

参考1-4

有害性総合評価表

物質名：ホルムアルデヒド

GHS 区分等	評価結果
急性毒性	<p>吸入毒性：LC₅₀ = 0.4 mg/L(4h) (ラット)、=0.45 mg/L(4h) (マウス) 試験内容：ホルムアルデヒドとしての試験・濃度と推定される (RTECS には試験物質の濃度は記載されていない) 経口毒性：LD₅₀ = 100 mg/kg (ラット)、=42~500 mg/kg (マウス)、=260 mg/kg (モルモット) 試験内容： 経皮毒性：LD₅₀ = 270 mg/kg (ウサギ) 試験内容：</p>
皮膚腐食性 ／刺激性	<p>皮膚腐食性／刺激性：あり 根拠：ホルムアルデヒド水溶液は眼及び皮膚に対して刺激性を示す。0.1-20%水溶液はウサギ、モルモットいずれに対しても中程度の刺激性を示す。 (ヒト) 蒸気または液体との接触により表面凝血性壊死が起こる場合がある。</p>
眼に対する 重篤な損傷 性／刺激性	<p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり 根拠：ホルムアルデヒド水溶液は眼及び皮膚に対して刺激性を示す。0.1-20%水溶液はウサギ、モルモットいずれに対しても中程度の刺激性を示す。</p>
皮膚感作性 又は呼吸器 感作性	<p>皮膚感作性：あり 根拠：ホルムアルデヒド水溶液はラット及びモルモットに対して皮膚感作性を示し、蒸気ばく露では吸入感作性も認められている。 呼吸器感作性：あり 根拠：ホルムアルデヒド水溶液はラット及びモルモットに対して皮膚感作性を示し、蒸気ばく露では吸入感作性も認められている。 日本産業衛生学会は気道感作性2群に分類している。</p>
生殖細胞変 異原性	<p>生殖細胞変異原性：判断できない 根拠：in vivo heritable germ cell mutagenicity test であるマウス優性致死試験で陽性との報告もあるが陰性の結果もあり結論できない。ショウジョウバエに対しては強い変異原性を示す。in vitro mutagenicity tests ではヒトリンパ球、チャイニーズハムスター培養細胞などで陽性の結果が報告されているが、in vivo somatic cell mutagenicity tests (小核試験等) の結果の報告がなく評価できない。 試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL) =得られない</p>
発がん性	<p>発がん性：あり (経口ばく露) 根拠：IARC:1、ACGIH:A2、日本産業衛生学会：第2群A IARCは2004年に本物質の分類を2Aから1に変更した。 閾値の有無：無し</p>

根拠：ホルムアルデヒドは *in vitro* の様々な試験で陽性の結果が報告されている。ホルムアルデヒドはネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において復帰突然変異を誘発し、CHO 細胞及びヒトリンパ球で SCE の誘発、ヒト由来 Hela 細胞で UDS、色素性乾皮症患者由来の細胞で致死作用の増強などが認められている。In vivo 試験では、ショウジョウバエで混餌投与により強度の変異原性を示した。

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、吸入ばく露によりラット及びサルの上気道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。

ユニットリスクを用いたリスクレベルの算出

$$RL(10^{-4}) = 8.0 \mu\text{g}/\text{m}^3 \quad (0.0065\text{ppm})$$

$$RL(10^{-3}) = 80 \mu\text{g}/\text{m}^3 \quad (0.065\text{ppm})$$

$$UR = 1.3 \times 10^{-5}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

根拠：EPA IRIS に記載される吸入ばく露によるユニットリスク、リスクレベル 10^{-4} の値を引用した。

なお、ここで引用したユニットリスクの算出根拠となるばく露は、呼吸量を $20\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数を 365 日/年としており、当リスク評価事業における前提条件(呼吸量 $10\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数 240 日/年及び就業年数/生涯年数=45/75)に基づいて換算すれば以下となる。

労働補正後の $RL(10^{-4})$ に対応する濃度

$$RL(10^{-4})/(10/20 \times 240/365 \times 45/75) = 8/0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 3.3 \times 10^{-2} \text{ppm} \quad (0.033 \text{ppm})$$

労働補正後の $RL(10^{-3})$ に対応する濃度

$$RL(10^{-3})/(10/20 \times 240/365 \times 45/75) = 80/0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 3.3 \times 10^{-1} \text{ppm} \quad (0.33 \text{ppm})$$

参考 1

「WHO 欧州地域専門家委員会の健康影響評価により、ホルムアルデヒドの気中濃度ガイドラインとして、「 $0.1 \text{mg}/\text{m}^3$ (0.08ppm、30 分間平均値)」を勧告し、このガイドライン値は鼻腔粘膜の細胞毒性の推定閾値より 1 桁低い値であるので、ヒトにおける上部気道がんのリスクを無視しうるばく露レベルである」を参照し、わが国の居住環境におけるホルムアルデヒドの室内濃度指針値として同値が適当であるとしている。

参考 2：閾値があると仮定した場合

吸入ばく露での NOAEL=2ppm

根拠：マウスを 2,0, 5,6, 14,3ppm に 6 時間/日 5 日/週 24 ヶ月ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮癌が雄の 14,3ppm 投与群に 2/120 の割合で見られた。SD 雄ラットを 14,2ppm に 6 時間/日 5 日/週 588 日以上ばく露した実験で鼻腔の扁平上皮癌が有意に増加していた。ラットをホルムアルデヒドと塩化水素ガスに混合ばく露したとき鼻腔の扁平上皮癌及び腺癌が見られたが、ホルムアルデヒド単独ばく露に比べて有意な増加はなかった。雌雄の F344 ラットを 2,0, 5,6, 及び 14.3ppm に 6 時間/日 5 日/週 24 ヶ月ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮癌が 5.6ppm 投与群において 1/119, 雌で 1/116 にみられ、14,3ppm 投与群

	<p>においては雄で 51/117, 雌で 52/115に見られた。</p> <p>また雌の 2ppm 投与群でポリープ様腺腫に類似した良性腫瘍が、雄では全ての投与群にみられた。</p> <p>UF=100</p> <p>根拠：種差、がんの重大性</p> <p>評価レベル：2ppm×6/8×1/100=0.015ppm</p>
生殖毒性	<p>生殖毒性：あり</p> <p>試験で得られた NOAEL = 6 mg/m³ (5 ppm)</p> <p>ラットの妊娠 6～15 日にホルムアルデヒド 2、5、10 ppm (2.4、6、12 g/m³ 相当) を、1 日あたり 6 時間吸入ばく露したところ、10 ppm 群の母動物に体重増加抑制がみられたが、発生毒性は認められなかった。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差</p> <p>評価レベル = 6 mg/m³ x 6/8 x 1/10 = 0.45 mg/m³ (0.54 ppm)</p> <p>参考：試験で得られた NOAEL = 24.0 mg/m³ (20 ppm)</p> <p>根拠：ラットの妊娠 6～20 日に 0、5.2、9.9、20、39 (0、6.2、11.9、24.0、46.8 mg/m³)ppm を 1 日 6 時間で吸入ばく露したところ、39 ppm 群で母動物の体重増加抑制、胎児体重の低値がみられた。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差</p> <p>評価レベル = 24.0 mg/m³ x 6/8 x 1/10 = 1.8 mg/m³ (1.5 ppm)</p>
特定標的臓器／全身毒性 (単回ばく露)	<p>試験で得られた (LOAEL) =0.12 mg/m³</p> <p>根拠：ヒトの吸入ばく露では 0.12 mg/m³ で呼吸器の刺激が報告されている。経口摂取では、中枢神経抑制、消化器及び呼吸器の刺激、腎障害が報告されているが、濃度に関する記載はない、しかしながら、ヒトにおける報告。</p> <p>不確実性係数 UF =10</p> <p>根拠：ヒトの吸入ばく露の LOAEL</p> <p>評価レベル =0.012 mg/m³ (0.01ppm)</p>
特定標的臓器／全身毒性 (反復ばく露)	<p>根拠：ホルムアルデヒドが接着剤として用いられている建材が使用されている家屋に居住する 1,726 人と、対照群 720 人に対して、健康アンケート、肺機能、嗅覚、鼻の表面細胞学試験が行われた (Broder et al., 1988)。年齢層は 16 才以上、10 才未満、10～15 才がそれぞれ 80%、10%、10%で、10 才未満の子供にはアンケートのみが行われた。ホルムアルデヒドのモニタリングは、連続した 2 日間、これらの居住者の家で行われ、ホルムアルデヒドの平均濃度は 0.038 ppm (0.046mg/m³)、対照群の家の平均濃度は 0.031 ppm (0.037 mg/m³) であった。ホルムアルデヒドの室内濃度が 0.12 ppm (0.14 mg/m³) 以上の住宅の居住者で鼻粘膜の扁平上皮化生の発生率が僅かに増加したが、調査された他のパラメータに対して影響はみられなかった。以上より、ホルムアルデヒドによるヒトの眼、上気道へ</p>

	<p>の刺激、呼吸器系への影響がみられる濃度には、試験条件、個人差等により大きな幅がみられ、明確な閾値を求めることが難しい。国際化学物質安全性計画 (IPCS) は、一般のヒトに対して鼻、喉への刺激がみられる濃度を、0.1~3.1 mg/m³ の間にあると推定している。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/m³ と推定する。</p> <p>なお、健常者をホルムアルデヒド 0.39-0.60 mg/m³ に 8 時間/週×8 週間以上吸入ばく露した場合、頭痛、眼粘膜の炎症、喉の痛みなどの症状を示したとの報告がある。ホルムアルデヒド製造工場の労働者 40%に鼻腔の閉塞による鼻炎がみられたことも報告されている。</p> <p>ヒトの事例で得られた推定 NOAEL = 0.1 mg/m³ UF = 1 根拠：ヒトの推定 NOAEL 評価レベル = 0.1 mg/m³ = 0.039 mg/m³ (0.08 ppm)</p> <p>試験で得られた NOAEL = 1 ppm (1.25 mg/m³) 根拠：ラットおよびサルに 0.2, 1, 3 ppm を 22 hr/day×7 day/wks×26 wks ばく露した実験で、3 ppm に扁平上皮化生が発生した。 不確実性係数 UF = 10 根拠：13 週間以上のばく露期間の動物試験で得られた NOAEL を使用する。 すなわち、UF として、種差 (10)、NOAEL の使用 (1)、期間 (1)の積を用いるとともに、(22 時間/8 時間×7 日/5 日) を乗じて労働ばく露への補正を行う。 評価レベル = 1.25 mg/m³ × (22/8×7/5) /10 =0.48 mg/m³ (3.9 ppm)</p>
許容濃度の設定	<p>許容濃度等</p> <p>ACGIH C : 0.3ppm 感作性 ACGIH Documentation (2001) 要旨</p> <p>ホルムアルデヒドによる職業ばく露に対して 0.3ppm(0.37mg/m³)の TLV-天井値が推奨される。この値は、主に眼および上気道に対する知覚刺激の可能性を減らすために推奨されている。TLV は大多数の労働者を保護するために推奨されるものであるが、この物質の低い環境濃度 (<0.25ppm) でも感じやすい層 (10%–20%) の労働者、例えば、パーティクルボード、断熱剤、カーペットなどにホルムアルデヒドあるいはホルムアルデヒド含有製品を使用する学校、事務所、研究所、その他職場の従業には、この勧告値が十分な保護にはならないことを ACGIH は承知している。アレルギー反応/感作性の報告があることから、ホルムアルデヒドによる職業的あるいは非職業的ばく露に対して感作性 (SEN) 注記が付けられた。下記の理由により、人に対して発がん性の疑われる物質 A 2 注記が付けられた；</p> <ul style="list-style-type: none"> ラットとマウスを使った動物吸入慢性試験において、扁平上皮変質形成、鼻腔乳頭状過形成、扁平上皮細胞の悪性腫瘍などを示すいくつかの報告がある。 ホルムアルデヒドにばく露した労働者の疫学調査では、発がんリスク増加は疑わしいかあるいは不十分ではあるが、この研究は、ホルムアルデヒドの発がん性を排除するものではない。 <p>交絡ばく露 (例えば、木材粉塵、ベンゼン、フェノールなど他の化学物質との同時ばく</p>

	<p>露)、サンプルサイズが小さいこと、喫煙あるいは飲酒習慣、環境ばく露データ、あるいは不十分な統計処理などの理由により、引用した疫学調査は疑わしいと考えられる。この示唆に富むヒトの発がんリスクに関する疫学調査データと動物での陽性の発がんデータに基づいて、作業場の環境中のホルムアルデヒド濃度を、設備管理機の機能の可能な限り低くすることを推奨する。</p> <p>日本産業衛生学会 TWA : 0.5ppm、感作性 : (気道 2 群/皮膚 1 群)</p>			
水環境有害性	分類	毒性値	毒性区分	
	急性毒性	魚類	LC ₅₀ = 6.7 mg/L (96-h)	
		甲殻類	EC ₅₀ = 2.0 mg/L (48-h)	
		藻類	ErC ₅₀ =	
		その他	EC ₅₀ = 4.5 mg/L (48-h)	
	慢性毒性	魚類	NOEC =	>1 or ≤1
		甲殻類	NOEC =	
		藻類	NOEC =	
		その他	NOEC =	
	<p>環境残留性 : 生分解性 = 91% (BOD、2 週間)</p> <p>生物濃縮性 : BCF = 、log P_{o/w} = 0.35</p> <p>根拠 : 藻類に対するガイドライン試験結果は入手できない。藻類に対する毒性値 0.3、14.7 mg/L はある。</p> <p>本物質は、生分解性が高く、かつ、log P_{ow} 0.35 から判断して生物濃縮性の懸念は低い。</p>			
評価値	<p>○ 一次評価値 : 0.033 ppm (労働補正後の RL(10⁴)に対応する濃度)</p> <p>○ 二次評価値 : 0.3 ppm (ACGIH の TLV-Ceiling)</p>			

参考 1-5

有害性総合評価表

物質名：硫酸ジエチル

GHS 区分等	評価結果
急性毒性	経口毒性：LD ₅₀ = 880 mg/kg (ラット)、 647 mg/kg (マウス) 試験内容： 経皮毒性：LD ₅₀ = 708 mg/kg (ウサギ) 試験内容：
皮膚腐食性 ／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：あり 根拠：ウサギでは適用 24 時間後に中等度の眼刺激性を生じ、皮膚では原液の適用によって壊死を生じる。
眼に対する 重篤な損傷 性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり 根拠：ウサギでは適用 24 時間後に中等度の眼刺激性を生じ、皮膚では原液の適用によって壊死を生じる。
皮膚感作性 又は呼吸器 感作性	皮膚感作性：報告なし 根拠： 呼吸器感作性：報告なし 根拠：
生殖細胞変 異原性	生殖細胞変異原性：疑われる 根拠：in vivo heritable germ cell mutagenicity tests (マウス優性致死試験と特定座位試験)で陽性 (Mutat Res 199, 191, 1988)。
発がん性	発がん性：あり 根拠：硫酸ジエチルのヒト発がん性については不十分な証拠しかなく、動物発がん性については十分な証拠(経口および皮下ばく露)がある。硫酸ジエチルは強力なエチル化剤で DNA をエチル化する。その結果、生体内ばく露した哺乳動物の体細胞と生殖細胞に対して、殆ど全ての試験システムで遺伝毒性であった。以上より、IARC は 2A と評価している。 閾値の有無の判断：閾値なし 根拠：In vitro, In vivo の種々の変異原性試験で陽性、またヒト細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で陽性である。 閾値がない場合 ユニットリスク＝ 情報なし。 コメント： 動物試験から得られる LOAEL は、UF>1000 になるためヒトリスク評価のための参考値を得ることもできなかった。

GHS 区分等	評 価 結 果
生殖毒性	生殖毒性：報告なし 試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL) = 得られない。 根拠：
特定標的臓器／全身毒性 (単回ばく露)	試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL、UR) = 得られない。 根拠：経口、経皮投与による LD ₅₀ のデータは報告されているが、単回ばく露の NOAEL 等を判断するに適切なデータはなかった。
特定標的臓器／全身毒性 (反復ばく露)	試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL) = 得られない。 根拠：ラットに経口投与あるいは皮下投与して発がん性を調べた実験が報告されているが、反復ばく露の NOAEL 等を判断するに適切なデータはなかった。
許容濃度の設定	許容濃度等 設定なし。 根拠：
水環境有害性	生態毒性データ：報告なし 環境残留性：生分解性= 49 以上～89% (28 d、BOD) 生物濃縮性：BCF= 報告なし log Po/w= 1.14 本物質は、水生生物に対して有害であることを示唆する試験データはあるが、信頼できるデータがないため、有害性の判断はできない。なお、本物質は水環境中では徐々に加水分解してアルコールと硫酸に分解し、生分解性が高く、かつ低濃縮と判断され、もし急性的に有害性が確認された場合でも慢性区分には該当しない。
評価値	<ul style="list-style-type: none"> ○ 一次評価値：なし ○ 二次評価値：0.1 ppm (硫酸ジメチルの日本産衛学会の許容濃度) ※硫酸ジエチルについては、許容濃度等が設定されていないため、類似した化学物質である硫酸ジメチルの許容濃度を使用した。