0

Ⅲ. 食品健康影響評価

ホルムアルデヒドは、多くの遺伝毒性試験において陽性が示されている。発がん性については、経口投与試験では、一部の試験で発がん性が示されているが、多くの実験動物で発がん性は示されていない。一方、吸入暴露試験では、鼻腔の扁平上皮がんの誘発が認められている。また、IARCではグループ1に分類しており、ヒトに対して発がん性があると評価している。

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るが、吸入暴露のみであり、実験動物での経口暴露においては、一部で発がん性が示されているのみで、明確な証拠は得られていない。
- ・ 低用量のホルムアルデヒドはセリン、グリシン、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酸化されギ酸となる。
- ・ ホルムアルデヒド摂取後最初に接触する組織における影響は、濃度に大きく依存することが明らかである。

以上を総合的に判断すると、ホルムアルデヒドは、高用量の経口投与における発がん性の可能性は否定できないが、通常閾値を設定するような低用量であれば、生体内挙動等も考慮した場合、閾値を設定することが可能であると判断された。

各試験の毒性学的影響を表15に示した。

毒性学的影響において最も低い用量で被験物質投与の影響が認められた指標は、ラットの10日間の腹腔内投与試験による生殖器官への影響であり、LOAEL 8mg/kg 体重/日であった。しかし、この試験は腹腔内投与であることから飲水投与暴露へのTDI設定の根拠とするのは適当でないと判断した。次に低い毒性学的影響は、ラットの2年間の飲水投与で得られた胃の過角化によるNOAEL 10mg/kg 体重/日であったが、次の50 mg/kg 体重/日における発生率が少なく（雌雄各群 1/20）用量依存性が認められていないことから、影響とするには適当でないと判断した。

以上のことから、次に毒性学的影響が示されたラットを用いた2年間の飲水投与試験における摂餌量及び飲水量の低下、体重増加、胃粘膜壁の肥厚、雌の腎の比重量の増加、腎乳頭壊死の発生率の増加を基のNOAEL 15mg/kg 体重/日を採用した。これを根拠として、種差 10、個体差 10、毒性の重篤性 10 の不確実係数 1,000 で除した15µg/kg 体重/日を耐容一日摂取量（TDI）と設定した。

TDI	15 µg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間

(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	摂餌量及び飲水量の低下、体重減少、胃粘膜壁の肥厚、雌の腎の比重量の増加、腎乳頭壊死の発生率の増加
(無毒性量)	15mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1000 (個体差、種差各々：10、毒性の重篤性*：10)

※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採用。

<参考>

水質基準値の 100%である濃度 0.08 mg/L の水を体重 53.3[‡]kg の人が 1 日あたり 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/日と考えられる。この値は、TDI 15 µg/kg 体重/日の 5 分の 1 である。

[‡]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）

表 15 各試験における NOAEL 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
亜 ①	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、前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	
②	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	
③	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	
慢 ④	ラット Wistar 雌雄 20	2 年間飲水 投与	前胃に糜爛・潰瘍・扁平上皮細胞過形成・基底細胞の下方増殖(300)、前胃の過角化(50-)	NOEL: 10 (A)	50	
⑤	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、前胃粘膜壁の肥厚、腎乳頭壊死(雄 82, 雌 109)、比腎重量増加(雌 109)	雄: 15 雌: 21	雄: 82 雌: 109	
生 ⑥	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	
⑦	マウス ICR/SIM 雌 30	妊娠 8-12 経口投与	出生児の成長や生育力に悪影響なし	540		
⑧	ラット Wistar 雄 5	単回経口 投与 溶 媒: 水	精子頭部異常(200)	100	200	
⑨	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・比重量の低下		8	
⑩	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		

亜: 亜急性毒性試験 慢: 慢性毒性試験 生: 生殖・発生毒性試験
A: 著者 無印: 食品安全委員会

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
ATSDR	米 有害物質・疾病登録局
BUN	血液尿素窒素
BMDL ₁₀	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 _{max}	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
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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
MNNG	N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
SCE	姉妹染色分体交換
T _{1/2}	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 _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成

< 参照 >

- 1 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、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
- 2 WHO: Air Quality Guidelines for Europe. Second edition, Chapter3 Summary of the guidelines 2000
- 3 ATSDR: Toxicological Profile for Formaldehyde. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1999
- 4 WHO: Formaldehyde in Drinking-water. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004.
- 5 WHO: Formaldehyde in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. WHO/SDE/WSH/05.08/48, WHO 2005.
- 6 U.S. EPA: Integrated Risk Information System (IRIS). Formaldehyde (CASRN 50-00-0). RfD last revised 09/01/1990, Carcinogenicity assessment for lifetime exposure last revised 05/01/1991, Washington, DC. 1990/1991. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 7 IARC: Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxy-2-propanol. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.88). 2006.
(<http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol88/formal.html>)
- 8 IARC: Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 345–389 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 29).1982
- 9 IARC: Supplement No.7 Overall evaluations of carcinogenicity : an updatig of IARC Monographs Volumes 1-42 1987:440pages 絶版
- 10 IARC: Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxy-2-propanol. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 88). 2004/2005 (in preparation)
- 11 Jeffcoat AR: Percutaneous penetration of formaldehyde. Final report (July 1981–July 1983).Research Triangle Park, NC, Research Triangle Institute, 1983; p. 59
- 12 Eells JT, McMartin KE, Black K, Virayotha V, Tisdell RH, Tephly TR: Formaldehyde poisoning: Rapid metabolism to formicacid. JAMA. J Am Med Assoc 1981; 246: 1237-1238
- 13 Burkhart KK, Kulig KW, McMartin KE: Formate levels following a formalin ingestion. VetHum Toxicol 1990; 32: 135-137
- 14 Bhatt HS, Lober SB, Combes B: Effect of glutathione depletion on aminopyrine and formaldehyde metabolism. Biochem Pharmacol 1988; 37:1581–1589
- 15 Galli CL, Ragusa C, Resmini P, Marinovich: Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. Food Chem Toxicol 1983; 21: 313-317
- 16 Upreti RK, Farooqui MYH, Ahmed AE, Ansari GAS: Toxicokinetics and molecular interaction of [¹⁴C]-formaldehyde in rats. Arch Environ Contam Toxicol 1987; 16: 263–273
- 17 McMartin KE, Martin-Amat G, Makar AB, Tephly TR: Methanol poisoning. V. Role of

- formate metabolism in the monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 201: 564–572
- 18 Mashford PM, Jones AR: Formaldehyde metabolism by the rat: a re-appraisal. *Xenobiotica* 1982; 12:119–124
 - 19 Smyth HF Jr, Seaton J, Fischer L: The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J Indust Hyg Toxicol* 1941; 23: 259–268
 - 20 Til HP, Woutersen RA, Feron VJ: Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem Toxicol* 1988; 26: 447–452
 - 21 Johannsen FR, Levinskas GJ, Tegeris AS: Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol Lett* 1986; 30: 1–6
 - 22 Tobe M, Naito K, Kurokawa Y: Chronic toxicity study of formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology* 1989; 56: 79–86
 - 23 Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VHM, Falke HE: Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem Toxicol* 1989; 27: 77–87
 - 24 Takahashi M, Hasegawa R, Furukawa F, Toyoda K, Sato H, Hayashi Y: Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with γ -methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1986; 77: 118–124
 - 25 Soffritti M, Maltoni C, Maffei F, Biagi R: Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol Ind Health* 1989; 5:699–730
 - 26 Furihata C, Yamakoshi A, Matsushima T: Inductions of ornithine decarboxylase and DNA synthesis in rat stomach mucosa by formaldehyde. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1988; 79: 917-920
 - 27 Krivanek ND, Chromey NC, McAlack JW. Skin initiation–promotion study with formaldehyde in CD-1 mice. In Clary JJ, Gibson JE, Waritz RS (ed.), *Formaldehyde: toxicology, epidemiology, mechanisms*. New York, NY, Marcel Dekker. 1983; p. 159–171
 - 28 Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, Gralla EJ, Pavkov KL: Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res* 1980; 40: 3398-3402
 - 29 Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA: Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res* 1983; 43: 4382-4391
 - 30 Restani P, Galli CL: Oral toxicity of formaldehyde and its derivatives. *Crit Rev Toxicol* 1991; 21: 315–328
 - 31 IPCS: Formaldehyde. Geneva, World Health Organization (Concise International Chemical Assessment Document No. 40). 2002
 - 32 Marks TA, Worthy WC, Staples RE: Influence of formaldehyde and Sonacide (potentiated acid gluturaldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology* 1980; 22: 51–58
 - 33 Seidenberg JM, Anderson DG, Becker RA: Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog Carcinog Mutagen* 1987; 6: 361–374
 - 34 Cassidy SL, Dix KM, Jenkins T: Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol alpha-monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl

- methanesulphonate (MMS). *Arch Toxicol* 1983; 53:71–78
- 35 Shah BM, Vachhrajani KD, Chinoy NJ, Chowdhury AR: Formaldehyde-induced structural and functional changes in the testis of rats. *J Reprod Biol Comp Endocrinol* 1987; 7: 42–52
 - 36 Hurni H, Ohder H: Reproduction study with formaldehyde and hexamethylene-tetramine in beagle dogs. *Food Cosmet Toxicol* 1973; 11: 459–462
 - 37 Migliore L, Ventura L, Barale R, Loprieno N, Castellino S, Pulci R: Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastrointestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis* 1989; 4: 327–334
 - 38 CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association): Final report on the safety assessment of formaldehyde. *J Am Coll Toxicol* 1984; 3: 157–184
 - 39 Yager JW, Cohn KL, Spear RC, Fisher JM, Morse L: Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. *Mutat Res* 1986; 174: 135-139
 - 40 Ballarin C, Sarto F, Giacomelli L, Bartolucci GB, Clonfero E: Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde exposed workers. *Mutat Res* 1992; 280:1-7
 - 41 Acheson ED, Barnes HR, Gardner MJ, Osmond C, Pannett B, Taylor CP: Formaldehyde process workers and lung cancer [letter]. *Lancet* 1984a; 1(8385):1066–1067.
 - 42 Acheson ED, Barnes HR, Gardner MJ, Osmond C, Pannett B, Taylor C: Formaldehyde in the British chemical industry. An occupational cohort study. *Lancet* 1984b; 1(8377):611–616.
 - 43 Collins JJ, Caporossi JC, Utidjian HMD: Formaldehyde exposure and nasopharyngeal cancer: re-examination of the National Cancer Institute study and an update of one plant. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 376–377
 - 44 Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT: Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1608–1615
 - 45 Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A: Mortality from lymphohaematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1615–1623
 - 46 Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A: Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1117–1130
 - 47 Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT: Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occup Environ Med* 2004; 61: 193–200
 - 48 Cogliano VJ, Grosse Y, Baan RA, Straif K, Secretan MB, Ghissassi FE et al.: Meeting Report: Summary of IARC Monograph on Formaldehyde, 2-Butoxyethanol, and 1-tert-Butoxy-2-Propanol. *Environ Health Perspect*. 2005; 113: 1205–1208
 - 49 Cole P, Axten C: Formaldehyde and leukemia: an improbable causal relationship. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004; 40: 107-112
 - 50 Collins JJ, Lineker GA: A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004; 40: 81-91
 - 51 Conolly RB, Kimbell JS, Janszen D, Schlosser PM, Kalisak D, Preston J et al.: Biologically Motivated Computational Modeling of Formaldehyde Carcinogenicity in the F344 Rat. *Toxicol Sci* 2003; 75: 432–447
 - 52 Conolly RB, Kimbell JS, Janszen D, Schlosser PM, Kalisak D, Preston J et al.: Human

Respiratory Tract Cancer Risks of Inhaled Formaldehyde: Dose-Response Predictions Derived From Biologically-Motivated Computational Modeling of a Combined Rodent and Human Dataset. *Toxicol Sci* 2004; 82: 279–296

- 53 Blair A, Stewart P, O'Berg M, Gaffey W, Walrath J, Ward Jet al.: Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76(6):1071-1084.
- 54 Blair A, Stewart P, Hoover RN, Fraumeni JF, Walrath J, O'Berg M et al.: Cancers of the nasopharynx and oropharynx and formaldehyde exposure. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 191-193
- 55 Stayner LT, Elliott L, Blade L, Keenlyside R, Halperin W: A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *Am J Ind Med* 1988; 13: 667-681
- 56 Vaughan TL, Strader C, Davis S, Dalling JR: Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int. J. Cancer*. 1986a; 38: 677-683
- 57Vaughan TL, Strader C, Davis S, Dalling JR: Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: II. Residential exposures. *Int. J. Cancer* 1986b; 38: 685-688
- 58 Albert RE, Sellakumar AR, Laskin S, Kuschner M, Nelson N, Snyder CA: Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68:597-603.
- 59 Tobe M, Kaneko T, Uchida Y, et al. Studies of the inhalation toxicity of formaldehyde. National Sanitary and Medical Laboratory Service (Japan). 1985 ; pp.1-94.
- 60 日本水道協会 : 水道統計 平成 17 年度 2007