IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.7　o-Toluidine　(1998)

世界保健機関国際化学物質安全計画

国立医薬品食品衛生研究所　　化学物質情報部

2001

国立医薬品食品衛生研究所　　安全性予測評価部

2024 改訂

目　　次

はじめに

１．要約　３

２．物質の同定、物理的・化学的特性　４

３．分析方法　４

４．ヒトおよび環境中への暴露源　４

５．環境中における移行、分布および変換　５

６．環境中濃度とヒトへの暴露　５

７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較　５

８．実験動物とin vitro試験系に対する影響　６

９．ヒトへの影響　９

１０．実験室と自然界の他の生物への影響　９

１１．影響評価　１０

１２．国際機関によるこれまでの評価　１１

１３．　ヒトの健康保護と緊急アクション　１１

１４．　現在の規制、ガイドラインおよび基準　１１

REFERENCES　１２

APPENDIX１．　SOURCE DOCUMENT　１６

APPENDIX ２．　CICAD PEER REVIEW　１７

APPENDIX ３．　CICAD FINAL REVIEW BOARD　１７

国際簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）
No. 7　o-トルイジン（o-Toluidine）
　序言　　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　を参照のこと

１．要　約

　オルトートルイジン (o-トルイジン) のCICADは、英国健康安全管理庁 (United Kingdom. Health & Safety Executive) (Greggら、1996)による主として職業性のヒト健康影響に関するレビュー、および1992年3月までの確認されたデータに基づいて作成された。このCICADの国際的なピアレビューの間に確認された追加情報と、その後の最終検討委員会により適切に判断された考えが取り入れられた。

　原レビューの作成とピアレビューの入手方法に関する情報はAPPENDIX１に記してある。本CICADのピアレビューについての情報はAPPENDIX２に記してある。

　本CICADは1996年11月18～20日にベルギー、ブリュッセルで開かれた最終検討委員会で出版が承認された。最終検討委員会の参加者はAPPENDIX３に示してある。IPCSが1993年に作成したO-トルイジンの国際化学物質安全性カード（ICSC0341）が原本のCICADに添付されており、翻訳中ではリンク先を示している。

　o-トルイジン（CAS番号：95-53-4）は合成化学物質であり、室温では淡黄色の液体である。o-トルイジンは主として染料の製造で使われているほか、ゴム、化学製品および農薬の製造、そしてエポキシ樹脂系の硬化剤としても使われる。

　o-トルイジンは、中程度ないし軽度の急性毒性を示し、極めてわずかな皮膚刺激を起こす可能性があり、軽度の眼刺激作用がある。o-トルイジンの皮膚感作または呼吸器感作の可能性に関する情報は入手されていない。

　o-トルイジンに急性および短期暴露したときに見られる主要な徴候は、メトヘモグロビン血症とそれに関連した脾臓における影響である。これらのo-トルイジンの影響はラットで225 mg/kg体重/日を5日間投与したときに認められた。無毒性量（no-observed-adverse-effect level）は特定されていない。

　o-トルイジンをラットおよびマウスに経口投与したいくつかの発がん性の試験で、各種組織にける良性および悪性腫瘍の発生率に有意な増加があった。o-トルイジンは標準的な細菌変異原性試験では一般に変異原性を示さないが、*in vitro*の哺乳類細胞では染色体異常誘発性がある。o-トルイジンの*in vivo*での遺伝毒性に関しては不確実さがあるが、いくつかの陽性結果が報告されている。

　哺乳類細胞における*in vitro*での染色体異常誘発活性ばかりでなく、o-トルイジンに暴露された動物で見られる広範囲な腫瘍の観察結果に基づくと、o-トルイジンは遺伝毒性がん原物質として作用している可能性がある。o-トルイジンによる生殖または発生に対する影響リスクを評価するのに関連した情報は確認されなかった。

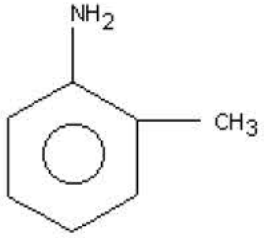
　暴露に関連するデータがないために、一般環境下でのo-トルイジンへの間接的暴露と関係づけたヒトの健康に対するリスク評価ができなかった。職業性の環境では、発がん性および遺伝毒性の影響には有意なリスクを伴っている可能性がある。

　多様な環境媒体中のo-トルイジン濃度と、水生並びに陸生生物への影響に関するデータが確認

されなかったために、環境生物のo-トルイジンへの暴露リスクを評価することができなかった。

2. 物質の同定、物理的･化学的特性

o-トルイジン（CAS番号：95-53-4;C_7H_9N;1-アミノ-2-メチルベンゼン、2-アミノトルエン、o-メチルアニリン）は芳香のある合成化学物質であり、室温では淡黄色の液体であるが、空気や光に暴露すると速やかに黒ずむ。o-トルイジンは、沸点200℃、融点-16℃、蒸気圧は20℃で0.2 kPaである。o-トルイジンはアルコールおよびジエチルエーテルに完全に混和し、水には溶け難い。追加された物理的・化学的特性が、国際化学物質安全性カードInternational Chemical Safety Cardに示されている。
o-トルイジンの構造式：



o-トルイジンに関する数報の毒性試験は、その塩酸塩（o-トルイジン塩酸塩）を用いているが、親化学物質のo-トルイジンの観察された健康影響を大きく変えることはないだろう。

3. 分析方法

短期および長期の個人モニタリングが、酸コーティングしたフィルター又はNIOSH型式シリカゲル捕集管を用いたサンプリングポンプ法で実施できる (NIOSH,1987;HSE,1993)。フィルターは中和溶液で脱着して高性能液体クロマトグラフィで分析し、捕集管は溶媒で脱着してガスクロマトグラフィーで分析する。スクリーニング測定は比色検知管を用いて行うこともできる。

尿中のo-トルイジンおよび代謝物の分析モニタリングは、職業性の暴露、特に皮膚吸収の可能性がある場合の有用な評価手段であろう。職業性暴露を受けた人の生物学的モニタリング法が報告されている(Brownら,1995;Wardら,1996)。これらの技術は、o-トルイジンおよびそのN-アセチル代謝物の測定のための尿サンプリングと、o-トルイジンーヘモグロビン付加体検出のための血液サンプリングを採用している。

水試料中のo-トルイジンの定量は、酸性およびアルカリ性条件下での抽出、臭素化エーテル抽出、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィーを用いた分析（検出限界 0.1～0.6 μg/L）が含まれる。堆積物中のo-トルイジンの分析は、アルカリ性条件下で定量的に蒸気蒸留し、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー（検出限界　0.002-0.012 μg/g乾燥物）で行う。

4. ヒトおよび環境中の暴露源

o-トルイジンは、ゴム、化学薬品、農薬およびエポキシ樹脂系の硬化剤としても使用されているが、世界的に見て主な用途は染料の製造である。o-トルイジンはペイント塗料の腐食防止剤としても使用されているが、おそらく分析試験法での使用は制限されている。o-トルイジンの家庭内利用又は家庭用品での利用が知られているものはない。

o-トルイジンの全世界生産量は確認されなかった。米国では1975年に、900トンを超えるo-トルイジンが製造され、さらに1000トンが輸入された。英国におけるo-トルイジンの総生産量は１年

間当たりおよそ6000トンであり、そのうちの90%が輸出されている。1992と1993年に、日本にはおよそ610および545トンのo-トルイジンがそれぞれ輸入された。

5. 環境中における移行、分布および変換

環境媒体間の分配を評価する平衡モデル (equilibrium model) を用いて、吉田ら (1983) はo-トルイジンの分配が、大気に14.5%、水域に83.3%、土壌に0.4%、底質に1.9%、生物相（魚類）に2.3×10^{-5}%、浮遊底質に0.21%であると推定した。ライン河の水中o-トルイジンの半減期は約1日と推定された (Zoetemanら,1980)。

6. 環境中濃度とヒトへの暴露

6.1 環境中濃度

1979年にドイツとオランダの国境地帯で採取されたライン河の水の3/46のサンプルでo-トルイジンが検出されて、その平均と最高濃度は、それぞれ0.03と1.8 μg/Lであった(WegmanおよびdeKorte,1981)。米国ではコールタール廃棄物により汚染された浅い帯水層から採取された水にo-トルイジンが検出されたが、濃度は報告されなかった (Pereiraら,1983)。

日本では、1976年に採取された地表水の8/68サンプルに、濃度範囲0.14～20 μg/Lのo-トルイジン（検出限界0.1～0.6 μg/L)が含まれていた；同じ年に採取された底質の27サンプルには濃度範囲0.002～0.013 mg/kg乾燥量のo-トルイジン（検出限界 0.002～0.012 mg/kg)が含まれていた (J. Sekizawa,私信,1996)。1985年に日本で採取された大気の72サンプルには、o-トルイジン（検出限界0.05～150 ng/m^3）は検出されなかった (J. Sekizawa,私信,1996)。

6.2 ヒトへの暴露

o-トルイジンの大気、飲料水、食品中の濃度に関連するデータが欠如していたために、環境に存在するo-トルイジンに対する一般の人々の暴露は推定できなかった。o-トルイジンに対するヒトの暴露情報は職業的背景に限定されている。

1992年に英国で、o-トルイジンの製造と使用に関係した作業の間に、およそ120名がo-トルイジンに潜在的に暴露された。しかし、これらのうちの約四分の一は工程作業員ではなく、メンテナンス作業員であった。英国の7ヶ所の異なる工場で、8時間の時間荷重平均o-トルイジン暴露は0.007～2.7 ppm (0.03～11.8 mg/m^3) の濃度範囲であり、1つを除く全ての暴露量は0.3 ppm (1.3 mg/m^3) 以下であった。高温で遠心分離を行った現場で、2.7 ppm (11.8 mg/m^3) のo-トルイジン濃度が測定された。体重70 kgの作業員が標準的な作業の間に10 m^{3}の空気を吸い、吸入されるo-トルイジンが完全に吸収されると仮定すれば、空気中濃度が1.3 mg/m^{3}の作業場でのo-トルイジンの暴露は、1日におよそo-トルイジン0.2 mg/kg体重の摂取になると推定される。高温で行われるいくつかの工程に関連したo-トルイジン暴露（すなわち、11.8 mg/m^{3}のo-トルイジンに暴露）は、1日におよそo-トルイジン1.7 mg/kg体重の摂取になると推定できる。o-トルイジンに対する皮膚暴露も職業性の被ばくで起こる可能性があるが、定量的データは確認されなかった。

7. 実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較

ヒトのo-トルイジンに対する暴露を評価する生物学的モニタリングは、吸収が吸入および皮膚接触を介して起こることを示しているが、定量的情報が確認されなかった。o-トルイジンはヘモ

グロビンに結合する (Wardら,1996)。o-トルイジンのN-アセチル化代謝物は尿に排泄される (Brownら,1995)。

実験動物の場合、o-トルイジンの体内動態および代謝の研究は、経口的に又は皮膚接触によって暴露されたラットに関連するものであった。o-トルイジンは胃消化管からほとんど吸収（経口投与量の少なくとも92%）される (Cheeverら,1980)。o-トルイジンの構造から他の芳香族アミンと同じように、脂溶性であり、皮膚から容易に吸収されることが示唆されるが、内容が充分とは言えない試験で皮膚吸収は限られていると報告されている (Senczukら,1984)。経口および皮下投与試験で、o-[^{14}C]トルイジンとその代謝物は主に尿に排泄され、暴露してから72時間以内に投与された放射能の少なくとも90%が尿中に現れることが明らかにされた (Sonら,1977;Cheeverら,1980)。少量の放射能が糞便および呼気中の炭酸ガスにも検出された。投与されたo-トルイジンの最大で三分の一が、尿中に未変化の状態で回収された。o-トルイジンの代謝は主として環の水酸化およびN-アセチル化を特徴としており、主な代謝物は4-アミノ-m-クレゾールで、それよりも少ない割合でN-アセチル-4-アミノ-m-クレゾール (Sonら,1977;Cheeverら,1980)がある。

o-トルイジンの硫酸抱合体の方がグルクロン酸抱合体より優勢である。o-トルイジン代謝物のヘモグロビンへの結合はラットでも認められた (BirnierおよびNeumann,1988)。

8. 実験動物と*in vitro*試験系に対する影響

8.1 単回暴露

o-トルイジンは急性経口暴露（ラットのLD_{50} 900mgおよび940mg/kg体重）により有害作用を示し、皮膚暴露（ウサギのLD_{50} 3235 mg/kg体重）では低い急性毒性がある (Smythら,1962;Jacobson,1972)。急性作用には、チアノーゼ、メトヘモグロビン濃度の上昇、および脾臓における関連影響がある。吸入暴露に関係のある影響について有用なデータは確認されなかった。

8.2 刺激作用および感作

軽微な皮膚刺激およびはっきりしない眼刺激がo-トルイジン暴露ウサギで認められた (Smythら,1962)。動物でのo-トルイジンによる皮膚又は呼吸感作に関する入手可能な情報はない。

8.3 短期暴露

ラットにo-トルイジン225 mg/kg体重/日を5日間経口投与したとき、13%の体重減少、脾臓重量の1.5～3.0倍の増加、メトヘモグロビン濃度の上昇、および脾臓における鬱血、ヘモシデリン沈着症、造血が認められた（全てメトヘモグロビン血症と関連していると思われる）(Shortら,1983)；他の投与量では試験されておらず、また無影響レベルも確認されなかった。o-トルイジンに対する短期吸入暴露又は皮膚暴露を含む関連毒性試験は確認されなかった。

8.4 慢性暴露と発がん性

o-トルイジン塩酸塩を混餌で投与されたラットおよびマウスで、良性と悪性の腫瘍発生率の上昇が認められた。

一つの試験例では、50匹の雄および50匹の雌のF344ラットよりなる群に、o-トルイジン塩酸塩を混餌により3000又は6000 ppm(mg/kg)を101～104週間投与した（体重が400 gおよび1日当たりの食餌摂取量が20 gに基づき、およそ150と300 mg/kg体重/日の摂取量に等しい）(NCI,1979;Goodman

ら,1984)。対照群は雌雄それぞれのラット20匹よりなっていた。日常的臨床観察の他に、肉眼検査および顕微鏡検査が、全ての主要な組織と器官、および全ての肉眼的病変について行われた。o-トルイジン塩酸塩への暴露は、用量に関連して体重増加率および生存率の低下をもたらした。対照、低用量、および高用量群で、脾臓での肉腫、血管肉腫、および骨肉腫を合わせた発生率は、雌ではそれぞれ0/20、9/49 (p=0.36)、および12/4 9(p=0.01)であり、雄ではそれぞれ0/20、8/49、および4/42であった。多くの器官（特定されていない）における肉腫、線維肉腫、血管肉腫、および骨肉腫の合わせた発生率は、対照、低用量、および高用量群のラットに対して、それぞれ、雌では0/20、3/50、および21/49 (p<0.001)であり、雄では0/20、15/50 (p=0.003)、および37/49 (p<0.001)であった。雌ラットの場合、対照、低用量、および高用量群で、膀胱の移行上皮がんの発生率はそれぞれ0/20、9/45 (p=0.028)、および22/47 (p<0.001)であったが、雄ラットではこの種の腫瘍の発生率は有意に増大しなかった。精巣の漿膜（鞘膜）の悪性中皮腫の発生率は、対照、低用量、および高用量群で、それぞれ0/20、10/50、および6/49であった。対照ラットでは認められなかったが、暴露ラットでは脾線維腫が見られた。しかし、その発生率は低用量群の雄だけに有意に増大していた(10/49;p=0.024)。対照、低用量、および高用量群のラットに対して、雄での皮膚線維腫の発生率は、それぞれ0/20、28/50 (p<0.001)、および27/49 (p<0.001)であり、雌での乳腺線維腺腫発生率は、それぞれ6/20、20/50、および35/49 (p=0.002)であった。

対照のラットでは認められなかった非腫瘍性の作用としては、脾の繊維形成（暴露雄に12～27%、暴露雌に6～12%）、脾の中皮過形成（暴露雄に12～37%、暴露雌に24～65%）、膀胱上皮の過形成（暴露雄に16～18%、暴露雌に28～47%）、および心筋線維症（暴露雄に17～34%）があった。肝壊死が、暴露雌に24～35%（対照では10%）および暴露雌に2～31%（対照では0%）認められた。

30匹の雄F344ラットの群に、o-トルイジン塩酸塩を72週間混餌で0又は62 mgを毎日投与し（試験初期でおよそ470 mg/kg体重/日、試験終期でおよそ130 mg/kg体重/日）、16週の回復期間を与えた試験の場合、o-トルイジン暴露が生存率を低下（生存ラットは暴露群で6/30、対照群で18/30）させた(Hechtら,1982)。次の腫瘍の発生率（それぞれ、対照群と暴露群において）は以下の通りであった；膀胱上皮細胞腫瘍、0/30と4/30；皮膚線維腫、1/30と25/30；脾線維腫、0/30と10/30；乳がん0/30と13/30；腹膜腫瘍、2/30と14/30。これらの結果の統計的有意性も非腫瘍性の作用についても、この報告では考察がなされていなかったが、それらの結果はo-トルイジン塩酸塩を72週間投与された動物で種々のタイプの腫瘍の発生が増加していることを示している。

数種の化学物質を調べたもう一つの試験では、Charles River CDラットの25匹の雄よりなる群に、o-トルイジン塩酸塩を混餌により8000又は16000 ppm (mg/kg) を3ヶ月間投与した（体重200 gのラットの1日当たりの食餌摂取量を20 gと仮定し、およそ800と1600 mg/kg体重/日の推定摂取量）(Weisburgerら,1978)。死亡率の増大と体重の減少に基づく過度の毒性のため、濃度を4000と8000 ppm (mg/kg)（400と800 mg/kg体重/日の推定摂取量）に減らして、さらに15ヶ月間投与してから、6ヶ月間の観察・回復期間が設定された。6ヶ月又はそれ以上生存したラットだけが剖検された。生存率又は一般毒性のデータは提供されなかった。対照には、総合試験のうちのこの部分に用いられた１対応群 （n=16匹）の他に、全体の調査でのプールドコントロール (n=111)が含まれていた。o-トルイジンに暴露されたラットでは、皮下線維腫・線維肉腫の発生率が統計的に有意に増大していた（対応対照群、プールドコントロール群、低用量群、および高用量群の発生率は、それぞれ0/16、18/111、18/23、および21/24）。膀胱の移行上皮がんの発生率は、対応対照群、プールドコントロール群、低用量群、および高用量群において、それぞれ0/16、5/111、3/23、および4/24であった。

雌雄それぞれ50匹よりなる群の$B6C3F_1$マウスに、o-トルイジン塩酸塩を混餌により1000又は3000 ppm (mg/kg)（体重が30 gのマウスの1日当たりの食餌摂取量を3.4 gと仮定し、110と340 mg/kg体重/日の推定摂取量）を101～104週間投与した試験で、肝細胞がんおよび肝細胞腺腫、血管肉腫の統計的に有意な増加が認められた (NCI,1979)。雌雄それぞれ20匹のマウスが非暴露対照として調べられ

た。肝細胞がん（雌）、肝細胞腺腫（雌）、および血管肉腫（雄合）の発生率は、対照群、低用量群、高用量群で、それぞれ0/20、2/49、および7/50；は0/20、2/49、および6/50；1/19、1/50、および10/50であった。

雌雄それぞれ25匹よりなる群のCD-1マウスに、o-トルイジン塩酸塩を混餌により16000又は32000 ppm (mg/kg)（体重が30 gのマウスの1日当たりの食餌摂取量を3.4 gと仮定し、1800と3600 mg/kg体重/日の推定摂取量）を3ヶ月間投与した試験で血管肉腫および血管腫の有意な増大が認められた (Weisburgerら,1978)。死亡率の増大と体重の減少に基く過度の毒性のため、濃度を8000と16000 ppm (mg/kg)に減らして、さらに15ヶ月間投与してから、3ヶ月間の観察・回復期間が設定された。6ヶ月又はそれ以上生存したマウスだけが剖検された。対照には、総合試験のうちのこの部分に用いられた1対応群の他に、全体の調査でのプールドコントロールが含まれていた。腹部の血管肉腫および血管腫の発生率は、対応対照群、プールドコントロール群、低用量群、および高用量群において、それぞれ、雄では0/14、5/99、5/14、および9/11、雌では0/15、9/102、5/18、および9/21であった。

各種の動物で行われた限定的な（すなわち、実施および／または報告が不十分な）経皮および非経口的試験、およびイヌでの経口毒性試験 (MorigamiおよびNisimura, 1940;Steinhoff,1981;Hechtら,1983) 結果は、o-トルイジンの評価に意味のあるものではない。

8.5　遺伝毒性と関連エンドポイント

サルモネラ菌Salmonella typhimuriumおよび大腸菌Escherichia coliで行われた試験結果に基づき、標準細菌試験では (McCannら,1975; Ferrettiら,1977; GarnerおよびNutman,1977; RosenkranzおよびPoirier,1979; Simmon,1979;Zimmerら,1980; BakerおよびBonin,1981,1985; Garnerら,1981; MacDonald,1981; Martireら,1981; Matsushimaら,1981; RicholdおよびJones,1981; RowlandおよびSevern,1981; SimmonおよびShepherd,1981; Trueman,1981; VenittおよびCrofton-Sleigh,1981; RexroatおよびProbst,1985) o-トルイジンに変異原性があると見なされなかった。しかし、エイムス試験では、試験系にノルハルマン (norharman) を添加した場合に陽性結果が見られた (Nagaoら,1978;NagaoおよびTakahashi, 1981;SugimuraおよびNagao,1981)。いくつかの細胞遺伝学的研究の結果、*in vitro*の哺乳類細胞においてo-トルイジンに染色体異常誘発性があることが示された (Danford,1985;Gulatiら,1985;IshidateおよびSofuni,1985;PristonおよびDean,1985)。

o-トルイジンの*in vivo*での遺伝毒性はマウスの場合だけが十分に試験されている。o-トルイジンを腹腔内に注射したいくつかの質の高い試験（骨髄細胞遺伝学的試験および3報の骨髄小核試験）で、染色体異常誘発能の証拠は認められなかった (Salamoneら,1981;TsuchimotoおよびMatler,1981;McFeeら,1989)。これらの試験で骨髄毒性についての報告はなかったが、高い投与量での腹腔内注射であればo-トルイジンが標的組織（骨髄）におそらく到達することが示唆された。それに対し、最も良い質で行われた骨髄姉妹染色分体交換試験において、高用量のo-トルイジンは、マウスで明らかに陽性結果を示した (McFeeら,1989)。マウスでDNA一本鎖切断の誘発に関しても陽性結果が報告されているが、研究の記述が乏しいために明確な結論を導き出すことはできない (Cesaroneら,1982)。染色体異常誘発能についてはいくつか示唆されているが、*in vivo*でのo-トルイジンの遺伝毒性は未だ不確かである。

8.6　生殖発生毒性

実験動物におけるo-トルイジンの生殖発生毒性の関連情報は確認されなかった。

8.7　免疫学的および神経学的影響

免疫学的又は神経学的影響を評価した関連性のある毒性学的試験は入手できなかった。しかし、特異的に免疫学的および神経学的影響に関する特異的な有害性の証拠は、一般毒性試験では報告されていなかった。

9. ヒトへの影響

o-トルイジン暴露に関係した健康被害に関連性のある症例報告は利用できなかった。

発がん性情報以外に、o-トルイジン暴露に関係するその他の健康影響について、利用できる有用なデータはほとんど無い。

染料製造およびさらに最近ではゴム製造でo-トルイジンを含有する化学物質への暴露が、膀胱がんの罹患率の増大と関係があると報告されている。例えば、ニューヨーク北部地方にあるゴム化学工場では、ち密かつ適切に実施されたレトロスペクティブ・コホート研究で、膀胱がんの推定並びに観察症例が報告された (Wardら,1991)。そのコホートは1973～1988年の間に、その工場で雇用されていた1749人の男性および女性作業員の全員よりなっていた。労働要員は比較的若く、その72%は1939年1月1日以降の生まれであった。コホート構成員は、「わずかに又はおそらく」米国の一般の人々よりも、当時又は以前に喫煙者であったと推定された。これらの作業員は主にo-トルイジンとアニリンに暴露されていた。1988年に、空気中のo-トルイジンとアニリン濃度は<1 ppm (o-トルイジンは、<4.4 mg/m^3) であった。

全従業員1749名のうちでの13の膀胱がん確認症例に基づき、3.61の予測症例数（ニューヨーク市を除いて、ニューヨーク州の人口における割合から推定された）と比較し、標準化罹患率（Standardized Incidence Ratio:SIR）は3.6 (90%信頼区間[confidence interval:CI]=2.13～5.73) であった。o-トルイジンとアニリンに「確実に暴露された」(n=708)、「おそらく暴露された」(n=288)、および「ほぼ暴露されていない」(n=753)と区分した作業員の膀胱がんの標準化罹患比SIRは、それぞれ6.48（90%CI=3.04～12.2；観察症例7）、3.66（90%CI=1.25～8.37；観察症例4）、および1.39（90%CI=0.25～4.39；観察症例2）であった。膀胱がんのリスクは暴露期間と最初の暴露以後の時間と共に増大した。これらの化学物質に5年未満、5～9.99、および10年以上「確実に暴露された」作業員の膀胱がんの標準化罹患比SIRは、それぞれ0（0観察症例）、8.8（90%CI=0.45～41.7；1観察症例）、および27.2（90% CI=11.8～53.7；6観察症例）であった。その工場の「確実に暴露された」部署で最初に勤務してから10年未満、10～20年、および20年を超えている作業員の膀胱がんの標準化罹患比SIRは、それぞれ0（0観察症例）、2.03（90%CI=0.10～9.64；1観察症例）、および16.4（90%CI=7.13～32.3；6観察症例）であった。この作業員グループにおける膀胱がん発症の増大は、喫煙が原因である可能性は低いと見積もられた。膀胱がんに罹患した7名の「確実に暴露された」作業員グループの場合の平均潜伏期間は23年であった。o-トルイジンの発がん性を特にこの試験から明確に確定はできないが、この調査結果はかなり懸念すべきものである。

染料工業で従事した作業員を対象にした他の研究には、Vigliani およびBarsotti (1961)、Khlebnikovaら (1970)、Zavonら (1973)、ConsoおよびPontal (1982)、およびRubinoら (1982)により行われた試験がある。しかし、ゴム化学作業員に関する研究と同様に、他の化学物質に対しても同時に暴露していたために、膀胱がんの罹患率の増大を特にo-トルイジンと結び付けることはできなかった。

10. 実験室および自然界におけるその他の生物への影響

o-トルイジンの水生又は陸生生物への影響に関する関連情報は確認されなかった。しかし、藻

類の生育阻止の毒性閾値（Microcystis aeruginosa,0.31 mg//L;Scenedesmus quadricauda,6.3 mg/L）が報告されていた[1]

[1] 出典:EnviChem Data Bank of Environmental Properties of Chemicals. Helsinki, Finland, Finnish Environment Agency,version 1.0,1995.

II. 影響評価

II.I 健康への影響の評価

II.I.I ハザードの特定および用量反応評価

ヒトの健康に関わる生殖又は発生影響の潜在的リスクを評価するには、入手できるデータでは不十分である。しかし、発がん性はo-トルイジンへの潜在的暴露に関係がある重要な影響と考えられている。いくつかの実験的研究において、o-トルイジン塩酸塩のラットへの経口投与が種々の組織で、良性および／または悪性の腫瘍発生率を増大させた（雌雄いずれとも脾臓の肉腫と線維腫、雄で陰嚢の中皮腫、雌で膀胱の移行上皮がん、雄と雌でそれぞれ皮膚線維腫と乳腺線維腺腫）。マウスにおける経口投与試験でも発がん性の明らかな証拠が認められた（肝細胞のがんと腺腫、血管肉腫、および血管腫）。腫瘍発生率の増大が統計的に有意でない場合でも、既存対照ではそのような腫瘍発生率が低い点から見て、生物学的重要性があると考えられる (Haseman ら,1990)。o-トルイジンは*in vitro*で遺伝毒性を示す；*in vivo*で行われた遺伝毒性試験からは明確な結論を引き出せないが、遺伝毒性の可能性の証拠がいくつかある。ラットおよびマウスでの発がん試験は、雌雄および多様な臓器で腫瘍を引き起こした。したがって、遺伝毒性機序が関与する可能性を排除できない。

染料およびゴム工場で従事した作業員についてのいくつかの試験で、o-トルイジンを含む化学物質への暴露は膀胱がん罹患率の増大と関係がありそうなことが分かった。複数の化学物質に暴露された作業員についてのこれらの試験から、ヒトにおけるo-トルイジンの発がん性に関する明確な結論を引き出すのは困難であるが、この証拠は実験的な発がん性のバイオアッセイによるデータと共に、暴露されたヒトでのがんのリスクの懸念させるものである。したがって、o-トルイジンはおそらく遺伝毒性メカニズムを通じてにヒトに発がん性があると考える方が賢明であろう。

II.I.2 0－トルイジンの指針値設定基準

o-トルイジンの発がん性には遺伝毒性機序の関与の可能性があることに基づいて、o-トルイジンへの暴露がヒトの健康に対する何らかのリスクをもたらさない閾値を確定することは不可能である。

11.1.3 試料のリスク特性

遺伝毒性および発がん性物質によって引き起こされるヒトの健康に対するリスクを評価するのに、多くの異なるアプローチがあることが認められている。いくつかの管轄区域では、効力を特徴づけるモデルがあり、それらは作用強度設定の計画の際にある程度役立つであろう。

利用可能なデータが不足しているため、一般集団に対する潜在的な発がんリスクを評価することができないため、ここでは職業的環境の例を挙げている。英国では、o-トルイジンの最大暴露限度値Maximum Exposure Limit（健康準拠の規格ではない）として0.2 ppm（0.9 mg/m^3、8時間の時間荷重平均）が提案された。最大暴露限度値は、英国内の職場条件下で合理的に実行可能であると判断された（組合、使用者、政府の三者の合意によって）規制水準に基づいていた。英国では、現在利用できる技術により、合理的に可能限り暴露濃度を減らすことが引き続き求められている。

11.2　環境影響の評価

利用できる情報の欠如のために、環境生物に対する潜在的リスクを十分に評価することができない。

12. 国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関International Agency for Research on Cancer (IARC, 1987) は、動物での発がん性の証拠が十分であること、およびヒトでは発がん性の証拠が十分ではないことに基づいて、o-トルイジンをグループ2B（ヒトに対して発がん性があるかもしれない）に分類した。

国際的なハザード分類および表示に関する情報は、国際化学物質安全性カードInternational Chemical Safety Cardに収められている。

13. 健康の保護と緊急アクション

ヒトの健康障害は、予防・防止手段および適切な応急処置法と共に、国際化学物質安全性カードInternational Chemical Safety Card (ICSC0341) に紹介されている。

13.1　ヒトの健康に対するハザード

o-トルイジンの短期暴露により、メトヘモグロビン血症を引き起こす可能性がある。長期暴露又は反復暴露後に、o-トルイジンはヒトに対して発がん性を示すと考えられている。

13.2　医師への忠告

o-トルイジンがかかった場合、全ての濡れてた衣服や汚染された衣服を脱がせて、石鹸と水で全身を洗うことが重要である。そのような事故の後、メトヘモグロビン血症の程度は減少が十分に確定されるまで、毎時間判定する必要がある。メトヘモグロビン濃度が30%を超えるメトヘモグロビン血症では、観察を続けながら酸素の投与を行う。50%を超えるメトヘモグロビン血症では、さらになおアスコルビン酸を含む5%グルコース溶液1000 mLを静注する。60%を超えるメトヘモグロビン血症では、さらにメチレンブルーの1%溶液10～20 mLを静注する。メチレンブルーでの治療で応答がなければ、血液透析又は交換輸血が有効である。

13.3　健康監視に対する忠告

o-トルイジンに暴露された作業員に対する健康監視プログラムには、定期的な尿の細胞学的検査を含めるべきであり、陽性の結果が出た場合には、さらに具体的な処置を行う。

13.4　漏洩

漏洩が生じた際には、当該化学物質が排水管および水路へ達しないような手段を講じなければならない。

14. 現行の規則、ガイドラインおよび基準

各国の規則、ガイドラインおよび基準に関する情報は、国際有害化学物質登録制度International

Register of Potentially Toxic Chemicals（IRPTC）の法規制ファイルから入手できる。

ある国で採用されている化学物質に関する規制決定は、その国の法律の枠組においてのみ十分に効力を発揮するものであることを読者は知っておく必要がある。全ての国の規則およびガイドラインは、不変のものではなく、適用される前に、常に、適切な行政的権限の下に確認されるべきものである。

ＣＩＣＡＤ原著には国際化学物質安全性カードが添付されているが、https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=ja を参照されたい。

REFERENCES

Baker R, Bonin A (1981) Study of 42 coded compounds with Salmonella/mammalian microsome assay. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 249-260.

Baker R, Bonin A (1985) Tests with the Salmonella plate-incorporation assay. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 177-180.

Birnier G, Neumann H (1988) Biomonitoring of aromatic amines. II: Haemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. Archives of toxicology, 62(2/3):110-115.

Brown K, Teass A, Simon S, Ward E (1995) A biological monitoring method for o-toluidine in urine using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. Applied occupational and environmental hygiene, 10(6):557-565.

Cesarone C, Bolognesi C, Santi L (1982) Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. Archives of toxicology, Suppl. 5:355-359.

Cheever K, Richards D, Plotnick H (1980) Metabolism of o-, m- and p-toluidine in the adult male rat. Toxicology and applied pharmacology, 56:361-369.

Conso F, Pontal P (1982) Amino-tumours of the bladder. Possible part of the industrial exposure to o-toluidine and o-aminoazotoluene. Archives des maladies professionnelles de medecine du travail et de securité sociale, 43(4):273-319 (HSE Translation No. 14195A).

Danford N (1985) Tests for chromosome aberrations and aneuploidy in the Chinese hamster fibroblast cell line CH1-L. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds.
Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 397-411.

Ferretti J, Lu W, Liu M (1977) Mutagenicity of benzidine and related compounds employed in the detection of haemoglobin. American journal of clinical pathology, 67(6):526-527.

Garner R, Nutman C (1977) Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using Salmonella typhimurium TA 1538. Mutation research, 44:9-19.

Garner R, Welch A, Pickering C (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 280-284.

Goodman D, Ward J, Reichardt W (1984) Splenic fibrosis and sarcomas in F344 rats fed diets containing aniline HCL, p-chloroaniline, azobenzene, o-toluidine HCL, 4,4'-sulfonyldianiline or D+C red No.9. Journal of the National Cancer Institute, 73(1):265-273.

Gregg N, South D, Brown R, Cocker J (1996) o-Toluidine; Criteria document for an occupational exposure limit. London, HSE Books.

Gulati D, Sabharwal P, Shelby M (1985) Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 413-426.

Haseman JK, Arnold J, Eustis SL (1990) Tumour incidences in Fischer 344 rats: NTP historical data. In: Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA Jr, MacKenzie WF, eds. Pathology of the Fischer rat. Reference and atlas. San Diego, CA, Academic Press, pp. 555-564.

Hecht S, El-Bayoumy K, Riverson A, Fiala E (1982) Comparative carcinogenicity of o-toluidine hydrochloride and o-nitrosotoluene in F-344 rats. Cancer letters, 16:103-108.

Hecht S, El-Bayoumy K, Riverson A, Fiala E (1983) Bioassay for carcinogenicity of 3,2'-dimethyl-4-nitrosobiphenyl, o-nitrosotoluene, nitrosobenzene and the corresponding amines in Syrian golden hamsters. Cancer letters, 20(3):349-354.

HSE (1993) Aromatic amines in air and on surfaces. London, Health & Safety Executive (Methods for the Determination of Hazardous Substances, No. 75).

IARC (1987) Ortho-toluidine. In: Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1-42. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 362-363 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement No. 7).

Ishidate M Jr, Sofuni T (1985) The in vitro chromosomal aberration test using Chinese hamster lung (CHL) fibroblast cells in culture. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 427-432.

Jacobson K (1972) Acute oral toxicity of mono- and di-alkylring-substituted derivatives of aniline. Toxicology and applied pharmacology, 22:153-154.

Khlebnikova M, Gladkova E, Kurenko L, Pshenitsyn A, Shalin B (1970) [Problems of industrial hygiene and health status of workers engaged in the production of o-toluidine.] Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya, 14:7-10 (in Russian).

MacDonald D (1981) Salmonella/microsome tests on 42 coded compounds. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 285-297.

Martire G, Vricella G, Perfumo A, de Lorenzo F (1981) Evaluation of the mutagenic activity of coded compounds in the Salmonella test. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp.

271-279.

Matsushima T, Takamoto Y, Shirai A, Sawamura M, Sugimura T (1981) Reverse mutation test on 42 coded compounds with the E. coli WP2 system. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 387-395.

McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames B (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 72:5135-5139.

McFee A, Jauhar P, Lowe K, MacGregor J, Wehr C (1989) Assays of three carcinogen/noncarcinogen chemical pairs for in vivo induction of chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei. Environmental and molecular mutagenesis, 14(4):207-220.

Morigami S, Nisimura I (1940) Experimental studies on aniline bladder tumours. Gann, 34:146-147.

Nagao M, Takahashi Y (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 361-370.

Nagao M, Yahagi T, Sugimura T (1978) Differences in effects of norharman with various classes of chemical mutagens and amounts of S9. Biochemical and biophysical research communications, 83(2):373-378.

NCI (1979) Bioassay of o-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity (CAS No. 636-21-5). Bethesda, MD, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute (Carcinogenesis Technical Report Series No. 153; NIH Publication No. 79-1709).

NIOSH (1987) Method 2002. In: NIOSH manual of analytical methods, 3rd ed. Department of Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health (DHEW Publication No. 84-100; 1984, revised 1987).

Pereira W, Rostad C, Garbarino J, Hult M (1983) Groundwater contamination by organic bases derived from coal tar wastes. Toxicology and chemistry, 2:283-294.

Priston R, Dean B (1985) Tests for the induction of chromosome aberrations, polyploidy and sister-chromatid exchanges in rat liver (RL_4) cells. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 387-395.

Rexroat M, Probst G (1985) Mutation tests with Salmonella using the plate incorporation assay. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD, eds. Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 201-212.

Richold M, Jones E (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 314-322.

Rosenkranz H, Poirier L (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA modifying activity of carcinogens and non-carcinogens in microbial systems. Journal of the National Cancer Institute, 62:873-892.

Rowland I, Severn B (1981) Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the Salmonella/microsome test. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 323-332.

Rubino G, Scansetti G, Piolatto G, Pira E (1982) The carcinogenic effect of aromatic amines. An epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. Environmental research, 27(2):241-254.

Salamone M, Heddle J, Katz M (1981) Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus assay. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 686-697.

Senczuk W, Rucinska H, Zak I (1984) Toxicodynamic properties of toluidines. Part IV. Dermal absorption of toluidines. Bromatologiai Chemia Toksykologiczna, 17(2):109-112 (HSE Translation No. 14309).

Short C, King C, Sistrunk P, Kerr K (1983) Subacute toxicity of several ring-substituted dialkylanilines in the rat. Fundamental and applied toxicology, 3(4):285-292.

Simmon V (1979) In vitro mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with Salmonella typhimurium. Journal of the National Cancer Institute, 62:893-899.

Simmon V, Shepherd G (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 333-342.

Smyth H, Carpenter C, Weil C (1962) Range-finding toxicity data - ListVI. American Industrial Hygiene Association journal, 23:95-107.

Son O, Weiss L, Fiala E, Weisburger E (1977) Metabolism of the carcinogen o-toluidine. Proceedings of the American Association for Cancer Research, 18:492.

Steinhoff D (1981) Possible methods of carcinogenicity testing for substances used at the place of work. Cancer detection and prevention, 4:41-46.

Sugimura T, Nagao M (1981) Carcinogenic, mutagenic and comutagenic aromatic amines in human foods. National Cancer Institute monographs, 58:27-33.

Trueman R (1981) Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using Escherichia coli and Salmonella typhimurium. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 343-350.

Tsuchimoto T, Matler B (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 705-711.

Venitt S, Crofton-Sleigh C (1981) Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using E. coli and S. typhimurium. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 351-361.

Vigliani E, Barsotti M (1961) Environmental tumours of the bladder in some Italian dyestuff factories. Medicina del Lavoro, 52:241-250.

Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W (1991) Excess number of bladder cancers in workers exposed to o-toluidine and aniline. Journal of the National Cancer Institute, 83(7):501-506.

Ward E, Sabbioni G, DeBord D, Teass A, Brown K, Talaska G, Roberts D, Ruder A, Streicher R (1996) Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. Journal of the National Cancer Institute, 88(15):1046-1052.

Wegman R, de Korte G (1981) Aromatic amines in surface waters of the Netherlands. Water research, 15:391-394.

Weisburger E, Russfield A, Homburger F, Weisburger J, Boger E, van Dongen C, Chu K (1978) Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long term toxicity or carcinogenicity. Journal of environmental pathology and toxicology, 2(2):325-356.

Yoshida K, Shigeoka T, Yamauchi F (1983) Non-steady-state equilibrium model for the preliminary prediction of the fate of chemicals in the environment. Ecotoxicology and environmental safety, 7:179-190.

Zavon M, Hoegg V, Bingham E (1973) Benzidine exposure as a cause of bladder tumours. Archives of environmental health, 27:1-7.

Zimmer D, Mazurek J, Petzold G, Bhuyan B (1980) Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. Mutation research, 77:317-326.

Zoeteman B, Harmsen K, Linders J, Morra C, Slooff W (1980) Persistent organic pollutants in river water and ground water of the Netherlands. Chemosphere, 9:231-249.

APPENDIX 1 - SOURCE DOCUMENT

Gregg N, South D, Brown R, Cocker J (1996) o-Toluidine; Criteria document for an occupational exposure limit. London, HSE Books (ISBN 0 7176 1057 8)

The authors' draft version was initially reviewed internally by a group of approximately 10 Health & Safety Executive experts œ mainly toxicologists, but also experts in other relevant disciplines (e.g. epidemiology, occupational hygiene). The toxicology section of the amended draft was then reviewed by toxicologists from the United Kingdom Department of Health. Subsequently, the entire Criteria Document was reviewed by a tripartite advisory committee to the United Kingdom Health & Safety Commission, the Working Group for the Assessment of Toxic Chemicals (WATCH). This committee is composed of experts in toxicology and occupational health and hygiene from
industry, trade unions, and academia.

The members of the WATCH committee at the time of the peer review were:

Professor J. Bridges (University of Surrey) Dr A. Hay (Trade Unions Congress)
Dr L. Levy (Institute of Occupational Hygiene, Birmingham)
Dr M. Molyneux (Chemical Industries Association)
Mr A. Moses (Chemical Industries Association) Dr R. Owen (Trade Unions Congress)
Mr J. Sanderson (independent consultant) Dr M. Sharratt (University of Surrey)
Dr A. Smith (independent consultant)

APPENDIX 2 - CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on o-toluidine was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany Bayer AG, Leverkusen, Germany

Department of Health, London, United Kingdom
Department of Public Health, Albert Szent-Gyorgyi University Medical School, Szeged, Hungary

Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Canada International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
Ministry of Health and Welfare, International Affairs Division, Government of Japan, Tokyo, Japan

National Food Agency of Denmark, Institute of Toxicology, Ministry of Health, Soborg, Denmark

National Institute for Working Life, Solna, Sweden

National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

United States Department of Health and Human Services (National Institute of Environmental Health Sciences)

United States Environmental Protection Agency (Office of Pollution Prevention and Toxics; National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development; Office of Drinking Water)

APPENDIX 3 - CICAD FINAL REVIEW BOARD

Brussels, Belgium, 18-20 November 1996

Members

Dr A. Aitio, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr K. Bentley, Director, Environment Policy Section, Commonwealth Department of Human Services and Health, Canberra, Australia

Mr R. Cary, Toxicology and Existing Substances Regulation Unit, Health & Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr J. de Fouw, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

Dr C. DeRosa, Director, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta,

GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr W. Farland, Director, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA (Chairperson)

Dr T.I. Fortoul, Depto. Biologia Celular y Tisular, National University of Mexico and Environmental Health Directorate of the Health Ministry, Mexico D.F., Mexico

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr J.R. Hickman, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr T. Lakhanisky, Head, Division of Toxicology, Institute of Hygiene and Epidemiology, Brussels, Belgium (Vice-Chairperson)

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Sciences, Hanover, Germany

Ms E. Meek, Head, Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr K. Paksy, National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

Dr J. Sekizawa, Division of Chemo-Bio Informatics, National Institute of Hygienic Sciences, Tokyo, Japan

Dr H. Sterzl-Eckert, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

Professor S. Tarkowski, Department of Environmental Health Hazards, The Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr M. Wallen, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Observers

Professor F.M.C. Carpanini,[1] Director, Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC), Brussels, Belgium

Mr R. Haigh,[1] Head of Unit, Health and Safety Directorate, European Commission, Luxembourg

Mr B.U. Hildebrandt, Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety, Bonn, Germany

Mr P. Hurst,[1] Chemical and Consumer Policy Officer, Conservation Policy Division, World Wide Fund for Nature, Gland, Switzerland

Dr A. Lombard (Representative of CEFIC), ELF-ATOCHEM, Paris, France

Dr P. McCutcheon,[1] Environment, Consumer Protection and Nuclear Safety, European Commission, Brussels, Belgium

Dr R. Montaigne, Counsellor, Technical Affairs Department, European Chemical Industry Council (CEFIC), Brussels, Belgium

Dr M. Pemberton, ICI Acrylics, Lancashire, United Kingdom

Dr A. Smith, Organisation for Economic Co-operation and Development, Environment Division, Paris, France

---

[1]Invited but unable to attend.

Secretariat

Dr M. Baril, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr L. Harrison, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Mercier, Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland