

IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.9 N-Phenyl-1-naphthylamine (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

2002

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	5
3. 分析方法	5
4. ヒトおよび環境中への暴露源	6
5. 環境中における移行、分布および変換	7
6. 環境中濃度とヒトへの暴露	8
7. 実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較	9
8. 実験動物と <i>in vitro</i> 試験系に対する影響	10
9. ヒトへの影響	15
10. 実験室と自然界の他の生物への影響	15
11. 影響評価	16
12. 国際機関によるこれまでの評価	18
13. ヒトの健康保護と緊急アクション	18
14. 現在の規制、ガイドラインおよび基準	19
REFERENCES	19
APPENDIX 1 SOURCE DOCUMENT	23
APPENDIX 2 CICAD PEER REVIEW	24
APPENDIX 3 CICAD FINAL REVIEW BOARD (BERLIN)	24

国際簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document)

No 9 N-フェニル-1-ナフチルアミン (N-Phenyl-1-naphthylamine)

序言 <http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html> を参照のこと

## 1. 要約

N-フェニル-1-ナフチルアミンのCICADは、主にドイツ、ハノーバーのフラウンホーファー毒性・エアロゾル研究所 (Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research) が、環境関連既存化学物質に関するドイツ諮問委員会 (German Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance) のために作成したレビューに基づいて作られた (BUA, 1993)。本レビューはN-フェニル-1-ナフチルアミンの環境並びにヒトの健康に及ぼす潜在的影響を評価している。

1992年までのデータがBUA報告書で考慮された。BUA報告に取り入れられた以降に発表された関連文献の確認のために、いくつかのオンラインデータベースで包括的な文献検索が1997年に行われた。原レビューの作成とピアレビューに関する情報はAPPENDIX 1に記してある。本CICADのピアレビューについての情報はAPPENDIX 2に記してある。

本CICADは1997年11月26～28日にドイツ、ベルリンで開かれた最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の参加者はAPPENDIX 3に示してある。IPCSが1993年に作成されたN-フェニル-1-ナフチルアミンの国際化学物質安全性カード (ICSC1113) が原本のCICADに添付され、本訳中ではリンク先を示している。

N-フェニル-1-ナフチルアミン (CAS番号: 90-30-2) は、親油性で結晶性の固体であり、各種潤滑油での抗酸化剤、タイヤを含む各種製品用のゴムおよびゴム混合体での保護剤や抗酸化剤として使用されている。

1986年から1990年の間に、世界でのN-フェニル-1-ナフチルアミンの概算生産能力は1年間当たり3000トンであった。欧州連合内ではドイツの唯一のN-フェニル-1-ナフチルアミンの製造者である。

物理化学的特性に基づき、レベルIIフガシティーメダルを用いて予測されたN-フェニル-1-ナフチルアミンの環境への分布は、土壌へ約36%、底質へ34%、水域へ29%、空気、浮遊底質、生物相にそれぞれ1%未満であった。

製造、加工、使用に由来するN-フェニル-1-ナフチルアミンの環境への流出に関する定量的データは得られていない。潤滑油からの漏出あるいはタイヤとゴム製品の腐敗による溶出によって、土壌や水面への間接的な流出が生じている可能性があるが、定量的なデータは得られていない。

データは確認されていないが、N-フェニル-1-ナフチルアミンは、その製造と加工およびゴム混合体の加硫工程の間に、排気ガスとして大気中へ放出される可能性がある。潤滑油は閉鎖系で使用されるので、N-フェニル-1-ナフチルアミンを含有する潤滑油の使用によって、本物質が大気中へ混入することはないはずである。全体としては、限られた生産能力と排出削減技術の適用によって、環境中へ流出されるN-フェニ

ルー 1-ナフチルアミンの量は低いものと予測されている。

実験室での研究では、水中でのN-フェニル-1-ナフチルアミンの光化学分解の半減期は、8.4分と5.7分であった。好ましい環境条件下では、光分解がN-フェニル-1-ナフチルアミンの予備的な分解につながるかもしれないが、それ以降の分解は考えにくい。N-フェニル-1-ナフチルアミンは環境条件下加水分解に対して安定であり、水中や土壌中での生分解による除去は遅い。有機土壌成分への吸着性が中程度ないし高度であり、また土壌中での無機化は限られているため、N-フェニル-1-ナフチルアミンは環境蓄積 (geoaccumulation) の可能性を有すると推定されている。地下水への浸透の見込みは低い。ミジンコと魚での試験と、測定された $K_{ow}$ が4.2であったことに基づいて、N-フェニル-1-ナフチルアミンは中程度の生物濃縮の可能性を有していると予測されている。とはいえ、化学物質の代謝と広範囲な排泄を考慮すると、水域の食物連鎖を介した高次栄養段階への二次毒性は、考えにくい。N-フェニル-1-ナフチルアミンの魚とミジンコでの急性毒性は高く、最少無影響濃度 (lowest reported no-observed-effect concentration=NOECs) は、それぞれ0.11 mg/L (192時間) と0.02 mg/L (21日間) である。加水分解と生物学的分解は限られているが、水中でのN-フェニル-1-ナフチルアミンの生物学的利用能 (bioavailability) は、吸着と光化学分解によって、かなり低下すると予想されている。

N-フェニル-1-ナフチルアミンの環境媒体中の濃度について確認されているデータは、アメリカ合衆国でのかなり古い試験に限られていた。そのデータによると、N-フェニル-1-ナフチルアミンは小規模の特殊化学物質製造プラント近辺の河川水(2-7  $\mu\text{g/L}$ )と堆積物 (1-5 mg/kg) から検出された。入手できるデータはヒトへの曝露を評価することや、フガシティーモデルにより濃度を予測するには不十分であった。

実験動物を用いて行われた研究によると、N-フェニル-1-ナフチルアミンはよく吸収され、摂取後大部分が排泄される。ラットによる摂取の場合、72時間以内に投与された量の60%が糞便中に、35%が尿中に排泄された。暴露されたラットの尿中には数種の未同定のN-フェニル-1-ナフチルアミン代謝物が検出された。*In vitro*試験結果に基づくと、代謝は主として水酸化によって起こると考えられる。

実験動物でのN-フェニル-1-ナフチルアミンの経口投与による急性毒性は低い。ウサギを用いた標準的な試験で、N-フェニル-1-ナフチルアミンは皮膚刺激性も眼刺激性もなかったと報告されている。しかし、N-フェニル-1-ナフチルアミンの皮膚感作性は、モルモットのマキシマイゼーション試験や、この化学物質を含有するグリースあるいはゴム材料に暴露されたヒトで明らかにされた。

限られたデータによると、摂取後の主要な標的器官は腎臓と肝臓である。推定影響レベルを導出出来るような十分な試験データは確認されなかった。入手できた試験成績のいずれも現在受け入れられている標準的手順に従っていなかったため、N-フェニル-1-ナフチルアミンの潜在的発がん性を十分に評価することができなかった。

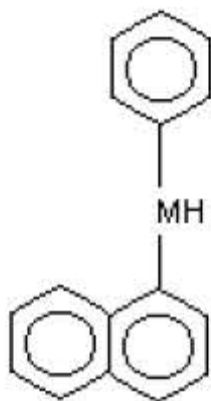
N-フェニル-1-ナフチルアミンは、細菌では変異原性を示さず、*in vitro*で暴露したこれらの細胞タイプでは、遺伝子突然変異 (マウス・リンフォーマ試験) あるいは染色体異常 (チャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞または肺細胞における*in vitro*分裂中期分析) の頻度も増加しなかった。代謝活性化条件下で行われたチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞での姉妹染色分体交換試験で、わずかに陽性の結果が報告された。不定期DNA

合成がヒト肺細胞 (WI-38) を暴露したときに増加したが、その影響は明確な濃度依存性を示さなかった。N-フェニル-1-ナフチルアミンはマウスで行われた優性致死試験では陰性であった。入手できるデータに基づくと、N-フェニル-1-ナフチルアミンに遺伝毒性はないようである。N-フェニル-1-ナフチルアミンの生殖発生毒性、および免疫学的または神経学的影響に関するデータは確認されなかった。

N-フェニル-1-ナフチルアミンに暴露された作業者に関する疫学的調査研究の一つにおいて、がん誘発増加が認められた。しかし、がん起因する死亡者数が少ないことと他の物質への暴露が併発していたため、この影響をN-フェニル-1-ナフチルアミンにのみ帰することはできない。健康に及ぼす潜在的なリスクに関してさらに詳細な評価をするにはデータが不十分であるが、N-フェニル-1-ナフチルアミンとの皮膚接触は、その感作性があるために避けなければならない。

## 2. 物質の同定、物理的・化学的特性

N-フェニル-1-ナフチルアミン (CAS番号90 - 30 - 2 ; C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N; 1-anilino-naphthalene; phenyl-[naphthyl-(1)] amine; phenyl- $\alpha$ -naphthylamine) は、純粋な形態では淡黄色の角柱状または針状の結晶化する (融点62~63°C)。この化学物質は、茶色~暗紫色の結晶または薄茶色~薄紫色の顆粒の形状で市販されている。N-フェニル-1-ナフチルアミンの蒸気圧 (1.06×10<sup>-6</sup> kPa) と20°Cでの水溶性 (3.0 mg/L) は非常に低い。4.2というn-オクタノール/水の分配係数 (log K<sub>ow</sub>) の測定値から、N-フェニル-1-ナフチルアミンは親油性物質に特徴づけられる。その他の特性については、国際化学物質安全性カードInternational Chemical Safety Cardに示されている。N-フェニル-1-ナフチルアミンは加熱または燃焼時に分解して、刺激性もしくは有毒なフェームやガスを発生する (窒素酸化物)。N-フェニル-1-ナフチルアミンの換算係数は1 ppm=9.114 mg/m<sup>3</sup> (101.3 kPaおよび20°Cで) である。N-フェニル-1-ナフチルアミンの構造式は次のようである：



市販製品は、一般的に純度99%以上である。メーカー3社で、不純物として1-ナフチルアミン (<100~500 mg/kg)、2-ナフチルアミン (<3-50 mg/kg)、アニリン (<100~2500 mg/kg)、1-ナフトール (<5000 mg/kg)、1,1-ジナフチルアミン (<1000 mg/kg) およびN-フェニル-2-ナフチルアミン (500~<5000 mg/kg) が挙げられている (BUA, 1993; Union Carbide, 1996)。

## 3. 分析方法

環境中のN-フェニル-1-ナフチルアミンの定量は、紫外吸収を組み合わせた高速液体クロマトグラフィー、あるいは、熱イオンまたは質量分析検出器、水素炎イオン化検出器または電子捕獲検出器付きのガスクロマトグラフィーで行われる。大気中の第2級アミンの定量法はN-フェニル-1-ナフチルアミンの検出に適している。

次の濃縮手法が様々な種類の試料に利用されている：気体試料には液体抽出（エタノール、酢酸/2-プロパノール）の固相表面吸収法（シリカゲル、シリカゲル/ガラス繊維）（NIOSH、1984a、b）；水試料の場合は、液体/液体抽出（アセトニトリル、ジエチルエーテル）、ヘリウムによる逆抽出および固相吸着（Tenax GC）やアルカリ抽出（ジクロロメタン）（Jungclausら、1978；Lopez-AvilaおよびHites、1980；Sikkaら、1981；Rosenberg、1983）；沈殿物には液体抽出（イソプロパノール）（Jungclausら、1978；Lopez-AvilaおよびHites、1980）；魚、組織、血清には液体抽出（メタノール）（Sikkaら、1981）。検出限界は水試料の場合は0.1~1 µg/L、沈殿物では50~100 µg/kgであり、生物試料での検出限界は確認されていない。

#### 4. ヒトおよび環境中の暴露源

N-フェニル-1-ナフチルアミンが天然物として存在することは知られていない。国家刊行物から得られた情報以外に、N-フェニル-1-ナフチルアミンの製造、使用パターンおよび放出に関する追加データは確認されなかった。

欧州連合内では、ドイツのある1社が唯一のN-フェニル-1-ナフチルアミンの製造業者である。1986年から1990年の間に、世界でのN-フェニル-1-ナフチルアミンの推定生産能力は年間3,000トンであった。同期間に、西ヨーロッパ、中華人民共和国、米国および日本における推定生産能力は1年間当たり、それぞれおよそ1000~1500トン、1000トン、500トンおよび300トンであった。1986年から1990年の間に、ドイツにおけるN-フェニル-1-ナフチルアミンの消費は年間約300~450トンと推定されたが、現在ではその使用量は低下しつつある。およそ50~100トンが輸入で補われていたが、輸出はおよそ年間に750~1150トンに達していた（BUA、1993）。

N-フェニル-1-ナフチルアミンは、歯車油、油圧油および潤滑油での抗酸化剤として、またゴムおよびゴム混合物での抗酸化剤として使用されている。ドイツでは、N-フェニル-1-ナフチルアミンの消費がこれら2種の用途に等分されている。これらの製品において、N-フェニル-1-ナフチルアミンは重合体およびミネラル潤滑油の中でラジカル・スカベンジャーとして作用する。最終製品中のN-フェニル-1-ナフチルアミンの平均濃度は1%w/w未満である（BUA、1993）。ゴム産業で、N-フェニル-1-ナフチルアミンの約75%が、ドラム、緩衝部品、コンベヤベルト、フレキシブルチューブ、ガスケットおよび履き物部品などの製品で使われている。残りの25%はタイヤ（サイドウォール部またはカーカス、トレッドは除く）で使用されている（BUA、1993）。

ドイツでは、製造施設から出るN-フェニル-1-ナフチルアミンを含む蒸留残渣（年間約20トン）を、ほとんどのギアオイルや油圧オイルと同様に、化学・物理・生物学的処理施設または有害廃棄物焼却炉で処分している（BUA、1993）。使用済みタイヤのうち約30%は埋め立て処分地で処分、およそ37%はセメント産業でのエネルギー生産に利用、約22%は再生利用、そしておよそ11%が輸出されている（BUA、1993）。N-フェニル-1-ナフチルアミンの製造と加工の間および高温でのゴム混合物の加硫の間に、排気ガスが放出されている可能性がある。しかしながらドイツでは、排出削減技術が適用されているため、N-フェニル-1-ナフチルアミンの放出は低い（年間に25 kg未満）と推定されている。加硫工程からの燃焼排気中のN-フェニル-1-ナフチルアミンの濃度に関するデータは得られていない。潤滑油は閉鎖系

で使用されるため、N-フェニル-1-ナフチルアミンを含有する潤滑油の使用によって、本物質を大気中へ混入させることはない（BUA、1993）。

製造と加工施設からの廃液中のN-フェニル-1-ナフチルアミンの放出データは確認されなかった。潤滑油の漏出あるいはタイヤと他のゴム製品の腐敗による間接的な排出は長期間には予測されるが、その量の推定は不可能である（BUA、1993）。潤滑油の漏出および埋め立て処分地に廃棄されたゴム製品とタイヤによってN-フェニル-1-ナフチルアミンが地球圏へ放出される可能性があるが、得られたデータでは量を推定することができなかった（BUA、1993）。N-フェニル-1-ナフチルアミンの植物や動物中における発生に関する情報は確認されなかった。

## 5. 環境中における移行、分布および変換

物理化学的特性に基づいて、レベルIIフガシティーモデル（Mackay、1991）を用いて予測された環境におけるN-フェニル-1-ナフチルアミンの分布は、土壌へ36.3%、底質へ33.9%、水域へ28.9%、大気へ0.8%、浮遊底質へ0.06%および生物相へ0.02%であった。レベルIIフガシティーモデルの入力データは以下の通りである：温度、298° K；大気量、 $6 \times 10^9 \text{ m}^3$ ；土壌密度、 $1.5 \text{ g/cm}^3$ ；生物相の密度、 $1 \text{ g/cm}^3$ ；土壌の炭素含量、2%；底質の炭素含量、4%；水の深さ、1,000cm；水の割合、70%；土壌の深さ、15cm；沈降物の深さ、3cm；懸濁沈殿物の部分、5 ppm；生物相の部分、1 ppm；モル質量、219 g/mol；水溶性、3 mg/L；蒸気圧、1.06 mPa；n-オクタノール/水の分配係数、15850；土壌吸着係数、6510；生物蓄積指数、760；半減期（日）は大気中、(0)；水中、(365)；土壌中、(29.2)；底質中、(29.2)；懸濁沈殿物中、(29.2)；生物相中、(0)。関連データの欠如により、レベルIIIフガシティーモデルを用いて、各種媒体中のN-フェニル-1-ナフチルアミンの濃度を予測することはできなかった。計算したヘンリーの法則定数 ( $7.748 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}; 20^\circ \text{C}$ ) と他の情報（Thomas、1990）に基づき、水溶液からのN-フェニル-1-ナフチルアミンの揮発性は低いと予想されている。

その紫外線吸収スペクトルに基づき、大気中でのN-フェニル-1-ナフチルアミンの直接的な光化学分解が予想されている（BUA、1993）。大気中でのN-フェニル-1-ナフチルアミンの光酸化分解に関するデータは入手できない。水中におけるN-フェニル-1-ナフチルアミンの光化学分解の測定半減期は8.4分および5.7分と報告されている（Sikkaら、1981）。この実験では、約1 mg/L（明記されていないが、水はおそらく蒸留されている）の濃度のN-フェニル-1-ナフチルアミン水溶液が入っている封管を直射日光に暴露させていた。実験は5月と6月にニューヨーク州（米国）のシラキュース（Syracuse）で行われた。光強度について情報はなかった。300 nmのランプ（RayonetteモデルRNR-400ミニ光化学反応器；光強度については情報がない）を用いてさらに行われた実験により、光分解産物が速やかに産生され、その光分解産物自体は光安定性であることが証明されている。その報告の詳細が欠けているため、環境における光分解の重要性は評価するのが困難である。また、光分解産物の特性を明らかにするには情報が不十分であるが、著者らは基本的なフェニルナフチルアミン骨格が組みこまれていることを示唆している。したがって、好ましい環境条件下であれば、光分解がN-フェニル-1-ナフチルアミンの予備的な分解につながるかもしれないが、それ以降の分解は起こりそうにないと結論づけることができる。水溶液で行われた実験から、環境条件下でのN-フェニル-1-ナフチルアミンの加水分解は、あまり重要ではないと予想される（Sikkaら、1981）。

経済協力開発機構（OECD）（改良 MITI-I試験）のガイドライン301Cに従って行われた2件の生分解試験では、非採用活性汚泥を用いて、14~28日以内にN-フェニル-1-ナフチルアミン（初期濃度100 mg/L）の分解は起こらないと報告されている（Bayer AG、1990；CITI、

1992)。生分解に有利な条件下での試験では、N-フェニル-1-ナフチルアミンは4~11日の半減期（接種菌液：家庭下水と湖水）で分解されている。基質の追加は分解を促進した（Sikkaら、1981；Rosenberg、1983）。研究室の結果は、N-フェニル-1-ナフチルアミンが水生コンパートメントでは本質的には生分解性であることを示している。

N-フェニル-1-ナフチルアミンの無機化（ $[^{14}\text{C}]$ 二酸化炭素の発生により測定）は、土壌では17%、緩衝食塩水中の土壌懸濁液中で35%であった。水生環境の試験結果とは異なり、分解性の基質添加は分解を促進するのではなく、むしろ低下させていた。有機物質がN-フェニル-1-ナフチルアミンの吸着を増加させることが示唆された。したがって、土壌中での分解率が低いという報告は、N-フェニル-1-ナフチルアミンの生物学的利用能の低下を反映している可能性がある（Rosenberg、1983）。土壌吸着係数 ( $K_{oc}$ ) の実測値は入手できない。Kenaga (1980) の回帰式、またKenagaとGoring (1980) の回帰式を用いて、N-フェニル-1-ナフチルアミンに対する $K_{oc}$ 値がそれぞれ2,400と4,600であると算出された。したがって、土壌吸着は中程度から高いと予測される。この有機土壌成分への吸着予想と、土壌中での無機化が限定的であることから、N-フェニル-1-ナフチルアミンは地中蓄積性（geoaccumulation）の可能性を有すると推定される。地下水への浸透の見込みは低い（BUA、1993）。

オクタノール/水分配係数 ( $\log K_{ow}$ ) の測定値4.2（OzekiおよびTejima、1979）およびミジンコと淡水魚による実験室試験のデータを考慮し、N-フェニル-1-ナフチルアミンは中程度の生物濃縮の可能性を有する物質として分類されている（Sikkaら、1981；CITI、1992）。オオミジンコDaphnia magnaについて、 $[^{14}\text{C}]$  N-フェニル-1-ナフチルアミンに静的試験（溶解剤：アセトン；12時間後の定常状態）で暴露した後の平均生物濃縮係数（放射能に関して）は637が算出された。清浄水中では53時間後に、蓄積された放射能の約50%が除去された（Sikkaら、1981）。ブルーギルサンフィッシュ(Lepomis macrochirus) に対して、定常状態濃度での流水系（亜致死性のN-フェニル-1-ナフチルアミン濃度）で生物濃縮係数を測定したところ、432~1,285（放射能に関して）および233~694（N-フェニル-1-ナフチルアミンに関して）であった。浄化は二相性であり、8日後には $[^{14}\text{C}]$ N-フェニル-1-ナフチルアミンの90%を超える排出があったが、処理32日後にも放射能は検出された（Sikkaら、1981）。コイ (Cyprinus carpio) の場合、流水系で8日後に測定されたN-フェニル-1-ナフチルアミンの生物濃縮係数は同程度の大きさであった（CITI、1992）。N-フェニル-1-ナフチルアミンは、陸生や水生の微生物、また魚類によって代謝され、少なくとも2~3種の未同定の代謝物になる（Sikkaら、1981；Rosenberg、1983）。

## 6. 環境中濃度とヒトへの暴露

### 6.1 環境中濃度

米国の古いデータではあるが、N-フェニル-1-ナフチルアミンが小規模の特殊化学物質製造プラント近辺の河川水(2~7  $\mu\text{g/L}$ )と堆積物 (1~5  $\text{mg/kg}$ ) で検出されている（Jungclausら、1978；Lopez-AvilaおよびHites、1980）。環境媒体中のN-フェニル-1-ナフチルアミンの濃度に関する追加データは確認されなかった。N-フェニル-1-ナフチルアミンの使用形態に基づいて、数箇所の暴露発生源地域の土壌と堆積物にはこの物質が存在する可能性があると思われるが、定量的データは得られていない。

### 6.2 ヒトへの暴露



その低い蒸気圧と使用形態により、N-フェニル-1-ナフチルアミンの経口摂取または吸入は微量であると予想されている。N-フェニル-1-ナフチルアミンが含まれる油やゴム製品との皮膚接触が職場で起る可能性がある。N-フェニル-1-ナフチルアミンが製造または使用されるドイツの工業から、職業性暴露に関するデータは入手できなかった<sup>1</sup>。また、皮膚接触は一般の人々に対する暴露源であるかもしれないが、種々の製品中には製造されたN-フェニル-1-ナフチルアミンの含有量が少ないために、その重要性は低い。一般の人々に対する暴露評価と関連する媒体中のN-フェニル-1-ナフチルアミン濃度についてのデータは確認されていない。さらに、入手し得るデータは、フガシティーモデリングから予測される濃度に基づくヒトへの暴露を推定するには不十分であった。

---

<sup>1</sup> 「1)N-フェニル-1-ナフチルアミンに関するBUA報告、Heidelberg、Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (BG Chemie)、27 August 1992、および 2)N-フェニル-1-ナフチルアミンの暴露データ、Bundesanstalt für Arbeitsschutz、Dortmund、1992。」に関する私信。

---

## 7. 実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較

ヒトにおけるN-フェニル-1-ナフチルアミンの吸収または分布に関する定量的情報を提供する試験は確認されなかった。実験動物を用いた研究から得られた限られた情報から、N-フェニル-1-ナフチルアミンは経口摂取後によく吸収されて容易に排泄されると結論づけることができる。*in vitro*の研究では、N-フェニル-1-ナフチルアミン代謝が主に水酸化を介して起こることが証明されている。

[<sup>14</sup>C]N-フェニル-1-ナフチルアミンを単回経口投与で160 mg/kg体重投与された雄のSprague-Dawleyラットにおいて、本化学物質はよく吸収され、ほとんど完全に代謝され、そして主に糞便中に排泄されていた。放射能は60分以内に血漿中に検出されて、4時間後に最大濃度が測定されている。24時間後、消化管（内容物を含め）に放射能の20%、脂肪組織に2.4%、肝臓に0.4%および腎臓に1%が認められた。投与された放射能の90%が48時間以内に排泄され、72時間以内に95%が排泄されていた（糞便中に60%および尿中に35%）。尿のエーテル抽出物に、少なくとも5種の放射性代謝物が検出されたが、同定されなかった。排泄半減期は、早い排泄で1.68時間、遅い排泄で33時間と報告されている（Sikkaら、1981）。

雄ラットにN-フェニル-1-ナフチルアミンを経口投与した試験では、未変化のN-フェニル-1-ナフチルアミンのごく少量が糞便と尿中に排出された（それぞれ、適用量の0.4%と0.01%）。多量のグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体（それより詳しくは同定されていない）が尿中に検出された。単回または複数回（6日）の経口投与によって少量のN-フェニル-1-ナフチルアミンが脂肪組織に分布したが、未変化N-フェニル-1-ナフチルアミンの肝臓、腎臓、脾臓、心臓および肺への分布は極めて低かった（Miyazakiら、1987）。

N-フェニル-1-ナフチルアミンのモノヒドロキシとジヒドロキシ誘導体が、ラット肝臓ミクロソームを用いて行われた*in vitro*の代謝試験で同定された（Sikkaら、1981；XuanxianとWolff、1992）。Sikkaら（1981）は、モノヒドロキシ誘導体のヒドロキシル基はナフタレン部分のアミノ基に対してパラ位にあるが、ジヒドロキシ誘導体の少なくとも一つの

ヒドロキシル基はナフチル環の利用可能なパラ位にあることを示唆した。雄ラットをフェノバルビタールまたは3-メチルコラントレンで前処置したところ、ミクロソーム代謝速度が増加したことから、2種以上のP-450酵素がN-フェニル-1-ナフチルアミンの代謝に関与していることが示された（XuanxianおよびWolff、1992）。

ヒトボランティアまたは実験動物で行われた試験で、異性体のN-フェニル-2-ナフチルアミン（CAS番号135-88-6）は経口摂取や吸入によって、一部分が既知ヒト発がん物質である2-ナフチルアミンに代謝された（NIOSH、1976）。N-フェニル-1-ナフチルアミンについては、この代謝物の生成に関するデータはないが、その化学構造に基づく、N-フェニル-1-ナフチルアミンが2-ナフチルアミンに代謝される可能性は低いことに留意すべきである。

## 8. 実験動物と *in vitro*試験系に対する影響

ほとんどの毒性試験で、N-フェニル-1-ナフチルアミンの純度に関する情報は提供されていない。セクション2で述べたとおり、99%以上の標準的な純度のN-フェニル-1-ナフチルアミンは多数から成る夾雑物を含んでおり、したがって、認められる影響はN-フェニル-1-ナフチルアミンのみに起因するものではない可能性がある。N-フェニル-1-ナフチルアミンに関する入手可能な毒性データが限られているため、異性体のN-フェニル-2-ナフチルアミン（市販されているN-フェニル-1-ナフチルアミンの既知夾雑物）についての情報が、潜在的な標的器官の同定に役立つよう追加された。腎臓と肝臓がN-フェニル-1-ナフチルアミンの経口摂取による主要標的器官である限定的な証拠があり、このことは異性体のN-フェニル-2-ナフチルアミンについても実証されている。

### 8.1 単回暴露

N-フェニル-1-ナフチルアミンの経口による急性毒性は低い。標準プロトコールに従って行われた試験で、雌雄のWistarラットのLD<sub>50</sub>は5,000 mg/kg体重以上であった（Bayer AG、1978a、b）。雄のCFEラットと雄のCF-1マウスに対するLD<sub>50</sub>は、それぞれ、1625 mg/kg体重以上（MacEwenとVernot、1974；Vernotら、1977）と1231 mg/kg体重である（MacEwenとVernot、1974）。特異的な毒性徴候は報告されなかった。

ウサギの肝臓で軽度の脂肪変性が、200 mg/kg体重のN-フェニル-1-ナフチルアミンを単回皮下注射して3ヵ月後に認められた（Bayer AG、1931）。他の芳香族アミンと同様に、N-フェニル-1-ナフチルアミンはメトヘモグロビン形成を誘発する。マウスでは、単回腹腔内投与の10分以内に、メトヘモグロビン濃度のわずかな上昇（対照の0.4%に対して4.1%）が認められた。なお、その増加は24時間後でも認められた（Nomura、1977）。メトヘモグロビン誘発に対してマウスはヒトより感受性が低いため、この僅かなメトヘモグロビン濃度の増大はヒトの健康には重大であろう。吸入によるN-フェニル-1-ナフチルアミンへの急性暴露に関連した影響データは確認されなかった。

### 8.2 刺激作用および感作

ウサギを用いたドレーズ法によるN-フェニル-1-ナフチルアミンの皮膚刺激性を評価した試験が3件あった。1件の試験では、適用72時間以内に影響は認められなかった（さらに詳しい情報は報告されていない）（MacEwenおよびVernot、1974）。米国食品医薬品局（FDA）の基準に従って行われた試験で、N-フェニル-1-ナフチルアミンは極めて軽度の皮

膚刺激物質に分類された（3/6の被験動物は皮膚が損なわれず、擦傷膚をした2/6の被験動物が軽度の陽性反応を示した。）（van Beek,1977）。OECDガイドライン404に基づいて行われた試験で、N-フェニル-1-ナフチルアミンは皮膚刺激物質であると見なされなかった。被験物質を除去して1時間後に1/3のウサギで軽度の紅斑と浮腫反応が観察されたが、24または72時間後には影響は認められなかった（Ciba-Geigy Corp. 1987b）。FDAの基準またはOECDガイドライン405に基づいて行われた試験では、N-フェニル-1-ナフチルアミンは眼刺激物質であるとは見なされなかった。一部の被験動物で認められた影響（眼瞼の軽度の結膜炎または腫脹）は、最大10日以内に可逆的であった（van Beek,1977；Ciba-Geigy Corp.,1987a）。

モルモットによるマキシマイゼーション試験（MagnussonおよびKligman,1970）とOECDガイドライン406に基づいて行われた試験で、N-フェニル-1-ナフチルアミンは強い感作物質（被験動物の陽性反応は、それぞれ15/20と18/20）であることが示された（Bomanら、1980；Ciba-Geigy Corp.,1987c）。標準法ではないが、改良Landsteinerのモルモット感作試験（それ以上の情報はない）で、N-フェニル-1-ナフチルアミンは感作性を示さなかった（MacEwenおよびVernot,1974）。

### 8.3 短期暴露

5匹の雌のSprague-Dawleyラット（2匹は無処理の対照）に、1日2,000 mg/kg体重のN-フェニル-1-ナフチルアミンを2週間にわたって週に5日間経口（胃管強制）投与したが、有害な臨床兆候または体重増加に対する影響は認められなかった。被験物質の純度や投与された配合についてのデータは提出されていなかった。剖検時になされた肉眼による形態的観察では（組織検査は行われていない）、暴露に関連した影響の証拠は認められなかった（Mobil Oil Corp.,1989）。

少数のウサギを用いて行われた以前の試験は（Bayer AG、1931）、推定影響濃度を決定するための根拠としては不十分であるが、毒性と標的臓器に関するいくつかの有用な情報が得られるかもしれない。1日200 mg/kg体重のN-フェニル-1-ナフチルアミンを週に5日間6週間にわたって経口投与したところ、下痢、蛋白尿、腎臓の軽度の刺激作用および肝臓の脂肪変性が生じた。50または200 mg/kg体重/日のN-フェニル-1-ナフチルアミンを皮下投与（7週間に42回）したところ、暴露停止の3ヶ月後に、肝臓の脂肪変性および結合組織の1箇所の増殖が認められた。N-フェニル-1-ナフチルアミンの5%溶液を耳の皮膚に塗布（5週間に以内に28回）したところ、軽度の皮膚紅斑、蛋白尿および食欲不振をもたらした。27回目の塗布後5日目に死亡し、剖検により肝臓の脂肪変性が明らかになった（Bayer AG、1931）。

マウス（性と匹数は明記されてない）に、219 mg/kg体重の用量でN-フェニル-1-ナフチルアミンを3日間腹腔内投与すると、投与48時間後にメトヘモグロビン濃度が上昇（対照の0.4%に対して1.6%）した。メトヘモグロビン濃度は109 mg/kg体重を9日間腹腔内投与しても上昇しなかった（Nomura、1977）。

### 8.4 長期暴露

#### 8.4.1 亜慢性暴露

N-フェニル-1-ナフチルアミンへの亜慢性暴露に関する研究はない。異性体のN-フェニル-2-ナフチルアミン（純度約98%で、2-ナフチルアミン1 mg未満含有）を用いた13週間の経

口投与試験では、F344/NラットとB6C3F<sub>1</sub>マウスの相対肝重量が用量依存的に増加した。尿細管上皮の変性と増生を特徴とする被験化学物質に関係した腎障害が、ラットで認められた（NTP、1988）。

#### 8.4.2 慢性暴露と発がん性

生理学的に適切な暴露経路を用い、現在受け入れられている標準的手順に従って行われた長期毒性または発がん性試験は確認されなかった。4羽のウサギに吸入暴露（対照群数不明、概算投与量100 mg/日）を数ヶ月間（それ以上の情報提供なし）行った結果、3~5ヵ月後に貧血、白血球減少、リンパ球増加、肺炎、腎炎、ネフローゼ、肺膿瘍形成、肝脂肪変性が進行し、6~24ヶ月以内に死亡した（Schär、1930）。この研究の特徴は、試験動物数が限られていること、方法論に不備があることおよび結果の文書化が不十分なことである。

3匹のイヌにN-フェニル-1-ナフチルアミンの290 mgを週に5日間、経口で3.5年間投与した長期試験で、膀胱腫瘍は認められなかった（DuPont、1945；Gehrmannら、1948；Haskell Laboratory、1971）。試験動物数が限られていたことと腫瘍検査が膀胱のみであったため、この試験は、経口投与によるN-フェニル-1-ナフチルアミンの発がん性を評価するには不十分である。

Wangら(1984)は、雄のICRとTA-1マウスでN-フェニル-1-ナフチルアミン（テクニカルグレードと高純度品；それ以上のデータ提供なし）の反復皮下投与により悪性腫瘍発生率の増大を認めた。ICRマウスに、テクニカルグレードのN-フェニル-1-ナフチルアミンを動物当たり16 mg、9週間に27回投与（総投与量は動物当たり432 mg）したところ、肺がん発生率の統計的に有意な（ $p<0.05$ ）増加（溶媒のみの投与対照の0/24に対して5/30）が見られた。腎の血管肉腫の発生率は暴露群で1/30および対照群で0/24であったが、肝、腎、肺の血管肉腫を合わせた発生率は暴露動物で有意に（ $p<0.05$ ）増大した（非暴露対照の0/24に対して5/30）。精製N-フェニル-1-ナフチルアミンを用いて、同じ投与を行うと腎血管肉腫の発生率が有意に（ $p<0.05$ ）増大した（対照の0/24に対して4/23）。肺がんを発症した動物数は暴露群で3/23および対照群で0/24であった。精製N-フェニル-1-ナフチルアミンを動物当たり5.3 mg、9週間に27回投与（総投与量は動物当たり143 mg）すると、肺がんを発症した動物数の統計的に有意な（ $p<0.05$ ）増大が見られた（対照の0/24に対して6/25）。腎血管肉腫の発生率は上昇しなかった（対照群の0/24に対して暴露群で1/25）。しかし、腎と肺の血管肉腫を合わせた発生率は有意に（ $p<0.05$ ）上昇した（対照の0/24に対して4/25）。試験された全ての動物は10ヵ月後に屠殺された。

TA-1マウスにテクニカルグレードのN-フェニル-1-ナフチルアミンを1匹当たり合計328 mg（3週間は動物当たり48 mg、次の9週間は動物当たり280 mg）を12週間にわたって皮下投与したところ、腎血管肉腫の発生率が有意に（ $p<0.05$ ）上昇した（非暴露対照の0/18に比べ7/19）。一側性に腎摘出したTA-1マウス（片方の腎臓を投与1週間前に摘出）に、精製またはテクニカルグレードの総用量328 mgのN-フェニル-1-ナフチルアミンを12週間皮下投与（3週間は動物当たり48 mg、次の9週間は動物当たり280 mg）したとき、腎腫瘍発生率も有意に（ $p<0.05$ ）上昇した。腎血管肉腫の発生率は、対照動物で0/18であり、一側性に腎摘出した動物では精製とテクニカルグレードのN-フェニル-1-ナフチルアミンの投与により、それぞれ12/16と13/13であった（Wangら、1984）。個別実験での発症件数であるために、この報告の評価は困難である。これらの研究の特徴は、単一の性別の少数動物の使用、限られた用量群、死亡率と疾病率に関するデータの欠如、非生理的な暴露経路の採用および被験物質の特徴が不十分であることである。

Wangら (1984) による上記の試験でN-フェニル-2-ナフチルアミンがN-フェニル-1-ナフチルアミンに匹敵する作用が認められており、2年間の発がん性バイオアッセイで試験された (NTP、1988)。N-フェニル-2-ナフチルアミン含量が2500または5000 ppm (mg/kg) の混餌を投与された雄または雌のF344/Nラット (推定1日摂取量はそれぞれ、雄で100と225 mg/kg体重、雌で120と260 mg/kg体重) で発がん性の証拠はなかった。ラットにおける発がん性の欠如は、N-フェニル-2-ナフチルアミンが既知の動物およびヒトの発がん性物質である2-ナフチルアミンに代謝されないことに関連している可能性がある (NTP、1988)。N-フェニル-2-ナフチルアミン含量が2500または5000 ppm (mg/kg) の混餌を投与された雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス (推定1日摂取量は、500または1000 mg/kg体重) において発がん性の証拠はなかった。しかし、これらの混餌を与えられた雌マウス (推定1日摂取量は、450または900 mg/kg体重) では、高用量投与2匹にまれな腎臓新生物 (一つは尿細管細胞腺腫と、もう一つは尿細管細胞腺がん) が発生したことから、発がん性の不確かな証拠になった。非腫瘍性の影響では、腎臓は主要な標的器官であった。腎盂の石灰化、腎乳頭壊死、上皮過形成、腎盂結石、水腎症、萎縮および慢性の限局的炎症が高用量投与の雌ラットで認められた。両用量投与群の雄ラットと高用量投与群の雌ラットで、腎臓の囊腫と急性の化膿性炎症も認められた。腎尿細管上皮細胞の核の膨大化と腎障害が高用量投与群の雌マウスで観察された (NTP、1988)。

皮膚の発がん性試験において、約0.75 mg/kg体重のN-フェニル-1-ナフチルアミン (トルエン50 μLに溶解) を50匹の雄C3Hマウスの皮膚に週2回、80週間塗布した。被験物質の純度や塗布された配合についてのデータは提供されていなかった。生存率に対する有害影響や皮膚腫瘍の発生率増大は認められなかった。しかし、色素沈着、線維形成、瘢痕形成、表皮肥厚および角質増殖が見られた。皮膚以外の器官の組織病理学検査は行われなかった (Mobil Oil Corp., 1985)。

#### 8.5 遺伝毒性と関連エンドポイント

N-フェニル-1-ナフチルアミンの遺伝毒性に関する実験結果を表1に要約している。N-フェニル-1-ナフチルアミンは細菌試験で代謝活性化を行ったときも、行わないときも変異原性を示さなかった。哺乳動物細胞で、遺伝子突然変異 (マウス・リンフォーマ試験) あるいは染色体異常 (チャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞または肺細胞における*in vitro*分裂中期分析) もN-フェニル-1-ナフチルアミンにより誘発されなかった。チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞での姉妹染色分体交換試験は、代謝活性化条件下でわずかに陽性の結果であった。ヒト肺細胞 (WI-38) を用いた不定期DNA合成試験は陽性であったが、その影響は明確な濃度依存性を示さなかった。多くのバリデートされていない短期試験ではN-フェニル-1-ナフチルアミンの形質転換潜在能力について相反する結果が得られている (BUA、1993)。 *in vitro* 試験の証拠の重みに基づくと、N-フェニル-1-ナフチルアミンに遺伝毒性はないようである。

*in vivo* の体細胞突然変異試験は確認されなかった。優性致死試験では、10匹の雄のICRマウスにN-フェニル-1-ナフチルアミンを0、50、166または500 mg/kg体重/日の用量で5日間連続して腹腔内に投与し、次の2日間は投与しなかった。各雄マウスは2匹の処女マウスと共に週に5日間ケージに入れられ、毎週2匹ずつ新しい雌マウスとの入れ替えが8週間繰り返された。雄と一緒にケージに入れられた週の真ん中から14日の雌の検査は陰性結果であった (BrusickとMatheson、1976、1977)。

表1 N-フェニル-1-ナフチルアミンの*in vitro*遺伝毒性試験

細胞の種類 (エンドポイント)	試験濃度	結果 <sup>a</sup> (代謝活性化 の有 / 無)	注釈	出典
ネズミチフス菌TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538；大 腸菌WP2uvrA- (遺伝子突然変 異)	0.5～500 μL/プレート (代謝活性化 有/無)	-/-		Brusick & Matheson, 1976, 1977
ネズミチフス菌TA98、 TA100、TA1535、TA1537； 大腸菌WP2 (遺伝子突然変異)	0.01～1000 μg/プレート (代謝活性化 有/無)	-/-		Baden et al., 1978
ネズミチフス菌TA97、TA98、 TA100、TA1535、TA1537 (遺 伝子突然変異)	0.3～666 μg/プレート (代謝活性化 有/無)	-/-		Zeiger et al., 1988
ネズミチフス菌TA98、TA100、 TA1537、TA1538 (遺伝子突然 変異)	0.2～1000 μg/プレート (代謝活性化 有/無)	-/-		JETOC, 1996
大腸菌WP2uvrA (遺伝子突然変 異)	20～5000 μg/プレート (代謝活性化 有/無)	-/-		JETOC, 1996
ネズミチフス菌TA98、TA100、 TA1537、TA1538 (遺伝子突然 変異)	提供なし	-/-		Rannug et al., 1984
酵母 D4 (遺伝子突然変異)	0.5～500 μL/プレート (代謝活性化 有/無)	-/-		Brusick & Matheson, 1976, 1977
マウスのリンパ腫(L5178Y) 細 胞(遺伝子突然変異)	0.005～0.1 μg/mL (代謝活性化 有) 0.5～25 μg/mL (代謝活性化 無)	-/-		Brusick & Matheson, 1976, 1977
ヒト肺 (WI-38) (細胞DNA 修 復[不定期DNA合成])	5,10または50 μg/mL (代謝活性化 有) 10, 50または100 μg/mL (代謝活性化 無)	-/(+)	50 μg/mLで弱い陽性反応、 代謝活性化無し 100μg/mLで 毒性発現；影響は濃度との 関係は明確でない	Brusick & Matheson, 1976, 1977
ヒト肺 (WI-38) 細胞( DNA 修 復[不定期DNA合成])	5, 10または50 μg/mL (代謝活性化 有/無)	(+)/(+)	代謝活性化有り 10 μg/mLで 陽性反応；代謝活性化無し 5 と 50 μg/mLで陽性反応； 影響は濃度との関係は明確 でない	Brusick & Matheson, 1976, 1977
チャイニーズハムスター卵巣細 胞(姉妹染色分体交換)	0.6～19.9 μg/mL (代謝活性化 有) 1.8～18.2 μg/mL (代謝活性化 無)	(+)/-	代謝活性化でわずかに陽性	NTP,1987; Loveday et al., 1990
チャイニーズハムスター卵巣細 胞(染色体異常)	1.49～19.9 μg/mL (代謝活性化 有) 2.99～29.9 μg/mL (代謝活性化 無)	-/-		NTP,1987; Loveday et al., 1990
チャイニーズハムスター肺細胞 (染色体異常)	15.6 μg/mL (代謝活性化 有) 30 μg/mL (代謝活性化 無)	-/-		Sofimi et al., 1990

a= 陰性結果；(+) = 弱い陽性結果

## 8.6 生殖発生毒性

N-フェニル-1-ナフチルアミンの生殖発生毒性データは確認されなかった。

## 8.7 免疫学のおよび神経学的影響

実験動物を用いた N-フェニル-1-ナフチルアミンの免疫学のおよび神経学的影響に関するデータは確認されなかった。

## 9. ヒトへの影響

### 9.1 症例報告

油（Bayer AG、1931）または水（Haskell Laboratory、1971）と混合されたN-フェニル-1-ナフチルアミンは、ボランティアの皮膚に塗布したとき刺激作用はなかった（濃度に関するデータは入手されていない）。作業者の皮膚湿疹は、おそらく他の物質との併用し、高濃度のN-フェニル-1-ナフチルアミンへ繰り返し暴露されたことに起因している。報告されているのは、特殊な錆止めオイルのN-フェニル-1-ナフチルアミン含量を、皮膚の問題のために2%から0.5%に下げざるをえなかったということである。N-フェニル-1-ナフチルアミンを含む錆止めオイルが塗布されたベアリング・リングの梱包作業中に、手袋を着用していない作業員が暴露された（JavholmとLavenius、1981）。

N-フェニル-1-ナフチルアミンはヒトで感作性があるとの報告もあった。グリースまたはオイル中のN-フェニル-1-ナフチルアミンへの職業性暴露に関係する可能性のある接触皮膚炎の患者の症例研究が確認されている。これらの患者の大部分は、メルカプトベンゾチアゾールやp-フェニレンジアミンのような試験系の他の物質に対しても陽性反応を示した。ゴム材料にかつて暴露された患者の場合には、低い発症率が報告されていた（BlankとMiller、1952；Schultheiss、1959；Nater、1975；Te LintumとNater、1979；Bomanら、1980；JavholmとLavenius、1981；Kantohら、1985；Kalimoら、1989；CarmichaelおよびFoulds、1990）。この化学物質はポリマーマトリクスへ組み込まれるために、ゴム材料中のN-フェニル-1-ナフチルアミンへの暴露はグリースまたはオイルからの暴露よりも低いものと考えられる。

### 9.2 疫学的研究

スウェーデンのエンジニアリング会社の小規模梱包作業ユニットでのがん発生率の増加がコホート研究で報告された（JävholmおよびLavenius、1981）。1954~1957年の間、他の化学薬品に加えてN-フェニル-1-ナフチルアミン0.5%を含有する特殊な錆止めオイルがこのユニットで使用されていた。このユニット（グループA：女性78名と男性20名）の78名の女性のうち12名で、1964~1973年にかけて様々な器官（主に子宮と卵巣）でがん発生の診断がなされた。実際に梱包を行い、そのためオイルに接触した職員は主に女性であった。がんの罹患率と死亡率は、スウェーデンのがん登録（Swedish Cancer Register）の年齢別および性別データに基づく（1974~1976年の標準がん発生率は1973年の発生率を基準として推定された）、予想よりもそれぞれ3.1倍および3.5倍高かった。グループAの男性では、有意差は認められなかった。N-フェニル-1-ナフチルアミンが含まれない錆止めオイルが使用されていたもう一つのユニット（参照グループB：女性25名と男性8名）では、がんの罹患率と死亡率は上昇しなかった。アレルギー反応を示したために、極めて短期間だけしかN-フェニル-1-ナフチルアミンが含まれる錆止めオイルに接触しなかったユニットの参照グループC（女性8名と男性23名）に対してもこのことは当てはまった。N-フェニル-1-ナフチルアミンへの暴露は別として、使用された梱包材料紙に由来する亜硝酸ナトリウムからのN-ニトロソ-N-フェニル-1-ナフチルアミンの形成が、グループAにおけるがん発生頻度の増加の説明の可能性があると著者らは結論した。

## 10. 実験室と自然界の他の生物への影響

## 10.1 水生環境

繊毛虫、ミジンコおよび魚類を用いた実験室での試験の有効な結果は、N-フェニル-1-ナフチルアミンが水生生物に対して高毒性であることを示している。淡水の繊毛虫 (*Tetrahymena pyriformis*) の細胞増殖阻害に対して、N-フェニル-1-ナフチルアミンのEC<sub>50</sub> (48時間) が2 mg/L (公称濃度; 止水; 溶剤: アセトン) であると測定された (Epsteinら、1967)。幼若および成熟のオオミジンコ *Daphnia magna* を用いた止水と半止水の毒性試験による48時間LC<sub>50</sub>は、0.30~0.68 mg/L N-フェニル-1-ナフチルアミンの範囲 (公称濃度; 溶剤: エタノール) であった。長期の半止水試験で報告された21日LC<sub>50</sub>の最小値は0.06 mg/Lであった。なお、NOECの最小報告値は0.02 mg/L (公称濃度; 溶剤: エタノール) であった (Sikkaら、1981)。

半止水系 (試験液を毎日更新) と流水系における急性毒性試験によるN-フェニル-1-ナフチルアミンの96時間LC<sub>50</sub>は、ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) の場合 0.44~0.74 mg/L、およびブルーギルサンフィッシュの場合 >0.57~0.82 mg/Lの範囲であった (溶剤: 各々エタノールとアセトン; 公称濃度); NOEC (192時間) の最小報告値は0.11 mg/Lであった (Sikkaら、1981)。約5.2と5.6 mg/LのN-フェニル-1-ナフチルアミンの亜致死濃度は、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の胚および幼生それぞれに催奇形性作用を示した。6.2 mg/Lを超える濃度は両者に致命的 (24時間以内に幼生は100%死亡) であった (Greenhouse、1976a、b)。神経管形成期には、催奇形性のEC<sub>50</sub>は4.57 mg/Lであった。幼生については、48時間LC<sub>50</sub>は2.3 mg/Lと決定された (Greenhouse、1977)。ヒョウガエル (*Rana pipiens*) の幼生については48時間LC<sub>100</sub>が5 mg/Lと報告されている。この場合、24時間の暴露では影響しなかった (Greenhouse、1976b)。水生環境におけるN-フェニル-1-ナフチルアミンの慢性的影響に関するデータは得られていない。

## 10.2 陸生環境

N-フェニル-1-ナフチルアミンの陸生の微生物、植物、動物および生態系への毒性影響に関するデータは得られていない。

## 11. 影響評価

### 11.1 健康影響の評価

#### 11.1.1 有害性の同定と用量依存性に関する評価

N-フェニル-1-ナフチルアミンはよく吸収され、摂取後容易に排泄される。体内蓄積は考えにくい。実験動物でのN-フェニル-1-ナフチルアミンの急性経口毒性は低い。OECDのガイドラインに従って行われた試験結果に基づき、本物質は皮膚または眼に刺激性があるとは見なされていない。N-フェニル-1-ナフチルアミンは実験動物およびヒトで皮膚感作性が認められている。

入手できる毒性試験から、無影響量を導出することはできなかった。腎臓と肝臓がN-フェニル-1-ナフチルアミンの経口暴露後の主な標的臓器であることを示唆する証拠は限られており、その異性体であるN-フェニル-2-ナフチルアミンで観察された結果と同程度である。前に指摘したように、N-フェニル-1-ナフチルアミンの毒性に関する有用なデータが限られているため、その異性体であるN-フェニル-2-ナフチルアミンのデータを標的臓



器の同定に役立つよう追加した。N-フェニル-1-ナフチルアミンについての入手できる発がん性試験結果は、現在認められている標準的手順に従って行われていないため、本化学薬品の発がん性を十分に評価することができない。しかし、ラットおよびマウスでN-フェニル-2-ナフチルアミンを用いて行われた2年間の発がん性バイオアッセイで、雄または雌のラットや雄のマウスでは発がん性の証拠はなく、雌のマウスで発がん性の証拠は曖昧であった。

N-フェニル-1-ナフチルアミンは細菌の試験系で変異原性作用がなかった。哺乳類細胞を用いた試験では、わずかな陽性または疑わしい陽性という結果が出たものもある。入手可能な証拠に基づけば、N-フェニル-1-ナフチルアミンに遺伝毒性はないようである。しかし、いくつかの芳香族アミン類（N-フェニル-1-ナフチルアミンが属する化学分類）は、変異原性アッセイで陰性または弱い陽性結果を示すが、発がん性があることは注目に値する。

職業的に暴露された作業者に関する1件の限定的な疫学的調査研究でがんの発生増加が認められた。しかし、がんに起因する死亡者数が少ないことと他の化学薬品への暴露が併発していることから、この知見をN-フェニル-1-ナフチルアミンのみに帰することはできない。N-フェニル-1-ナフチルアミンの生殖または発生毒性に関する情報は得られなかった。

#### 11.1.2 N-フェニル-1-ナフチルアミンの指針値設定基準

無影響量の導出や、発がん性のリスク推定を行うにはデータが十分ではない。感作性があるため、N-フェニル-1-ナフチルアミンとの皮膚接触は避けなければならない。

#### 11.1.3 試料のリスク特性

適切な指針値を導くために利用できるデータがなく、また暴露に関する情報もないため、試料の定量的リスク評価を実施することはできなかった。職場では、N-フェニル-1-ナフチルアミンを含有するグリースや錆止めオイルへの暴露による皮膚感作リスクがある。

ゴム材料への暴露によるリスクは、N-フェニル-1-ナフチルアミン濃度が低いため、はるかに低い可能性がある。N-フェニル-1-ナフチルアミンを含有する製品への暴露による一般の人々のリスクは除外できない。ゴム製品からのN-フェニル-1-ナフチルアミンの溶出に関する定量的情報は得られていないが、その程度は低いと予想される。溶出した物質は、溶出するよりも早く分解されると予想される。ゴム製品から土壌中に溶出したN-フェニル-1-ナフチルアミンにヒトが間接的に暴露される可能性は低い。

#### 11.2 環境影響の評価

全般的に見ると、製造と加工（ゴム混合物の加硫など）による環境へのN-フェニル-1-ナフチルアミンの放出は、本化学薬品の生産量が低いことを考慮すると、少ないものと予想されている。本化学薬品の物理化学的特性に基づき、タイヤとゴム製品の腐敗に伴うN-フェニル-1-ナフチルアミンの溶出によって土壌や堆積物が間接的に影響を受けることが予測されている。しかしながら、この経路を介して環境へ導入されるN-フェニル-1-ナフチルアミンの量を定量することは不可能であろう。環境媒体におけるN-フェニル-1-ナフチルアミンの存在に関するデータは、高濃度に汚染された河川水と堆積物サンプルに

関する数件の古い試験からのみ入手できた。水域、土壌または生物相中のレベルについての最近の測定値は確認されなかった。地中蓄積データ、あるいはN-フェニル-1-ナフチルアミンの陸生の微生物、植物、動物および生態系への毒性影響データは入手できなかった。

陸生生物に対する影響レベルや環境媒体中における現在の濃度に関するデータが入手できなかったため、主要な標的コンパートメントである水域と土壌に対する定量的リスク評価は実施できなかった。しかし、若干の定性的な報告は可能である。有機土壌成分への吸着性が中程度ないし高度であり、また土壌中での無機化は限定的であることから、この環境コンパートメントへ放出されるN-フェニル-1-ナフチルアミンは地中蓄積の可能性があると推定される。地下水への浸透の見込みは低い。実験室での実験では、N-フェニル-1-ナフチルアミンの魚とミジンコに対する急性毒性は高く、報告されている最も低いNOECは、それぞれ0.11 mg/L (192時間)と0.02 mg/L (21日間)であった。魚とミジンコでかなりの生物濃縮係数が測定されたが、N-フェニル-1-ナフチルアミンの代謝と広範囲な排泄を考慮すると、水域の食物連鎖を介した生物的拡大 (biomagnification) とさらに高次栄養段階への二次毒性は考えにくい。生分解が環境での分解の主流であると推定される。水中では、他の分解可能な基質の存在によって分解が促進されるが、土壌中では吸着により低下する。分解対象になり得るN-フェニル-1-ナフチルアミンは、両コンパートメントで数日から数週間の半減期で生分解されると思われる。光分解は好条件下では初期分解を引き起こすかもしれないが、N-フェニル-1-ナフチルアミンの無機化には重要でないと考えられる。環境中では、加水分解は非常に限られているか、重要性が無い。

## 12. 国際機関によるこれまでの評価

N-フェニル-1-ナフチルアミンに対して、国際機関による過去の評価は確認されていない。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. ヒトの健康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 (ICSC1113) に紹介されている。

### 13.1 健康障害

N-フェニル-1-ナフチルアミンには感作性がある。

### 13.2 医師への忠告

中毒を起こした場合には、支持療法を行う。このクラスの化学薬品の中には、メトヘモグロビン血症を誘発するものがある。

### 13.3 漏洩

N-フェニル-1-ナフチルアミンは感作物質に分類されるので、救急隊は皮膚との接触を防ぐ適切な用具の着用が必要である。

#### 14. 現行の規則、ガイドラインおよび基準

国内規制、ガイドラインおよび基準については、国際有害化学物質登録制度International Register of Potentially Toxic Chemicals (IRPTC) に記載されている。これは、ジュネーブにある国連環境計画化学物質部門UNEP Chemicals (IRPTC) から取り寄せることができる。

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理解され得るものだとことを読者は認識しておかねばならない。全ての国の規則およびガイドラインは、改定されるものであり、適用される前に適切な規制当局によって常に確かめられる必要がある。

CICAD原著にはN-フェニル-1-ナフチルアミンの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](https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=ja)を参照されたい。

#### REFERENCES

Baden JM, Kelley M, Simmon VF, Rice SA, Mazze RI (1978) Fluroxene mutagenicity. *Mutation research*, 58:183-191.

Bayer AG (1931) *Physiologische Eigenschaften von Phenyl-alpha-naphthylamin und Phenyl- $\alpha$ -naphthylamin*. Ludwigshafen, I.G. Farben (not available in print).

Bayer AG (1978a) Akute orale Toxizität von Additin 30 (Phenyl-alpha-naphthylamin) bei weiblichen Wistar Ratten. Wuppertal, Bayer AG (not available in print).

Bayer AG (1978b) Akute orale Toxizität von Additin 30 (Phenyl-alpha-naphthylamin) bei männlichen Wistar Ratten. Wuppertal, Bayer AG (not available in print).

Bayer AG (1990) Biologischer Abbau von Vulkanox PAN (OECD Guideline 301C; modifiziert). Prüfbericht vom 05.12.1990. Leverkusen, Bayer AG (not available in print).

Blank IH, Miller OG (1952) A study of rubber adhesives in shoes as the cause of dermatitis of the feet. *Journal of the American Medical Association*, 149:1371-1374.

Boman A, Hagelthorn G, Jeansson I, Karlberg A-T, Rystedt I, Wahlberg JE (1980) Phenyl-alpha-naphthylamine - case report and guinea pig studies. *Contact dermatitis*, 6:299-300.

Brusick D, Matheson DW (1976) Mutagen and oncogen study on N-phenyl-alpha-naphthylamine - final report (Litton Bionetics, Inc., Kensington, MD). Wright-Patterson Air Force Base, OH, Aerospace Medical Research Laboratory (Report No. AMRL-TR-76-79).

Brusick D, Matheson D (1977) Mutagenic evaluation of 1,1-dimethylhydrazine, methylhydrazine and N-phenyl-alpha-naphthylamine. In: *Proceedings of the 7th annual conference on environmental toxicology*, 13-15 October 1976. Wright-Patterson Air Force Base, OH, Aerospace Medical Research Laboratory, pp. 108-129 (Report No. AMRL-TR-76-125).

BUA (1993) BUA-Stoffbericht N-phenyl-1-naphthylamin. Beratergremium fuer

Umweltrelevante Altstoffe. Weinheim, VCH VerlagsgmbH (Report No. 113; April 1993).

Carmichael AJ, Foulds IS (1990) Isolated naphthylamine allergy to phenyl-alpha-naphthylamine. Contact dermatitis, 22:298-299.

Ciba-Geigy Corp. (1987a) N-Phenyl-1-naphthylamine: Acute dermal irritation/corrosion study in the rabbit (final report) - with cover letter dated 10/02/91. Hawthorne, NY, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (EPA Report OTS 0533599; Doc.ID 86-920000033).

Ciba-Geigy Corp. (1987b) N-Phenyl-1-naphthylamine: Acute eye irritation/corrosion study in the rabbit (final report) - with cover letter dated 10/02/91. Hawthorne, NY, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (EPA Report OTS 0533600; Doc.ID 86-920000034).

Ciba-Geigy Corp. (1987c) N-Phenyl-1-naphthylamine: Skin sensitization test in the guinea pig modified maximization test (final report) - with cover letter dated 10/02/91. Hawthorne, NY, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (EPA Report OTS 0533601; Doc. ID 86-920000035s).

CITI (1992) Biodegradation and bioaccumulation. Data of existing chemicals based on the CSCL Japan. Tokyo, Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, Chemicals Inspection & Testing Institute.

DuPont (1945) Aniline tumours of the bladder. Studies of urinary bladder tumours. Wilmington, DE, E.I. DuPont de Nemours & Co., 7 pp.

Epstein SS, Saporoschetz IB, Hutner SO (1967) Toxicity of antioxidants to *Tetrahymena pyriformis*. Journal of protozoology, 14:238-244.

Gehrmann GH, Foulger JH, Fleming AJ (1948) Occupational tumours of the bladder. Proceedings of the 9th international congress on industrial medicine (Chairperson: JM MacAlpine), Tudor Room, Caxton Hall, pp. 472-475.

Greenhouse GA (1976a) The evaluation of toxic effects of chemicals in fresh water by using frog embryos and larvae. Environmental pollution, 11:303-315.

Greenhouse G (1976b) Effects of pollutants on eggs, embryos and larvae of amphibian species. Wright-Patterson Air Force Base, OH, Aerospace Medical Research Laboratory, 24 pp. (Report No.AMRL-TR-76-31).

Greenhouse GA (1977) Toxicity of N-phenyl-alpha-naphthylamine and hydrazine to *Xenopus laevis* embryos and larvae. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 18:503-511.

Haskell Laboratory. (1971) Memorandum to customers. Wilmington, DE, E.I. DuPont de Nemours & Co. [cited in McCormick WE (undated), Environmental health control for the rubber industry, Part II, p. 634.]

IPCS (1993). International Chemical Safety Card -N-phenyl-1-naphthylamine. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (No. 1113).

Järholm B, Lavenius B (1981) A cohort study on cancer among workers exposed to an antirust oil. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 7:179-184.

JETOC (1996) Mutagenicity test data of existing chemical substances based on the toxicity investigation system of the industrial safety and health law. Tokyo, Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center.

Junglaus GA, Lopez-Avila V, Hites RA (1978) Organic compounds in an industrial wastewater: a case study of their environmental impact. *Environmental science and technology*, 12:88-96.

Kalimo K, Jolanki R, Estlander T, Kanerva L (1989) Contact allergy to antioxidants in industrial greases. *Contact dermatitis*, 20:151-152.

Kantoh H, Ishihara M, Itoh M, Hosono K, Nishimura M (1985) Allergens in rubber products. *HIFU (Skin research)*, 27:501-509 (in Japanese, with English summary).

Kenaga EE (1980) Predicted bioconcentration factors and soil sorption coefficients of pesticides and other chemicals. *Ecotoxicology and environmental safety*, 4:26-38.

Kenaga EE, Goring CAI (1980) Relationship between water solubility, soil sorption, octanol-water partitioning, and concentration of chemicals in biota. In: Eaton JG, Parrish PR, Hendricks AC, eds. *Aquatic toxicology*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 78-115 (ASTM Special Technical Publication 707).

Lopez-Avila V, Hites RA (1980) Organic compounds in an industrial wastewater. Their transport into sediments. *Environmental science and technology*, 14:1382-1390.

Loveday KS, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. V: Results with 46 chemicals. *Environmental and molecular mutagenesis*, 16:272-303.

MacEwen JD, Vernot EH (1974) Toxic hazards research unit annual technical report: 1974 (University of California). Wright-Patterson Air Force Base, OH, Aerospace Medical Research Laboratory (Report No. AMRL-TR-74-78).

Mackay D (1991) *Multimedia models: the fugacity approach*. Chelsea, MI, Lewis Publishers.

Magnusson B, Kligman AM (1970) Allergic contact dermatitis in the guinea pig. Identification of contact allergens. Springfield, IL, Charles C. Thomas.

Miyazaki K, Kawai S, Sasayama T, Iseki K, Arita T (1987) Absorption, metabolism and excretion of N-phenyl-1-naphthylamine in rat. *Yakuzaigaku*, 47:17-22 (in Japanese, with English summary).

Mobil Oil Corp. (1985) *Dermal carcinogenicity in mice - with cover letter dated 12/17/91*. Princeton, NJ, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (EPA

Report OTS 0533828; Doc.ID 86-920000547S).

Mobil Oil Corp. (1989) Two-week oral toxicity study in female rats (final report) - with cover letter dated 12/17/91. Princeton, NJ, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (EPA Report OTS 0533821; Doc. ID 86-920000540S). Nater JP (1975) Überempfindlichkeit gegen Gummi. Berufsdermatosen, 23:161-168.

NIOSH (1976) Metabolic precursors of a known human carcinogen, beta-naphthylamine. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute of Occupational Safety and Health (Current Intelligence Bulletin 16; Publication No. 78-127).

NIOSH (1984a) NIOSH manual of analytical methods, 3rd ed. Vol. 1. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute of Occupational Safety and Health, pp. 2002-1 - 2002-6 (Publication No. 84-100).

NIOSH (1984b) NIOSH manual of analytical methods, 3rd ed. Vol. 2. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute of Occupational Safety and Health, pp. 5518-1 - 5518-4 (Publication No. 84-100).

Nomura A (1977) Studies of sulfhemoglobin formation by various drugs. Folia Pharmacologica Japonica, 73:793-802 (in Japanese, with English summary).

NTP (1987) National Toxicology Program, fiscal year 1987, annual plan. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program, p. 87.

NTP (1988) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of N-phenyl-2-naphthylamine (CAS no.135-88-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program, 4 pp. (NTP TR 333).

Ozeki S, Tejima K (1979) Drug interactions. V. Binding of basic compounds to bovine serum albumin by fluorescent probe technique. Chemical and pharmaceutical bulletin, 27:638-646.

Rannug A, Rannug U, Ramel C (1984) Genotoxic effects of additives in synthetic elastomers with special consideration to the mechanism of action of thiurames and dithiocarbamates. In: Industrial hazards of plastics and synthetic elastomers. New York, NY, Alan R. Liss Inc., pp. 407-419.

Rosenberg A (1983) Microbial metabolism of N-phenyl-1-naphthylamine in soil, soil suspensions, and aquatic ecosystems. Chemosphere, 12:1517-1523.

Schär W (1930) Experimentelle Erzeugung von Blasentumoren. Die Wirkung langdauernder Inhalation von aromatischen Aminoverbindungen. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 226:81-97.

Schultheiss E (1959) Gummi und Ekzem (3. Mitteilung), Kasuistik. Berufsdermatosen, 5:76-

Sikka HC, Pack EJ, Sugatt RH, Banerjee S, Rosenberg A, Simpson BW (1981) Environmental fate and effects of N-phenyl-1-naphthylamine and its disposition and metabolism in the rat. Syracuse, NY, Syracuse Research Co., 106 pp. (Report No. AFOSR-TR-81-0703).

Sofuni T, Matsuoka A, Sawada M, Ishidate M, Zeiger E, Shelby MD (1990) A comparison of chromosome aberration induction by 25 compounds tested by two hamster cell (CHL and CHO) systems in culture. *Mutation research*, 241:175-213.

Te Lintum JCA, Nater JP (1979) Allergic contact dermatitis caused by rubber chemicals in dairy workers. *Dermatologica*, 148:42-44.

Thomas RG (1990) Volatilization from water. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. Handbook of chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds. New York, NY, McGraw-Hill Book Co., pp. 15-34.

Union Carbide (1996) Material safety data sheet from 2/22/96. Union Carbide Corporation, South Charleston Plant (USA), 8 pp.

van Beek L (1977) Primary skin and eye irritation tests with the compound WTR 10 in albino rabbits. Zeist, TNO Central Institute on Nutrition and Food Research, 10 pp. (Report No. R 5468).

Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicology and applied pharmacology*, 42:417-423.

Wang H, Wang D, Dzung R (1984) Carcinogenicity of N-phenyl-1-naphthylamine and N-phenyl-2-naphthylamine in mice. *Cancer research*, 44:3098-3100.

Xuanxian X, Wolff T (1992) Metabolism of N-phenyl-2-naphthylamine and N-phenyl-1-naphthylamine by rat hepatic microsomes and hepatocytes. *Journal of environmental science*, 4:74-83.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1988) Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environmental and molecular mutagenesis*, 12:1-158.

#### APPENDIX 1 SOURCE DOCUMENT

BUA-Stoffbericht N-phenyl-1-naphthylamin. Beratergremium fuer Umweltrelevante Altstoffe (Report No. 113; April 1993). VCH Verlags GmbH, Weinheim

BUAの審査プロセスでは、報告書の作成を担当する会社（通常、ドイツにおける最大生産者）が広範な資料検索文献の他、自社試験結果を用いて素案を作成する。本草案は、政府機関、学会および業界からの代表者からなる作業委員会の数回の読み合わせを経て、ピアレビューを受ける。

BUA報告（BUA報告N-フェニル-1-ナフチルアミン。環境関連既存化学物質に関するGDCh諮問委員会 GDCh-German Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. VCH VerlagsGmbH, Weinheim）の英訳は1994年に公開された。

## APPENDIX 2 - CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on N-phenyl-1-naphthylamine 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:

Department of Health, London, United Kingdom

Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Health Canada, Ottawa, Canada

National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

National Institute for Working Life, Solna, Sweden

National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary National Institute of Public Health, Oslo, Norway

National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

United States Department of Health and Human Services (National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, USA; National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, USA)

## APPENDIX 3 - CICAD FINAL REVIEW BOARD

Berlin, Germany, 26-28 November 1997 Members

Dr H. Ahlers, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Huntingdon, United Kingdom

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

Mr J.R. Hickman, Health Protection Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada



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

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (Rapporteur)

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

Mr V. Quarg, Ministry for the Environment, Nature Conservation & Nuclear Safety, Bonn, Germany

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

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

Prof. S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Alexandria University, Alexandria, Egypt (Vice-Chairperson)

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

Ms D. Willcocks, Chemical Assessment Division, Worksafe Australia, Camperdown, Australia

Dr M. Williams -Johnson, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr K. Ziegler-Skylaka kis, Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zuer Pruefung gesundheitsschaedlicher Arbeitsstoffe, GSF-Institut fuer Toxikologie, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

Observers

Mrs B. Dinham,<sup>1</sup> The Pesticide Trust, London, United Kingdom

Dr R. Ebert, KSU Ps-Toxicology, Huels AG, Marl, Germany (representing ECETOC, the European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)

Mr R. Green,<sup>1</sup> International Federation of Chemical, Energy, Mine and General Workers' Unions, Brussels, Belgium

Dr B. Hansen,<sup>1</sup> European Chemicals Bureau, European Commission, Ispra, Italy

Dr J. Heuer, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr T. Jacob,<sup>1</sup> DuPont, Washington, DC, USA

Ms L. Onyon, Environment Directorate, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France  
Dr H.J. Weideli, Ciba Speciality Chemicals Inc., Basel, Switzerland (representing CEFIC, the European Chemical Industry Council)

Secretariat

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

Dr R.G. Liteplo, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

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

<sup>1</sup> Invited but unable to attend