

# CERI 有害性評価書

ホルムアルデヒド

**Formaldehyde**

CAS 登録番号 : 50-00-0

<http://www.cerij.or.jp>

**CERI** 財団法人 化学物質評価研究機構

## CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

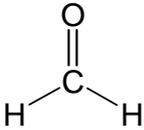
財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
4.1 用途情報.....	3
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	5
6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 藻類に対する毒性.....	5
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	6
6.1.3 魚類に対する毒性.....	7
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	8
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	10
7.3 実験動物に対する毒性.....	15
7.3.1 急性毒性.....	15
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	15
7.3.3 感作性.....	15
7.3.4 反復投与毒性.....	16
7.3.5 生殖・発生毒性.....	20
7.3.6 遺伝毒性.....	21
7.3.7 発がん性.....	24
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	26
文 献.....	29

## 1. 化学物質の同定情報

化学物質排出把握管理促進法におけるホルムアルデヒドは、ホルムアルデヒド及びその水溶液であるホルマリンの総称として用いられている。本評価書では、特に断りがない限り、ホルムアルデヒドとはホルムアルデヒド及びホルマリンの総称を指す。ホルムアルデヒド又はホルマリンを指す場合には、その都度明記する。

物質名	ホルムアルデヒド メタナール、メチルアルデヒド、オキシメタン、オキシメチレン、メチレンオキシド、ホルマリン (水溶液)
化学物質排出把握管理促進法	1-310
化学物質審査規制法	2-482
CAS登録番号	50-00-0
構造式	
分子式	CH <sub>2</sub> O
分子量	30.03

## 2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
消防法	指定可燃物可燃性液体類 貯蔵等の届出を要する物質 (含有量 1%以下を除く)
毒劇物取締法	劇物 (含有量 1%以下を除く)
薬事法	劇薬 (含有量 1%以下を除く) 化粧品基準 配合禁止 (ホルマリン)
労働基準法	疾病化学物質
労働安全衛生法	危険物引火性の物 第二種有機溶剤 特定化学物質等第三類物質 (含有量 1%以下を除く) 名称等を表示すべき有害物 (含有量 1%以下を除く) 名称等を通知すべき有害物
水道法	水質基準 0.08 mg/L
大気汚染防止法	指定物質 有害大気汚染物質
海洋汚染防止法	有害液体物質 C 類 (含有量が 45%以下のもの)
船舶安全法	腐食性物質 (国連番号 2209 のもの:含有量が 25%以上のもの) 引火性液体類 (国連番号 1198 のもの:引火点 60.5℃以下のもの)
航空法	腐食性物質 (国連番号 2209 のもの) 引火性液体 (国連番号 1198 のもの)
港則法	引火性液体類 (国連番号 1198 のもの)
家庭用品規制法	基準

	① 検出せず (繊維製品のうちおしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、寝衣、手袋、靴下、中衣、外衣、帽子、寝具であって生後 24 か月以下の乳幼児用のもの) ② 75 $\mu\text{g/g}$ (繊維製品のうち下着、寝衣、手袋、靴下、足袋、並びにかつら、つけまつげ、つけひげ又は靴下どめに使用される接着剤)
建築物衛生法	空気環境に係る維持管理基準 0.1 $\text{mg/m}^3$ 水質基準 0.08 $\text{mg/L}$
建築基準法	規制対象物質 指針値 0.1 $\text{mg/m}^3$

### 3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色気体	Merck, 2001
融点	-92°C	Merck, 2001
沸点	-19.5°C	Merck, 2001
引火点	可燃性気体 83°C (37%水溶液、密閉式) 85°C 60°C (37%水溶液)	IPCS, 2000 IPCS, 2000 NFPA, 2002 Merck, 2001
発火点	430°C 300°C	IPCS, 2000 Merck, 2001
爆発限界	7~73 vol% (空気中)	IPCS, 2000
比重	0.815 (-20°C/4°C)	Merck, 2001
蒸気密度	1.04 (空気 = 1)	
蒸気圧	517 kPa (25°C)	U.S. NLM:HSDB, 2002
分配係数	log Kow = 0.35 (測定値)、0.35 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	pKa = 13.3 (25°C)	SRC:PhysProp, 2002
土壌吸着係数	Koc = 1 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2002
溶解性	水 : 55%	Merck, 2001
	アルコール、エーテルなどの有機溶媒 : 可溶	Merck, 2001
ヘンリー定数	$3.41 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C、測定値)	SRC:PhysProp, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 1.25 $\text{mg/m}^3$	
	1 $\text{mg/m}^3$ = 0.800 ppm	
その他	加熱により重合しパラホルムアルデヒドを生じる	IPCS, 2000
	水と反応してメチレングリコール及びパラホルムアルデヒドを生じる	U.S. NLM:HSDB, 2002
	一般的なホルマリンは 29~52 %水溶液である	化学物質評価研究機構, 2003

### 4. 製造輸入量・用途情報

2001年度の製造・輸入量は、100,000~1,000,000 トンとの報告がある (経済産業省, 2003)。

#### 4.1 用途情報

合成原料（フェノール系合成樹脂、尿素系合成樹脂、メラミン系合成樹脂、キシレン樹脂、ポリウレタン、合成イソプレン、ネオペンチルグリコール、ヘミホルマール、ヘキサメチレンテトラミン、ペンタエリスリトール、ビニロン、パラホルムアルデヒド、キレート剤、農薬）、消毒剤、一般防腐剤  
(化学物質評価研究機構, 2002)

### 5. 環境中運命

#### 5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm <sup>3</sup> /分子/秒)	濃 度 (分子/cm <sup>3</sup> )	半減期
OH ラジカル	9.4×10 <sup>-12</sup> (25°C、測定値)	5×10 <sup>5</sup> ~1×10 <sup>6</sup>	20~40 時間
オゾン	2.1×10 <sup>-24</sup> (25°C、測定値)	7×10 <sup>11</sup>	1 億 5 千年
硝酸ラジカル	5.8×10 <sup>-16</sup> (25°C、測定値)	2.4×10 <sup>8</sup> ~2.4×10 <sup>9</sup>	0.2~2 か月

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

ホルムアルデヒドと OH ラジカルとの反応生成物は、ギ酸であり雨水に溶解する (U.S.NLM:HSDB, 2002)。

ホルムアルデヒドは、360 nm 以上の光を吸収するので、大気環境中では直接光分解され (U.S.NLM:HSDB, 2002)、直接光分解半減期は 0.23 日との報告がある (Verschueren, 2001)。

#### 5.2 水中での安定性

##### 5.2.1 非生物的分解性

ホルムアルデヒドには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。しかし、ホルムアルデヒドは水と反応してメチレングリコール (Dong and Dasgupta, 1986) 及びパラホルムアルデヒドを生じる。ホルムアルデヒドは水中の溶存酸素により酸化されてギ酸を生じる (U.S. NLM:HSDB, 2002)。

##### 5.2.2 生分解性

###### a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果<sup>注)</sup>

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	91	良分解性
存有機炭素 (DOC) 測定	97	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2 週間

注：パラホルムアルデヒドを用いて試験を実施。

出典：通商産業省 (1989) 通商産業公報 (1989 年 12 月 28 日)

温度や栄養源などの条件が調べば、微生物により 48～72 時間で完全に分解されるとの報告 (Kitchens et al, 1976)、ホルムアルデヒドを唯一の炭素源としてシュウドモナス属の菌は資化するとの報告 (Grabinska-Loniewska, 1974) がある。ホルムアルデヒドの生分解半減期は、表流水中で 24～168 時間、地下水中で 48～336 時間と見積られるとの報告がある (Howard et al, 1991)。

#### b 嫌氣的生分解性

嫌気条件下においても、ホルムアルデヒドは微生物によって 48 時間で分解されるとの報告がある (Kamata, 1966)。

以上のことから、ホルムアルデヒドは好氣的条件下及び嫌氣的条件下で生分解されると推定される。

### 5.3 環境水中での動態

土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値が 1 であり、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。蒸気圧は 517 kPa (25°C) と大きく、水に対する溶解度も 55% と大きい。ヘンリー定数は  $0.0341 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (25°C) と小さいので、水環境から大気へ揮散され難いと推定される。

以上のことなどから、環境水中にホルムアルデヒドが排出された場合は、主に生分解により除去されると推定される。水中から大気中への揮散や、水中の懸濁物質への吸着と底質への移行は小さいと推定される (Environment Canada, Health Canada, 2001)。

### 5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、ホルムアルデヒドの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、魚やエビに濃縮されなかったことが報告されている (Hose and Lightner, 1980; Stills and Allen, 1979)。なお、 $\log K_{ow}$  の値 0.35 から計算された CF は 3.2 (SRC: BcfWin, 2002) であり、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

セネデスマスの生長阻害を指標とした 24 時間 EC<sub>50</sub> は 14.7 mg/L であった (Tisler and Zagorc-Koncan, 1997)。褐藻の配偶子の生長阻害を指標とした 96 時間 LOEC が、受精後 1 日で 0.1 mg/L、96 時間 NOEC が、受精後 7 日で 1 mg/L であった (Burridge et al., 1995) が、この試験では試験生物種やエンドポイント等が公定法と異なるため、評価できない。

表 6-1 ホルムアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>							
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデマス)	ND	止水	27	8 日間毒性閾値 <sup>1)</sup>	生長阻害	0.9 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
	ND	APHA <sup>2)</sup> 止水	20	24 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 生長速度	14.7 (n)	Tisler & Zagorc-Koncan, 1997
<b>海水</b>							
<i>Phyllospora comosa</i> (褐藻、ホシタマシの近縁種)	受精後 1 日	止水	15	96 時間 LOEC	生長阻害	0.1	Burridge et al., 1995
	受精後 7 日			96 時間 NOEC		<0.1 (n)	
				96 時間 LOEC		10	
				96 時間 NOEC		1 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)、2) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン

### 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

甲殻類に対するホルムアルデヒドの毒性について、96 時間 LC<sub>50</sub> あるいは 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は、ミジンコ類、カイミジンコ目の一種 (*Cypridopsis* sp)、淡水エビに対しそれぞれ 5.8 ~29、0.36、160 mg/L であった (Bills et al., 1977; Janssen and Pensoone, 1993; Lagerspetz et al., 1993; Tisler and Zagorc-Koncan, 1997)。このうち甲殻類のカイミジンコ目の一種に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 0.36 mg/L が最も低い値であったが、この試験は再現性がなかったとの報告があり (Hohreiter and Rigg, 2001; OECD SIDS, 2002)、信頼性に問題がある。また、海産種ではブラインシュリンプに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> が 398 mg/L であった (Espiritu et al., 1995)。

調査した範囲では淡水の長期試験での毒性試験の報告は得られていない。

表 6-2 ホルムアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 ミジンコ)	ND	DIN <sup>1)</sup> 38412-11 止水	20-22	16	7.6-8	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	42 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
	幼生	OECD 202 止水	20	ND	ND	24 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	57 <sup>2)</sup> 29 <sup>2)</sup> (n)	Janssen & Pensoone, 1993
	ND	止水	ND	ND	ND	24 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	5 14	Lagerspetz et al., 1993
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミジンコ)	生後 24 時間以内	ND	20	127	8.4	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	5.8 (n)	Tisler & Zagorc- Koncan, 1997
<i>Cypridopsis</i> sp. (甲殻類、カイミジンコ 目の一種)	ND	止水	16	20	6.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.36 <sup>3)</sup> (n)	Bills et al., 1977
<i>Palaemonetes kadiakensis</i> (甲殻類、テナカエビ 科の一種)	ND					96 時間 LC <sub>50</sub>	160 <sup>2)</sup> (n)	
<b>海水</b>								
<i>Artemia</i> sp (甲殻類、 ブラインシュリンプ <sup>4)</sup> )	2-3 齢 幼生	止水	25	(25‰) <sup>4)</sup>	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	398 <sup>2)</sup> (n)	Espiritu et al., 1995

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

2) 試験に使用したホルマリン溶液の濃度か、ホルムアルデヒド濃度として表した換算値なのか不明

3) 37%ホルマリン溶液 1 μL/L が、ホルムアルデヒド溶液 0.34 mg/L に相当するとして換算した値 (IPCS, 2002)

4) ( )の中は塩分濃度

### 6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚の中で最小値は、ブラックブルヘッドに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 24.8 mg/L であった (Bills et al., 1977)。

海水魚では、96 時間 LC<sub>50</sub> は 6.7、25.6 mg/L のデータが得られている (Birdsong and Avault, 1971; Wellborn, 1969)。

長期毒性については、OECD テストガイドラインに準じたニジマスの成長試験が報告されており、成長及び致死を指標とした 28 日間 NOEC は 15.0 mg/L であった (環境省, 2003)。

表 6-3 ホルムアルデヒドの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	0.5 g 幼魚	流水	12	40-48	7.2- 7.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	40.0 (n)	Bills et al., 1977
	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	25.2	Schneider, 1979
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	卵 発眼卵	止水	12	46-48	6.5- 9.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	656-1,020	McKim et al., 1976
				ND	6.5- 9.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	198-435	
				40-48	7.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	214-7,200	
				30-245	7.5- 8.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	440-618	
	ふ化仔魚 幼魚	止水	12	ND	6.5- 9.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	89.5-112	Brungs et al., 1978
						96 時間 LC <sub>50</sub>	61.9-106	
	ND	流水	12	20	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	118	
幼魚	止水	12	40-48	7.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	47.2 (n)	Bills et al., 1977	
幼魚 0.3755g	流水	10	ND	6.95	96 時間 LC <sub>50</sub>	51.6 (n)	Van Heerden et al., 1995	
<i>Micropterus dolomieu</i> (コクチバス)	幼魚	流水	12	40-48	7.2- 7.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	54.4 (n)	Bills et al., 1977
<i>Micropterus salmoides</i> (オクチバス)	幼魚	流水	12	40-48	7.2- 7.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	57.2 (n)	
<i>Salvelinus namaycush</i> (レクタラウト)	0.50 g 幼魚	止水	12	40-48	7.2- 7.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	40.0 (n)	Bills et al., 1977
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマス)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	25.5	Clemens & sneed, 1958; 1959
	幼魚	流水	12	40-48	7.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	26.3 (n)	Bills et al., 1977
<i>Ictalurus melas</i> (ブラックブルーヘッド、アメリカナマス科)	幼魚	流水	12	8	6.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	24.8 (n)	Bills et al., 1977
<i>Anguilla rostrata</i> (アメリカウナギ)	114-340 g	止水	22	40-48	7.2- 7.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	122.0 (n)	Hinton & Eversole, 1980
<i>Salmo salar</i> (大西洋サケ)	0.6 g	止水	12	ND	6.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	173	McKim et al., 1976
	0.60 g 幼魚	流水	12	40-48	7.2- 7.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	69.2 (n)	Bills et al., 1977

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 海水</b>								
<i>Moronesaxatilis</i> (ストライプトバス、 ハダ科)	60 mm 2.7 g	止水	21	(35‰) <sup>1)</sup>	8.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	6.7 (n)	Wellborn, 1969
<i>Trachinotus carolinus</i> (アジ科の 一種)	25 mm 0.25 g	止水	20-25	(30‰) <sup>1)</sup>	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	25.6 (n)	Birdsong & Avault, 1971
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	1.5-1.8 g	OECD 215 流水	23 ±1	30.6	6.8- 7.4	28 日間 LC <sub>50</sub> 28 日間 NOEC 成長、致死	22.8 15.0 (m)	環境省, 2003

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、1) ( )の中は塩分濃度

## 6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

ホルムアルデヒドの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討されたデータがある。

藻類の生長阻害試験では、セネデスムスの生長阻害を指標とした 24 時間 EC<sub>50</sub> は 14.7 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種を用いた 96 時間 LC<sub>50</sub> あるいは 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は、ミジンコ類、淡水エビに対してそれぞれ 5.8~29、160 mg/L で、ミジンコに対する 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) の 5.8 mg/L は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

魚類に対する急性毒性のうちの最小値は、ストライプトバスに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 6.7 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性については、OECD テストガイドラインに準じたニジマスの成長試験が報告されており、成長及び致死を指標とした 28 日間 NOEC は 15.0 mg/L であった。

以上から、ホルムアルデヒドの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> の 5.8 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命 (図 7-1)

ホルムアルデヒドは、経口、吸入、皮下のいずれの暴露経路からも吸収される。しかし、吸入暴露以外の投与経路による吸収に関連する報告は限られている。アミノ酸や生体異物 (xenobiotics) が代謝する際、内因的にも生成される。吸入暴露では、ホルムアルデヒドの大部分が暴露 (接触) 部位で吸収される。接触部位で吸収されたホルムアルデヒドは、タンパク質との共有結合や核酸内部で分子内あるいは分子間相互作用を生じる (Swenberg et al., 1983)。そ

の他、グルタチオン、ホルムアミド脱水素酵素、Sホルミグルタチオン脱水素酵素などの触媒作用により、速やかにギ酸塩に代謝される (Strittmatter and Ball, 1955; Uotila and Koivusalo, 1974a, b)、最終的には二酸化炭素と水に分解され、呼気中に大部分が排泄される。ホルムアルデヒドの代謝は非常に速やかであることが示唆されている (Casanova et al., 1988; Heck et al., 1985)。暴露 (接触) 部位で吸収されたホルムアルデヒドと DNA-タンパク質との架橋形成が、毒性影響を発現する一因であると考えられる。

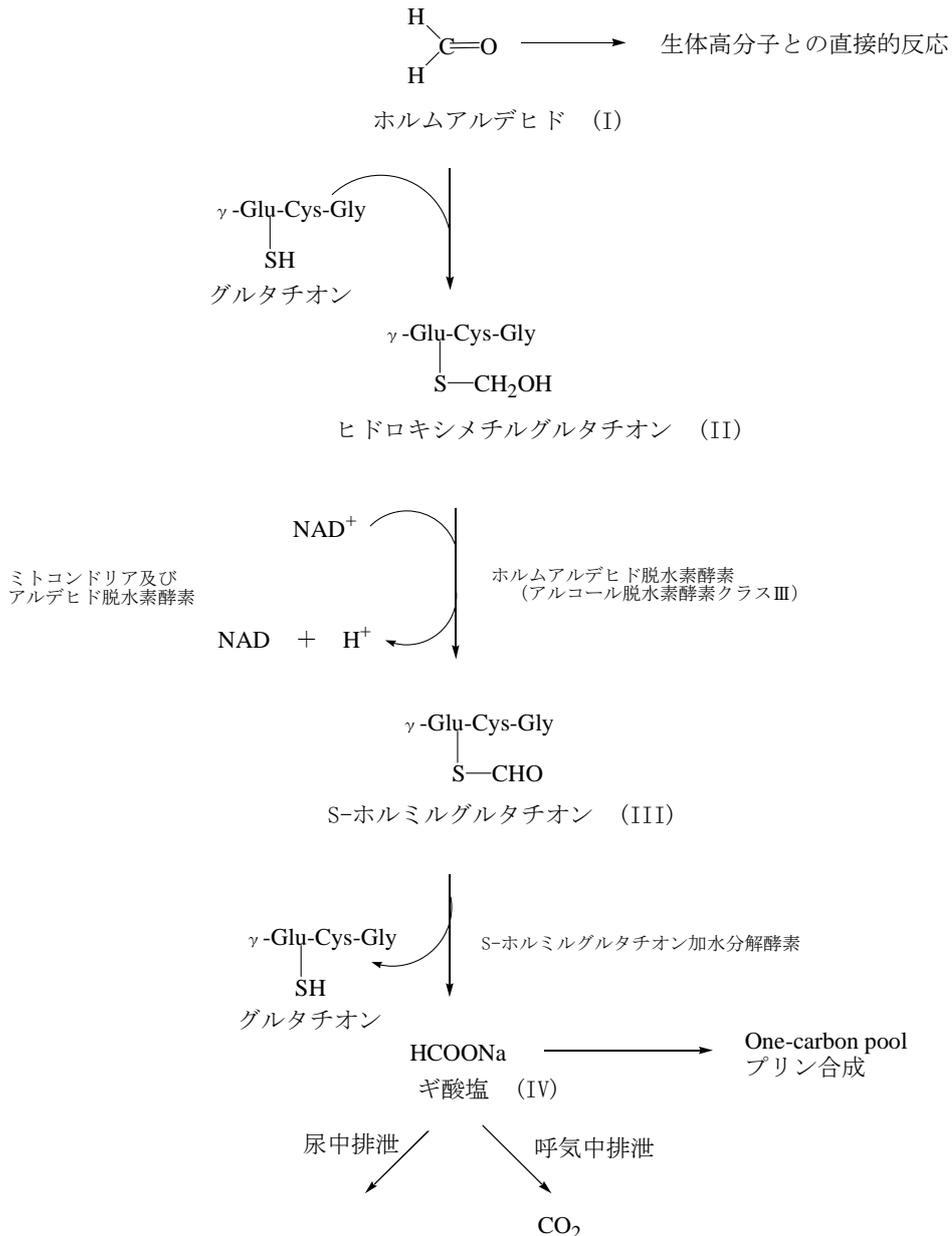


図 7-1 ホルムアルデヒドの代謝経路 (IPCS, 1989; IARC, 1995)

## 7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1~7-4)

表 7-1 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (1) 知覚器官への影響

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
被験者 非喫煙者 22 人 喫煙者 22 人 女性	ND	ND	非喫煙者集団： 0.03-0.18 mg/m <sup>3</sup> ：臭いを検出 喫煙者集団： 0.03-0.58 mg/m <sup>3</sup> ：臭いを検出	Berglund & Nordin, 1992
被験者 男性 35 名 女性 13 名	30 m <sup>3</sup> チャンバー 1.5分間 4回	0.04 - 4.8 mg/m <sup>3</sup> (0.03-4 ppm)	眼及び鼻の刺激に対する閾値：1.2-2.4 mg/m <sup>3</sup> 喉の刺激に対する閾値：>2.4 mg/m <sup>3</sup>	Weber-Tschopp et al., 1977
被験者 男性 24 名 女性 9 名	30 m <sup>3</sup> チャンバー 37分間	0.04 - 4.8 mg/m <sup>3</sup> (0.03-4 ppm)	眼及び鼻の刺激に対する閾値：1.2-2.4 mg/m <sup>3</sup> 喉の刺激に対する閾値：>2.4 mg/m <sup>3</sup>	
被験者 28 人	17 m <sup>3</sup> チャンバー 6分間 5回	0.01 - 1.2 mg/m <sup>3</sup> (0.01-1 ppm)	1.2 mg/m <sup>3</sup> ：眼に対する刺激	Bender et al., 1983
被験者 男性 11 名 女性 5 名	チャンバー 5分間 4回	0.3 - 2.0 mg/m <sup>3</sup>	1.0 mg/m <sup>3</sup> 以上：眼、鼻、喉に対する刺激	Andersen & Molhave, 1983
被験者 非喫煙者	ND	0.6 - 3.7 mg/m <sup>3</sup>	0.6 mg/m <sup>3</sup> 以上：鼻、喉に対する刺激 1.2 mg/m <sup>3</sup> 以上：眼に対する刺激	Kulle et al., 1987

ND: データなし

表 7-2 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (1) 遺伝毒性

対象集団 性別・人数	暴露状況・暴露量	試験系	試験材料	結果	文 献
合板工場作業員 非喫煙者 15 人	製造部分: 0.1 mg/m <sup>3</sup> 倉庫部分: 0.39 mg/m <sup>3</sup>	小核	鼻粘膜細胞	+	Ballalrin et al., 1992
死体防腐保存学 (mortuary science) の学 生男性 22 人、女性 7 人 平均年齢 23.6 才	平均 1.75 mg/m <sup>3</sup> 0.2-5.4 mg/m <sup>3</sup> 8 時間 TWA 値: 0.4 mg/m <sup>3</sup> 9 週間実習前後	小核	末梢血リンパ球 口腔細胞 鼻粘膜細胞	(+) + -	Suruda et al., 1993
死体防腐保存学 (mortuary science) の学生 男性 28 人、女性 7 人	0.2-1.2 mg/m <sup>3</sup>	小核	口腔細胞 鼻粘膜細胞	+ -	Titenko-Holland et al., 1996
解剖実習 男子学生 15 人 女子学生 12 人	寮: 0.012 mg/m <sup>3</sup> 実習室: 0.508 mg/m <sup>3</sup>	小核	鼻粘膜細胞	+	Ying et al., 1997
解剖学教室のスタッフ	ND	小核	口腔細胞	+	Kitaeva et al., 1996
解剖実習の受講学生	ND	小核	口腔細胞	+	
窒素肥料工場従業員	ND	染色体異常	末梢血リンパ球	+	
製糸工場従業員 勤務年数 2-30 年	ND	染色体異常 姉妹染色分体交換	末梢血リンパ球	+ -	Bauchinger & Schmid, 1985
解剖学学生	ND	姉妹染色分体交換	末梢血リンパ球	+	Yager et al., 1986
作業員 30 人 (樹脂加工作業員 15 人) 平均年齢: 50 才 平均勤務年数: 28 年	1971 年以前: 6.3 mg/m <sup>3</sup> 未満 1971 年以降: 1.3 mg/m <sup>3</sup> 未満	染色体異常	末梢血リンパ球	-	Fleig et al., 1982

対象集団 性別・人数	暴露状況・暴露量	試験系	試験材料	結果	文献
病理検査スタッフ 6人	ND	染色体異常 姉妹染色分体交換	末梢血リンパ球	— —	Thomson et al., 1984
木材加工工場 20人	0.55-10.36 mg/m <sup>3</sup>	染色体異常	末梢血リンパ球	—	Vagova et al., 1992
子供 20人 (1984年調査) 16人 (1985年調査)	0.32 mg/m <sup>3</sup> (1984年) 0.13 mg/m <sup>3</sup> (1985年)	染色体異常	末梢血リンパ球	+	Dobias et al., 1988, 1989
解剖実習 女子学生 30人	1.3 mg/m <sup>3</sup> 未満	染色体異常	末梢血リンパ球	—	Vasudeva & Anand, 1996

ND: データなし、 +: 陽性、 -: 陰性、 (+): 弱陽性

ホルムアルデヒドはヒトの眼及び上気道に対して刺激性を示し、呼吸器系に影響を及ぼす。被検者に対する試験では、鼻及び喉への刺激性は0.6 mg/m<sup>3</sup>、眼への刺激性は1.0 mg/m<sup>3</sup>でみられた。ホルムアルデヒドに暴露された労働者に対しては、0.2 mg/m<sup>3</sup>で眼、鼻、喉への刺激や、痰・咳がみられた。室内環境に関する健康調査では、0.12 mg/m<sup>3</sup>未満の低暴露集団でも眼、鼻及び喉への刺激が認められ、さらに住宅環境の子供の肺機能への影響を調べた調査では、ホルムアルデヒド室内濃度0.072~0.168mg/m<sup>3</sup>の住宅に住む子供で慢性の気管支炎や喘息の発生増加がみられた。ホルムアルデヒドによるヒトへの影響には大きな個人差がみられることから、個別の信頼できるデータより明確な閾値を求めることはできないが、一般の健康なヒトの上気道に刺激がみられる最低濃度が0.1 mg/m<sup>3</sup>であったことから、一般の健康なヒトの上気道への刺激に対するNOAELを0.1 mg/m<sup>3</sup>と判断する。なお、WHO欧州地域専門家委員会及び厚生省は、ホルムアルデヒドの室内濃度指針値を「30分平均値で0.1 mg/m<sup>3</sup>以下」と設定する際の根拠として、「一般の健康なヒトに対する上気道に刺激を感じる最低濃度が0.1 mg/m<sup>3</sup>である」としている。

ホルムアルデヒド液は腐食性を示し、皮膚や眼への接触によって重篤な傷害を生じる。また、経皮吸収性もみられ、反復皮膚接触により生じたアレルギー性の接触性皮膚炎の例が報告されている。

職場等でホルムアルデヒドに吸入暴露されたヒトの末梢血リンパ球や、口腔・鼻粘膜細胞を用いた染色体異常試験、姉妹分体交換試験や小核試験で遺伝毒性が示された。

ホルムアルデヒド暴露と多種多様ながんとの相関は、病理学者、死体防腐処理者及び産業労働者等に対するケースコントロール研究やコホート研究によって検討され、さらには利用可能なデータを用いて信頼性が高い結論に達するためにこれまでに発表された多くの研究結果を統合した統計分析であるメタ分析が行われているが、いずれも明確な結論はだされていない。ホルムアルデヒド暴露と最も有力視される鼻咽頭がんとの因果関係については、最近のメタ分析により否定的に評価されている。また高暴露群においてホルムアルデヒドの暴露と副鼻腔がんとの相関が指摘されているが、明確な証拠は得られていない。

表 7-3 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (2) 発がん性 1) ケースコントロール研究

対象集団 性別・人数	暴露状況 暴露量	結 果 オッズ比(95%信頼区間)	文献
腫瘍登録者 米国 男性 1935-75年	高暴露集団	鼻咽頭 OR = 2.3 (0.9-6.0)	Roush et al., 1987
	高暴露集団 (68才以上で死亡)	OR = 4.0 (1.3-12)	
腫瘍登録者 米国ワシントン州 1979-81年	職業暴露 10年以上	中咽頭又は下咽頭 OR = 1.3 (0.7-2.5)	Vaughan et al., 1986a
	職業暴露 20年以上	OR = 1.5 (0.7-3.0)	
	暴露スコア 20年以上	鼻咽頭 OR = 2.1 (0.6-7.8)	Vaughan et al., 1986b
	屋内暴露 10年以上 屋内暴露 10年未満	鼻咽頭 OR = 5.5 (1.6-19.4) OR = 2.1 (0.7-6.6)	
男性 平均年齢46才 フィリッピン 76人	暴露期間15年未満	鼻咽頭 OR = 2.7 (1.1-6.6)	West et al., 1993
	暴露開始年齢25才以上	OR = 2.9 (1.1-7.6)	
	暴露開始年齢25才未満	OR = 2.7 (1.1-6.6)	
製材業 オランダ 1978-81年	職業暴露A集団	鼻部扁平上皮がん OR = 3.0 (1.3-6.4)	Hayes et al., 1986
	職業暴露B集団	OR = 1.9 (1.0-3.6)	
腫瘍登録者 デンマーク 1970-82年 759件(対照2,465件)	職業暴露(木材粉塵未暴露)	扁平上皮がん(鼻腔/副鼻腔) OR = 2.0 (0.7-5.9)	Olsen & Asnaes, 1986
男性 フランス	暴露の可能性のある集団	鼻腔/副鼻腔 (扁平上皮がん) OR = 0.96 (0.38-2.42)	Luce et al., 1993
	暴露期間 20年以上	OR = 1.09 (0.48-2.50)	
	暴露期間 20年未満	OR = 0.76 (0.29-2.01)	
イタリア、トリノ	暴露の可能性のある集団	口腔/中咽頭 OR = 1.6 (0.9-2.8)	Merletti et al., 1991
	職業暴露	OR = 1.8 (0.6-5.5)	
腫瘍登録者 米国ワシントン州	高濃度職業暴露集団	喉頭 OR = 2.0 (0.2-19.5)	Wortley et al., 1992
	職業暴露 10年以上	OR = 1.3 (0.6-3.1)	
	職業暴露スコア 20年以上	OR = 1.3 (0.5-3.3)	
化学物質取扱者 米国	暴露の可能性のある集団	肺 OR = 0.62 (0.29-1.36)	Bond et al., 1986
35-70才 カナダ 1979-85年 3,726人	高濃度・長期暴露集団	肺 OR = 2.3 (0.9-6.0)	Gérin et al., 1989
製材業 従業員 フィンランド 3,500人 1957-82年	1か月あたり の累積暴露3.6 mg/m <sup>3</sup> 以上	暴露期間 10年未満 OR = 0.69 (0.21-2.24)	Partanen et al., 1990
	暴露期間 10年以上	OR = 0.89 (0.26-3.0)	
	木材粉塵との複合暴露	OR = 1.19 (0.31-4.56)	
自動車製造業 従業員 1950-89年	職業暴露(期間別)	肺	Andjelkovich et al., 1994
	0年	OR = 1.31 (0.93-1.85)	
	10年	OR = 1.04 (0.71-1.52)	
	15年	OR = 0.98 (0.65-1.47)	
	20年	OR = 0.99 (0.60-1.62)	

対象集団 性別・人数	暴露状況 暴露量	結 果 オッズ比(95%信頼区間)	文献
米国	非喫煙者で暴露の可能性のある集団	肺 OR = 0.9 (0.2-3.3)	Brownson et al., 1993

表 7-4 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (2) 発がん性 2) コホート研究

対象集団 性別・人数	暴露状況 暴露量	結 果		文献			
		標準化死亡比(SMR) (95%信頼区間)	死亡数				
死体防腐処理者 男性	口腔、咽頭	PMR = 120 (81-171)	30	Hayes et al., 1990			
	鼻咽頭	PMR = 216 (59-554)	4				
	リンパ腺、造血系	PMR = 139 (115-167)	115				
	大腸	PMR = 127 (104-153)	111				
	気管、気管支、肺	PMR = 94.9	308				
製造業 男性 デンマーク、10年以上従事	鼻腔	SPIR = 2.3 (1.3-4.0)	13	Hansen & Olsen, 1995			
	鼻腔(基準値以上暴露した集団)	SPIR = 3.0 (1.4-5.7)	9				
	鼻咽頭	SPIR = 1.3 (0.3-3.2)	4				
	肺	SPIR = 1.0 (0.9-1.1)	410				
	喉頭	SPIR = 0.9 (0.6-1.2)	32				
	口腔、咽頭	SPIR = 1.1 (0.7-1.7)	23				
製造業 白人 男性 1934-80年 26,561人	0.1 ppm以上暴露 累積暴露別	鼻咽頭	SMR = 270 ( $P < 0.05$ )	6	Blair et al., 1986		
		鼻咽頭	0 ppm/年	SMR = 530		1	
			0.5 ppm/年以下	SMR = 271 ( $P > 0.05$ )		2	
			0.51-5.5 ppm/年	SMR = 256 ( $P > 0.05$ )		2	
			5.5 ppm/年以上	SMR = 433 ( $P > 0.05$ )		2	
	ホルムアルデヒドと粒子と複合暴露	鼻咽頭	0 ppm/年	SMR = 0	0	Blair et al., 1987	
			0.5 ppm/年未満	SMR = 192	1		
			0.5 ppm/年以上5.5 ppm/年未満	SMR = 403	2		
			5.5 ppm/年以上	SMR = 746	2		
			暴露1年未満	SMR = 517 ( $P \leq 0.05$ )	3		Collins et al., 1988
暴露1年以上	SMR = 218 ( $P > 0.05$ )	3					
特定の工場で粒子と複合暴露	SMR = 1031 ( $P \leq 0.01$ )	4					
製造業 白人 男性	特定の工場に 1947-56年の間に 勤務した白人男性	鼻咽頭	暴露1年未満	SMR = 768 ( $P > 0.05$ )	2	Marsh et al., 1996	
			暴露1年以上	SMR = 1049 ( $P < 0.05$ )	2		
			肺	暴露1年未満	SMR = 134 ( $P < 0.05$ )		63
	暴露1年以上	SMR = 119 ( $P > 0.05$ )	50				
	研磨加工 男性 521人 1955-83年 5年以上従事	多発性骨髄腫	リンパ腫	SIR = 4 (0.5-14)	2		Edling et al., 1987
			リンパ腫	SIR = 2 (0.2-7.2)	2		
脾臓			SIR = 1.8 (0.2-6.6)	2			
肺			SIR = 0.57 (0.1-2.1)	2			
自動車製造業 男性	口腔、咽頭	SMR = 131 (48-266)	6	Andjelkovich et al., 1995			
	気管、気管支、肺	SMR = 120 (89-158)	51				
病理学者 男性 6,411人	口腔、咽頭	SMR = 52 (28-89)	13	Matanoski, 1989			
	呼吸器系	SMR = 56 (44-77)	77				
	下咽頭	SMR = 470 (97-1,340)	3				
	脾臓	SMR = 140 (104-188)	47				
	白血病	SMR = 168 (114-238)	31				

対象集団 性別・人数	暴露状況 暴露量	結 果		文献		
		標準化死亡比(SMR) (95%信頼区間)	死亡数			
解剖学者 男性	脳	SMR = 270 (130-500)	10	Stroup et al., 1986		
	白血病	SMR = 150 (70-270)	10			
	その他のリンパ腫	SMR = 200 (70-440)	6			
	鼻腔 (副鼻腔)	SMR = 0 (0-720)	0			
	喉頭	SMR = 30 (0-200)	1			
樹脂製造	肺	SMR = 30 (1-50)	12	Bertazzi et al., 1989		
	消化管	SMR = 134 ( $P > 0.05$ )	11			
	胃	SMR = 164 ( $P > 0.05$ )	5			
	肝臓	SMR = 244 ( $P > 0.05$ )	2			
衣料産業 1953-77年3か月以上従事 11,030人	肺	SMR = 69	6	Stayner et al., 1988		
	口腔	SMR = 343 (118-786) <sup>1)</sup>	4			
	結合組織	SMR = 364 (123-825) <sup>1)</sup>	4			
	気管、気管支、肺	SMR = 114 (86-149) <sup>1)</sup>	39			
化学品製造業 男性、1965年以前	咽頭	SMR = 111 (20-359) <sup>1)</sup>	2	Gardner et al., 1993		
	肺	SMR = 123 (110-136)	348			
	口腔	SMR = 137 (28-141)	3			
特定の工場に勤務する労働者	咽頭	SMR = 147 (59-303)	7	Gardner et al., 1993		
	肺	SMR = 126 (107-147)	165			
	肺	SMR = 111 (96-127)	210			
製造業 白人 男性 1934-80年 26,561人	0.1 ppm以上の ホルムアルデ ヒドに暴露 暴露20年以上 累積暴露量別	肺	SMR = 132 ( $P \leq 0.05$ )	151	Blair et al., 1986	
		肺	0 ppm/年	SMR = 68 (37-113)		14
			0.5 ppm/年以下	SMR = 122 (98-150)		88
			0.51-5.5 ppm/年	SMR = 100 (80-124)		86
			5.5 ppm/年超	SMR = 111 (85-143)		62
	他の物質との 複合暴露	肺	SMR = 140 ( $P \leq 0.05$ )	124	Blair et al., 1990a	
	累積暴露量 2 ppm以上	肺	1年未満	SMR = 0	0	Blair & Stewart, 1994
			1年以上5年未満	SMR = 110 ( $P > 0.05$ )	9	
			5年以上10年未満	SMR = 280 ( $P < 0.05$ )	17	
			10年以上	SMR = 100 ( $P > 0.05$ )	10	
製造業 65才未満	累積暴露量別	肺	0.1 ppm/年未満	RR = 1.0	Sterling & Weinkam, 1994	
			0.1-0.5 ppm/年	RR = 1.47 (1.03-2.12) <sup>1)</sup>		
			0.5-2.0 ppm/年	RR = 1.08 (0.67-1.70) <sup>1)</sup>		
			2.0 ppm/年超	RR = 1.83 (1.09-3.08) <sup>1)</sup>		
製造業 男性 65才未満	累積暴露量別	肺	0.1 ppm/年未満	RR = 1.0		
			0.1-0.5 ppm/年	RR = 1.50 (1.03-2.19) <sup>1)</sup>		
			0.5-2.0 ppm/年	RR = 1.18 (0.73-1.90) <sup>1)</sup>		
			2.0 ppm/年超	RR = 1.94 (1.13-3.34) <sup>1)</sup>		
製造業 男性	暴露期間別	肺	0 ppm/年	RR = 1.00	Callas et al., 1996	
			0.05-0.5 ppm/年	RR = 1.46 (0.81-2.61)		
			0.51-5.5 ppm/年	RR = 1.27 (0.72-2.26)		
			5.5 ppm/年超	RR = 1.38 (0.77-2.48)		

PMR (proportionate mortality ratio): 比例死亡比

SPIR (standardized proportionate incidence ratio): 標準化比例発生比

SIR (standardized incidence ratio): 標準化発生比

1) ( )の中の値は90%信頼区間

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性 (表 7-5)

実験動物ではホルムアルデヒドの急性毒性は、経口投与によるLD<sub>50</sub>はマウスで660 mg/kg、ラットで800 mg/kg、吸入暴露によるLC<sub>50</sub>はラットで471 ppm 4時間である。

吸入暴露により、気道抵抗の増加、鼻及び口蓋神経の感受性低下、眼及び呼吸器系への刺激、視床下部の変化が観察されている (Kane and Alarie, 1977)。暴露濃度が100 ppm を超えた場合には流涎、急性の呼吸困難、嘔吐、痙攣、死亡が報告されている (Bitron and Aharonson, 1978; Horton et al., 1963; Skog, 1950)。

表 7-5 ホルムアルデヒドの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
経口LD <sub>50</sub> (mg/kg)	660	800	260	ND
吸入LC <sub>50</sub> (ppm)	405 (4 h)	801 (30 min) 471 (4 h)	ND	ND
経皮LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	ND	270
皮下LD <sub>50</sub> (mg/kg)	300	420	ND	ND
腹腔内LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	87	ND	ND

ND: データなし

出典: IPCS, 1989; IPCS, 2002

#### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ホルムアルデヒドは皮膚及び眼に対して一次刺激があり、投与量の増加に伴い、局所的組織反応が増加することが知られている。しかし、刺激性についての動物実験は少なく、ヒトでの事例証拠に基づいてホルムアルデヒドの刺激性が確認されている。唯一存在する試験結果はウサギの眼に刺激がみられたという報告である (Carpenter and Smyth, 1946)。

#### 7.3.3 感作性 (表 7-6)

異なる系統種のもルモットを用いて、2か所(コペンハーゲンとストックホルム)の研究所で行われた皮膚アレルギー性試験、マキシマイゼーション (maximization) 法で、両系統種共に陽性の結果を示した (Andersen et al., 1985)。その他のモルモットを用いたマキシマイゼーション法、Epicutaneous法、Cumulative contact enhancement法で、いずれも陽性であった (Guillot and Gonnet, 1985; Maibach, 1983; Tsuchiya et al., 1985)。

表 7-6 ホルムアルデヒドの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与 期間	投与量	結 果	文 献
モルモット 15匹/群	Maximization法 異なる系統種を用いて、2か所(コペンハーゲンとストックホルム)の研究所で実施	ND	感作：0.01-3% 惹起：0.1、1%	両系統種共に陽性	Andersen et al., 1985
モルモット	Epicutaneous法 開放系	ND	感作：0.1、0.3、1、3、10、30% 惹起：1%	陽性 (0/6、2/6、2/6、3/8、5/8、2/7)	Maibach, 1983
モルモット	Maximization法 epicutaneous法	ND	感作：5% 惹起：5%	陽性 (7/20)	Guillot & Gonnet, 1985
モルモット 9匹	Cumulative contact enhancement法	ND	感作：0.2、1、5、10% 惹起：1%	陽性 (0/10、0/10、2/10、3/10)	Tsuchiya et al., 1985
			感作：0.2、1、5、10% 惹起：0.2%	陽性 (0/0、0/0、0/10、1/10)	

ND: データなし

### 7.3.4 反復投与毒性 (表 7-7)

ホルムアルデヒドの反復投与毒性試験では、暴露(接触)部位である気道や胃に刺激性に起因する炎症性の病変がみられている。以下に重要なデータを記載する。

雌雄の Wistar ラットにホルムアルデヒド 0、5、25、125 mg/kg/日相当を4週間経口投与(飲水)した実験では、125 mg/kg 投与群で血漿タンパクの減少、前胃の角化亢進及び腺胃の炎症が観察された(Til et al., 1988)。また同著者らが行った雌雄の Wistar ラットに0、20、260、1,900 mg/L (0、1.2、15、82 mg/kg/日相当)を2年間経口投与(飲水)した実験では、1,900 mg/L 投与群で腺胃の過形成、前胃の限局性角化亢進が観察された。NOAELは260 mg/L (15 mg/kg/日相当)と報告されている(Til et al., 1989)。

雄の F344 ラットにホルムアルデヒド 0、0.3、2、15 ppm (0、0.36、2.6、17.8 mg/m<sup>3</sup>)を6時間/日、5日/週で、28か月間吸入暴露した実験で、鼻腔に過形成を伴わない扁平上皮化生、化生を伴う扁平上皮過形成が2 ppmで認められた(各々5例、7例)。15 ppmでは化生を伴う扁平上皮過形成が29例で認められた他、上皮細胞角化亢進(hyperkeratosis)、洗顔行動、咳、うずくまり、流涙、毛の変色、摂餌量減少、肝臓重量減少、トリグリセリド量減少がみられた。NOAELは0.3 ppmと報告されている(Kamata et al., 1997)。

サルにホルムアルデヒド 0、0.2、1、3 ppm (0、0.24、1.2、3.7 mg/m<sup>3</sup>)を26週間吸入暴露した実験で、1 ppm以上で鼻甲介粘膜において扁平上皮化生がみられた(Rusch et al., 1983)。本評価書ではNOAELを0.2 ppm(0.24 mg/m<sup>3</sup>)と判断する。

よって、ホルムアルデヒドの反復投与毒性において、吸入暴露試験では、雄の F344 ラットを用いた28か月間吸入暴露試験のNOAELが0.3 ppm (0.36 mg/m<sup>3</sup>) (Kamata et al., 1997)である。また、サルを用いた26週間吸入暴露試験のNOAELが0.2 ppm (0.24 mg/m<sup>3</sup>) (Rusch et al., 1983)

である。

ラットに対する経口投与試験では、前胃及び腺胃に組織的变化がみられ、Wistar ラットを用いた2年間経口投与(飲水)試験のNOAELは15 mg/kg/日 (Til et al., 1989) である。

表 7-7 ホルムアルデヒドの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 10 匹/群	経口投与 (飲水)	4 週間	0、5、25、125 mg/kg/日	125 mg/kg/日： 腎臓相対重量の増加、 血漿タンパクの減少、前 胃の角化亢進及び腺胃の 炎症	Til et al., 1988
ラット SD 雌雄 週齢不明 15 匹/群	経口投与 (飲水)	13 週間	0、50、100、150 mg/kg/日	100 mg/kg/日以上： 体重増加抑制	Johannsen et al., 1986
ラット Wistar 雌雄 週齢不明	経口投与 (飲水)	24 か月間	0、0.02、0.1、0.5% (0、10、50、300 mg/kg/日相当)	0.5%： 前胃及び腺胃の組織病理 学的変化、体重増加抑制、 臨床化学的变化	Tobe et al., 1989
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 70 匹/群	経口投与 (飲水)	2 年間	0、20、260、1,900 mg/L (0、1.2、15、82 mg/kg/日相当)	1,900 mg/L： 腺胃の過形成、前胃の限局 性角化亢進、胃炎  NOAEL：260 mg/L (15 mg/kg/日相当)	Til et al., 1989
イヌ ビーグル 雌雄 週齢不明 4 匹/群	経口投与	90 日間	0、50、75、100 mg/kg/日	100 mg/kg/日： 体重増加抑制 (胃への組織病理学的影響 なし)	Johannsen et al., 1986
マウス B6C3F1 雌雄 週齢不明	吸入暴露	3 日間 6 時間/日	0、0.5、2、6、15 ppm (0、0.6、2.4、7.2、18 mg/m <sup>3</sup> )	15 ppm： 鼻粘膜における組織病理 学的変化	Swenberg et al., 1983, 1986
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 6 週齢 119-121 匹/群	吸入暴露 (全身)	24 か月間 6 時間/日 5 日間/週	0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.7、17.2 mg/m <sup>3</sup> )	5.6 ppm 以上： 鼻炎、扁平上皮異形成、 化生	Kerns et al., 1983  7.3.7 発がん性参照
ラット F344 雄 週齢不明	吸入暴露	3 日間 6 時間/日	0、0.5、2、6、15 ppm (0、0.6、2.4、7.2、18 mg/m <sup>3</sup> )	6 ppm 以上： 鼻粘膜の組織病理学的変 化	Swenberg et al., 1983, 1986
ラット Wistar 性別不明 週齢不明 5-6 匹/群	吸入暴露	3 日間 6 時間/日	0、1、3.2、6.4 ppm (0、1.2、3.8、7.7 mg/m <sup>3</sup> )	3.2 ppm 以上： 鼻粘膜及び呼吸器上部の 組織病理学的変化、細胞 増殖活性の亢進	Cassee et al., 1996

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雄 週齢不明 10 匹/群	吸入暴露	3 日間 22 時間/日	0、0.3、1.1、3.1 ppm (0、0.36、1.3、3.7 mg/m <sup>3</sup> )	3.1 ppm : 鼻粘膜の組織病理学的変化、細胞増殖活性の亢進	Reuzel et al., 1990
ラット F344 雄 週齢不明 6 匹/群	吸入暴露 (全身)	14 日間 6 時間/日 5 日間/週	0、0.5、2、6、15 ppm (0、0.6、2.4、7.1、17.3 mg/m <sup>3</sup> )	5 ppm 以上 : 鼻粘膜の組織病理学的変化、粘液線毛クリアランス (mucociliary function) の抑制	Morgan et al., 1986a, b, c
ラット F344 雄 8-9 週齢 36 匹/群	吸入暴露	1、4、9 日間、6 週間 6 時間/日 5 日/週 組織病理学検査及び細胞増殖試験 [ <sup>3</sup> H]チミジンを用いたオートラジオグラフィ法	0、0.7、2、6、10、15 ppm (0、0.84、2.4、7.4、11.9、17.8 mg/m <sup>3</sup> )	6 ppm 以上 : 鼻粘膜及び上気道の組織病理学的変化、細胞増殖活性の亢進 (肺や気管には影響なし)	Monticello et al., 1991
ラット Wistar 雄 週齢不明 10 匹/群	吸入暴露	4 週間 連続試験 : 8 時間/日間 間欠試験 : 1 日に 30 分暴露、30 分休憩を 8 回	連続試験 : 0、5、10 ppm (0、6、12 mg/m <sup>3</sup> ) 間欠試験 : 10、20 ppm (12、24 mg/m <sup>3</sup> )	すべての暴露群で鼻粘膜の組織病理学的影響と細胞増殖活性がみられた。暴露濃度が高いほど、より影響が大きかった。	Wilmer et al., 1986
			連続試験 : 0、1、2 ppm (0、1.2、2.4 mg/m <sup>3</sup> ) 間欠試験 : 2、4 ppm (2.4、4.8 mg/m <sup>3</sup> )	4 ppm : 鼻粘膜の組織病理学的変化	
ラット F344 雄 週齢不明 10 匹/群	吸入暴露	4 日間 11 週間 6 時間/日 5 日/週	0、0.7、2.0、5.9、10.5、14.5 ppm (0、0.84、2.4、7.1、12.6、17.4 mg/m <sup>3</sup> )	5.9 ppm 以上 : 鼻粘膜の組織病理学的変化、細胞増殖活性の亢進	Casanova et al., 1994
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 30 匹/群	吸入暴露	3 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、0.1、1、9.2 ppm (0、0.12、1.2、11.0 mg/m <sup>3</sup> )	9.2 ppm : 鼻粘膜の組織病理学的変化	Woutersen et al., 1989
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、1、9.7、19.8 ppm (0、1.2、11.6、23.8 mg/m <sup>3</sup> )	9.7 ppm 以上 : 鼻粘膜の組織病理学的変化	Woutersen et al., 1987
ラット Wistar 雄 週齢不明 10 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、0.1、1.0、9.4 ppm (0、0.12、1.2、11.3 mg/m <sup>3</sup> )	9.4 ppm : 鼻粘膜の組織病理学的変化	Appelman et al., 1988

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献							
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 50匹/群	吸入暴露	13週間 6時間/日 5日/週 組織病理 学検査及 び細胞増 殖試験 ( <sup>3</sup> H)チミ ジン標識 法)	0、0.3、1、3 ppm (0、0.36、1.2、3.6 mg/m <sup>3</sup> )	3 ppm : 鼻部前方に局所的に扁平 上皮過形成・化生・配列 不正がみられた。 また影響がみられた部位 で細胞増殖活性の亢進が 認められた。	Zwart et al., 1988							
ラット	吸入暴露	26週間 22時間/日 7日間/週	0、0.2、1、3 ppm (0、0.24、1.2、3.7 mg/m <sup>3</sup> )	3 ppm 以上 : 体重増加抑制、鼻腔呼吸 上皮の扁平上皮化生及び 基底細胞の過形成	Rusch et al., 1983							
ラット Wistar 雄 週齢不明 10匹/群	吸入暴露	52週間 6時間/日 5日/週	0、0.1、1.0、9.4 ppm (0、0.12、1.2、11.3 mg/m <sup>3</sup> )	9.4 ppm : 鼻粘膜の組織病理学的変 化	Appelman et al., 1988							
ラット F344 雌雄 7週齢 119-120 匹/群	吸入暴露 (全身)	24か月間 6時間/日 5日間/週	0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.7、17.2 mg/m <sup>3</sup> )	2.0 ppm 以上 : 鼻腔と近位気管(proximal rachea)に限定的に鼻炎、 平上皮異形成、化生がみ られ、範囲と程度は暴露 量に依存した。	Kerns et al., 1983  7.3.7 発が ん性参照							
ラット F344 雄 週齢不明 90-150匹 /群	吸入暴露	24か月間 6時間/日 5日/週	0、0.7、2、6、10、15 ppm (0、0.84、2.4、7.2、12、18 mg/m <sup>3</sup> )	6 ppm 以上 : 鼻粘膜の組織病理学的変 化、細胞増殖活性の亢進 は、主に前方側鼻道、後 方側鼻道、前方中部鼻中 隔でみられた。	Monticello et al., 1996  7.3.7 発が ん性参照							
						細胞増殖 (個数/mm)	ppm					
							0	0.7	2	6	10	15
						前方側鼻道	10.11	10.53	9.83	15.68	76.79	93.22
						後方側鼻道	7.69	7.82	11.24	9.96	15.29	9.52
前方中部鼻 中隔	6.58	8.04	12.74	4.15	30.01	75.71						
ラット Wistar 雄 週齢不明 30匹/群	吸入暴露	28か月間 6時間/日 5日/週	0、0.1、1、9.8 ppm (0、0.12、1.2、11.8 mg/m <sup>3</sup> )	9.8 ppm : 鼻粘膜の組織病理学的影 響	Woutersen et al., 1989							
ラット F344 雄 5週齢 32匹/群	吸入暴露	28か月間 6時間/日 5日/週	0、0.3、2、15 ppm (0、0.36、2.6、17.8 mg/m <sup>3</sup> )	2 ppm 以上 : 過形成を伴わない扁平上 皮化生、化生を伴う扁平 上皮過形成  15 ppm : 上皮細胞角化亢進 (hyperkeratosis)、洗顔行 動、咳、うずくまり、流 涙、毛の変色、摂餌量減 少、肝臓重量減少、トリ グリセリド量減少  NOAEL: 0.3 ppm	Kamata et al., 1997  7.3.7 発が ん性参照							

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
サル 雄 4-5 年齢 3 匹/群	吸入暴露	1、6 週間 6 時間/日 5 日間/週 (対照群は6 週間のみ)	0、6 ppm (0、7.4 mg/m <sup>3</sup> )	6 ppm : 鼻腔から気管及び気管支 に至る広範囲で組織病理 学的変化(緩慢な変性と 上皮化生)がみられた。 鼻腔、気管及び気管軟骨 で細胞増殖活性の亢進が 認められ、6 週間暴露し た方がより鼻腔の広範囲 でみられた。	Monticello et al., 1989
サル 6 匹/群	吸入暴露	26 週間 22 時間/日 7 日間/週	0、0.2、1、3 ppm (0、0.24、1.2、3.7 mg/m <sup>3</sup> )	1 ppm 以上 : 鼻甲介粘膜の化生 (1ppm : 1 例、3ppm : 6 例) NOAEL : 0.2 ppm (本評価書の判断)	Rusch et al., 1983
ハムスタ ー	吸入暴露	26 週間 22 時間/日 7 日間/週	0、0.2、1、3 ppm (0、0.24、1.2、3.7 mg/m <sup>3</sup> )	いずれの群でも影響はみら れていない。	Rusch et al., 1983

### 7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-8)

妊娠CD-1マウスに飲水投与した試験や、妊娠雌SDラットに吸入暴露した試験などが報告されているが、親動物に重篤な毒性がみられない用量で児動物への影響は認められていない。

表 7-8 ホルムアルデヒドの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス CD-1 雌	経口投与 (飲水)	妊娠6-15日	0、74、148、185 mg/kg/日	母動物 : 185 mg/kg群で34匹中22匹が死亡 (防 腐剤として添加したメタノール (60-75mg/kg/day相当) による可能性が 大きい) 胎児 : 影響なし	Marks et al., 1980
ラット SD 雌	吸入暴露 1日あたり 6時間	妊娠6-20日	0、5.2、9.9、20、39 ppm (0、6.2、11.9、24.0、46.8 mg/m <sup>3</sup> 相当)	母動物 : 39 ppm群で体重増加減少 胎児 : 39 ppm群で平均体重の減少 (21%) 生存児数、吸収胚数に影響なし	Saillenfait et al., 1989
ラット SD 雌	吸入暴露 1日あたり 6時間	妊娠6-15日	2、5、10 ppm (2.4、6、12 mg/m <sup>3</sup> 相当)	母動物 : 10 ppm群で体重増加減少胎児 : 生存児数、胚吸収数に影響なし	Martin, 1990
ハムスター 雌	経皮投与	妊娠8-11日	37%ホルムアルデヒド 溶液 0.5 mL	胚吸収の増加 (投与によるストレスが原 因)、 投与による胎児重量に対する影響や、奇 形の増加はみられていない。	Overman, 1985

### 7.3.6 遺伝毒性 (表 7-9)

ホルムアルデヒドは *in vitro* で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等、多くの試験で陽性の結果が得られている。また、ホルムアルデヒドは反応性が高く、生体高分子と付加体を形成することが知られており、*in vivo* では吸入暴露によりラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜でDNA-タンパク質との架橋形成がみられている。したがって、ホルムアルデヒドは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-9 ホルムアルデヒドの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量 <sup>1)</sup>	結果		文献		
			(LED/HID) <sup>2)</sup>	-S9	+S9			
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100	Arclor 誘導ラット肝臓由来 S9 プレート法	30	(+)	+	Connor et al., 1983	
		ネズミチフス菌 TA98		30	-	(+)		
		ネズミチフス菌 TA100	プレート法	30	-	-	Gocke et al., 1981	
		ネズミチフス菌 TA1535		30	-	-		
		ネズミチフス菌 TA1537		30	-	-		
		ネズミチフス菌 TA1538		30	-	-		
		ネズミチフス菌 TA98		30	-	-		
		ネズミチフス菌 TA100	ND		16.6	-	+	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA1535			50	-	-	
		ネズミチフス菌 TA1537			50	-	-	
		ネズミチフス菌 TA98			16.6	-	(+)	
		ネズミチフス菌 TA100	ND		10	+	ND	Le Curieux et al., 1993
		ネズミチフス菌 TA102			10	+	ND	
		ネズミチフス菌 TA98			10	+	ND	
		ネズミチフス菌 TA100	ND		25	(+)	ND	Marnett et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA102			10	+	ND	
		ネズミチフス菌 TA104			10	+	ND	
		ネズミチフス菌 TA97			5	+	ND	
		ネズミチフス菌 TA98			5	+	ND	
		ネズミチフス菌 TA100	プレインキュベーション法		9.3	+	ND	O'Donovan & Mee, 1993
	ネズミチフス菌 TA102			35.7	+	ND		
	ネズミチフス菌 TA1535			143	-	ND		
	ネズミチフス菌 TA1537			143	-	ND		
	ネズミチフス菌 TA1538			143	-	ND		
	ネズミチフス菌 TA98			17.9	+	ND		
	ネズミチフス菌 TA100	ND		4.5	+	+	Pool et al., 1984	
	ネズミチフス菌 TA1535			9	ND	-		
	ネズミチフス菌 TA98			3	ND	(+)		
	ネズミチフス菌 TA100	プレート法		3	(+)	+	Schmid et al., 1986	
	ネズミチフス菌 TA100	プレート法		7.5	+	ND	Takahashi et al., 1985	
	<i>Escherichia coli</i> WP2	ND		1.2	+	ND	Nishioka, 1973	
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)	ND		17.9	+	ND	O'Donovan & Mee, 1993	
	<i>Escherichia coli</i> WP2(pKM101)			35.7	+	ND		
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	ND		15	+	ND	Takahashi et al., 1985	
	<i>Escherichia coli</i> WP2			60	+	ND		
	姉妹分体交換試験	CHO細胞	ND	1	+	ND	Obe & Beek, 1979	
		CHO細胞	ND	3.2	+	+	Natarajan et al., 1983	
		CHO細胞	ND	1.8	+	+	Basler et al., 1985	

試験系	試験材料	処理条件	用量 <sup>1)</sup>	結果		文献
			(LED/HID) <sup>2)</sup>	-S9	+S9	
	ヒトリンパ細胞	ND	5.4	+	ND	Obe & Beek, 1979
	ヒトリンパ細胞	ND	5	+	ND	Kreiger & Garry, 1983
	ヒトリンパ細胞	ND	3.75	+	+	Schmid et al., 1986
染色体異常試験	CHO細胞	ND	6.5	+	+	Natarajan et al., 1983
	CHO細胞	ND	18	+	ND	Ishidate et al., 1981
	ヒト線維芽細胞	ND	60	+	ND	Levy et al., 1983
	ヒトリンパ細胞	ND	10	+	ND	Miretskaya & Shvartsman, 1982
	ヒトリンパ細胞	ND	7.5	+	+	Schmid et al., 1986
	ヒトリンパ細胞	ND	3.75	+	ND	Dresp & Bauchinger, 1988
遺伝子突然変異試験	ハムスターV79細胞HPRT	ND	9	+	ND	Grafström et al., 1993
	ヒト細胞	ND	3.9	+	ND	Goldmacher & Thilly, 1983
	ヒト細胞	ND	4.5	+	ND	Crosby et al., 1988
	ヒトリンパ芽球細胞	ND	4.5	+	ND	Liber et al., 1989
	ヒト気管支上皮細胞	ND	3	+	ND	Grafström, 1990
DNA 単鎖切断、架橋	マウスL1210白血球	ND	3.75	+	ND	Ross et al., 1981
	ラット肝細胞 (DNA単鎖切断)	ND	22.5	+	ND	Demkowicz-Dobrzanski & Castonguay, 1992
	動物細胞	ND	7.5	+	ND	O'Connor & Fox, 1987
	ヒト口腔細胞 (架橋)	ND	24	+	ND	Fornace et al., 1982
	ヒト線維芽細胞	ND	0.1-1mM	+	ND	Snyder & Van Houten, 1986
	ヒト細胞	ND	3	+	ND	Saladino et al., 1985
	ヒト気管支上皮細胞	ND	12	+	ND	Grafstrom, 1990
不定期DNA合成	ラット気管支上皮細胞	ND	3 μg/L	-	ND	Doolittle & Butterworth, 1984
	ラット鼻腔上皮細胞	ND	ND	+	ND	Bermudez & Delahanty, 1986
	ヒト気管支上皮線維芽細胞	ND	ND	+	ND	Grafstrom et al., 1983
	ヒト線維芽細胞	ND	ND	+	ND	Levy et al., 1983
トランスフォーメーション試験	C3H 10T1/2マウス細胞	ND	0.5	+	0	Ragan & Boreiko, 1981
in vivo	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ成虫	注入投与	2380	+	Ratnayake, 1970
		ショウジョウバエ成虫	ND	420	+	Khan, 1967
	優性致死試験	ショウジョウバエ成虫	ND	1940	+	Auerbach & Moser, 1953

試験系	試験材料	処理条件	用量 <sup>1)</sup>	結果		文献
			(LED/HID) <sup>2)</sup>	-S9	+S9	
	ショウジョウバエ成虫	ND	1400		+	Šrám, 1970
DNA-タンパク質架橋形成試験	F344ラット鼻粘膜	吸入暴露 6時間	1.5 mg/m <sup>3</sup>		(+)	Lam et al., 1985
	ラット気管支	ND	2 mg/ml.		+	Cosma et al., 1988
	F344ラット 気道粘膜 嗅粘膜 骨髄	吸入暴露 6時間	0.08		+ - -	Casanova et al., 1987, 1989
	サル 鼻甲介細胞	吸入暴露 6時間	0.05		+	Heck et al., 1989; Casanova et al., 1991
染色体異常試験	ラット 末梢血リンパ球	吸入暴露 4時間/日 4か月	0.07		+	Kitaeva et al., 1990
	SDラット 末梢血リンパ球 肺細胞	吸入暴露 6時間/日 5、8週間	3.9 3.9		- +	Dallas et al., 1992
	CBAマウス 末梢血リンパ球 脾臓細胞	腹腔内投与 1回	25 25		- -	Natarajan et al., 1983
	マウス 精母細胞	腹腔内投与 1回	50		-	Fontignie-Houbrechts, 1981
	F344ラット 白血球	腹腔内投与 6時間/日 5日間	3.9		-	Kligerman et al., 1984
姉妹染色分体交換試験 <sup>3)</sup>	F344ラット リンパ球	吸入暴露 6時間/日 5日間	3.9		-	Kligerman et al., 1984
優性致死試験 <sup>3)</sup>	ラット 胚細胞	吸入暴露 4時間/日 120日間	0.2		(+)	Kitaeva et al., 1990
	マウス	腹腔内投与 1回	50		(+)	Fontignie-Houbrechts, 1981
	マウス	腹腔内投与 1回	20		-	Epstein et al., 1972
小核試験	SDラット(雄) 胃腸管	経口投与 1回	200		+	Migliore et al., 1989
	CBAマウス(雄) 骨髄細胞	腹腔内投与 1回	25		-	Natarajan et al., 1983
	NMRIマウス(雄) 骨髄細胞	腹腔内投与 1回	30		-	Gocke et al., 1981
精子形態試験	ラット	経口投与 1回	200		+	Cassidy et al., 1983
	B6C3F <sub>1</sub> マウス	経口投与 5回	100		-	Ward et al., 1984
	ヒト	吸入暴露 8時間 TWA 値	0.2		-	Ward et al., 1984

ND: データなし; +: 陽性; -: 陰性; (+): 弱陽性

1) *in vitro*: μg/mL *in vivo*: mg/kg 2) LED: 最小作用量 Lowest effective dose HID: 最大無作用量 Highest ineffective dose 3) ヒトのデータについては表 7-2 を参照

### 7.3.7 発がん性 (表 7-10、7-11)

系統の異なるラットの長期吸入暴露実験で、気道に組織傷害を起こす濃度以上で、鼻腔の扁平上皮がんの発生増加が認められた。マウス及びハムスターを用いた吸入暴露試験では明確な影響が認められず、ラット用いた経口投与試験では白血病の発生増加や胃に乳頭腫がみられたとの報告があるが、影響がないとの報告もあり、明確ではない。ヒトのがん (鼻咽頭がん、副鼻腔がん等) との因果関係は、疫学調査から明らかにされていない。しかし、サルにホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、上気道及び気管・気管支で細胞増殖活性の亢進やDNA-タンパク質との架橋形成がみられ、腫瘍生成が起こり得ることが示唆されていることから、ヒトでも高濃度暴露に伴って腫瘍生成が起こる可能性がある。ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないとしているものの、ラットを用いた吸入暴露試験で明瞭な発がん性が認められていることから、IARCの評価は、グループ2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している<sup>注)</sup>。

注) 2004年にIARCは、以前の評価以降に入手した新たな情報により、ヒトの鼻咽頭がんに対する十分な科学的根拠が得られ、また鼻腔と副鼻腔のがんに対する限定された証拠と、白血病に対する強い関連が認められるが十分ではない証拠が得られたとして、グループ2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある物質) から、グループ1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に変更した (IARC, 2004)。但し、現時点でモノグラフは発表されておらず、分類変更の根拠となったデータの詳細は不明である (IARC, 2004)。

表 7-10 国際機関等でのホルムアルデヒドの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 2A <sup>1)</sup>	ヒトに対しておそらく発がん性がある。
ACGIH (2002)	A2	ヒトに対して発がん性が疑われる物質。
日本産業衛生学会 (2002)	第2群 A	人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠がより十分な物質。
U.S. EPA (2002a)	グループ B1	おそらくヒト発がん性物質。疫学研究から、ヒトへの発がん性の限定された証拠がある物質。
U.S. NTP (2001)	—	評価されていない。

1) 2004年にグループ1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に変更 (IARC, 2004)。

表 7-11 ホルムアルデヒドの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
<b>経口</b>					
ラット Wistar 雌雄 6-7 週齢 70 匹/群	経口投与 (飲水)	2 年間	0、20、260、1,900 mg/L (雄 : 0、1.2、15、82 mg/kg/日 ; 雌 : 0、 1.8、21、109 mg/kg/ 日相当)	発がんなし	Til et al., 1989
ラット Wistar 雌雄 4 週齢 20 匹/群	経口 投与 (飲水)	2 年間	0、0.02、0.1、0.5% (0、200、1,000、5,000 mg/L) (0、10、50、300 mg/kg/ 日相当)	発がんなし	Tobe et al., 1989

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																				
ラット SD 雌雄 7週齢 50匹/群	経口 投与 (飲水)	生涯	0、10、50、100、500、 1,000、1,500 ppm	雌雄共に用量に依存した白血病（リンパ芽球性白血病及びリンパ肉腫、及び免疫芽球性リンパ肉腫等）の発生率の増加 (0、10、50、100、500、1,000、1,500 ppm 群: 7/20、3/100、9/100、9/100、12/100、13/100、18/100) <sup>1)</sup> 消化器官（胃及び腸）に悪性及び良性の腫瘍の発生	Soffritti et al., 1989																				
<b>吸入</b>																									
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 6週齢 119-121匹/群	吸入 暴露 (全身)	2年間 6時間/日 5日/週	0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.5、6.9、17.6 mg/m <sup>3</sup> )	雌雄共に発がんなし (但し、雄の14.3 ppm群に鼻腔に扁平上皮がんを2例確認)	Kerns et al., 1983  7.3.4 反復毒性参照																				
ラット F344 雌雄 7週齢 119-120匹/群	吸入 暴露 (全身)	24か月間 6時間/日 5日間/週	0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.9、17.6 mg/m <sup>3</sup> )	雌雄共に鼻腔の扁平上皮がんの発生増加 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><thead><tr><th></th><th colspan="4">ppm</th></tr><tr><th></th><th>0</th><th>2.0</th><th>5.6</th><th>14.3</th></tr></thead><tbody><tr><td>雄</td><td>0/118</td><td>0/118</td><td>1/119</td><td>51/117*</td></tr><tr><td>雌</td><td>0/114</td><td>0/118</td><td>1/116</td><td>52/115*</td></tr></tbody></table>		ppm					0	2.0	5.6	14.3	雄	0/118	0/118	1/119	51/117*	雌	0/114	0/118	1/116	52/115*	Kerns et al., 1983  7.3.4 反復毒性参照
	ppm																								
	0	2.0	5.6	14.3																					
雄	0/118	0/118	1/119	51/117*																					
雌	0/114	0/118	1/116	52/115*																					
ラット F344 雄 週齢不明 90-150匹/群	吸入 暴露	24か月間 6時間/日 5日/週	0、0.7、2、6、10、15 ppm (0、0.84、2.4、7.2、12、18 mg/m <sup>3</sup> )	鼻腔の扁平上皮がんの発生増加、腫瘍は主に前方側鼻道、後方側鼻道、前方中部鼻中隔でみられた <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><thead><tr><th></th><th colspan="5">ppm</th></tr><tr><th></th><th>0</th><th>0.7</th><th>2</th><th>6</th><th>10</th><th>15</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td>0/90</td><td>0/90</td><td>0/90</td><td>1/90</td><td>20/90*</td><td>69/147*</td></tr></tbody></table>		ppm						0	0.7	2	6	10	15		0/90	0/90	0/90	1/90	20/90*	69/147*	Monticello et al., 1996  7.3.4 反復毒性参照
	ppm																								
	0	0.7	2	6	10	15																			
	0/90	0/90	0/90	1/90	20/90*	69/147*																			
ラット SD	吸入 暴露	2年間 6時間/日 5日/週	0、14.8 ppm (0、17.8 mg/m <sup>3</sup> )	鼻腔の扁平上皮がん (0、14.8 ppm 群: 0/99、38/100*)	Sellakumar et al., 1985																				
ラット Wistar 雌雄 週齢不明	吸入 暴露	28か月間 6時間/日 5日/週	0、0.3、2、14 ppm (0、0.36、2.4、17 mg/m <sup>3</sup> )	14 ppm 群で鼻腔の扁平上皮がんの発生増加(32匹 ; 44%)	Tobe et al., 1989																				
ラット F344 雄 5週齢 32匹/群	吸入 暴露	28か月間 6時間/日 5日/週	0、0.3、2、15 ppm (0、0.36、2.6、17.8 mg/m <sup>3</sup> )	15 ppm 投与群で鼻腔の扁平上皮がんの発生(13例、他の投与群及び対照群では発生なし)	Kamata et al., 1997  7.3.4 反復毒性参照																				
ラット F344 雄 週齢不明 180匹/群	吸入 暴露	28か月間 6時間/日 5日/週	0、0.1、1.0、10 ppm (0、0.1、1.2、12.3 mg/m <sup>3</sup> )	有傷群に鼻腔の扁平上皮がんの発生増加 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><thead><tr><th></th><th colspan="4">ppm</th></tr><tr><th></th><th>0</th><th>0.1</th><th>1.0</th><th>10</th></tr></thead><tbody><tr><td>無傷群</td><td>0/26</td><td>1/26</td><td>1/28</td><td>1/26</td></tr><tr><td>有傷群</td><td>1/54</td><td>1/58</td><td>0/56</td><td>15/58*</td></tr></tbody></table>		ppm					0	0.1	1.0	10	無傷群	0/26	1/26	1/28	1/26	有傷群	1/54	1/58	0/56	15/58*	Woutersen et al., 1989
	ppm																								
	0	0.1	1.0	10																					
無傷群	0/26	1/26	1/28	1/26																					
有傷群	1/54	1/58	0/56	15/58*																					
ラット SD 雌 11週齢 15-16匹/群	吸入 暴露	104週間 6時間/日 5日/週	0、12.4 ppm (0、15.3 mg/m <sup>3</sup> )	発がんなし (1群あたりの動物数が少ない)	Holmstrom et al., 1989b																				
ハムスター 雄 暴露群: 88匹 対照群: 123匹	吸入 暴露	生涯 5時間/日 5日/週	0、10 ppm (0、12.3 mg/m <sup>3</sup> )	発がんなし	Dalbey, 1982																				

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果			文献
ハムスター 雄 50匹/群	吸入 暴露	生涯 5時間/回 1回/週	0, 30 ppm (0, 36.9 mg/m <sup>3</sup> )	発がんなし			
<b>既知の発がん物質の発がん性に対するホルムアルデヒドの影響</b>							
マウス CBA 雌 週齢不明 50匹/群	経口 投与 (飲水)	26, 39週 間	N-ニトロソジメチル アミン (NDMA) 10mg/L ホルムアルデヒド 0.5mg/L	NDMA とホル ムアルデヒド混 合投与	26週間 29週間	11/15 19/19	Litvinov et al., 1984
		26, 39週 間	NDMA	NNDMA単独投 与	26週間 39週間	17/30 20/25	
		39週間	ホルムアルデヒド	ホルムアルデヒ ド単独投与	39週間	腫瘍生成なし	
マウス Oslo 雌雄 週齢不明	DMBA/アセトン 51.2 μg/100 μL、 1回経皮適用の9日後、3群に分けた			ホルムアルデヒドのプロモーター活性は陰性 であったが、扁平上皮がん等の皮膚の腫瘍の潜 伏期間を減少させた			Iversen, 1986
	1群	雌雄 16匹/群	10%ホルムアルデヒ ド水溶液 200 μ/L 2回/週				
	2群	雌雄 16匹/群	17 nmol TPA 2回/週				
ラット Wistar 雌 7週齢 30匹/群 雄 21匹	経口 投与 (飲水)	8週間	MNNG 100 mg/L 10%塩化ナトリウム 含有の餌	MNNGとホルムア ルデヒド投与群	MNNGの みの投与 群	Takahashi et al., 1986	
		32週間	0, 0.5%ホルムアルデ ヒド含有の飲料水	腺胃がん	4/17		1/30
				前胃の扁平 上皮乳頭腫	15/17		0/30
ハムスター Syrian 雄 週齢不明	吸入 暴露	5時間/日 1回/週	ホルムアルデヒド 30 ppm	腫瘍の発生なし			Dalbey, 1982
	皮下 投与	NDEA 10週間、1回/週	NDEA 10週間、1回/週に引き続 き、ホルムアルデヒド 30 ppm、 5時間/日、週1回吸入暴露	呼吸気管における腫瘍発生 (実験動物数の 77%) 気管支における腫瘍発生の増加			

NDMA: N-ニトロソジメチルアミン、DMBA: 7,12-ジメチルベンズアントラセン、TPA: 12-テトラデカノイル-ホルポール-13-アセテート、MNNG: N-メチルN'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、NDEA: N-ニトロソジエチルアミン

\*p<0.05、 1) 雌雄合計数

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ホルムアルデヒドは経口、吸入、皮下のいずれの暴露経路からも吸収される以外に、アミノ酸や生体異物 (xenobiotics) が代謝する際、内因的にも生成する。接触部位で吸収されたホルムアルデヒドは、タンパク質との共有結合や核酸内部で分子内あるいは分子間相互作用を生じる他、数種類の酵素の触媒作用により、速やかにギ酸塩に代謝され、最終的には二酸化炭素と水に分解される。

ホルムアルデヒドはヒトの眼及び上気道に対して刺激性を示し、気管支炎や喘息など呼吸器系に影響を及ぼす。一般の健康なヒトの上気道に刺激がみられる最低濃度が0.1 mg/m<sup>3</sup>であったことから、一般の健康なヒトの上気道への刺激に対するNOAELを0.1 mg/m<sup>3</sup>と判断する。

ホルムアルデヒド液は腐食性を示し、皮膚や眼への接触によって重篤な傷害を生じる。また、経皮吸収性もみられ、反復皮膚接触により生じたアレルギー性の接触性皮膚炎の例が報告されている。職場等でホルムアルデヒドに吸入暴露されたヒトの末梢血リンパ球や、口腔・鼻粘膜細胞を用いた染色体異常試験、姉妹分体交換試験や小核試験では、遺伝毒性が示された。ホルムアルデヒド暴露と多種多様ながんとの相関は、病理学者、死体防腐処理者及び産業労働者等に対するケースコントロール研究やコホート研究によって検討され、さらには利用可能なデータを用いてメタ分析が行われているが、明確な結論はでていない。

実験動物ではホルムアルデヒドの急性毒性は、経口投与による LD<sub>50</sub> はマウスで 660 mg/kg、ラットで 800 mg/kg、吸入暴露による LC<sub>50</sub> はラットで 471 ppm 4 時間である。毒性としては、気道抵抗の増加、鼻及び口蓋神経の感受性低下、眼及び呼吸器系への刺激、暴露濃度が 100 ppm を超えた場合には流涎、急性の呼吸困難、嘔吐、痙攣、死亡が報告されている。

皮膚感作性は陽性で、吸入暴露においても感作性を示す。なお、ホルムアルデヒドは劇物に指定されている。

ホルムアルデヒドの反復投与毒性では、暴露（接触）部位である気道や胃に刺激性に起因する炎症性の病変がみられ、吸入暴露試験の NOAEL は、雄の F344 ラットを用いた 28 か月間吸入暴露試験の 0.3 ppm (0.36 mg/m<sup>3</sup>) である。その他、サルの 26 週間吸入暴露試験の NOAEL が 0.2 ppm (0.24 mg/m<sup>3</sup>) である。ラットに対する経口投与試験では、前胃及び腺胃に組織的变化がみられ、Wistar ラットを用いた 2 年間飲水投与試験の NOAEL は 15 mg/kg/日である。

生殖発生毒性については、繁殖試験や催奇形性試験において親動物に重篤な毒性がみられない用量で児動物への影響は認められていない。

遺伝毒性については、*in vitro* で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等、多くの試験で陽性の結果が得られている。*in vivo* では吸入暴露によりラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜で DNA-タンパク質との架橋形成がみられている。また、ホルムアルデヒドは反応性が高く、生体高分子と付加体を形成することが知られている。以上の結果より、ホルムアルデヒドは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、系統の異なるラットの長期吸入暴露実験で、気道に組織傷害を起こす濃度以上で、鼻腔の扁平上皮がんの発生増加が認められた。マウス及びハムスターを用いた吸入暴露試験では明確な影響が認められず、ラット用いた経口投与試験では白血病の発生増加や胃に乳頭腫がみられたとの報告があるが、影響がないとの報告もあり、明確ではない。ヒトのがん（鼻咽頭がん、副鼻腔がん等）との因果関係は、疫学調査から明らかにされていない。しかし、サルにホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、上気道及び気管・気管支で細胞増殖活性の亢進や DNA-タンパク質との架橋形成がみられ、腫瘍生成が起こり得ることが示唆されていることから、ヒトでも高濃度暴露に伴って腫瘍生成が起こる可能性がある。ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないとしているものの、ラットを用いた吸入暴露試験で明瞭な発がん性が認められていることから、IARC の評価は、グループ 2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある物質）に分類している<sup>注)</sup>。

注) 2004 年に IARC は、以前の評価以降に入手した新たな情報により、ヒトの鼻咽頭がんに対する十分な科学的根拠が得られ、また鼻腔と副鼻腔のがんに対する限定された証拠と、白血病に対する強い関連が

認められるが十分ではない証拠が得られたとして、グループ 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある物質) から、グループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に変更した (IARC, 2004)。但し、現時点でモノグラフは発表されておらず、分類変更の根拠となったデータの詳細は不明である (IARC, 2004)。

文 献 (文献検索時期 : 2002 年 4 月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Alexandersson, R. and Hedenstierna, G. (1988) Respiratory hazards associated with exposure to formaldehyde and solvents in acid-curing paints. *Arch. Environ. Health*, **43**, 222-227. (IPCS, 2002から引用)
- Alexandersson, R. and Hedenstierna, G. (1989) Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. *Arch. Environ. Health*, **44**, 5-11. (IPCS, 2002から引用)
- Andersen, K.E., Boman, A., Volund, A. and Wahlberg, J.E. (1985) Induction of formaldehyde contact sensitivity: dose-response relationship in the guinea-pig maximization test. *Acta dermato-venerol. (Stockholm)*, **65**, 472-478. (IPCS, 1989から引用)
- Andersen, I. and Molhave, L. (1983) Controlled human studies with formaldehyde. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde toxicity*, Washington D.C., Hemisphere Publishing, pp. 154-165. (IARC, 1995から引用)
- Andjelkovich, D.A., Jansen, D.B., Brown, M.H., Richardson, R.B. and F.J. Miller (1995) Mortality of iron foundry workers. IV. Analysis of a subcohort exposed to formaldehyde. *J. Occup. Environ. Med.*, **36**, 1301-1309. (IPCS, 2002から引用)
- Andjelkovich, D.A., Shy, C.M., Brown, M.H., Jansen, D.B. and Richardson, R.B. (1994) Mortality of iron foundry workers. III. Lung cancer case-control study. *Journal of occupational medicine*, **36**, 1301-1309. (IPCS, 2002から引用)
- Appelman, L.M., Woutersen, R.A., Zwart, A., Falke, H.E. and Feron, V.J. (1988) One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J. Appl. Toxicol.*, **8**, 85-90.
- Auerbach, C. and Moser, H. (1953) Analysis of the mutagenic action of formaldehyde on food. II. The mutagenic potentialities of the treatment. *Zeitschr. Indukt. Abstamm. Vererbungsw.*, **85**, 547-563. (IARC, 1995から引用)
- Ballarin, C., Sarto, F., Giacomelli, L., Bartolucci, G.B. and Clonfero, E. (1992) Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat. Res.*, **280**, 1-7.
- Bardana, E.J. Jr. and Montanaro, A. (1991) Formaldehyde: an analysis of its respiratory, cutaneous, and immunologic effects. *Ann. Allergy*, **66**, 441-452. (IPCS, 2002から引用)
- Barker, J.R. and Shimabuku, R.A. (1992) Formaldehyde-contaminated fog effects on plant growth. Presented at the 85th Annual Meeting and Exhibition, June 21-26, 1992, Kansas City, Missouri. 13 pp. (Air and Waste Management Association Report 92-150.01). (IPCS, 2002から引用)
- Barrow, C.S., Steinhagen, W.H. and Chang, J.H. (1983) Formaldehyde sensory irritation. In: Gibson J.E., ed., *Formaldehyde toxicity*. Washington, D.C., Hemisphere Publishing, pp.16-25. (IPCS, 2002から引用)
- Basler, A., Hude, W.V.D. and Scheutwinkel-Reich, M. (1985) Formaldehyde induced sister chromatid exchanges *in vitro* and the influence of the exogenous metabolizing systems S9 mix and primary rat hepatocytes. *Arch. Toxicol.*, **58**, 10-13. (IARC, 1995から引用)
- Bauchinger, M. and Schmid, E. (1985) Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory. *Mutat. Res.*, **158**, 195-199. (IPCS, 2002から引用)
- Bender, J.R., Mullin, L.S., Graepel, G.J. and Wilson, W.E. (1983) Eye irritation response of humans to formaldehyde. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **44**, 463-465. (IARC, 1995から引用)
- Berglund, B. and Nordin, S. (1992) Detectability and perceived intensity for formaldehyde in smokers and non-smokers. *Chem. Senses*, **17**, 291-306. (IARC, 1995から引用)
- Berke, J.H. (1987) Cytologic examination of the nasal mucosa in formaldehyde-exposed workers. *J. Occup. Med.*, **29**, 681-684. (IPCS, 2002から引用)
- Bermudez, E. and Delehanty, L.L. (1986) The effects of *in vitro* formaldehyde treatment on the cells of the rat nasal epithelium. *Environ. Mutagen.*, **8**, 11. (IARC, 1995から引用)
- Bertazzi, P.A., Pesatori, A., Guercilena, S., Consonni, D. and Zocchetti, C. (1989) Cancer risk among workers producing formaldehydebased resins: extension of follow-up. *Med. Lav.*, **80**, 111-122 (in Italian). (IPCS, 2002から引用)
- Bhatt, H.S., Lober, S.B. and Combes, B. (1988) Effect of glutathione depletion on aminopyrine and formaldehyde metabolism. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 1581-1589.
- Billings, R.E., Ku, R.H., Brower, M.E., Dallasand, C.E. and Theiss, J.C. (1984) Disposition of formaldehyde (CH<sub>2</sub>O) in mice. *Toxicologist*, **4**, 29. (IPCS, 2002から引用)
- Bills, D., Marking, L. and Chandler, H. Jr. (1977) Investigation in fish control. 73. Formalin: Its toxicity to nontarget aquatic organisms, persistence and counteraction. Fish and Wildlife Service, U.S. Department of the Interior,

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Washington, D.C., pp. 1-7. (IPCS, 1989 から引用)
- Birdsong, C.L. and Avault, J.V. Jr. (1971) Toxicity of certain chemicals to juvenile pompano. *Prog. Fish Cult.* **33**, 76-80.
- Bitron, M.D. and Aharonson, E.F. (1978) Delayed mortality of mice following inhalation acute doses of CH<sub>2</sub>O, SO<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, and Br<sub>2</sub>. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **39**, 129-138. (IPCS, 1989から引用)
- Blair, A. and Stewart, P.A. (1994) Comments on the Sterling and Weinkam analysis of data from the National Cancer Institute formaldehyde study. *Am. J. Ind. Med.*, **25**, 603-606.
- Blair, A., Saracci, R., Stewart, P.A., Hayes, R.B. and Shy, C. (1990b) Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 381-393.
- Blair, A., Stewart, P.A. and Hoover, R.N. (1990a) Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries. *Am. J. Ind. Med.*, **17**, 683-699.
- Blair, A., Stewart, P.A., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F., Walrath, M., O'Berg, J. and Gaffey, W. (1987) Cancers of the nasopharynx and oropharynx and formaldehyde exposure. *J. Natl. Cancer Inst.*, **78**, 191-192. (IPCS, 2002から引用)
- Blair, A., Stewart, P., O'Berg, M., Gaffey, W., Walrath, J., Ward, J., Bales, R., Kaplan, S. and Cubit, D. (1986) Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J. Natl. Cancer Inst.*, **76**, 1071-1084. (IPCS, 2002から引用)
- Bond, G.G., Flores, G.H. Shellenberger, R.J., Cartmill, J.B., Fishbeck, W.A., and Cook, R.R. (1986) Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. *Am. J. Epidemiol.*, **124**, 53-66. (IPCS, 2002から引用)
- Boysen, M., Zadig, E. Digernes, V. Abeler, V. and Reith, A. (1990) Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 116-121. (IPCS, 2002から引用)
- Bracamonte, B.G., Ortiz de Frutos, F.J. and Diez, L.I. (1995) Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis*, **33**, 139-140. (IPCS, 2002から引用)
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen ptotozoen II. bakterienfressende ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch*, **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **15**, 1-6.
- Broder, I., Corey, P., Cole, P., Lipa, M., Mintz, S. and Nethercott, J.R. (1988) Comparison of health of occupants and characteristics of houses among control homes and homes insulated with urea formaldehyde foam. II. Initial health and house variables and exposure-response relationships. *Environ. Res.*, **45**, 156-178. (IPCS, 2002から引用)
- Brownson, R.C., Alavanja, M.C.R. and Chang, J.C. (1993) Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: a case-control study in Missouri (United States). *Cancer Causes Control*, **4**, 449-454. (IPCS, 2002から引用)
- Brungs, W.A., Carlson, R.W., Horning, W.B., McCormick, J.H., Spehar, R.L and Yount, J.D. (1978) Effects of pollution on freshwater fish. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **50**, 1582-1637. (IPCS, 1989 から引用)
- Burridge, T.R., Lavery, T. and Lam, P.K.S. (1995) Acute toxicity tests using *Phyllospora comosa* (Labillardiere) C.Agardh (Phaeophyta: Fucales) and *Allorchestes compressa* Dana (Crustacea: amphipoda). *Bull Environ. Contam. Toxicol.*, **55**, 621-628.
- Callas, P.W., Pastides, H. and Hosmer, D.W. (1996) Lung cancer mortality among workers in formaldehyde industries. *J. Occup. Environ. Med.*, **38**, 747-748.
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F. Jr. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol.*, **29**, 1363-1372. (IPCS, 1989から引用)
- Carmichael, G. (1983) Use of formalin to separate tadpoles from large-mouth bass fingerlings after harvesting. *Prog. Fish Cult.*, **45**, 105-106. (IPCS, 2002から引用)
- Casanova, M. and Heck, H.d'A. (1987) Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [<sup>3</sup>H]- and [<sup>14</sup>C]formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **89**, 105-121.
- Casanova, M., Deyo, D.F. and Heck, H.d'A. (1989) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by highperformance liquid chromatography and

- provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **12**, 397-417. (IARC, 1995から引用)
- Casanova, M., Heck, H.d'A., Everitt, J.I., Harrington, W.W. Jr and Popp, J.A. (1988) Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food Chem. Toxicol.*, **26**, 715-716. (IPCS, 2002から引用)
- Casanova, M., Morgan, K.T., Gross, E.A., Moss, O.R. and Heck, H.d'A. (1994) DNA-protein cross-links and cell replication at specific sites in the nose of F344 rats exposed subchronically to formaldehyde. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **23**, 525-536.
- Casanova, M., Morgan, K.T., Steinhagen, W.H., Everitt, J.I., Popp J.A. and Heck. H.d'A. (1991) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **17**, 409-428.
- Casanova-Schmitz, M. and Heck, H.d'A. (1983) Effects of formaldehyde exposure on the extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **70**, 121-132.
- Casanova-Schmitz, M., Starr, T.B. and Heck, H.d'A. (1984) Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled [<sup>14</sup>C]- and [<sup>3</sup>H] formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 26-44.
- Cassee, F.R., Groten, J.P. and Feron, V.J. (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **29**, 208-218. (IPCS, 2002から引用)
- Cassidy, S.L., Dix, K.M. and Jenkins, T. (1983) Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol -monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). *Arch. Toxicol.*, **53**, 71-78. (IARC, 1995から引用)
- Chandler, J.H.J. and Marking, L.L. (1979) Toxicity of fishery chemicals to the Asiatic clam, *corbicula manliensis*. *Prog. Fish-Cult.*, **41**, 148-151. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Chang, J.C.F., Gross, E.A., Swenberg, S.A. and Burrow, C.S. (1983) Nasal cavity deposition, histopathology and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposure in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **68**, 161-176. (IPCS, 1989から引用)
- Chou, C.C. and Que Hee, S.S. (1992) Microtox EC<sub>50</sub> values for drinking water by-products produced by ozonolysis. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **23**, 355-363. (IPCS, 2002 から引用)
- CIIT (1999) Chemical Industry Institute of Toxicology, Formaldehyde: Hazard characterization and dose-response assessment for carcinogenicity by the route of inhalation. Revised edition. Research Triangle Park, North Carolina. (IPCS, 2002 から引用)
- Clemens, H.P. and Sneed, K.E. (1958) The chemical control of some diseases and parasites of channel catfish. *Prog. Fish Cult.*, **20**, 8-15. (IPCS, 1989 から引用)
- Clemens, H.P. and Sneed, K.E. (1959) Lethal doses of several commercial chemicals for fingerling channel catfish, Washington, D.C., U.S. Department of the Interior (Spec. Sc1. Rep. Fish. No. 316). (IPCS, 1989 から引用)
- Collins, J.J., Acquavella, J.F. and Esmen, N.A. (1997) An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory cancers. *J. Occup. Environ. Med.*, **39**, 639-651.
- Collins, J.J., Caporossi, J.C. and Utidjian, H.M.D. (1988) Formaldehyde exposure and nasopharyngeal cancer: re-examination of the National Cancer Institute study and an update of one plant. *J. Natl. Cancer Inst.*, **80**, 376-377.
- Connor, T.H., Barrie, M.D., Theiss, J.C., Matney, T.S. and Ward, J.B. Jr (1983) Mutagenicity of formalin in the Ames assay. *Mutat. Res.*, **119**, 145-149. (IARC, 1995から引用)
- Cosma, G.N., Jamasbi, R. and Marchok, A.C. (1988) Growth inhibition and DNA damage induced by benzo[a]pyrene and formaldehyde in primary cultures of rat tracheal epithelial cells. *Mutat. Res.*, **201**, 161-168. (IARC, 1995から引用)
- Crosby, R.M., Richardson, K.K., Craft, T.R., Benforado, K.B., Liber, H.L. and Skopek, T.R. (1988) Molecular analysis of formaldehyde induced mutations in human lymphoblasts and *E. coli*. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12**, 155-166. (IARC, 1995から引用)
- Cross, G.L.C. and Lach, V.H. (1990) The effects of controlled exposure to formaldehyde vapours on spores of *Bacillus globigii* nctc 10073. *J. Appl. Bacteriol.*, **68**, 461-470. (IPCS, 2002 から引用)
- Dalbey, W.E. (1982) Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicology*, **24**, 9-14. (IPCS, 2002から引用)
- Dallas, C.E., Scott, M.J., Ward, J.B. Jr. and Theiss, J.C. (1992) Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. *J. Appl. Toxicol.*, **12**, 199-203. (IARC, 1995から引用)
- Day, J.H., Lees, R.E.M., Clark, R.H. and Pattee, P.L. (1984) Respiratory response to formaldehyde and off-gas of urea formaldehyde foam insulation. *Can. Med. Assoc. J.*, **131**, 1061-1065. (IPCS, 2002から引用)

- Demkowicz-Dobrzanski, K. and Castonguay, A. (1992) Modulation by glutathione of DNA strand breaks induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and its aldehyde metabolites in rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, **13**, 1447-1454. (IARC, 1995から引用)
- Dennis, C. and Gaunt, H. (1974) Effect of formaldehyde on fungi from broiler houses. *J. Appl. Bacteriol.*, **37**, 595-601. (IPCS, 2002 から引用)
- DFG (1987) [Maximum concentrations at the workplace and biological values for working materials,] Weinheim, Verlag Chemie, 99 pp (in German). (IPCS, 1989から引用)
- Dobias, L., Hanzl, J., Randoumlssner, P., Janca, L., Rulandiacuteskovandaacute, H., Andelovandaacute, S. and Klementovandaacute, H. (1988) Evaluation of the clastogenic effect of formaldehyde in children in preschool and school facilities. *Cesk. Hyg.*, **33**, 596-604 (in Czechoslovakian). (IPCS, 2002から引用)
- Dobias, L., Janca, L., Lochman, I. and Lochmanova, A. (1989) Genotoxic action of formaldehyde in exposed children. *Mutat. Res.*, **216**, 310.
- Dong, S. and Dasgupta, P.K. (1986) Solubility of gaseous formaldehyde in liquid water and generation of trace standard gaseous formaldehyde. *Environ. Sci. Technol.*, **20**, 637-640 (Environment Canada, Health Canada, 1999 から引用)
- Doolittle, D.J. and Butterworth, B.E. (1984) Assessment of chemically- induced DNA repair in rat tracheal epithelial cells. *Carcinogenesis*, **5**, 773-779. (IARC, 1995から引用)
- Dresp, J. and Bauchinger, M. (1988) Direct analysis of the clastogenic effect of formaldehyde in unstimulated human lymphocytes by means of the premature chromosome condensation technique. *Mutat. Res.*, **204**, 349-352. (IARC, 1995から引用)
- Du Vigneaud, V., Verly, W.G. and Wilson, J.E. (1950) Incorporation of the carbon of formaldehyde and formate into the methyl groups of choline. *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 2819-2820. (IPCS, 1989から引用)
- Ebner, H. and Kraft, D. (1991) Formaldehydeinduced anaphylaxis after dental treatment? *Contact Dermatitis*, **24**, 307-309. (IPCS, 2002から引用)
- Edling, C., Hellquist, H. and Odkvist, L. (1988) Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *Br. J. Ind. Med.*, **45**, 761-765. (IPCS, 2002から引用)
- Edling, C., Jarvholm, B., Andersson, L. and Axelson, O. (1987) Mortality and cancer incidence among workers in an abrasive manufacturing industry. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 57-59. (IPCS, 2002から引用)
- El Sayed, F., Seite-Bellezza, D., Sans, B., Bayle- Lebye, P., Marguery, M.C. and Baziex, J. (1995) Contact urticaria from formaldehyde in a root-canal dental paste. *Contact Dermatitis*, **33**, 353. (IPCS, 2002から引用)
- Environment Canada, Health Canada (2001) Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report Formaldehyde. Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.
- Epstein, S.S., Arnold, E., Andera, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 288-325. (IARC, 1995から引用)
- Espiritu, E.Q., Janssen, C.R. and Persoone, G. (1995) Cyst-based toxicity test. VII. Evaluation of the 1-h enzymatic inhibition test (Fluotox) with artemia nauplii. *Environ. Toxicol. Water Qual.*, **10**, 25-34. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Feinman S.E., ed. (1988) Formaldehyde sensitivity and toxicity. Boca Raton, FL, CRC Press. (IPCS, 2002から引用)
- Fleig, I., Petri, N., Stocker, W.G. and Theiss, A.M. (1982) Cytogenetic analysis of blood lymphocytes of workers exposed to formaldehyde in formaldehyde manufacturing and processing. *J. Occup. Med.*, **24**, 1009-1012. (IPCS, 2002から引用)
- Flyvholm, M.-A. and Menne, T. (1992) Allergic contact dermatitis from formaldehyde. *Contact dermatitis*, **27**, 27-36. (IPCS, 2002から引用)
- Fontignie-Houbrechts, N. (1981) Genetic effects of formaldehyde in the mouse. *Mutat. Res.*, **88**, 109-114. (IARC, 1995 から引用)
- Fornace, A.J. Jr., Lechner, J.F., Grafstrom, R.C. and Harris, C.C. (1982) DNA repair in human bronchial epithelial cells. *Carcinogenesis*, **3**, 1373-1377. (IARC, 1995から引用)
- Fowler, J.F., Skinner, S.M. and Belsito, D.V. (1992) Allergic contact dermatitis from formaldehyde resins in permanent press clothing: An underdiagnosed cause of generalized dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **27**, 962-968.
- Gardner, M.J., Pannett, B., Winter, P.D. and Cruddas, A.M. (1993) A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 827-834. (IPCS, 2002から引用)
- Gerin, M., Siemiatycki, J., Nadon, L., Dewar, R. and Krewski, D. (1989) Cancer risks due to occupational exposure to formaldehyde: results of a multi-site case.control study in Montreal. *Int. J. Cancer*, **44**, 53-58 (IPCS, 2002から引用)
- Gocke, E., King, M.-T., Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients by the European Communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109. (IARC, 1995から引用)
- Goldmacher, V.S. and Thilly, W.G. (1983) Formaldehyde is mutagenic for cultured human cells. *Mutat. Res.*, **116**,

- 417-422. (IARC, 1995から引用)
- Grabinska-Loniewska, A. (1974) Studies on the activated sludge bacteria participating in the biodegradation of methanol, formaldehyde and ethylene glycol. *Acta microbiol. Pol. (Series B)*, **6**, 83-88. (IPCS, 1989から引用)
- Grafstrom, R.C (1990) In vitro studies of aldehyde effects related to human respiratory carcinogenesis. *Mutat. Res.*, **238**, 175-184.
- Grafstrom, R.C., Hsu, I.-C. and Harris, C.C. (1993) Mutagenicity of formaldehyde in Chinese hamster lung fibroblasts: synergy with ionizing radiation and N-nitroso-N-methylurea. *Chem.-biol. Interactions*, **86**, 41-49. (IARC, 1995から引用)
- Grafstrom, R.C., Fornace, A.J., Autrup, H., Lechner, J.F. and Harris, C.C. (1983) Formaldehyde damage to DNA and inhibition of DNA repair in human bronchial cells. *Science*, **220**, 216-218. (IPCS, 1989から引用)
- Green, D.J., Sauder, L.R., Kulle, T.J. and Bascom, R. (1987) Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **135**, 1261-1266. (IPCS, 2002から引用)
- Guillot, J.P. and Gonnet, J.F. (1985) The epicutaneous maximization test. *Curr. Prob. Dermatol.*, **14**, 220-247. (IPCS, 1989から引用)
- Haagen-Smit, A.J., Darley, E.E. Zaitlin, M. Hull, H. and Noble W.M. (1952) Investigation on injury to plants from air pollution in the Los Angeles area. *Plant Physiol.*, **27**, 18-34. (IPCS, 2002から引用)
- Hansen, J. and Olsen, J.H. (1995) Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Control*, **6**, 354-360. (IPCS, 2002から引用)
- Harving, H., Korsgaard, J. Pedersen, O.F. Mandoslashhave, L. and Dahl, R. (1990) Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. *Lung*, **168**, 15-21.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag.*, **3** (Suppl 1), 142. (IARC, 1995から引用)
- Hayes, R.B., Blair, A., Stewart, P.A., Herrick, R.F. and Mahar, H. (1990) Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am. J. Ind. Med.*, **18**, 641-652.
- Hayes, R.B., Raatgever, J.W., De Bruyn, A. and Gerin, M. (1986) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. *Int. J. Cancer*, **37**, 487-492. (IPCS, 2002から引用)
- Heck, H.d'A., Casanova, M., Steinhagen, W.H., Everitt, J.I., Morgan, K.T. and Popp, J.A. (1989) Formaldehyde toxicity: DNA-protein cross-linking studies in rats and nonhuman primates. In: Feron, V.J. and Bosland, M.C., eds., *Nasal Carcinogenesis in Rodents: Relevance to Human Risk*, Wageningen, Pudoc, pp. 159-164. (IARC, 1995から引用)
- Heck, H.d'A., Casanova-Schmitz, M., Dodd, P.B., Schachter, E.N., Witek, T.J. and Tosun, T. (1985) Formaldehyde (CH<sub>2</sub>O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH<sub>2</sub>O under controlled conditions. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **46**, 1-3.
- Heck, H.d'A., Chin, T.Y. and Casanova-Schmitz, M. (1983) Distribution of [<sup>14</sup>C] formaldehyde in rats after inhalation exposure. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde Toxicity*, Washington, D.C., Hemisphere, pp. 26-37. (IPCS, 2002から引用)
- Helms, D.R. (1964) The use of formalin to control tadpoles in hatchery ponds. M.Sc. Thesis, Southern Illinois University, Carbondale, Illinois. pp. 28. (IPCS, 2002から引用)
- Helms, D.R. (1967) Use of formalin for selective control of tadpoles in the presence of fishes. *Prog. Fish Cult.*, **29**, 43-47.
- Herbert, F.A., Hessel, P.A. Melenka, L.S. Yoshida, K. and Nakaza, M. (1994) Respiratory consequences of exposure to wood dust and formaldehyde of workers manufacturing oriented strand board. *Arch. Environ. Health*, **49**, 465-470. (IPCS, 2002から引用)
- Hinton, M.J. and Eversole, A.G. (1980) Toxicity and Tolerance studies with yellow-phase eels: five chemicals. *Prog. Fish-Cult.*, **24**, 201-203.
- Hohreiter, D.W. and Rigg, D.K. (2001) Derivation of ambient water quality criteria for formaldehyde. *Chemospher*, **45**, 471-486.
- Holmstrom, M. and Wilhelmsson, B. (1988) Respiratory symptoms and pathophysiological effects of occupational exposure to formaldehyde and wood dust. *Scand. J. Work Environ. Health*, **14**, 306-311. (IPCS, 2002から引用)
- Holmstrom, M., Rynnel-Dagoo, B. and Wilhelmsson, B. (1989a) Antibody production in rats after longterm exposure to formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **100**, 328-333. (IPCS, 2002から引用)
- Holmstrom, M., Wilhelmsson, B. and Hellquist, H. (1989b) Histological changes in the nasal mucosa in rats after long-term exposure to formaldehyde and wood dust. *Acta otolaryngol.*, **108**, 274-283. (IPCS, 2002から引用)
- Holness, D.L. and Nethercott, J.R. (1989) Health status of funeral service workers exposed to formaldehyde. *Arch. Environ. Health*, **44**, 222-228. (IPCS, 2002から引用)
- Horton, A.W., Tye, R. and Stemmer, K.L. (1963) Experimental carcinogenesis of the lung. Inhalation of gaseous formaldehyde or an aerosol of coal tar by C3H mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, **30**, 31-43. (IPCS, 2002から引用)

- Horvath, E.P. Jr, Anderson, H. Jr, Pierce, W.E., Hanrahan, L. and Wendlick, J.D. (1988) Effects of formaldehyde on the mucous membranes and lungs. A study of an industrial population. *J. Am. Med. Assoc.*, **259**, 701-707. (IPCS, 2002から引用)
- Hose, J.E. and Lightner, D.V. (1980) Absence of formaldehyde residues in penaeid shrimp exposed to formalin. *Aquaculture*, **21**, 197-202 (Environment Canada, 1999 から引用)
- Howard, P.H., Boethring, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. (1991) Handbook of environmental degradation rates. Lewis Publishers Inc., Chelsea, Michigan, USA. (Environment Canada, 1999 から引用)
- Hutson, D.H. (1970) Mechanisms of biotransformation. In: Hathway, D.E., ed. Foreign compound metabolism in mammals, London, The Chemical Society, Vol. 1, pp. 314-395. (IPCS, 1989から引用)
- IARC(1995) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 62, Formaldehyde, In: wood dust and formaldehtde. Lyon, International agency for Research on Cancer, 1995, pp.217-362.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1989) Environmental Health Criteria, 89, Formaldehyde, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) Formaldehyde. Concise International Chemical Assessment Document, 40, WHO, Geneva.
- Ishidate, M. Jr, Sofuni, T. and Yoshikawa, K. (1981) Chromosomal aberration tests *in vitro* as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. *Gann Monogr. Cancer Res.*, **27**, 95-108. (IARC, 1995から引用)
- Iversen, O.H. (1986) Formaldehyde and skin carcinogenesis. *Environ. Int.*, **12**, 541-544. (IPCS, 2002から引用)
- Janssen, C.R. and Persoone, G. (1993) Rapid toxicity screening tests for aquatic biota. 1. Methodology and experiments with *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 711-717. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Johannsen, F.R., Levinskas, G.J. and Tegeris, A.S. (1986) Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol. Lett.*, **30**, 1-6. (IPCS, 2002から引用)
- Johansson, E.B. and Tjalve, H. (1978) Distribution of [<sup>14</sup>C]dimethylnitrosoamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosoamine metabolism and comparison with the distribution of [<sup>14</sup>C]formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **45**, 565-575. (IPCS, 2002から引用)
- Kamata, E. (1966) Aldehyde in lake and seawater. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **36**, 1227. (IPCS, 1989 から引用)
- Kamata, E., Nakadate, M., Uchida, O., Ogawa, Y., Suzuki, S., Kaneko, T., Saito, M. and Kurokawa, Y. (1997) Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. *J. Toxicol. Sci.*, **22**, 239-254.
- Kane, L.E. and Alarie, Y. (1977) Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **28**, 509-522. (IPCS, 1989から引用)
- Keefer, L.K., Streeter, A.J., Leung, L.Y., Perry, W.C. Hu, H.S.-W. and Baillie, T.A. (1987) Pharmacokinetic and deuterium isotope effect studies on the metabolism of formaldehyde and formate to carbon dioxide in rats *in vivo*. *Drug Metab. Dispos.*, **15**, 300-304. (IPCS, 2002から引用)
- Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J. and Swenberg, J.A. (1983) Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.*, **43**, 4382-4392.
- Khan, A.H. (1967) The induction of crossing over in the absence of mutation. *Sind Univ. Sci. Res. J.*, **3**, 103-106. (IARC, 1995から引用)
- Kilburn, K.H., Warshaw, R., Boylen, C.T., Johnson, S.-J.S., Seidman, B., Sinclair, R. and Takaro, T. Jr. (1985a) Pulmonary and neurobehavioral effects of formaldehyde exposure. *Arch. Environ. Health*, **40**, 254-260. (IPCS, 2002から引用)
- Kilburn, K.H., Seidman, B.C. and Warshaw, R. (1985b) Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch. Environ. Health*, **40**, 229-233. (IPCS, 2002から引用)
- Kitaeva, L.V., Kitaev, E.M. and Pimenova, M.N. (1990) The cytopathic and cytogenetic effects of chronic inhalation of formaldehyde on female germ cells and bone marrow cells in rats. *Tsitologiya*, **32**, 1212-1216 (in Russian). (IPCS, 2002から引用)
- Kitaeva, L.V., Mikheeva, E.A., Shelomova, L.F. and Shvartsman, P.Ya. (1996) Genotoxic effect of formaldehyde in somatic human cells *in vivo*. *Genetika*, **32**, 1287-1290 (in Russian). (IARC, 1995から引用)

- Kitchens, J.F., Casner, R.E., Edwards, G.S., Harward, W.E. and Macri, B.J. (1976) Investigation of selected potential environmental contaminants: formaldehyde, Washington, D.C., US Environmental Protection Agency, pp. 204 (ARC-49-5681). (IPCS, 1989 から引用)
- Kligerman, A.D., Phelps M.C. and Erexson, G.L. (1984) Cytogenetic analysis of lymphocytes from rats following formaldehyde inhalation. *Toxicol. Lett.*, **21**, 241-246. (IARC, 1995から引用)
- Koivusalo, M., Koivula, T. and Uotila, L. (1982) Oxidation of formaldehyde by nicotinamide nucleotide dependent dehydrogenases. In: Weiner, H. and Wermuth, B., eds, *Enzymology of Carbonyl Metabolism. Aldehyde Dehydrogenase and Aldo/Keto Reductase*, New York, Alan R. Liss, pp. 155-168. (IARC, 1995から引用)
- Kreiger, R.A. and Garry, V.F. (1983) Formaldehyde-induced cytotoxicity and sister chromatid exchanges in human lymphocytes cultures. *Mutat. Res.*, **120**, 51-55. (IARC, 1995から引用)
- Krzyzanowski, M., Quackenboss, J.J. and Lebowitz, M.D. (1990) Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ. Res.*, **52**, 117-125. (IPCS, 2002から引用)
- Kulle, T.J., Sauder, L.R., Hebel, J.R., Green, D.J. and Chatham, M.D. (1987) Formaldehyde dose. response in healthy nonsmokers. *J. Air Pollution Control Assoc.*, **37**, 919-924. (IARC, 1995から引用)
- Lagerspets, K.Y.H., Tiiska, A. and Senius, K.E.O. (1993) Low sensitivity of ciliary activity in the gills of *anoonta cygnea* to some ecotoxicals. *Comp. Biochem. Physiol.*, **C 105**, 393-395. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Lam, Ch.-W., Casanova, M. and Heck, H.d'A. (1985) Depletion of nasal mucosal glutathione to acrolein and enhancement of formaldehyde induced DNA-protein cross linking by simultaneous exposure to acrolein. *Arch. Toxicol.*, **58**, 67-71.
- Le Curieux, F., Marzin, D. and Erb, F. (1993) Comparison of three short-term assays: results on seven chemicals. Potential contribution to the control of water genotoxicity. *Mutat. Res.*, **319**, 223-236. (IARC, 1995から引用)
- Levy, S., Nocentini, S. and Billardon, C. (1983) Induction of cytogenetic effects in human fibroblast cultures after exposure to formaldehyde or X-rays. *Mutat. Res.*, **119**, 309-317. (IARC, 1995から引用)
- Liber, H.L., Benforado, K., Crosby, R.M., Simpson, D. and Skopek, T.R. (1989) Formaldehyde-induced and spontaneous alterations in human hprt DNA sequence and mRNA expression. *Mutat. Res.*, **226**, 31-37. (IARC, 1995から引用)
- Litvinov, N.N., Voronin, V.M. and Kazachkov, V.I. (1984) Concerning the modifying effect of aniline, lead nitrate, carbon tetrachloride and formaldehyde on chemical blastogenesis. *Vopr. Onkol.*, **30**, 56-60 (in Russian). (IARC, 1995から引用)
- Lockhart, C.L. (1972) Control of nematodes in peat with formaldehyde. *Can. Plant Dis. Surv.*, **52**, 104. (IPCS, 2002 から引用)
- Luce, D., Gandeacuterin, M., Leclerc, A., Morcet, J.-F., Brugandegravere, J. and Goldberg, M. (1993) Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *Int. J. Cancer*, **53**, 224-231.
- Maibach, H. (1983) Formaldehyde: effects on animal and human skin. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde Toxicity*, Washington D.C., Hemisphere, pp. 166-174. (IPCS, 1989から引用)
- Malaka, T. and Kodama, A.M. (1990) Respiratory health of plywood workers occupationally exposed to formaldehyde. *Arch. Environ. Health*, **45**, 288-294. (IPCS, 2002から引用)
- Malorny, G. (1969) Metabolism tests with sodium formate and formic acid in man. *Z. Ernährungswiss.*, **9**, 340-348 (in German). (IPCS, 1989から引用)
- Malorny, G., Rietbrock, N. and Schneider, M. (1965) Oxidation of formaldehyde to formic acid in blood, a contribution to the metabolism of formaldehyde. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **250**, 419-436 (in German). (IPCS, 1989から引用)
- Marks, T.A., Worthy, W.C. and Staples, R.E. (1980) Influence of formaldehyde and Sonacide R (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology*, **22**, 51-58.
- Marnett, L.J., Hurd, H.K., Hollstein, M.C., Levin, D.E., Esterbauer, H. and Ames, B.N. (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in Salmonella tester strain TA104. *Mutat. Res.*, **148**, 25-34. (IARC, 1995から引用)
- Marsh, G.M., Stone, R.A., Esmen, N.A., Henderson, V.L. and Lee, K. (1996) Mortality among chemical workers in a factory where formaldehyde was used. *Occup. Environ. Med.*, **53**, 613-627. (IPCS, 2002から引用)
- Martin, W.J. (1990) A teratology study of inhaled formaldehyde in the rat. *Reprod. Toxicol.*, **4**, 237-239. (IPCS, 2002から引用)
- Masaru, N., Syozo, F. and Saburo, K. (1976) Effects of exposure to various injurious gases on germination of lily pollen. *Environ. Pollut.*, **11**, 181-188. (IPCS, 2002 から引用)
- Matanoski, G.M. (1989) Risks of pathologists exposed to formaldehyde. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio. pp. 45 (PB91-173682). (IPCS, 2002から引用)
- Maurice, F., Rivory, J.-P., Larsson, P.H., Johansson, S.G.O. and Bousquet, J. (1986) Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **77**, 594-597. (IPCS,

2002から引用)

- McKim, J.M., Anderson, R.L., Benoit, D.A., Spehar, R.L., and Stokes, G.N. (1976) Effects of pollution on freshwater fish. *J. Water Pollut. Control. Fed.*, **48**, 1544-1620. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- McMartin, K.E., Martin-Amat, G., Noker, P.E. and Tephly, T.R. (1979) Lack of role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 645-649. (IPCS, 2002から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Merletti, F., Boffetta, P., Ferro, G., Pisani, P., Terracini, B. (1991) Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scandinavian Journal of Work, Environ. Health*, **17**, 248-254. (IPCS, 2002から引用)
- Migliore, L., Ventura, L., Barale, R., Loprieno, N., Castellino, S. and Pulci, R. (1989) Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastro-intestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis*, **4**, 327-334. (IARC, 1995から引用)
- Miretskaya, L.M. and Shvartsman, P.Y. (1982) Studies of chromosome aberrations in human lymphocytes under the influence of formaldehyde. 1. Formaldehyde treatment of lymphocytes *in vitro*. *Tsitologiya*, **24**, 1056-1060 (in Russian). (IARC, 1995から引用)
- Monticello, T.M., Morgan, K.T., Everitt, J.I. and Popp, J.A. (1989) Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. *Pathology and cell proliferation*. *Am. J. Pathol.*, **134**, 515-527. (IPCS, 2002から引用)
- Monticello, T.M., Miller, F.J. and Morgan, K.T. (1991) Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **111**, 409-421.
- Monticello, T.M., Swenberg, J.A., Gross, E.A., Leininger, J.R., Kimbell, J.S., Seikop, S., Star, T.B., Gibson, J.E. and Morgan, K.T. (1996) Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Research*, **56**, 1012-1022. (IPCS, 2002から引用)
- Morgan, K.T., Patterson, D.L. and Gross, E.A. (1986a) Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 1-13.
- Morgan, K.T., Gross, E.A. and Patterson, D.L. (1986b) Distribution, progression, and recovery of acute formaldehyde-induced inhibition of nasal mucociliary function in F-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **86**, 448-456.
- Morgan, K.T., Jiang, X.-Z. Starr, T.B. and Kerns, W.D. (1986c) More precise localization of nasal tumors associated with chronic exposure of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 264-271. (IPCS, 2002から引用)
- Natarajan, A.T., Darroudi, F., Bussman C.J.M. and van Kesteren-van Leeuwen. A.C. (1983) Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenetic assays *in vivo* and *in vitro*. *Mutat. Res.*, **122**, 355-360.
- Neely, W.B. (1964) The metabolic fate of formaldehyde-<sup>14</sup>C intraperitoneally administered to the rat. *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 1137-1142. (IPCS, 1989から引用)
- Nishioka, H. (1973) Lethal and mutagenic action of formaldehyde in Hcr+ and Hcr. strains of *Escherichia coli*. *Mutat. Res.*, **17**, 261-265. (IARC, 1995から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Norton, L.A. (1991) Common and uncommon reactions to formaldehyde-containing nail hardeners. *Semin. Dermatol.*, **10**, 29-33.
- NRC (1980) Formaldehyde: An assessment of its health effects, Washington, D.C., National Research Council (Report NAS/ACT/P-881A).
- Obe, G. and Beek, B. (1979) Mutagenic activity of aldehydes. *Drug Alcohol Depend.*, **4**, 91-94. (IPCS, 1989から引用)
- O'Connor, P.M. and Fox, B.W. (1987) Comparative studies of DNA cross-linking reactions following methylene dimethanesulphonate and its hydrolytic product, formaldehyde. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **19**, 11-15. (IARC, 1995から引用)
- O'Donovan, M.R. and Mee, C.D. (1993) Formaldehyde is a bacterial mutagen in a range of *Salmonella* and *Escherichia* indicator strains. *Mutagenesis*, **8**, 577-581. (IARC, 1995から引用)
- OECD/UNEP/WHO/ILO (2001) Formaldehyde. Screening Information Data Set (SIDS).
- Olsen, J.H. and Asnaes, S. (1986) Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 769-774.
- Overman, O. (1985) Absence of embryotoxic effects of formaldehyde after percutaneous exposure in hamsters. *Toxicol. Lett.*, **24**, 107-110. (IPCS, 2002から引用)
- Partanen, T. (1993) Formaldehyde exposure and respiratory cancer: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 8-15.
- Partanen, T., Kauppinen, T., Hernberg, S., Nickels, J., Luukkonen, R., Hakulinen, T. and Pukkala, E. (1990) Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers and #8212 an update. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 394-400.

- Persson, L. (1973) Studies on the influence of lime, formalin, formic acid and ammonium persulphate on the eggs and larvae of *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* in liquid cattle manure. Zentralbl. Veterinaermed., **20**, 729-740. (IPCS, 2002 から引用)
- Pool, B.L., Frei, E., Plesch, W.J., Romruen, K. and Wiessler, M. (1984) Formaldehyde as a possible mutagenic metabolite of N-nitrodimethylamine and of other agents which are suggested to yield non-alkylating species in vitro. Carcinogenesis, **5**, 809-814. (IARC, 1995から引用)
- Ragan, D.L. and Boreiko, C.J. (1981) Initiation of C3H/10T1/2 cell transformation by formaldehyde. Cancer Lett., **13**, 325-331. (IARC, 1995から引用)
- Ratnayake, W.E. (1970) Studies on the relationship between induced crossing-over and mutation in *Drosophila melanogaster*. Mutat. Res., **9**, 71-83. (IARC, 1995から引用)
- Reardon, I.S. and Harrell, R.M. (1990) Acute toxicity of formalin and copper sulfate to striped bass fingerlings held in varying salinities. Aquaculture, **87**, 255-270.
- Reuzel, P.G.J., Wilmer, J.W.G.M., Woutersen, R.A., Zwart, A., Rombout, P.J.A. and Feron, V.J. (1990) Interactive effects of ozone and formaldehyde on the nasal respiratory lining epithelium in rats. J. Toxicol. Environ. Health, **29**, 279-292. (IPCS, 2002から引用)
- Rietbrock, N. (1969) Kinetics and pathways of methanol metabolism. Exp. Pathol. Pharmacol., **263**, 88-105 (in German). (IPCS, 2002から引用)
- Ritchie, I.M. and Lehnen, R.G. (1987) Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. Am. J. Public Health, **77**, 323-328. (IPCS, 2002から引用)
- Ross, J.S., Rycroft, J.G. and Cronin, E. (1992) Melamine-formaldehyde contact dermatitis in orthopaedic practice. Contact Dermatitis, **26**, 203-204. (IPCS, 2002から引用)
- Ross, W.E., McMillan, D.R. and Ross, C.F. (1981) Comparison of DNA damage by methylmelamines and formaldehyde. J. Natl Cancer Inst., **67**, 217-221. (IARC, 1995から引用)
- Roush, G.C., Walrath, J., Stayner, L.T., Kaplan, S.A., Flannery, J.T. and Blair, A. (1987) Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: A case-control study. J. Natl. Cancer Inst., **79**, 1221-1224.
- Rusch, G.M., Bolte, H.F. and Rinehart, W.E. (1983) A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. In: Gibson J.E. ed., Formaldehyde toxicity. Hemisphere Publishing, Washington, D.C. pp. 98-110. (IPCS, 2002から引用)
- Saillenfait, A.M., Bonnet, P. and de Ceaurriz, J. (1989) The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. Food Chem. Toxicol., **8**, 545-548. (IPCS, 2002から引用)
- Saladino, A.J., Willey, J.C., Lechner, J.F., Grafstrom, R.C., LaVeck, M. and Harris, C.C. (1985) Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells. Cancer Res., **45**, 2522-2526. (IARC, 1995から引用)
- Sauder, L.R., Chatham, M.D. Green, D.J. and Kulle, T.J. (1986) Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy nonsmokers. J. Occup. Med., **28**, 420-424. (IPCS, 2002から引用)
- Sauder, L.R., Green, D.J. Chatham, M.D. and Kulle, T.J. (1987) Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde. Toxicol. Ind. Health, **3**, 569-578. (IPCS, 2002から引用)
- Schachter, E.N., Witek, T.J. Jr., Brody, D.J., Tosun, T., Beck, G.J. and Leaderer, B.P. (1987) A study of respiratory effects from exposure to 2.0 ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. Environ. Res., **44**, 188-205. (IPCS, 2002から引用)
- Schachter, E.N., Witek, T.J. Jr., Tosun, T., Leaderer, B.P. and Beck, G.J. (1986) A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. Arch. Environ. Health, **41**, 229-239. (IPCS, 2002から引用)
- Schmid, E., GandOuml Ggelmann, W. and Bauchinger, M. (1986) Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic, and mutagenic response in human lymphocytes and *Salmonella typhimurium*. Mutagenesis, **1**, 427-431. (IARC, 1995から引用)
- Schneider, B.A. (1979) Toxicology handbook: Mammalian and aquatic data. Book 1: Toxicology data, Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency (Report No. EPA-540/9-79-003A. NTIS PB-80-196876). (IPCS, 1989 から引用)
- Sellakumar, A.R., Snyder, C.A., Solomon, J.J. and Albert, R.E. (1985) Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **81**, 401-406. (IPCS, 2002から引用)
- Skog, E. (1950) A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. I. Acta pharmacol., **6**, 299-318. (IPCS, 2002から引用)
- Snyder, R.D. and Van Houten, B. (1986) Genotoxicity of formaldehyde and an evaluation of its effects on the DNA repair process in human diploid fibroblasts. Mutat. Res., **165**, 21-30. (IPCS, 2002から引用)
- Soffritti, M., Maltoni, C., Maffei, F. and Biagi, R. (1989) Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. Toxicol. Ind. Health, **5**, 699-730. (IPCS, 2002から引用)

- Spencer, A.B. and Colonna, G.R. (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., National Fire Protection Association, Quincy, MA.
- Sram, R.J. (1970) The effect of storage on the frequency of dominant lethals in *Drosophila melanogaster*. *Mol. Gen. Genet.*, **106**, 286-288. (IARC, 1995から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stayner, L.T., Elliott, L., Blade, L., Keenlyside, R. and Halperin, W. (1988) A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *Am. J. Ind. Med.*, **13**, 667-681. (IPCS, 2002から引用)
- Stenton, S.C. and Hendrick, D.J. (1994) Formaldehyde. *Immunology and allergy clinics of North America*, **14**, 635-657.
- Sterling, T.D. and Weinkam, J.J. (1994) Mortality from respiratory cancers (including lung cancer) among workers employed in formaldehyde industries. *American Journal of Industrial Medicine*, **25**, 593-602. (IPCS, 2002 から引用)
- Stills, J.B. and Allen, J.L. (1979) Residues of formaldehyde undetected in fish exposed to formalin. *Prog. Fish Cult.*, **41**, 67-68 (Environment Canada, 1999 から引用)
- Strittmatter, P. and Ball, E.G. (1955) Formaldehyde dehydrogenase, a glutathionine-dependent enzyme system. *J. Biol. Chem.*, **213**, 445-461. (IPCS, 1989から引用)
- Stroup, N.E., Blair, A. and Erikson, G.E. (1986) Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J. Natl. Cancer Inst.*, **77**, 1217-1224.
- Suruda, A., Schulte, P., Boeniger, M., Hayes, R.B., Livingston, G.K., Steenland, K., Stewart, P., Herrick, R., Douthit, D. and Fingerhut, M.A. (1993) Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **2**, 453-460.
- Swenberg, J.A., Gross, E.A., Martin, J. and Popp, J.A. (1983) Mechanisms of formaldehyde toxicity. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde toxicity*. Hemisphere Publishing, Washington, D.C., pp. 132-147. (IPCS, 2002から引用)
- Swenberg, J.A., Gross, E.A., Martin, J. and Randall, H.A. (1986) Localization and quantitation of cell proliferation following exposure to nasal irritants. In: C.S. Barrow (ed.), *Toxicology of the nasal passages*. Hemisphere Publishing, Washington, D.C., pp. 291-300. (IPCS, 2002から引用)
- Takahashi, K., Morita, T. and Kawazoe, Y. (1985) Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutat. Res.*, **156**, 153-161.
- Takahashi, M., Hasegawa, R., Furukawa, F., Toyoda, K., Sato, H. and Hayashi, Y. (1986) Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-L-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn. J. Cancer Res.*, **77**, 118-124.
- Tarkowski, M and Gorski, P (1995) Increased IgE antioalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int. Allergy Immun.*, **160**, 422-424. (IPCS, 2002から引用)
- Thomson, E.J., Shackleton, S. and Harrington, J.M. (1984) Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **141**, 89-93.
- Til, H.P., Woutersen, R.A. and Feron, V.J. (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking water study in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **26**, 447-452. (IPCS, 2002から引用)
- Til, H.P., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hollanders, V.H.M. and Falke, H.E. (1989) Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **27**, 77-87. (IPCS, 2002から引用)
- Tisler, T. and Zagorc-Koncan, J. (1997) Comparative assessment of toxicity of phenol, formaldehyde and industrial wastewater to aquatic organisms. *Water Air soil Pollut*, **97**, 315-322.
- Titenko-Holland, N., Levine, A.J., Smith, M.T., Quintann, P.J.E., Boeniger, M., Hayes, R., Suruda, A. and Schulte, P. (1996) Quantification of epithelial cell micronuclei by fluorescence in situ hybridization (FISH) in mortuary science students exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **371**, 237-248.
- Tobe, M., Naito, K. and Kurokawa, Y. (1989) Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, **56**, 79-86. (IPCS, 2002から引用)
- Tsuchiya, S., Kondo, M., Okamoto, K. and Takase, Y. (1985) The cumulative contact enhancement test. *Curr. Prob. Dermatol.*, **14**, 208-219. (IPCS, 1989から引用)

- Uotila, L. and Koivusalo, M. (1974a) Formaldehyde dehydrogenase from human liver. Purification, properties, and evidence for the formation of glutathione thiol esters by the enzyme. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7653-7663.
- Uotila, L. and Koivusalo, M. (1974b) Purification and properties of S-formylglutathione hydrolase from human liver. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7664-7672.
- Upreti, R.K., Farooqui, M.Y.H., Ahmed, A.E. and Ansari, G.A.S. (1987) Toxicokinetics and molecular interaction of [<sup>14</sup>C]-formaldehyde in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 263-273.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) ECOTOX (ECOTOXicology) database (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Van Heerden, E., Van Vuren, J.H.J and Steyn, G.J. (1995) LC50 determination for malachite green and formaline on rainbow trout (*onchorhynchus mykiss*) juvenils. *Water S.A.*, **21**, 87-94.
- Vargova, M., Janota, S., Karellova, J., Barancokova, M. and Sulcova, M. (1992) Analysis of the health risk of occupational exposure to formaldehyde using biological markers. *Analysis*, **20**, 451-454.
- Vasudeva, N. and Anand, C. (1996) Cytogenetic evaluation of medical students exposed to formaldehyde vapor in the gross anatomy dissection laboratory. *J. Am. Coll. Health*, **44**, 177-179.
- Vaughan, T.L., Strader, C., Davis, S. and Daling, J.R. (1986a) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int. J. Cancer*, **38**, 677-683.
- Vaughan, T.L., Strader, C., Davis S. and Daling, J.R. (1986b) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: II. Residential exposures. *Int. J. Cancer*, **38**, 685-688.
- Verschueren, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic chemicals*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Vincenzi, C., Guerra, L., Peluso, A.M. and Zucchelli, V. (1992) Allergic contact dermatitis due to phenol-formaldehyde resins in a kneeguard. *Contact Dermatitis*, **27**, 54. (IPCS, 2002 から引用)
- Wantke, F., Hemmer, W., Haglmuller, T., Gotz, M. and Jarisch, R. (1995) Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth filling material. *Allergy*, **50**, 274-276. (IPCS, 2002から引用)
- Ward, J.B. Jr., Hokanson, J.A., Smith, E.R., Chang, L.W., Pereira, M.A., Whorton, E.B. Jr. and Legator, M.S. (1984) Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **130**, 417-424. (IARC, 1995から引用)
- Weber-Tschopp, A., Fischer, T. and Grandjean, E. (1977) Irritating effects of formaldehyde (HCHO) in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **39**, 207-218 (in German). (IARC, 1995から引用)
- Wellborn, T.L. (1969) Toxicity of nine therapeutic and herbicidal compounds to striped bass. *Prog. Fish Cult.*, **31**, 27-32.
- West, S., Hildesheim, A. and Dosemeci, M. (1993) Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: Results from a case-control study. *Int. J. Cancer*, **55**, 722-727. (IPCS, 2002から引用)
- WHO Regional Office for Europe (2001) *Air quality guidelines second edition*, Chapter 5.8 Formaldehyde.
- Willford, W.A (1966) Toxicity of 22 therapeutic compounds to six fishes. In: *Investigations in fish control*, No. 18, Washington, D.C., U.S. Department of the Interior, Bureau of Sport, Fisheries and Wildlife, pp. 1-10 (Resource Publication 35). (IPCS, 1989 から引用)
- Wilmer, J.W., Appelman, L.M. and Woutersen, R.A. (1986) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8- hour continuous versus 8-hour intermittent exposures, Zeist, Netherlands, CIVO Institutes Inc., pp. 1-35 (Report No. V86.361/250283). (IPCS, 1989から引用)
- Witek, T.J. Jr., Schachter, E.N., Tosun, T., Beck, G.J. and Leaderer, B.P. (1987) An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms, and airway reactivity. *Arch. Environ. Health*, **42**, 230-237. (IPCS, 2002から引用)
- Wortley, O., Vaughan, T.L., Davis, S., Morgan, M.S. and Thomas, D.B. (1992) A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *British J. Industrial Medicine*, **49**, 837-844. (IPCS, 2002から引用)
- Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Wilmer, J.W.G.M., Falke, H.E. and Feron, V.J. (1987) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 43-49.
- Woutersen, R.A., van Garderen-Hoetmer, A., Buijntjes, J.P., Zwart, A. and Feron, V.J. (1989) Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J. Appl. Toxicol.*, **9**, 39-46.
- Yager, J.W., Cohn, K.L., Spear, R.C., Fisher, J.M. and Morse, L. (1986) Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of

- anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. *Mutat. Res.*, **174**, 135-139. (IPCS, 2002から引用)
- Ying, C.J., Yan, W.S., Zhao, M.Y., Ye, X.L., Xie, H., Yin, S.Y. and Zhu, X.S. (1997) Micronuclei in nasal mucosa, oral mucosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. *Biomedical Environmental Sciences*, **10**, 451-455.
- Zwart, A., Woutersen, R.A., Wilmer, J.W.G.M., Spit, B.J. and Feron, V.J. (1988) Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. *Toxicology*, **51**, 87-99.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2003) 調査資料 (未公表).
- 環境省 (2003) 環境省請負事業結果報告書, 平成 14 年度水生生物魚類等毒性試験調査 (淡水域魚類)、化学物質評価研究機構.
- 経済産業省 (2003) 平成 13 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査. ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/index.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/index.html)から引用)
- 経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要－化学物質の排出量・移動量の集計結果.
- 厚生省 (1997) 快適で健康的な住居に関する検討会議「健康住宅関連基準策定専門部会化学物質小委員会報告書 (要旨)」(<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0906/h0613-2.html> から引用).
- 通商産業省 (1989) 通商産業広報 (1989 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用) [2002 年 10 月]
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, *産衛誌*, **44**, 140-164.
- 吉田俊明, 安藤剛, 松永一朗 (2001) 住居空气中ホルムアルデヒドおよび揮発性有機化合物の季節変動, 大阪府立公衆衛生研究所研究報告,**39** (<http://www.iph.pref.osaka.jp/>から引用).

## CERI 有害性評価書 ホルムアルデヒド

---

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階  
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

---

無断転載を禁じます。