

和名: ホウ酸アンモニウム

英名: Ammonium Pentaborate

No.: 832

コード: 111788

CAS 登録番号: 12007-89-5(無水)

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 928  $\mu\text{g/g}$

該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年12月19日	新規作成 検索式; MEDLINE/PubMed, Toxnet: (Ammonium Pentaborate)

和名: ホウ砂

英名: Sodium Borate

No.: 833

コード: 001586

CAS 登録番号: 1330-43-4(無水物)

別名: ホウ酸 Na、Borax

収載公定書:

JP(14)  
  薬添規  
  局外規  
  食添  
  粧原基(1999)・粧配規  
  外原規  
 USP/NF(28/23)(Borax)  
 EP(5)(Borax)  
 FDA

最大使用量:

一般外用剤 5mg/g、経皮 1mg/g、眼科用剤 4mg/mL、耳鼻科用剤 5.7mg、  
その他の外用 5mg

1 単回投与毒性

投与経路	動物	化合物 LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	ホウ素 <sup>a</sup> LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	引用文献
経口	ラット	3493	396	Wang et al. (1984) <sup>1)</sup>
	ラット	4500	510 <sup>b</sup>	Weir & Fisher (1972) <sup>2)</sup>
	ラット	4980	560 <sup>b</sup>	Weir & Fisher (1972) <sup>2)</sup>
	ラット	5660	642	Smyth et al. (1969) <sup>3)</sup>
	ラット	6080	690 <sup>b</sup>	Weir & Fisher (1972) <sup>2)</sup>

2 反復投与毒性

2.1

	化合物	種	投与量 (mg ホウ素 /kg 体重/日)	投与法	投与期間	影響	引用文献
1	ホウ砂	ラット	0, 0.056, 0.28, 2.8, 28 <sup>d</sup>	飲水	<198日	膵臓の体重に対する重量が雌の全ての投与量群において 98 日後に減少した。雄では 198 日目に膵臓の体重に対する重量が増加した。詳細は記載なし。組織学的には正常であった。	Wang et al. (1984) <sup>1)</sup>
2	ホウ砂 又は ホウ酸	ラット	0, 2.6, 8.8, 26.3, 87.5, 262.5 <sup>e</sup>	食餌	90日	高用量群の死亡率は 100%であった。87.5 及び 26.3 mg/kg 群で精巣萎縮がみられた。87.5 mg/kg 群で体重、肝臓、腎臓、脾臓、精巣の重量が減少した。低用量における重量変化は、一貫性がなかった。	Weir & Fisher (1972) <sup>2)</sup>
3	ホウ砂	ラット	0, 5.9,	食	2年	58.5 mg/kg 群で両化合物ともに成長を抑	Weir & Fisher

	又は ホウ酸		17.5, 58.5°	餌		制した。58.5 mg/kg 群で精巣重量及び精巣の体重に対する重量比率が減少し、脳の体重に対する重量比及び甲状腺の体重に対する重量比が上昇した。また、精巣上皮の萎縮及び細管サイズの減少がみられた。低用量群では影響はみられなかった。	(1972) <sup>2)</sup>
4	ホウ砂 又は ホウ酸	ウサギ	31	経口	5 日/ 週 ×4 ヶ月	SGOT 及び SGPT、LDH、ADL の一時的な上昇がみられ、カタラーゼとアミラーゼが減少した。	Verbitskaya (1975) <sup>4)</sup>

2.2 ホウ砂を食餌に混入し、雄の Sprague-Dawley ラット(18 匹/dose)に 0, 500, 1000, 2000 mg ホウ素/kg 体重の濃度で 30 日または 60 日間摂取させた(0, 30, 60, 125-313 mg ホウ素/kg 体重/日に相当)。体重は投与により影響がみられなかった。臓器重量は、30 mg/kg/日群では影響がみられなかった。60 及び 125-313 mg/kg/日群では、60 日間投与後の絶対的肝臓重量が有意に低かった。精巣上体重量は、60 日間投与後で優位に低かった(それぞれ 37.6%, 34.8%)が、30 日間投与後では有意差はみられなかった。前立腺、脾臓、腎臓、心臓、肺の重量は、どの投与量でも変化がみられなかった。<sup>5)</sup> (Lee et al., 1978)

### 3 遺伝毒性

3.1 *Salmonella* を用いてラット肝 S9 フラクション存在下及び非存在下で突然変異原性を調べたところホウ砂には突然変異原性は認められなかった。<sup>6)</sup> (Benson et al., 1984)

3.2 ほ乳類細胞培養により精製ホウ砂及びホウ砂鉱石の細胞毒性及び遺伝毒性を検討した。V79 チャイニーズハムスター細胞、C3H/10T1/2 マウス胚線維芽細胞、ヒト複相包皮線維芽細胞では、ホウ砂粗鉱、ケルナイト鉱、精製ホウ砂は全て細胞毒性があった。ホウ砂鉱石が C3H/10T1/2 とヒト複相包皮線維芽細胞で細胞毒性がみられた最も低い濃度は、それぞれ 0.02 mg/ml と 0.1 mg/ml であり、精製ホウ砂では、どちらの細胞でも 0.1mg/ml であった。細胞毒性は、これらの濃度以上では用量依存的であった。相対プレート効果 50%まで減量したホウ砂鉱石、精製ホウ砂の濃度はヒト複相包皮線維芽細胞で、およそ 3.2 と 0.8 mg/ml であり、C3H/10T1/2 細胞ではどちらも 0.8 mg/ml であった。

ヒト複相包皮線維芽細胞及び C3H/10T1/2 細胞におけるウアバイン耐性の突然変異試験において、これらのホウ酸サンプルには、有意な突然変異原性はみられず、V79 チャイニーズハムスター細胞での 8,-アザグアニン耐性の突然変異試験において最も弱い突然変異がみられたのみであった。精製ホウ砂は、C3H/10T1/2 細胞において悪性形質転換を引き起こさなかった。ホウ砂粗鉱とケルナイト鉱石は、弱い転換を引き起こしたが、用量依存的ではなく、他の試験においては再現性がみられなかった。従って、ホウ砂及びその鉱石は、高濃度でほ乳類細胞に細胞毒性を引き起こし、また最も弱い突然変異原性があるが、細胞転換試験では有意な発ガン性はみられなかった。<sup>7)</sup> (Landolph JR.,

1985)

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

	化合物	種	用量 <sup>a</sup> (mg ホウ素 /kg 体重/日)	投与方法	投与期間	影響	Reference
1	ホウ砂 または ホウ酸	ラット	0, 5.9, 17.5, 58.5°	Diet	Multi- gener- ation	58.5 mg/kg 群で不妊、精子欠損、精巣萎縮、排卵減少がみられた。低用量群では影響はみられなかった。	Weir & Fisher (1972) <sup>2)</sup>
2	ホウ砂 または ホウ酸	イヌ	0, 0.44, 4.4, 44°	Diet	90 日	44 mg/kg 群で雄 1 匹が死亡した。甲状腺及び睾丸の体重に対する重量比が減少した。44 mg/kg 群の雄で重篤な精巣萎縮がみられた。0.44 mg/kg 群で脾臓の体重に対する重量比が減少した。雌の 4.4 mg/kg 以下の群では臓器に変化はみられなかった。	Weir & Fisher (1972) <sup>2)</sup>
3	ホウ砂 または ホウ酸	イヌ	0, 1.5, 2.9, 8.8, 29°	Diet	2 年	29 mg/kg 群において 26 週目に重篤な精巣萎縮と精子形成停止がみられた。低用量群では、体重、臓器重量、形態学的及び組織学的パラメーターに変化はみられなかった。	Weir & Fisher (1972) <sup>2)</sup>

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 ホウ砂と蜂蜜でコートされたおしゃぶりを 4-10 週使用していた 7 例の新生児（週齢 6-16 週）の報告。暴露範囲は 4 から 30g であり、1 日平均摂取量は 0.143-0.429 g であった。毒性として全身性又は交代性焦点発作、興奮性、消化管障害が発現した。そのほか、炎症、うっ血、浮腫、粘膜剥離、混濁腫脹、細管細胞の萎縮、剥離性皮膚炎がみられた。<sup>8)</sup> (O'Sullivan & Taylor, 1983)

8.2 呼吸器症状、肺機能とホウ砂粉塵暴露者の胸部 X 線異常との関連性をホウ砂労働者 629 名で横断的研究を行った。労働者のうち 93%を試験に組み込み、暴露量は、1.1

mg/m<sup>3</sup> to 14.6 mg/m<sup>3</sup>であった。口腔、鼻腔、咽頭の乾燥、空咳、鼻出血、咽頭痛、喀痰を伴う咳、息切れ、胸苦しさ等の急性呼吸器刺激症状は、4.0 mg/m<sup>3</sup>以上の暴露と関連していたが、1.1 mg/m<sup>3</sup>でもまれにみられた。慢性気管支炎にあてはまる持続的な呼吸器刺激症状は、非喫煙者の暴露と関連していた。FEV<sub>1</sub>(1秒間の努力呼気肺活量)の減少は、ホウ砂の高蓄積暴露者で喫煙者にみられ、低暴露者の喫煙者及び非喫煙者にはみられなかった。胸部 X 線異常は、まれであり、ホウ砂粉塵暴露とは関連性がみられなかった。ホウ砂粉塵は、呼吸器刺激を引き起こし、恐らく高暴露者のうち喫煙者に FEV1 の小さな変化を引き起こすものと思われる。<sup>9)</sup> (Garabrant DH et al., 1985)

引用文献

- 1) Wang E. et al.; Zhonghua Yufangyixue Zazhi, 18(1): 20-22(1984)
- 2) Weir RJ & Fisher RS; Toxicol Appl Pharmacol, 23: 351-364(1972)
- 3) Smyth HF Jr et al.; Am Ind Hyg Assoc J, 30: 470-476(1969)
- 4) Verbitskaya GV.; Gig i Sanit, 7: 49-53(1975)
- 5) Lee IP. Et al.; Toxicol Appl Pharmacol, 45: 577-590 (1978)
- 6) Benson WH. Et al.; Environ Toxicol Chem, 3: 209-214(1984)
- 7) Landolph JR.; Am J Ind Med. 7(1):31-43(1985)
- 8) O'Sullivan K & Taylor M; Arch Dis Child, 58: 737-739(1983)
- 9) Garabrant DH et al.; Br J Ind Med. 42(12):831-7(1985)

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年12月5日	新規作成 検索式： ▪ MEDLINE/PubMed: (Sodium Borate or Borax ×Boron Compounds/ad, to, po), Toxnet: (Sodium Borate or Borax) ▪ Environmental Health Criteria Monographs (EHCs): Boron (EHC204, 1998)

和名:ポリプロピレングリコール 2000

英名:Polypropylene Glycol 2000

No.:913

コード:105435

CAS 登録番号:25322-69-4

別名:ポリプロピレングリコール, Polyoxypropylene, PPG

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規(1991)(ポリプロピレングリコール) USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 0.2g/mL

GRAS

## 1 単回投与毒性

### 1.1 LD<sub>50</sub>

マウス 腹腔内 (ポリプロピレングリコール 2000) 3,600mg/kg

Shideman and Procita (1951)<sup>1)</sup>

イヌ 静脈内 (ポリプロピレングリコール 2000) 100mg/kg で目に見える影響なし。

Shideman and Procita (1951)<sup>1)</sup>

### 1.2 ポリプロピレングリコール 2000 の主な類似体の LD<sub>50</sub>

ラット 雄 経口 (ポリプロピレングリコール 1200) 640mg/kg FDA(1992)<sup>2)</sup>

ラット 雄 経口 (ポリプロピレングリコール 2025) 4.47g/kg Shaffer et al.(1951)<sup>3)</sup>

ラット 雄 腹腔内 (ポリプロピレングリコール 2025) 9.76g/kg Shaffer et al.(1951)<sup>3)</sup>

ラット ? 静脈内 (ポリプロピレングリコール 2025) 0.71g/kg Shaffer et al.(1951)<sup>3)</sup>

ウサギ 経皮 (ポリプロピレングリコール 2025) 20mL/kgを24時間適用しても死亡例なし。 Shaffer et al.(1951)<sup>3)</sup>

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 ラット(体重、系統、試験数は不明確)に、0.1~3%のポリプロピレングリコール 2000 を100日間経口投与した(50~1,500mg/kg/dayに相当)。0.1%から1.0%のポリプロピレングリコール 2000の濃度では、有害事象は認められなかった。最高用量群では軽度の成長と体重の増加が抑制された。<sup>4)</sup> (American Industrial Hygiene Association, 1980)

2.1.2 ラット(体重、系統、試験数は不明確)に、275~501mg/kg/dayのポリプロピレングリコ

ール 2000 を 90 日間経口投与した。有害な組織病理学的、血液学的、薬理学的な作用は認められなかった。最高用量において有意差は認められないが、体重抑制が観察された。

<sup>4)</sup> (American Industrial Hygiene Association, 1980)

## 2.2 ウサギ

2.2.1 ポリプロピレングリコール 2000 を 1、5 或いは 10mL/kg をウサギ(体重、試験数は不明確)の皮膚に、1 日当たり 24 時間、5 日間/週を 3 ヶ月間適用した。1mL/kg 群では、有害事象は全く観察されなかった。5 或いは 10mL/kg の群で僅かに体重の抑制が認められた。

<sup>4)</sup> (American Industrial Hygiene Association, 1980)

## 2.3 イヌ

2.3.1 イヌ(体重、試験数は不明確)に、526~810mg/kg/day のポリプロピレングリコール 2000 を 90 日間経口投与した。有害な組織病理学的、血液学的、薬理学的な作用は認められなかった。最高用量において有意差は認められないが、体重抑制が観察された。<sup>4)</sup>

(American Industrial Hygiene Association, 1980)

以下、3-5については該当文献なし。

### 3 遺伝毒性

### 4 癌原性

### 5 生殖発生毒性

## 6 局所刺激性

### 6.1 ウサギ

6.1.1 ウサギの結膜嚢に過量のポリプロピレングリコール 425、1025 或いは 2025 を点眼したところ、各々の検体を投与した 5 匹中の 1 又は 2 匹に痕跡程度の傷が観察されたに過ぎない。ポリプロピレングリコール 425、1025 或いは 2025 は、無害な物質として分類された。

<sup>3)</sup>(Shaffer et al.,1951)

6.1.2 ウサギの両眼の結膜嚢に、無希釈のポリプロピレングリコール 1200 を 0.1mL 点眼し、片方のみ洗眼した。両眼の結膜刺激、角膜損傷、レンズの損傷などを観察した。殆どの場合、検体は極めて僅かな不快感と痕跡程度の結膜刺激を示した。眼刺激の症状は、点眼後 24 時間で解消された。<sup>2)</sup>(FDA, 1992)

6.1.3 ウサギの腹部皮膚にポリプロピレングリコール 425、1025 或いは 2025 を単回あるいは 4 時間以内に計 8 回適用したが、皮膚刺激性は観察されなかった。<sup>3)</sup>(Shaffer et al.,1951)

6.1.4 無希釈のポリプロピレングリコール 1200 の皮膚刺激性をウサギ(体重 2.3kg)を用いて評価した。検体(1~2mL)は、胴にテープ留めされた包帯で固定された吸収性の綿によって、無傷の皮膚面と擦り剥いた腹部皮膚面に適用された。適用期間は、無傷面で毎日 3 日間と擦り剥き面で 5 日間/週の 2 週間であった。反復適用(5 日間/週)は、外耳の内表皮に行った。無傷面では反応は観察されなかった。擦り剥き面では、僅かに感じられる

紅斑と痕跡程度の剥脱が観察された。外耳の内表皮面への反復適用後も皮膚損傷は確認されなかった。<sup>2)</sup>(FDA、1992)

## 7 その他の毒性

該当資料なし。

## 8 ヒトにおける知見

- 8.1 合計300人が、無希釈のポリプロピレングリコール2000の継続的な反復皮膚適用を受けた。1例も皮膚刺激や過敏症が発現しなかった。<sup>4)</sup>(American Industrial Hygiene Association, 1980)

### 引用文献:

- 1) Shideman FE, Procita L. Some pharmacological action of polypropylene glycols of average molecular weight 400, 750, 1200 and 2000. J. Pharmacol. 1951; 103: 293-305
- 2) Food and Drug Administration. Food additive safety profile. Section E. Safety of the food additive Polypropylene Glycol 1200. 1992 Submitted by FDA: FOI request dated 5/4/92
- 3) Shaffer CB, Carpenter CP, Critchfield FH, Nair JH, Franke FR. A toxicological study of some polypropylene glycols. AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1951; 3: 448-453
- 4) American Industrial Hygiene Association. Workplace environmental exposure level guide. Polypropylene glycols. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1980; 41: A53-A55

### 改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月1日	新規作成(検索式; JECFA-Monograph & Evaluations: Polypropylene glycol、MEDLINE/PubMed: Polypropylene glycol/ae)



和名:ホルマリン

英名:Formalin

No.:918

コード:001595

CAS 登録番号:50-00-0(ホルムアルデヒド)

別名:ホルムアルデヒド液、Formaldehyde Solution

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 □粧原基・粧配規 □外原規

■USP/NF(27/22, formaldehyde solution) ■EP(4, formaldehyde solution) □FDA

最大使用量:

皮下注射 0.05mg、殺虫剤

## 1 単回投与毒性

該当文献なし。

## 2 反復投与毒性

### 2.1 ラット

2.1.1 下記 2.4.1 参照。<sup>1)</sup> (Rusch et al., 1983)

2.1.2 ラット及びイヌのグループに、ホルムアルデヒドを夫々150mg/kg、100mg/kg まで dose up して 91 日間経口投与した。両動物種において、高用量群では有意な体重変化が見られた。摂餌量、摂餌効率はいヌの高用量群で低下した。摂水量の低下はラットの全ての群で用量依存的に認められた。その他の臨床的な検査及び病理組織的な観察では、検査したいずれの器官や組織にも投与に関連した影響は認められなかった。<sup>2)</sup> (Johannsen et al., 1986)

2.1.3 雌雄の Wistar 系ラットに、0、1、10 又は 20ppm のホルムアルデヒドを 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間、13 週間曝露した。雌雄とも最高用量の 20ppm 群で認められた変化は、曝露後 30 分間の非調和運動と興奮、体毛の黄化、成長遅延、血漿タンパクの低下、鼻部呼吸上皮の広範囲重篤な角化・重層化した扁平細胞の異形成及び時には嗅覚上皮の角化を伴った巣状の変性や扁平細胞の異形成であった。その他雄のみに見られた所見としては、血漿 ASAT、ALAT 及び ALP の上昇、喉頭上皮の扁平細胞異形成がある。10ppm 群では体毛の黄色化、鼻部呼吸上皮の軽度の扁平細胞異形成が見られた。1ppm 群でも 20 例中 3 例に軽度の変化が認められたが投与との関連は明らかではない。細胞増殖試験では、3 日間連続曝露した 10 及び 20ppm 群では放射性チミジンの取り込みが増加したが、1ppm 群では影響は見られなかった。今回の 13 週間の曝露試験ではホルムアルデヒドの 10ppm まではラットに肝障害を来たさないが、20ppm レベルでは雄の肝への軽度影響を排除することは出来なかった。<sup>3)</sup> (Woutersen et al., 1987)

- 2.1.4 1群雌雄各20匹の5週齢ラットに、飲料水に混入してアセトアルデヒド(AA)又はホルムアルデヒド(FA)を4週間投与した。投与量はAAでは25、125、675mg/kg、FAでは5、25、125mg/kgであった。対照群には飲料水を自由に摂取させた。別の雌雄10匹にはFAの最高用量群の摂水量と同量の飲料水を与えた。AA群、FA群共に最高用量群では摂餌量、摂水量は共に低下した。AAの最高用量群で認められた唯一の有害作用は前胃の角化促進であった。FAの最高用量群では被毛の黄色化、血漿タンパク及びアルブミンの低下、前胃境界隆線(limiting ridge)肥厚と角化及び腺胃部の巣状胃炎が見られた。無作用量はAAでは125mg/kg、FAでは25mg/kgであった。<sup>4)</sup> (Til et al., 1988)
- 2.1.5 1群雌雄各70匹のWistar系ラットに、飲料水に混入したホルムアルデヒドを24ヶ月間投与した。投与量は、雄では0、1.2、15、82mg/kg、雌では0、1.8、21、109mg/kgであった。投与開始12及び18ヵ月後に1群雌雄各10匹のラットを剖検した。一般状態、血液学的検査及び臨床化学検査には異常は見られなかった。高用量群では体重、摂餌量及び摂水量は低下し、摂水量は対照群に比し40%も低下した。尿比重は一過性に上昇し、尿産生量は低下する傾向が見られた。腎の比体重重量は雌で増加し、剖検時所見では前胃及び腺胃部に異常が見られた。これらの変化は高用量群の殆どのラットに見られ、病理組織学的には、胃ではしばしば角化を伴った乳頭上皮の過形成が見られ、前胃の巣状潰瘍、巣状の慢性萎縮性胃炎を呈していた。時には腺胃部においても潰瘍／過形成が認められた。腎では乳頭部壊死が見られた。無作用量は雄で15mg/kg、雌で21mg/kgであった。高用量群では雌雄共に胃粘膜に重篤な障害をもたらすが胃癌や他部位への腫瘍発生は認められなかった。<sup>5)</sup> (Til et al., 1989)
- 2.1.6 1群雌雄各20匹のWistar系ラットに、飲料水に混入してホルムアルデヒドの0、0.02、0.10又は0.50%溶液を24ヶ月間投与した。雌雄共に0.50%投与群では体重、摂餌量、摂水量の低下が見られ、24ヶ月間全例死亡した。この群では前胃部及び腺胃部に糜爛、潰瘍が見られた。このような異常は0.10%群においても少数例に見られたが0.02%群には認められなかった。腫瘍発生頻度は投与群間に有意な差は認められなかった。飲料水に混入した場合の無作用量は0.02%(10mg/kg)であった。<sup>6)</sup> (Tobe et al., 1989)
- 2.1.7 Wistar系雄性ラットに、ホルムアルデヒドの0、1、2ppmを1日8時間の連続吸入又は2、4ppmを30分毎の間歇吸入を1日8時間、13週間続けた。病理組織学的な変化は4ppmの間歇投与群のみに認められた。即ち、細胞配列の乱れ及び基底細胞の過形成、時には気道上皮の角化を伴った扁平細胞の異形成の程度や頻度が増加した。2ppmは無毒性量であった。細胞増殖試験では、4ppm間歇投与群の鼻気道上皮の細胞ターンオーバーが対照群に比し上昇していた。細胞毒性の強さは総投与量よりも吸入濃度の方が影響しているように思われる。<sup>7)</sup> (Wilmer et al., 1989)
- 2.2 ハムスター
- 2.2.1 下記2.4.1を参照。ハムスターでは、サル、ラットに比べて感受性が低い。
- 2.3 イヌ
- 2.3.1 上記2.1.2を参照。

## 2.4 サル

2.4.1 1群6匹の *Cynomolgus* サルの雄、1群雌雄各20匹の Fischer344 系ラット及び雌雄各10匹のシリアンゴールデンハムスターを用い、1日22時間、週7日間、26週間にわたりホルムアルデヒドを曝露した。その濃度は0、0.19(低用量)、0.98(中用量)及び2.95ppm(高用量)である。投与に起因する死亡はなかった。サルにおける最も有意な所見は、高用量群での声枯れ、鼻介骨(nasal turbinate)の鬱血と扁平細胞の異形成である。低用量群では異常は見られなかった。ラットでは高用量群にのみ変化が認められた。即ち、鼻介骨扁平細胞の異形成のほか体重減少、肝重量低下が見られた。サル、ラットに比しハムスターでは高用量群においても何ら有意な影響は認められなかった。<sup>1)</sup> (Rusch et al., 1983)

## 3 遺伝毒性

## 3.1 Toxinet 資料

試験系	インジケータ	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA104 代謝活性化(ラット肝 S-9, Aroclor 1254)	370-1500 $\mu$ M Preincubation	陽性	Zielenska & Guttenplan, 1988 <sup>8)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA102	10-300 $\mu$ g/plate standard plate	陰性	Wilcox et al., 1990 <sup>9)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 WP2 uvrA(pKM101)	10-500 $\mu$ g/plate standard plate	陽性	Wilcox et al., 1990 <sup>9)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 WP2 (pKM101)	10-300 $\mu$ g/plate standard plate	陰性	Wilcox et al., 1990 <sup>9)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA102 代謝活性化(ラット肝 S-9, Aroclor 1254)	1-5000 $\mu$ g/plate standard plate	陰性	Jung et al., 1992 <sup>10)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA97, TA98, TA100	0-1.75 $\mu$ mole/plate Preincubation	陰性	Marnett et al., 1985 <sup>11)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA102, TA104	0-2 $\mu$ mole/plate Preincubation	陽性	Marnett et al., 1985 <sup>11)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, UTH8413, UTH8414,	20-500 $\mu$ g/plate standard plate	陰性	Conner et al., 1985 <sup>12)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100, 代謝活性化(ラット肝 S-9, Aroclor)	20-500 $\mu$ g/plate standard plate	陽性	Conner et al., 1985 <sup>12)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 UTH8413,	20-500 $\mu$ g/plate	陰性	Conner et al.,

	UTH8414, 代謝活性化(ラット肝 S-9, Aroclor)	standard plate		1985 <sup>12)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA102, 代謝活性化なし又はあり(ラット肝 S-9, Aroclor1254)	25-200 $\mu$ g/plate standard plate	陽性	Deflora et al., 1984 <sup>13)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, 代謝活性化なし又はあり(ラット肝 S-9, Aroclor1254)	2-5or15 $\mu$ L/plate or 2.5-10or20 $\mu$ L/plate standard plate	陽性	Oerstavik & Hongslo, 1985 <sup>14)</sup>
復帰突然変異	チャイニーズハムスター V-79/6-thioguanine	0.1-1.0mM	陽性	Grafstroem et al., 1993 <sup>15)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA102 Fluctuation Test	0.1-30 $\mu$ g/mL	陽性	Le Curieux et al., 1993 <sup>16)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA102	0-5000 $\mu$ g/plate standard plate	陰性	Mueller et al., 1993 <sup>17)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA1535, TA1537, TA1538	0-100 $\mu$ g/plate standard plate or preincubation	陰性	O' Donovan & Mee, 1993 <sup>18)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100	0-50 or100 $\mu$ g/plate standard plate or preincubation	陽性	O' Donovan & Mee, 1993 <sup>18)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 WP2 (pKM101)	0-200 $\mu$ g/plate standard plate	陰性	O' Donovan & Mee, 1993 <sup>18)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 WP2 (pKM101)	0-100 $\mu$ g/plate preincubation	陽性	O' Donovan & Mee, 1993 <sup>18)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 WP2 uvrA (pKM101)	0-50 or200 $\mu$ g/plate standard plate or preincubation	陽性	O' Donovan & Mee, 1993 <sup>18)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 K12(AB1157) (wild type)	0.625-5mM suspension/plate	陽性	Graves et al., 1994 <sup>19)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 K12(AB1886) (uvrA), K12(AB2480) (RECA/uvrA)	0.625-5mM suspension/plate	陰性	Graves et al., 1994 <sup>19)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100 代謝活性化(ラット肝 S-9, Aroclor1254)	0.2-1 $\mu$ mole/plate in DMSO preincubation	陽性	Frei et al., 1984 <sup>20)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	0-30 $\mu$ mole/plate	陽性	Fiddler et al.,

		in DMSO preincubation		1984 <sup>21)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA102, TA2638	25-600 or 1000 $\mu$ g /plate standard plate	陽性	Watanabe et al., 1996 <sup>22)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 WP2 (pKM101), WP2 uvrA(pKM101)	25-700 or 800 $\mu$ g /plate standard plate	陽性	Watanabe et al., 1996 <sup>22)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA1535, 代 謝活性化なし又はあり(ラッ ト肝 S-9, Aroclor1254)	10-150 $\mu$ g/plate standard plate	陰性	Sarrif et al., 1997 <sup>23)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA1537, 代 謝活性化なし又はあり(ラッ ト肝 S-9, Aroclor1254)	10-150 $\mu$ g/plate standard plate	陽性	Sarrif et al., 1997 <sup>23)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100 代謝活性化なし	10-150 $\mu$ g/plate standard plate	陰性	Sarrif et al., 1997 <sup>23)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100 代謝活性化(ラッ ト肝 S-9, Aroclor1254)	10-150 $\mu$ g/plate standard plate	陽性	Sarrif et al., 1997 <sup>23)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA97 代謝活性化なし	5-100 $\mu$ g/plate standard plate	陽性	Sarrif et al., 1997 <sup>23)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA1535, TA1537, 代謝活性化なし 又はあり(ラット肝 S-9, Aroclor1254)	10-400 $\mu$ g/plate preincubation	陰性	Sarrif et al., 1997 <sup>23)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, 代謝 活性化なし又はあり(ラッ ト肝 S-9, Aroclor1254)	10-400 $\mu$ g/plate preincubation	陽性	Sarrif et al., 1997 <sup>23)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100 代謝活性化なし	10-400 $\mu$ g/plate preincubation	陽性	Sarrif et al., 1997 <sup>23)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100 代謝活性化(ラット肝 S-9, Aroclor1254)	10-400 $\mu$ g/plate preincubation	陰性	Sarrif et al., 1997 <sup>23)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100, 代	7.5-45 $\mu$ g/plate	陽性	Sarrif et al.,

	謝活性化なし又はあり(ラット肝 S-9, Aroclor1254)	suspension		1997 <sup>23)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100, TA104, 代謝活性化なし又はあり(ラット又はマウス肝 S-9, Aroclor1254)	6.25-50 $\mu$ g/plate preincubation	陽性	Dillon et al., 1998 <sup>24)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA102, TA2638A, 代謝活性化なし	8.48-207 $\mu$ g/plate preincubation	陽性	Ryden et al., 2000 <sup>25)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 H/R30R, HS30R uvrA, 代謝活性化なし	1-5mM in Phosphate Buffer	陽性	Takahashi et al., 1985 <sup>26)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 NG30 RECA, O16POLA, 代謝活性化なし	0.5-3 or 2.5mM in Phosphate Buffer	陰性	Takahashi et al., 1985 <sup>26)</sup>
復帰突然変異	大腸菌 WP2, WP2 uvrA, 代謝活性化なし	2-20 or 0.2-2mM in Phosphate Buffer	陽性	Takahashi et al., 1985 <sup>26)</sup>
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100 代謝活性化なし	0.2-1 $\mu$ mole/plate in Phosphate Buffer	陽性	Takahashi et al., 1985 <sup>26)</sup>
培養細胞	マウス リンパ腫 L5178Y(TK+/TK-) 代謝活性化なし	0.14-0.26mmol/L suspension/plate	陽性	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988 <sup>27)</sup>
培養細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1(HPRT)/6-Thioguanine 代謝活性化なし	0.05-2mM suspension/plate	陰性	Graves & Green, 1996 <sup>28)</sup>
培養細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1(HPRT)/6-Thioguanine 代謝活性化なし	0.1-3mM suspension	陽性	Graves & Green, 1996 <sup>28)</sup>

- 3.2 サルモネラ菌 TM677 株を用いてホルムアルデヒドの毒性及び突然変異原性を検討した。代謝活性化、即ち、アロクロールで誘導したラット肝ミトコンドリア上清(PMS)存在下及び非存在下における 8-アザグアニン(8-AG)に対する前進突然変異で検討した結果、ホルムアルデヒドは、代謝活性化の有無に拘らず細胞毒性及び突然変異原性を示したが、PMS 存在下では減弱化した。細胞毒性及び突然変異を誘発する最低濃度は、PMS 非存在下では 0.17mM、存在下では 0.33mM であった。<sup>29)</sup> (Temcharoen & Thilly., 1983)
- 3.3 ホルムアルデヒドの細菌に対する変異原性の特長を検討した。ホルムアルデヒドの殺菌効果は、大腸菌の DNA 修復酵素欠損株の全てにおいて、野生株よりも感受性を示した。大腸菌 B 系の中で H/r30R(野生株)、Hs30R(uvrA)は突然変異原性陽性であったが、NG30(recA)、O16(polA)は陰性であった。ホルムアルデヒドの 4mM 以下の濃度では、大腸

菌 B 系の野生株と *uvrA* 株との間に突然変異頻度に差異は見られなかった。しかし、高濃度域では野生株の突然変異頻度は減少し始めるのに対し、*uvrA* 株では直線的に増加を続ける。このことは大腸菌 B/r 試験系で確認されている。突然変異頻度の減少は、切除機序中に DNA を修復する機会を出来るだけ多くするために S 相に入る前のラグ期間の延長によって生じるものと思われる。事実、ホルムアルデヒドは、突然変異原生試験で使用される高濃度域では細胞の DNA 合成の開始をかなり遅らせることが知られている。<sup>26)</sup> (Takahashi et al., 1985)

- 3.4 *in vitro* でホルムアルデヒドで処理したヒトリンパ球を用いた系で、染色分体異常及び姉妹染色分体交換の頻度は有意に増加した。代謝活性化、即ち、S9 mix 存在下では頻度は低下したが対照群レベルまで低下することはなかった。S9 mix 存在下、1.0M のホルムアルデヒド処理によって起こる構造的な染色体異常は質的にも量的にもシクロホスファミド(代謝活性化時の陽性対照)で誘起したものと同一である。細胞増殖は S9 mix の有無に拘らず明らかに低下した。サルモネラ菌 T100 株を用いた plate assay では S9 mix の有無に拘らず弱い突然変異原性を示した。Pre-incubation 法では復帰変異数は S9 mix 非存在下では対照群の 1.6 倍、存在下では 2.7 倍に増加した。<sup>30)</sup> (Schmid et al., 1986)
- 3.5 ラットを用い、ホルムアルデヒドの短期間投与による *in vivo* 変異原性試験(精子頭の異常及び優性致死突然変異試験)を行った。5 日間腹腔内注射によりホルムアルデヒドを 0.125-0.500mg/kg 投与すると、精子頭の異常は有意に増加した。ホルムアルデヒドを投与した雄と交配した雌の優性致死突然変異は対照群より有意に高かった。雄に投与後 1-7 日間に交配した雌では受精率の低下が見られた。<sup>31)</sup> (Odeigah, 1997)

## 4 癌原性

### 4.1 Toxinet 資料

動物種(系統/性)	投与経路	用量、期間	結果	文献
ラット(F334/♂♀)	吸入	0、2、6、15ppm	陽性	IARC 1981 <sup>32)</sup>
ラット(SD/♂)	吸入	14.2ppm 6hr/day, 5day/wk	陽性	Albert et al., 1982 <sup>33)</sup>
ラット(Wistar/♂) (Wistar/♀)	経口	0, 1.2, 15mg/kg, 0, 1.8, 21mg/kg in drinking water, 24wk (Study Duration; 105wk)	陰性	Til et al., 1989 <sup>34)</sup>
ラット(Wistar/♂)	吸入	0, 0.1, 1.0, 10ppm, 6hr/d, 5d/wk, 3 or 28mo (Study Duration; 29mo)	陰性	Woutersen et al., 1989 <sup>35)</sup>
ラット(SD/♂♀)	経口	10, 50, 100, 500, 1000, 1500ppm in drinking water	陽性	Soffritti et al., 1989 <sup>36)</sup> Soffritti et al., 2002 <sup>37)</sup>

		104wk, (Study Duration; Lifetime)		
ラット(F334/♂)	吸入	0.3, 2, 15ppm 6hr/d, 5d/wk, 28mo (Study Duration; 28mo)	陽性	Kamata et al., 1997 <sup>38)</sup>

- 4.2 雄性シリアンゴールデンハムスターを用い、10ppm のホルムアルデヒドを1週間に5回、生涯にわたって曝露した。生存率は対照群に比し低下した。投与群、対照群共に呼吸器系組織に腫瘍は観察されなかった。投与群での唯一の変化は鼻粘膜上皮に過形成、異形成が最小限度に認められたことである。ホルムアルデヒドはジエチルニトロサミン(DEN)誘発呼吸器腫瘍発現の補助因子であることが知られている。30ppm のホルムアルデヒドを1日5時間、週に1回、生涯にわたって曝露しても気道に腫瘍の発生は見られなかった。しかし、ホルムアルデヒド曝露2日前に、週に1回、10週間DENを注射したハムスターでは、DEN単独投与群に比べ気管の腫瘍発生率は高くなった。<sup>39)</sup> (Dalbey, 1982)
- 4.3 1群雌雄各約120匹のFischer344ラットとC57BL/6XC3HF1マウスを用い、0、2.0、5.6、14.3ppm のホルムアルデヒドを1日6時間、週に5日間、24ヶ月間曝露した。その後6ヶ月間は曝露を中止し回復性を調べた。曝露開始後6、12、18、24、27及び30ヵ月後に剖検した。ホルムアルデヒド曝露による有意な病変は鼻腔と気管基部(proximal trachea)に限定され、病変の分布と程度は濃度依存的であった。鼻炎、上皮の異形成、扁平細胞の異形成はラットの全群及びマウスの中、高濃度群で見られた。これらの病変の回復は27ヵ月後(曝露中止3ヵ月後)には、ラットの低、中濃度群で、マウスの中、高濃度群で見られた。鼻腔の扁平細胞癌は、高濃度群のラットに103例(雄51例、雌52例)、マウスに2例及び中濃度群のラットに2例(雄1例、雌1例)認められた。ホルムアルデヒドは雄ラットの鼻腔における茸腫様の腺腫頻度増加と弱い関係がある。<sup>40)</sup> (Kerns et al., 1982)

## 5 生殖発生毒性

- 5.1 SD系妊娠ラットを用い、ホルムアルデヒドの0、5、10、20又40ppmを妊娠6～12日に1日6時間吸入させた。妊娠21日目にラットを剖検し、母獣及び胎子を調べた。いずれの投与群においても胚又は胎子への致死作用は見られず、胎子の外形、内臓及び骨格に有意な異常は認められなかった。20ppm以上の群では胎子体重は用量依存的に低下し、40ppmでは対照群の20%以上の低下が見られた。母獣に対する影響としては、40ppmで体重低下ないしは体重増加の減少が見られた。結論として、40ppmにおいても胎子への致死作用及び催奇形性は認められなかった。<sup>41)</sup> (Saillenfait et al., 1989)
- 5.2 妊娠10日目のラット受胎産物(Conceptus)の羊水中にメタノール及びその代謝物のホルムアルデヒド、蟻酸ナトリウムをin vitroで直接微量注入し、胎子の生育と催奇形性について調べた。3者の化合物の中でホルムアルデヒドが最も毒性が強く、生育性(Viability)は1.5 $\mu$ gの注入で対照群の42%、3.0 $\mu$ gでは8%であった。蟻酸ナトリウムでは



5.0  $\mu\text{g}$  からホルムアルデヒドと同様の生育性の低下が見られた。ホルムアルデヒドの低用量(0.2–0.5  $\mu\text{g}$ )では胎仔蛋白の増加と臀頂部(crown rump)の長さの増加が見られたが、高用量ではこれらの指標は逆に対照群の 50%以下に減少した。これに対し、メタノールでは 175  $\mu\text{g}$  の過剰注入においても生育率は 80%以下に低下することはなく、また、胎仔蛋白も 20%以上減少することはなかった。メタノール、ホルムアルデヒド、蟻酸の毒性量は羊水量換算で、それぞれ 350、4、10mg/mL であった。<sup>42)</sup> (Contreras & Harris, 1995)

5.3 妊娠ラットを用い、妊娠 6–15 日にホルムアルデヒドを 1、2.5、5.0、7.5 及び 10mg を腹腔内注射した。ホルムアルデヒド投与により同産仔数は減少し、胎仔体重は増加した。5mg 以上の群では出生後の耳介開展、切歯萌出に遅延が見られた(但し、雄では耳介開展のみは有意に早かった。運動機能面では遊泳行動に用量依存性の遅延が認められた。以上の結果は、妊娠中の本剤の投与は生後初期段階で身体的及び運動機能的発達に影響のあることを示している。<sup>43)</sup> (Malek et al., 1998)

5.4 35 日齢のウズラ 75 匹に、37%のホルムアルデヒド溶液の 0、2.5、5.0、10.0、20.0mL/kg を 1 日量として毎日 8 週間投与した。10mL/kg 以上の群では行動抑制、反応性低下、摂餌量低下及び体重減少が見られ、精巢の輸精管胚上皮に空砲化が見られた。5mL/kg では精巢重量の低下が、2.5mL/kg では輸精管の径減少が認められた。<sup>44)</sup> (Anwar et al., 2001)

## 6 局所刺激性

6.1 ホルムアルデヒド(F)及びグルタルアルデヒド(G)のウサギ皮膚に対する刺激性を、閉鎖環境下での単回投与及び開放環境下での頻回投与で検討した。刺激作用は検体の濃度、試験法及び曝露時間に依存した。閉鎖環境下での単回、4 時間、24 時間曝露条件下では、皮膚に軽度の炎症反応を惹起する閾値は F も G も 2%であった。開放環境下での 10 回の曝露では閾値は F では 5%、G では 2.5%であった。一方、F の 0.5%又は G の 0.2%をウサギの眼に単回適用した際には、軽度の持続性の短い炎症性反応が見られた。<sup>45)</sup> (Krysiak, 1996)

## 7 その他の毒性

### 7.1 心、脈管系に対する作用

ペントバルビタール麻酔下のラットに 0.011mL/kg $\cdot$ min のホルマリンを点滴注入した。動脈圧、心拍数、末梢抵抗は急激に低下し、注入開始 59.9 $\pm$ 6.0 分後に死亡した。心電図上、洞徐脈及び或る例では AV 不整脈が見られた。システインの付加注入によりこれらの障害は軽減され、生存時間は 2 倍以上になった。N-アセチルシステイン及び重炭酸ナトリウムでは改善作用は認められなかった。In vitro の摘出心房標本においてもホルマリンは、心拍数、心収縮力を低下させ、システインはそれらに拮抗した。<sup>46)</sup> (Strubelt et al., 1990)

### 7.2 免疫系に対する影響

雄性ラットを用い、胃管でホルムアルデヒドの 0、20、40 及び 80mg/kg を 28 日間経口投与し、免疫機能を調べた。ルーチン検査のほか、脾及びリンパ節の細胞充実性、脾、胸腺、リンパ節、肝、腎及び腸の病理組織、脾、リンパ節の組織化学検査を実施した。最高用量の 80mg/kg 群では体重の軽度減少が見られ有意であった。リンパ節重量は投与群で有意に増加した。しかし、リンパ器官の細胞充実性には影響は見られなかった。<sup>47)</sup> (Vargova et al., 1993)

### 7.3 生殖器に対する影響

ラットに 10mg/kg のホルムアルデヒドを 30 日間投与した結果、精子の数、運動性及び生存力に有意な低下が見られた。更に精巣、前立腺の DNA 含量及び前立腺、副精巣の組織蛋白にも低下が見られた。<sup>48)</sup> (Majumder & Kumar, 1995)

### 7.4 行動に対する影響

15、30、45 及び 60 日齢のラットに、ホルムアルデヒドを 1、10 及び 50mg を腹腔内注射し、行動に及ぼす影響をオープンフィールドで検討した。本剤投与により、殆どの例でオープンフィールドでの活動性は有意に減少した。いくつかの例外を除き、これらは探索行動に関与している。情動行動も変化した。これらの影響はラットの日齢と共に増加した。<sup>49)</sup> (Malek et al., 1997)

### 7.5 神経系に対する影響

40 匹の Wistar 系ラットを用い、迷路試験を行った。各 13 匹には 2.6 又は 4.6ppm のホルムアルデヒドを 1 日 10 分間、週 7 日間、90 日間吸入させた。対照群 14 匹には水蒸気を同様に処置した。投与群では対照と比較し、餌を見つけるまでの時間はより長く、失敗回数もより多かった。<sup>50)</sup> (Pitten et al., 2000)

### 7.6 腎臓に対する影響

1 群 8 匹の SD 系ラットを使用し、A 群には歯髄切断時に使用する量の 20 倍のホルムアルデヒドをラット尾静脈から注射した。B 群では同 100 倍量を、C 群では対照として生理食塩水を同様に処置した。血液検査(尿素、クレアチニン量)は投与 24 及び 48 時間後に、尿検査(LDH)は 24 時間後に行った。投与 48 時間後にはラットを剖検し、腎組織を調べた。結論として、通常の歯髄切断術の臨床用量及びその 100 倍量のホルムアルデヒドの投与は、病理組織学的に腎障害を来さない。また、血液及び尿検査においても有意な変化は示さなかった。<sup>51)</sup> (Boj et al., 2003)

## 8 ヒトにおける知見

8.1 15 名の病院職員を 2 群に分け二重盲検法により 0 又は 2ppm のホルムアルデヒドを 40 分間、温度 23°C、湿度 50%の部屋で暴露した。その 5 分後に 10 分間の運動負荷を行った後暴露することを更に 2 回繰り返した。24 時間後に PEFR(ピーク呼気流量)を測定した。肺機能は 4 日間の曝露で変化はなかった。平均 FEV1.0(1 分間呼気量?)は 3%以上変化することはなかった。PEFR の結果からも遅発性の閉塞性変化は認められなかった。異臭刺激は一過性であり、眼への刺激が最もしばしば見られる訴えであった。結論として、

2ppm のホルムアルデヒド曝露は急性及び遅発性の肺機能障害を来たさず、刺激症状もきわめてわずかであった。<sup>52)</sup> (Schachter et al., 1987)

## 引用文献

- 1) Rusch GM, Clary JJ, Rinehart WE, Bolte HF. A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1983; 68(3): 329-43
- 2) Johannsen FR, Levinskas GJ, Tegeris AS. Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol. Lett.* 1986; 30(1): 1-6
- 3) Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JW, Falke HE, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1987; 7(1): 43-9
- 4) Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Clary JJ. Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1988; 26(5): 447-52
- 5) Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VH, Falke HE, Clary JJ. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1989; 27(2): 77-87
- 6) Tobe M, Naito K, Kurokawa Y. Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology* 1989; 56(1): 79-86
- 7) Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rat: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol. Lett.* 1989; 47(3): 287-93
- 8) Zielenska M, Guttenplan JB. Mutagenic activity and specificity of N-nitrosomethyl-aniline and N-nitrosodiphenylamine in *Salmonella*. *Mutat. Res.* 1988; 202(1): 269-76
- 9) Wilcox P, Naidoo A, Wedd DJ, Gatehouse DG. Comparison of *Salmonella typhimurium* TA102 with *Escherichia coli* WP2 tester strains. *Mutagenesis* 1990; 5(3): 285-91
- 10) Jung R, Engelhart g, Herbolt B, Jaekch R, Mueller W. Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.* 1992; 278(4): 265-270
- 11) Marnett LJ, Hurd HK, Hollstein MC, Levin DE, Esterbauer H, Ames BN. Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. *Mutat. Res.* 1985; 148(1-2): 25-34
- 12) Conner TH, Theiss JC, Hanna HA, Monteith DK, Matney TS. Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol. Lett.* 1985; 25(1): 33-40
- 13) Deflora S, Camoirano A, Znacchi P, Bennicelli C. Mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* strains TA97 and TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other *Salmonella* strains. *Mutat. Res.* 1984; 134(2-3): 159-65
- 14) Oerstavik D, Hongslo JK. Mutagenicity of endodontic sealers. *Biomaterials* 1985; 6(2): 129-32

- 15) Grafstroem RC, Hsu IC, Harris CC. Mutagenicity of formaldehyde in Chinese hamster lung fibroblasts: Synergy with ionizing radiation and N-Nitroso-N-Methylurea. *Chem.-Biol. Interact.* 1993; 86(1): 41-9
- 16) Le Curieux F, Marzin D, Erb F. Comparison of three short-term assays: Results on seven chemicals. *Mutat. Res.* 1993; 319(3): 223-36
- 17) Mueller W, Engelhart G, Herbold B, Jaekh R, Jung R. Evaluation of mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. *Environ. Health Perspect* 1993; 101(suppl.3): 33-6
- 18) O' Donovan MR, Mee CD. Formaldehyde is a bacterial mutagen in a range of salmonella and *Escherichia indicator* strains. 1993; 8(6): 577-81
- 19) Graves RJ, Callander RD, Green T. The role of formaldehyde and s-chloromethyl-glutathione in the bacterial mutagenicity of methylene chloride. *Mutat. Res.* 1994 ; 320(3) : 235-43
- 20) Frei E, Pool BL, Plesch W, Wiessler M. Biochemical and biological properties of prospective N-Nitrodialkylamine metabolites and their derivatives. *IARC Sci. Publ. 57 (N-Nitroso Compd.: Occurrence, Biol. Eff. Relevance Hum. Cancer)* 1984: 491-7
- 21) Fiddler W, Miller AJ, Pensabene JW, Doerr RC. Investigation on the mutagenicity of N-Nitrosothiazolidine using the Ames *Salmonella* Test. *IARC Sci. Publ. 57 (N-Nitroso Compd.: Occurrence, Biol. Eff. Relevance Hum. Cancer)* 1984: 95-100
- 22) Watanabe k, Sakamoto K, Sasaki T. Comparisons on chemically-induced mutagenicity among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia Coli* WP2/PKM101 and WP2 uvrA/PKM101. Collaborative Study 1; *Mutat. Res.* 1996; 361(2-3): 143-55
- 23) Sarrif AM, Krahn DF, Donovan SM, O' Neil RM. Evaluation of Hexamethylphosphoramide for gene mutations in *Salmonella Typhimurium* using plate incorporation, preincubation, and suspension assays. *Mutat. Res.* 1997; 380(1-2): 167-77
- 24) Dillon D, Combes R, Zeiger E. The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. *Mutagenesis* 1998; 13(1): 19-26
- 25) Ryden E, Ekstrom C, Hellmer L, Bolcsfoldi G. Comparison of the sensitivities of *Salmonella Typhimurium* strains TA102 and TA2638A to 16 mutagens. *Mutagenesis* 2000; 15(6): 495-502
- 26) Takahashi K, Morita T, Kawazoe Y. Studies on chemical carcinogens and mutagens. Part XXX. Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutat. Res.* 1985; 156(3): 153-61
- 27) Wangenheim J, Bolcsfoldi G. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* 1988; 3(3): 193-205