

## 許容濃度の暫定値 (2021) の提案理由

2021年5月18日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

**アセトアルデヒド (Acetaldehyde)**  
**CH<sub>3</sub>CHO**  
**[CAS No. 75-07-0]**  
**最大許容濃度 10 ppm (18 mg/m<sup>3</sup>)**  
**発がん性分類 第2群B**

別名: エタナル, 酢酸アルデヒド, エチルアルデヒド  
(ethanal; acetic aldehyde; acetylaldehyde; ethylaldehyde; diethylacetyl)

本提案は飲酒による影響は含めない。

## 1. 物理化学的性質ならびに用途

アセトアルデヒドは分子量44.05, 比重0.78, 蒸気圧101 kPa (20°C), 沸点20.2°C, 融点-123°C (ICSC), 引火点-38°C (ICSC), 強刺激臭の無色透明な液体 (酸性) で, 水および多くの有機溶剤によく溶ける<sup>1)</sup>。

主として, 塗料などで使用される酢酸エチルの合成原料として利用されるほか, 種々の化学合成における中間原料, 防腐剤, 溶剤, 還元剤, 医療用として, また合板の接着剤としてホルムアルデヒドの代替品としても使用されている。日本における生産量は約88,500トン/年であった<sup>2)</sup>。また, 野菜, 果実, チーズなど天然食品中にも認められ, 香料としても使用されている。欧米では清涼飲料, キャンディなどに添加されており, 日本でも2006年から香りをつける目的で食品へ添加することが認められている。車の排気ガスやたばこの煙にも含まれている。以前はアセトアルデヒドの製造は, 水銀触媒を用いてアセチレンを水和し, ビニルアルコール経由で合成する方法が用いられ, 製造過程でメチル水銀が副生され, 排水として川や海へ排出され, 水俣病の原因となった。現在の主な製法は水銀を使用せずエチレンを酸化 (ワッカー酸化) して生産されている。

## 2. 吸収, 分布, 代謝, 蓄積, 排泄

アセトアルデヒドは, 経消化管, 経気道, 経皮吸収される<sup>3)</sup>。雄 Wistar ラットに 20 mM アセトアルデヒドを経口的 (5 ml) または経肛門的 (3 ml) に注入した後, 0, 5, 15, 30分に門脈および大腿静脈血中のアセトアルデヒドを測定した。アセトアルデヒドは胃からも大腸からも吸収されること, 大腿静脈の検出濃度は非常に少なく, 大部分が肝で代謝されることが明らかにされた<sup>4)</sup>。

ヒトのボランティア 8 名を用いた経気道曝露実験 (0.1~0.8 μg/ml) によれば, 曝露量の45~70%が気道中に保持された<sup>5)</sup>。雄 SD ラットに2.5%のアセトアルデヒド水溶液約 400 ml を 7 l の容器内に 1 l/min の流速でガス化させ1時間吸入曝露した (濃度は 1~20 mM)。アセトアルデヒドは血液 (1,210 nmol/ml), 肝臓 (55 nmol/g), 腎臓 (213 nmol/g), 脾臓 (183 nmol/g), 心筋 (277 nmol/g), 骨格筋 (345 nmol/g) に分布していたが, 代謝がはやく, 吸入曝露停止とともに速やかに消失した<sup>6,7)</sup>。また, アセトアルデヒドは正常の非曝露者の血中にも見いだされ, その報告値は 57 μg/l<sup>8)</sup> から 600 μg/l<sup>9)</sup> と広範囲に分布している。

体内に吸収されたアセトアルデヒドは速やかに主として NAD<sup>+</sup> 依存性アセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により酢酸へと酸化され, 最終的には二酸化炭素と水に分解される<sup>10)</sup>。アセトアルデヒドの酸化は主として肝で行われるが, 血球やそのほかの組織でも行われる<sup>11)</sup>。ALDH のうち, ミトコンドリアに存在する ALDH2 の Km 値が最も低く, 主要代謝酵素である。ALDH2 には遺伝子多型が報告されており, 代謝活性が高い ALDH2\*1 と不活性型の ALDH2\*2 が存在する。日本人では約 40% が ALDH2\*2 を保有している。2 つの遺伝子型が存在することから表現型として, 活性の高い ALDH2\*1\*1, 中間活性の ALDH2\*1\*2, 不活性の ALDH2\*2\*2 が存在する。それぞれの表現型での肝臓ミトコンドリア分画でのアセトアルデヒド代謝活性 (nmol/min/mg protein) は, ALDH2\*2\*2 では検出されず, ALDH2\*1\*2 は 1.2 ± 0.2 と 2.7 ± 2.3, ALDH2\*1\*1 は 12.3 ± 1.7 と 35.0 ± 5.7 と報告されている<sup>12,13)</sup>。

ウサギにアセトアルデヒド水溶液 (0.5~5%) を静脈内投与した実験で, 血中や組織にアセトアルデヒドが残存していなかったことから 7~10 mg/min で代謝・排泄されたと考えられた<sup>14)</sup>。Wistar ラットに50%アセトアルデヒド水溶液 0.7 ml (6.2 mmol) を腹腔内投与した実験で, 24時間尿において, チオエーテル濃度 (Thioether concentration) が対照群の約2.6倍に増加した<sup>15)</sup>。雄イヌ (mixed-breed dog) 6 匹にアセトアルデヒド 600 mg/kg 体重 (4.9~10.9 g) を胃管チューブから投与した実験で, 自発的排尿による尿の収集で尿中のアセトアルデヒドはほとんど認められなかった (投与量の0.02%未満)<sup>16)</sup>。

## 3. ヒトに対する影響

## 3.1 急性毒性/刺激性

アセトアルデヒド蒸気は咳, 鼻・喉・眼に灼熱痛を引き起こし, 皮膚への長時間の曝露により紅斑ややけどが引き起こされる<sup>17)</sup>。

アセトアルデヒド 50 ppm × 15 min の曝露により, 鼻を含む呼吸器への刺激作用は認めなかったが, 被験者 (男

女12名)のうち多く(何名かは不明)に軽度の眼に対する刺激(eye irritation)を認めた<sup>18)</sup>。ドイツにおいて20人の健康な男性(20~35歳:非喫煙者)に,アセトアルデヒド 50 ppm×4 hrの曝露により,頭痛,めまい,疲労感,痛み,目・鼻の刺激症状などや鼻上皮細胞のIL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , MCP-1, Cox-1,2の mRNA 発現量に非曝露時との差を認めなかった。しかし,気道に吸入された外界の異物を除去する役割を持つ粘液線毛輸送機能時間の延長をわずかに認めた( $p=0.02$ )<sup>19)</sup>が,クロスオーバーデザインのため前の実験の影響の可能性を考慮し,最初の実験のみで比較したところ粘液線毛輸送機能時間に有意な差は認められなかった<sup>19)</sup>。14人の男性(18~45歳)全員に134 ppm×30 minの曝露により,全員が軽度の呼吸器刺激症状を認めた<sup>20)</sup>。また,200 ppm×15 minの曝露により,一過性の結膜炎が認められた<sup>17)</sup>。

アセトアルデヒドの偶発的な曝露により,頭痛,昏睡,目,皮膚,呼吸器,喉の刺激,気管支炎,肺水腫,運動麻痺,死亡などがみられた<sup>21)</sup>。

### 3.2 慢性毒性/発がん性

アセトアルデヒド類を使用している工場従業員に1967年から1972年にかけて発生した9例の悪性腫瘍が報告されている<sup>22,23)</sup>。これら腫瘍の内訳は5例が肺がん(気管支由来),2例は口腔がんであり,他の2例は胃および大腸がんである。これら9例すべて喫煙者であった。発生頻度に関する情報,曝露状況,曝露濃度等の情報は報告されていない。

### 3.3 感作性

気管支喘息患者はアセトアルデヒドのエアロゾル吸入により気管支収縮が誘発されやすいことが報告されている<sup>24-30)</sup>。実際,アセトアルデヒド吸入負荷により一秒量(FEV<sub>1</sub>)が20%低下する濃度(PC20)の幾何平均値は,喘息患者16名で35.5 mg/ml,アレルギー性鼻炎患者43名で67.6 mg/ml,健常対照群19名では80 mg/mlであった<sup>29)</sup>。この時,ネブライザ5 l air/分2分間(2.5~80 mg/ml)でアセトアルデヒド溶液の出力は0.16 ml/分であった。したがって,アセトアルデヒド溶液(2.5~80 mg/ml)の吸入濃度は,空気中の濃度の80~2,560 mg/m<sup>3</sup>に相当する。観察された喘息患者のアセトアルデヒド濃度の幾何平均は約1,136 mg/m<sup>3</sup>(約629 ppm),アレルギー性鼻炎患者の幾何平均は約2,166 mg/m<sup>3</sup>(約1,200 ppm),健常対照群は2,560 mg/m<sup>3</sup>(約1,418 ppm)に対応する。この条件を元に他の日本人や白人の喘息患者を対象とした複数の研究<sup>24-28,30)</sup>でのPC20のアセトアルデヒド濃度を推定したところ,幾何平均値は286~692 ppmであった。このうち,白人喘息患者61名を対象とした研究<sup>28)</sup>ではアセトアルデヒド吸入によるPC20の幾何平均値は293 ppmであり,最低値59 ppm~最大値1,200 ppmと個人差が大きかった。Takaoらは日本人喘息患者に経口エタノール

負荷(10%のアルコールを300 ml:30 gエタノール)による誘発試験実験を行い,FEV<sub>1</sub>が5%以上低下する患者を観察した。低下者はALDH2\*1/\*1群が19%(3/16),ALDH2\*1/\*2群が71%(10/14),ALDH2\*2/\*2群が100%(2/2)であった<sup>31)</sup>。Fujimuraらは10名のアルコール性気管支収縮反応性の患者と16名のアルコール耐性喘息患者を対象としてアセトアルデヒドに対するPC20を調査した。アルコール感受性群は21.0 mg/ml(推定327 ppm<sup>32)</sup>)で,アルコール耐性群(31.7 mg/ml(推定500 ppm<sup>32)</sup>)に比べ有意に低かった<sup>27)</sup>。これらの報告は,アセトアルデヒドによる気管支感作性はALDH2遺伝子多型の影響を受けることを示す。皮膚への長時間の曝露により紅斑ややけどが引き起こされること報告されているが<sup>17)</sup>,感作性の報告は調査した範囲内ではない。

## 4. 動物に対する影響

### 4.1 急性毒性

経口LD<sub>50</sub>はマウスで1,230 mg/kg,ラットで660~1,930 mg/kg,吸入LC<sub>50</sub>はラット4時間で13,100 ppm(24 g/m<sup>3</sup>),30分で20,200 ppm(37 g/m<sup>3</sup>),ハムスター4時間で17,000 ppm(31 g/m<sup>3</sup>)であった<sup>33)</sup>。

### 4.2 亜急性毒性

ICRマウスにアセトアルデヒド0,180 ppm×3 hr/d×5 d吸入曝露実験(各群191,193匹)を行った。180 ppm群で肺胞マクロファージのバクテリア細菌活性が11.2%減少(各群23~24匹)したが,連鎖球菌感染による死亡率に差はみられなかった<sup>34)</sup>。

### 4.3 慢性毒性

雌雄Wistarラットにアセトアルデヒドを0,400,1,000,2,200,5,000 ppm×6 hr/d,5 d/wk×4 wk吸入曝露実験(各群10匹)を行った。400 ppm以上で雌雄とも鼻粘膜の変性,1,000 ppm以上で雄体重増加抑制,2,200 ppm以上で鼻粘膜の過形成,異形成,死亡率の増加が認められた<sup>35)</sup>。

雄Wistarラットにアセトアルデヒドを1)0,150,500 ppm×6 hr/d,5 d/wk×4 wk,2)0,150,500 ppm×断続6 hr(3 hr曝露,1.5 hr曝露)/d,5 d/wk×4 wk,3)0,110,500 ppm×断続6 hr(1.5 hr休止,5 min高濃度(6倍)曝露×2)/d,5 d/wk×4 wk吸入曝露実験(各群10匹)を行った。1)~3)の500 ppm群で鼻腔嗅上皮の変性,3)で興奮,体重増加抑制が認められた<sup>36)</sup>。

雄Wistarラットにアセトアルデヒドを0,243 ppm×8 hr/d,5 d/wk×5 wk吸入曝露実験(各群12匹)を行った。243 ppmで鼻腔嗅上皮の過形成,鼻粘膜の炎症,遠位気道の損傷,残気量の増加が認められた<sup>37)</sup>。

雄F-344ラットにアセトアルデヒドを0,50,150,500,1,500 ppm×6 hr/d,5 d/wk×最大13 wk(65 d)吸

入曝露実験（各群12匹）を行った。150 ppm 以上の曝露で、鼻腔嗅上皮の変性が鼻先側（Level II）150 ppm 以上で12/12、奥側（Level III）150 ppm 0/12、500 ppm 4/12、1500 ppm 12/12、鼻腔嗅上皮の空胞変性はLevel IIIで150 ppm 12/12、500 ppm 7/12、1,500 ppm 0/12、Level IV（篩骨洞付近）で150 ppm 4/12、500 ppm 5/12、1,500 ppm 5/12であった。50 ppm 及び対照群ではすべて0/12で認められなかった。また、1,500 ppm では鼻腔嗅上皮細胞増殖が認められた。呼吸上皮では500 ppm 以上で過形成、扁平上皮化生、1,500 ppm で炎症が認められた<sup>38)</sup>。アセトアルデヒドのNOAELは50 ppm と考えられる。

雌雄ハムスター（Syrian golden hamster）に0, 390, 1,340, 4,560 ppm × 6 hr/d, 5 d/wk × 13 wk 吸入曝露実験（雌雄各群10匹）を行った。1,340 ppm 以上で気管上皮の過形成、雄腎臓重量増加、4,560 ppm では、成長遅延、目鼻刺激症状、心臓・腎臓重量増加、気管の壊死、炎症性変化（特に気道上部）が認められた<sup>39)</sup>。

#### 4.4 発がん性

雌雄 Wistar ラットにアセトアルデヒド 0, 750, 1,500~1,000, 3,000~1,000 ppm × 6 hr/d, 5 d/wk × 52 wk 吸入曝露実験（20週以降は最大 1,000 ppm）を行った。雌雄 750 ppm 以上で鼻腔のがん腫（上皮内がん、扁平上皮がん、腺がん）が認められた<sup>40-42)</sup>。

雌雄ハムスター（Syrian golden hamster）にアセトアルデヒド 0, 2,500~1,650 ppm × 7 hr/d, 5 d/wk × 52 wk 吸入曝露実験を行った。鼻腔・喉頭がん（扁平上皮がん、腺がん）が認められたが、気管以下の深部呼吸器にはがん病変は認められなかった<sup>43)</sup>。

#### 4.5 遺伝毒性

マウス及びハムスターにアセトアルデヒドの腹腔内投与実験において、骨髄細胞で姉妹染色分体交換（SCE）の頻度の増加が認められた<sup>44,45)</sup>。in vitro において、マウスリンフォーマ L5178Y において遺伝子突然変異<sup>46)</sup>、SD ラット初代皮膚線維芽細胞に染色体異常、小核の誘発<sup>47)</sup>、ヒトリンパ球においても用量依存性のある遺伝子突然変異、SCE、染色体異常の誘発が認められた<sup>48-52)</sup>。

#### 4.6 感作性

雄モルモット（Hartley strain）に31.3, 62.5, 125, 250 mM のアセトアルデヒドを経気道的に曝露した結果、125 mM 以上で用量依存的に気管支収縮（pressure at airway opening）を誘発した<sup>53)</sup>。また、ヒスタミン H1 拮抗薬のジフェンヒドラミンの事前投与により気管支収縮は認められなかった。

皮膚感作性に関する報告は調査した範囲内ではない。

### 5. 許容濃度の提案

アセトアルデヒドは刺激性があり、2種類以上の動物種で鼻腔・呼吸器の発がんを認める。十分なヒトの疫学

的情報はないが、動物実験（NOAEL 50 ppm）やヒトの曝露情報（50 ppm で一部眼刺激あり）から得られた知見、さらにアセトアルデヒド代謝が遷延する *ALDH2\*2* を日本人の約40%が保有しており、アセトアルデヒドによる FEV<sub>1</sub> 低下が敏感であることも考慮すべき点である。これらを総合すれば、眼・上気道への刺激作用がないと思われる濃度を許容濃度として採択するのが妥当であると考えられる。眼・上気道の粘膜刺激作用は短時間曝露でも生じると考えられるため、常時一定以下に保つべき値、すなわち最大許容濃度が考えられるべきである。

ヒト NOAEL 50 ppm<sup>18,19)</sup>、ラット鼻腔嗅上皮変性 NOAEL 50 ppm<sup>38)</sup> 及び *ALDH2\*2\*2* の低感受性<sup>12,13,27,31)</sup> から不確実係数 5 とし、最大許容濃度 10 ppm を提案する。

### 6. 他機関の提案値

ACGIH: TLV Ceiling 25 ppm, which should not be exceeded at any time

DFG: MAK 50 ppm 2008年

OHCOW: OEL TLV Ceiling 25 ppm 2016年

OSHA: PEL 8-hour TWA 100 ppm, 15-minute STEL 150 ppm 1989年

発がん性分類

EPA: グループ2B

EU: カテゴリー 3

NTP: R

IARC: グループ2B（但し、飲酒に関してはグループ1）

ACGIH: A3

### 7. 勧告の履歴

2021年度（改定案）

最大許容濃度 10 ppm（18 mg/m<sup>3</sup>）

1991年度

発がん性分類 第2群 B

1990年度（新設）

最大許容濃度 50 ppm（90 mg/m<sup>3</sup>）

### 文 献

- 1) ILO, WHO. International Chemical Safety Cards (ICSCs) 0009: ACETALDEHYDE. 2003.
- 2) 経済産業省. 生産動態統計年報 化学工業統計編. 2018.
- 3) Morandi MT, Maberti S. Aldehydes and acetals. In Bingham E, Cohns B, Powell CH eds: Patty's Toxicology. 5th edition. Volume 5. John Wiley & Sons, Inc. New York. 2001;963-76.
- 4) Matysiak-Budnik T, Jokelainen K, Kärkkäinen P, Mäkilä H, Ohisalo J, Salaspuro M. Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats. J Pathol 1996;178(4):469-74.
- 5) Egle JL Jr. Retention of inhaled acetaldehyde in man. J Pharma-

- col Exp Ther. 1970;174(1):14-9.
- 6) Hobara N, Watanabe A, Kobayashi M, Nakatsukasa H, Nagashima H, Fukuda T, Araki Y. Tissue distribution of acetaldehyde in rats following acetaldehyde inhalation and intragastric ethanol administration. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1985;35(3):393-6.
  - 7) Watanabe A, Hobara N, Nagashima H. Blood and liver acetaldehyde concentration in rats following acetaldehyde inhalation and intravenous and intragastric ethanol administration. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1986;37(4):513-6.
  - 8) Lynch C, Lim CK, Thomas M, Peters TJ. Assay of blood and tissue aldehydes by HPLC analysis of their 2,4-dinitrophenylhydrazine adducts. *Clin Chim Acta*. 1983;130(1):117-22.
  - 9) 井尻 巖. 飲酒後に見られる症状と血中アセトアルデハイドおよび尿中カテコールアミン濃度について. *アルコール研究*. 1974;9(1):35-59.
  - 10) Brien JF, Loomis CW. Pharmacology of acetaldehyde. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983;61(1):1-22.
  - 11) Nuutinen HU, Salaspuro MP, Valle M, Lindros KO. Blood acetaldehyde concentration gradient between hepatic and antecubital venous blood in ethanol-intoxicated alcoholics and controls. *Eur J Clin Invest*. 1984;14(4):306-11.
  - 12) Ginsberg G, Smolenski S, Hattis D, Sonawane B. Population distribution of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphism: implications for risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2002;36(3):297-309.
  - 13) Wang RS, Nakajima T, Kawamoto T, Honma T. Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphisms on metabolism of structurally different aldehydes in human liver. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(1):69-73.
  - 14) Hald J, Larsen V. The rate of acetaldehyde metabolism in rabbits treated with antabuse (tetraethylthiuramdisulphide). *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1949;5(3):292-7.
  - 15) Hemminki K. Urinary sulfur containing metabolites after administration of ethanol, acetaldehyde and formaldehyde to rats. *Toxicol Lett*. 1982;11(1-2):1-6.
  - 16) Booze TF, Oehme FW. An investigation of metaldehyde and acetaldehyde toxicities in dogs. *Fundam Appl Toxicol*. 1986;6(3):440-6.
  - 17) Proctor NH, Hughes JP. Acetaldehyde. In: Proctor, N.H. and Hughes, J.P. *Chemical Hazards of the Workplace*, Philadelphia, J B Lippincott Co. 1978;79-80.
  - 18) Silverman L, Schulte HF, First MW. Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol*. 1946;28(6):262-6.
  - 19) Muttray A, Gosepath J, Brieger J, Faldum A, Pribisz A, Mayer-Popken O, Jung D, Rossbach B, Mann W, Letzel S. No acute effects of an exposure to 50 ppm acetaldehyde on the upper airways. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;82(4):481-8.
  - 20) Sim VM, Pattle RE. Effect of possible smoke irritation on human subjects. *J Am Med Assoc*. 1957;165:1908-13.
  - 21) U.S. NRC, United States National Research Council. Formaldehyde and other aldehydes. National Academy Press, Washington, D.C. 1981. (EPA-600/6-82-002).
  - 22) Bittersohl G. Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers contacted by acetaldehyde and other aliphatic aldehydes (author's transl). *Arch Geschwulstforsch*. 1974;43(2):172-6.
  - 23) Bittersohl G. Epidemiological research on cancer risk by aldehyde and aliphatic aldehydes. *Environ Qual Saf*. 1975;4:235-8.
  - 24) Myou S, Fujimura M, Nishi K, Ohka T, Matsuda T. Aerosolized acetaldehyde induces histamine-mediated bronchoconstriction in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(4 Pt 1):940-3.
  - 25) Myou S, Fujimura M, Nishi K, Matsuda M, Ohka T, Matsuda T. Potentiating effect of inhaled acetaldehyde on bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic subjects. *Thorax*. 1994 Jul;49(7):644-8.
  - 26) Myou S, Fujimura M, Kamio Y, Bando T, Nakatsumi Y, Matsuda T. Repeated inhalation challenge with exogenous and endogenous histamine released by acetaldehyde inhalation in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):456-60.
  - 27) Fujimura M, Myou S, Kamio Y, Ishiura Y, Iwasa K, Hashimoto T, Matsuda T. Increased airway responsiveness to acetaldehyde in asthmatic subjects with alcohol-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J*. 1999;14(1):19-22.
  - 28) Prieto L, Sánchez-Toril F, Brotons B, Soriano S, Casan R, Belenguier JL. Airway responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: Relationship to methacholine responsiveness and peak expiratory flow variation. *Clin Exp Allergy* 2000;30(1):71-8.
  - 29) Prieto L, Sánchez-Toril F, Gutiérrez V, Marín MJ. Airway responsiveness to inhaled acetaldehyde in subjects with allergic rhinitis: relationship to methacholine responsiveness. *Respiration*. 2002;69(2):129-35.
  - 30) Prieto L, Gutiérrez V, Cervera A, Liñana J. Airway obstruction induced by inhaled acetaldehyde in asthma: repeatability relationship to adenosine 5'-monophosphate responsiveness. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(2):91-8.
  - 31) Takao A, Shimoda T, Kohno S, Asai S, Harada S. Correlation between alcohol-induced asthma and acetaldehyde dehydrogenase-2 genotype. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):576-80.
  - 32) California Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). Acetaldehyde Reference Exposure Levels. TSD for Noncancer RELs - Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. 2014:5-46.
  - 33) IPCS, International Programme on Chemical Safety. Acetaldehyde, Environmental Health Criteria 167, WHO, Geneva. 1996.
  - 34) Aranyi C, O'Shea WJ, Graham JA, Miller FJ. The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses. *Fundam Appl Toxicol*. 1986;6(4):713-20.
  - 35) Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology*. 1982;23(4):293-307.
  - 36) Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ, Hooftman RN, Notten

- WR. Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *J Appl Toxicol.* 1986 Oct;6(5):331–6.
- 37) Saldiva PH, do Rio Caldeira MP, Massad E, Calheiros DF, Cardoso LM, Böhm GM, Saldiva CD. Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. *J Appl Toxicol.* 1985;5(5):288–92.
- 38) Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Gross EA, Parkinson C, Willson GA, Tan YM, Campbell JL, Teeguarden JG, Clewell HJ 3rd, Andersen ME. Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. *Inhal Toxicol.* 2008;20(3):245–56.
- 39) Krusysse A, Feron VJ, Til HP. Repeated exposure to acetaldehyde vapor. Studies in Syrian golden hamsters. *Arch Environ Health.* 1975;30(9):449–52.
- 40) Woutersen RA, Appelman LM, Feron VJ, Van der Heijden CA. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. II. Carcinogenicity study: interim results after 15 months. *Toxicology.* 1984;31(2):123–33.
- 41) Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer A, Feron VJ. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology.* 1986;41(2):213–31.
- 42) Woutersen RA, Feron VJ. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. IV. Progression and regression of nasal lesions after discontinuation of exposure. *Toxicology.* 1987;47(3):295–305.
- 43) Feron VJ, Krusysse A, Woutersen RA. Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo (a) pyrene or diethylnitrosamine. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1982;18(1):13–31.
- 44) Obe G, Natarajan AT, Meyers M, Hertog AD. Induction of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of human blood in vitro, and of SCEs in bone-marrow cells of mice in vivo by ethanol and its metabolite acetaldehyde. *Mutat Res.* 1979;68(3):291–4.
- 45) Korte A, Obe G, Ingwersen I, Rückert G. Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters. *Mutat Res.* 1981;88(4):389–95.
- 46) Wangenheim J, Bolcsfoldi G. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis.* 1988;3(3):193–205.
- 47) Bird RP, Draper HH, Basrur PK. Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells. Production of micronuclei and chromosomal aberrations. *Mutat Res.* 1982;101(3):237–46.
- 48) He SM, Lambert B. Acetaldehyde-induced mutation at the *hprt* locus in human lymphocytes in vitro. *Environ Mol Mutagen.* 1990;16(2):57–63.
- 49) Badr FM, Hussain F. Action of ethanol and its metabolite acetaldehyde in human lymphocytes. In vivo and in vitro study (Abstract). *Genetics*, 86, s2-s3.
- 50) Obe G, Ristow H, Herha J. Mutagenic activity of alcohol in man. In: *Mutations: Their Origin, Nature and Potential Relevance to Genetic Risk in Man.* Deutsche Forschungsgemeinschaft, Jahreskonferenz 1977, Boppard, Harald Boldt Verlag, pp. 151–61.
- 51) Ristow H, Obe G. Acetaldehyde induces cross-links in DNA and causes sister-chromatid exchanges in human cells. *Mutat Res.* 1978;58(1):115–9.
- 52) Jansson T. The frequency of sister chromatid exchanges in human lymphocytes treated with ethanol and acetaldehyde. *Hereditas.* 1982;97(2):301–3.
- 53) Myou S, Fujimura M, Bando T, Saito M, Matsuda T. Aerosolized acetaldehyde, but not ethanol, induces histamine-mediated bronchoconstriction in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy.* 1994;24(2):140–3.