

## [5] o -トルイジン

### 1. 物質に関する基本的事項

本物質に関する基本的事項については「化学物質の環境リスク評価 第1巻(環境省環境保健部環境リスク評価室)平成14年3月」を参照のこと。

### 2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には特定の排出源の影響を受けていない一般環境等からの暴露を評価することとし、安全側に立った評価の観点からその大部分がカバーされる高濃度側のデータによって暴露量の評価を行った。原則として統計的検定の実施を含めデータの信頼性を確認した上で最大濃度を評価に用いている。

#### (1) 環境中分布の予測

本物質の環境中の分布について、各環境媒体間への移行量の比率を EUSES モデルを用いて算出した結果を表 2.1 に示す。なお、モデル計算においては、面積 2,400 km<sup>2</sup>、人口約 800 万人のモデル地域を設定して予測を行った<sup>1,2)</sup>。

表 2.1 各媒体間の分布予測結果

		分布量 (%)
大	気	0.2
水	質	94.9
土	壤	3.9
底	質	1.0

#### (2) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。各媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出 率	調査 地域	測定年	文献
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.15	<0.15		0.00005-0.15	0/12	全国	1985	3
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.01	<0.01		0.01	0/45	全国	1999	4
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.08	<0.08		0.08	0/6	全国	1998	5
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.08	<0.08		0.08	0/7	全国	1998	5
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.0043	<0.0043	<0.0043	0.007	2/5	全国	1998	5
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.0043	<0.0043		0.0043	0/7	全国	1998	5

## (3) 人に対する暴露の推定(一日暴露量の予測最大量)

一般環境大気、公共用水域淡水及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った。ここで公共用水域淡水のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである(表 2.3)。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の1日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ  $15 \text{ m}^3$ 、 $2 \text{ L}$  及び  $2,000 \text{ g}$  と仮定し、体重を  $50 \text{ kg}$  と仮定している。

表 2.3 各媒体中濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気		
	一般環境大気	0.15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満(1985)	0.045 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	概ね 0.08 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(1998)	概ね 0.0032 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	食物	0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(1999)	0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
	最大値等	大気	
一般環境大気		0.15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満(1985)	0.045 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
室内空気		データは得られなかった	データは得られなかった
水質			
飲料水		データは得られなかった	データは得られなかった
地下水		データは得られなかった	データは得られなかった
公共用水域・淡水		概ね 0.08 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(1998)	概ね 0.0032 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
食物		0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(1999)	0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
土壌		データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日曝露量の集計結果を表 2.4 に示す。吸入曝露の一日曝露量の予測最大量は、一般環境大気の濃度に終日曝露されるという前提で 0.045  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満（濃度としては 0.15  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  未満）であった。

経口曝露による一日曝露量の予測最大量は、公共用水域淡水を飲むと仮定した場合で 0.40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満であった。なお、土壌については環境中分布のモデル予測結果等から本物質の土壌からの曝露量は少ないと推定された。

総曝露量を一般環境大気、公共用水域淡水及び食物のデータから推定すると、一日曝露量の予測最大量は 0.45  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満であった。

表 2.4 人の一日暴露量

		平均	予測最大量
		暴露量(μg/kg/day)	暴露量(μg/kg/day)
大気	一般環境大気	<u>0.045</u>	<u>0.045</u>
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.0032</u>	<u>0.0032</u>
食物		<u>0.4</u>	<u>0.4</u>
土壌			
経口暴露量合計		<u>0.4032</u>	<u>0.4032</u>
総暴露量		<u>0.4482</u>	<u>0.4482</u>

注：1) アンダーラインは不検出データによる暴露量を示す。

### 3 . 健康リスクの初期評価（発がん性）

健康リスク初期評価の一環として、ヒトに対する化学物質の発がん性の影響についてのリスク評価を行った。

#### （1）体内動態及び代謝などの知見

ヒトでは、本物質の吸収は吸入及び皮膚接触を介すると示唆されているが、定量的な情報は確認されていない<sup>1,2)</sup>。

実験動物では、ラットに経口投与した結果、投与量の大部分 (>92%) が吸収され、本物質とその代謝物が主に尿中に排泄され<sup>3)</sup>、呼気中、糞便中にもわずかに排泄される<sup>4)</sup>。暴露後72 時間以内に、投与量の少なくとも90%が尿で検出された<sup>3)</sup>。ラットに皮下投与した結果、主に肝臓、腎臓、肺、脾臓、結腸および膀胱で検出された<sup>4)</sup>。

ラットの実験では、投与量の最大で1/3が代謝されずに尿中で回収されたが<sup>5)</sup>、一部は代謝される。本物質の主な代謝経路は、芳香環の水酸化、N - アセチル化とそれに引き続く硫酸抱合である。主な代謝物は4-アミノ-m-クレゾールで、次いでN-アセチル-4-アミノ-m-クレゾールが多く、これらは尿に排泄される<sup>3,4)</sup>。ヒトでは本物質のN - アセチル化代謝物が尿中で認められた<sup>6)</sup>。

また、ヒト及びラットで、本物質代謝物とヘモグロビンの結合が認められている<sup>2,7,8,9)</sup>。

#### （2）発がん性の知見

##### 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro試験系では、標準的な試験法によるエームス試験では遺伝子突然変異を誘発しなかったが<sup>10)</sup>、試験系にノルハルマンを添加した場合に陽性の結果を得た<sup>11,12,13)</sup>。大腸菌では遺伝子突然変異を誘発しなかったが<sup>5)</sup>、酵母菌では複数の遺伝子座位で遺伝子突然変異を誘発した<sup>10)</sup>。哺乳動物細胞では染色体異常を誘発した<sup>14,15,16,17)</sup>。

in vivo試験系では、骨髄細胞を用いた染色体異常試験及び小核試験で染色体異常及び骨髄毒性を認めなかったが<sup>18,19,20)</sup>、マウスの骨髄細胞における姉妹染色分体交換試験では、高用量の投与において陽性結果を認めた<sup>20)</sup>。

ショウジョウバエでは、遺伝子突然変異を誘発したが、体細胞組換えを誘発しなかった<sup>10)</sup>。その他、マウスで一本鎖DNA切断が誘発された<sup>21)</sup>。

##### 動物実験に関する知見

B6C3F<sub>1</sub>マウス雌雄各50匹を1群とし、o -トルイジン塩酸塩0、1,000、3,000 ppmを混餌して102週～103週投与した結果、雄では3,000 ppm 群で血管腫、血管肉腫の発生数の有意な増加を、雌では3,000 ppmの群で肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生数の有意な増加を認めた<sup>22)</sup>。

Fischer 344ラット雌雄各50匹を1群とし、o -トルイジン塩酸塩0、3,000、6,000 ppmを混餌して101週～104週投与した結果、雄では、3,000 ppm以上の群で各器官(主に浅在筋膜、

脾臓、骨組織)の肉腫、線維肉腫、血管肉腫、骨肉腫(合計したもの)及び精巢の漿膜(鞘膜)の中皮腫の発生数が有意に増加し、また、皮下の外皮系線維腫の発生を認めた。雌では、3,000 ppm以上の群で膀胱における移行細胞がん発生数の有意な増加を認め、6,000 ppmの群で複数の器官(主に浅在筋膜、脾臓、骨組織)の肉腫、線維腫、骨肉腫、血管肉腫(合計したもの)、及び乳房の腺腫、線維腺腫(合計したもの)の発生数の有意な増加を認めた<sup>22)</sup>。

Fischer 344ラット雄30匹を1群とし、o-トルイジン塩酸塩 0、4,000 ppmを混餌して72週間投与した結果、4,000 ppmの群で、皮膚の線維腫、脾臓の線維腫、乳房の腺腫、及び腹膜の肉腫について発生数の増加を認めたが<sup>10,23)</sup>、結果の統計的有意性および非腫瘍性の作用についての考察は、Hechtら<sup>23)</sup>ではなされていなかった<sup>10)</sup>。

Charles River CDラット雌雄各25匹を1群とし、o-トルイジン塩酸塩0、8,000、16,000 ppmを混餌して3ヶ月間投与し、その後、0、4,000、8,000 ppmを15ヶ月間投与した結果、雌雄の8,000 ppm以上の群で皮下線維腫及び線維肉腫を併せた発生数の有意な増加を認めた<sup>24)</sup>。

### ヒトに関する知見

米国における化学工場で1946年～1988年の間に雇用され、本物質とアニリンの暴露を受けた労働者1,749人(うち男性が1,643人)を対象としたコホート調査で、確実に暴露を受けたグループ、暴露を受けた可能性のあるグループ及び暴露を受けていないグループについて、膀胱がんの発生数と標準化罹患比SIRを求めた結果、暴露量に依存した膀胱がんの発生率の上昇を認めた。また、確実に暴露を受けたグループで、暴露期間について5年未満、5年～9.99年及び10年以上のグループに区分して膀胱がんの発生数とSIRを求めた結果、SIRと暴露期間及び潜伏期間との関連性を認めた。確実に暴露されたグループの膀胱がんを発症した7人では、がんを発症するまでの平均潜伏期間は23年であった。なお、本物質とアニリンはタバコの煙にも含まれており、研究対象の労働者では米国の一般人口と比較して、わずかに喫煙者、前喫煙者の割合が高かったが、この喫煙習慣の違いを考慮した膀胱がんに対するSIRは間接的な手法で1.05と推定されている<sup>25)</sup>。この研究についてIPCS<sup>5)</sup>は、本物質の発がん性を特にこの試験から明確に確定することはできないが、これらの知見は相当の関心事に値すると述べている。

イタリアの染料工場で1922～1970年まで雇用された男性労働者906人を対象としたコホート調査では、膀胱がんのSMRが62.5(95%信頼区間 20.3～145.6)であったが<sup>26)</sup>、労働者が本物質以外の化学物質にも同時暴露しているために、膀胱がんの過剰発生と本物質への暴露との直接的な関連は認められなかった<sup>10)</sup>。

ドイツで1929～1982年の間に4-クロロ-o-トルイジンの生産・処理に携わった男性労働者335人を対象とした死亡分析の結果、膀胱がんによる死亡は認められなかったが、1970年以前に雇用されていた8人に尿路上皮がんを認めた<sup>27)</sup>。この研究は、労働者が本物質以外の化学物質にも同時暴露していたため、尿路上皮がんの過剰発生と本物質への暴露との直接的な関連は認められなかった<sup>10)</sup>。

英国の化学工場において、1955年～1984年の間に少なくとも6ヶ月間雇用され、数種類の芳香族アミンの暴露を受けた男性労働者2,160人を対象としたコホート調査で、本物質

の暴露を受けた53人で、膀胱がんによる死亡数は3人であり、SMRは15.8 (95%信頼区間 3.3 ~ 46.4) であり<sup>28)</sup>、SIRは7.0 (95%信頼区間 1.4 ~ 20.4) であった<sup>10)</sup>。

### (3) 主要な機関による発がん性の評価

本物質の発がん性に関しては、主要な機関で表1に示すように評価されている。

表1 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機関	分類	
IARC	2A	ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質
EU	2	ヒトに対して発がん性を示すとみなすべき物質
米国 EPA	B2	ヒトでは証拠が不十分もしくは証拠がないが、動物で発がん性の十分な証拠があり、ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質
ACGIH	A3	動物発がん性物質であるが、ヒトとの関連は不明
米国 NTP	R	合理的に発がん性があることが懸念される物質
日本産業衛生学会	第2群 B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分でない物質
DFG	2	ヒトに対して発がん性をもつと考えられる物質

### (4) 発がん性のリスクの定量的評価

#### 閾値ありの前提による評価

本物質の発がん性に関して閾値の知見は得られなかった。

#### 閾値なしの前提による評価

WHO/GDWQ、WHO 大気ガイドライン及び IRIS (米国 EPA) には、本物質の記載はなかったため、本物質のスロープファクターを the Health Effects Fact Sheets (HEAST; 米国 EPA<sup>29)</sup>) から得た。米国 EPA<sup>29)</sup> は、Fischer 344 ラットの実験結果<sup>23)</sup> より、雄での皮膚の線維腫発生数と経口暴露量との関係に線型多段階モデルを適用し、スロープファクターを  $2.4 \times 10^{-1}(\text{mg/kg/day})^{-1}$  と算出している。

経口暴露量と発生数との関係

経口暴露量 mg/rat/day	発生数
0	1/27
62	25/30

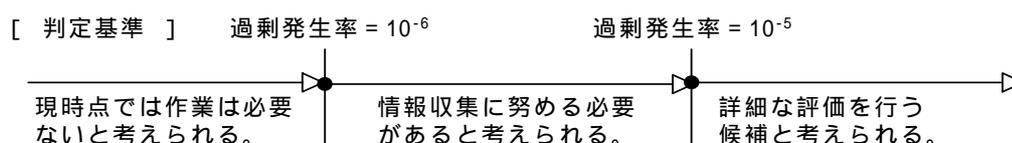
出典：Hecht ら<sup>23)</sup>

以上により判定基準に照らし、その結果を取りまとめると表 2.2 のとおりとなった。

表 2.2 評価結果

暴露経路		暴露量		スロープファクター(経口) ユニットリスク (吸入)		過剰発生率
		平均値	予測最大量			
経口	飲料水	-	-	$2.4 \times 10^{-1}$ (mg/kg/day) <sup>-1</sup>	ラット	-
	淡水	0.40 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満	0.40 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満			$9.7 \times 10^{-5}$ 未満
吸入	環境大気	0.15 $\mu\text{g/m}^3$ 未満	0.15 $\mu\text{g/m}^3$ 未満	-	-	-
	室内空気	-	-			-

注：1) 飲料水、淡水とは、経口暴露量のうち、水からの暴露量を求める際に用いた媒体を示す。



経口暴露については、淡水を常時摂取すると仮定した場合、暴露量は平均値、予測最大量ともに  $0.40 \mu\text{g/kg/day}$  未満であった。スロープファクターと予測最大量から求めた生涯の過剰発生率は  $9.7 \times 10^{-5}$  未満となるため、発がん性のリスクの判定はできなかった。

吸入暴露については、ユニットリスクの知見を得ることができなかったため、現時点では発がん性のリスクの判定はできなかった。

その他の手法による評価（参考）

本物質の発がん性に関する  $\text{TD}_{0.05}$ 、 $\text{TC}_{0.05}$  の知見は得られなかった。

リスク評価のまとめ

経口暴露については、閾値ありの前提で淡水を常時摂取すると仮定した場合のリスク評価を行った結果、発がん性のリスクの判定はできなかった。

吸入暴露については、閾値、ユニットリスク及び  $\text{TC}_{0.05}$  の知見を得ることができなかったため、現時点では発がん性のリスクの判定はできなかった。

## 4 . 引用文献

### (1) 暴露評価

- 1) (財)日本環境衛生センター(2000):平成11年度化学物質の暴露評価に関する調査報告書(環境庁請負業務)。
- 2) (財)日本環境衛生センター(2001):平成12年度化学物質の暴露評価に関する調査報告書(環境省請負業務)。
- 3) 環境庁保健調査室(1986):昭和61年版化学物質と環境。
- 4) (財)日本食品分析センター(2000):平成11年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書。
- 5) 環境庁環境安全課(1999):平成11年版化学物質と環境。

## (2) 健康リスクの初期評価 (発がん性)

- 1) ILO (1971): Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, Vol.1, New York, McGraw-Hill. : 96.
- 2) Ward, E.M., G.Sabbioni, D.G.DeBord, A.W.Teass, K.K.Brown, G.G.Talaska, D.R.Roberts, A.M.Ruder and R.P.Streicher (1996): Monitoring of aromatic amine exposure in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. J. natl. Cancer Inst. 88: 1046-1052.
- 3) Cheever, K.L., D.E.Richards and H.B.Plotnick (1980): Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat. Toxicol. appl. Pharmacol. 57: 361-369.
- 4) Son, O.S., D.W.Everett and E.S.Fiala (1980): Metabolism of o-[methyl-14 C]toluidine in the F344 rat. Xenobiotica. 10: 457-468
- 5) IPCS(1998): O-Toluidine: Concise International Chemical Assessment Document 7. WHO.Geneva.
- 6) Brown, K.K., A.W.Teass, S.Simon and E.M.Ward (1995): A biological monitoring method for o-toluidine and aniline in urine using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. Appl. occup. environ. Hyg. 10: 557-565.
- 7) Stillwell, W.G., M.S.Bryant and J.S.Wishnok (1987): GC/MS analysis of biologically important aromatic amines. Application to human dosimetry. Biomed. environ. Mass Spectrom. 14: 221-227.
- 8) Bryant, M.S., P.Vineis, P.L.Skipper and S.R.Tannenbaum (1988): Hemoglobin adducts of aromatic amines: Associations with smoking status and type of tobacco. Proc. natl. Acad. Sci. USA 85: 9788-9791.
- 9) 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.
- 10) IARC (2000): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.77 :267-322.
- 11) Nagao, M., T.Yahagi and T.Sugimura (1978): Differences in effects of norharman with various classes of chemical mutagens and amounts of S-9. Biochem. biophys. Res. Commun. 83: 373-378.
- 12) Nagao, M. and Y.Takahashi (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella /microsome assay. In: F.J.de Serres and J.Ashby (Eds.), Progress in Mutation Research, Volume 1: Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens, Report of the International Collaborative Program, Amsterdam, Elsevier Science. : 302-313.
- 13) Sugimura T, and M.Nagao. (1981) : Carcinogenic, mutagenic and comutagenic aromatic amines in human foods. National Cancer Institute monographs. 58:27-33.
- 14) Danford, N.(1985): Tests for chromosome aberrations and aneuploidy in the Chinese hamster fibroblast cell line CH1-L. In: J.Ashby, F.J. de Serres, M.Draper, M.Ishidate, Jr., B.H.Margolin, B.E.Matter and M.D.Shelby (Eds.), Progress in Mutation Research, Volume 5: Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens, Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays, Amsterdam, Elsevier Science. : 397-411.
- 15) Gulati, D.K., P.S.Sabharwal and M.D.Shelby (1985): Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. In:

- J.Ashby, F.J.de Serres, M.Draper, M.Ishidate, Jr., B.H.Margolin, B.E.Matter and M.D.Shelby (Eds.), Progress in Mutation Research, Volume 5: Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens, Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays, Amsterdam, Elsevier Science. : 413-426.
- 16) Ishidate, M. Jr. and T.Sofuni (1985): The in vitro chromosomal aberration test using Chinese hamster lung (CHL) fibroblast cells in culture. In: J.Ashby, F.J. de Serres, M.Draper, M.Ishidate, Jr., B.H.Margolin, B.E.Matter and M.D.Shelby (Eds.), Progress in Mutation Research, Vol.5, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays, Amsterdam, Elsevier Science. : 427-432.
- 17) Priston, R.A.J. and B.J.Dean (1985): Tests for the induction of chromosome aberrations, poly-ploidy and sister-chromatid exchanges in rat liver (RL4) cells. In: J.Ashby, F.J. de Serres, M.Draper, M.Ishidate, Jr., B.H.Margolin, B.E.Matter and M.D.Shelby (Eds.), Progress in Mutation Research, Volume 5: Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens, Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro Assays, Amsterdam, Elsevier Science. : 387-395.
- 18) Salamone, M.F., J.A.Heddle and M.Kate (1981): Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus assay. In: F.J.de Serres and J.Ashby (Eds.), Progress in Mutation Research, Volume 1: Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, Amsterdam, Elsevier Science. : 686-697.
- 19) Tsuchimoto and B.E.Matter (1981): Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: F.J.de Serres and J.Ashby (Eds.), Progress in Mutation Research, Volume 1: Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens, Report of the International Collaborative Program, Amsterdam, Elsevier Science. : 705-711.
- 20) McFee, A.F., P.P.Jauhar, K.W.Lowe, J.T.MacGregor and C.M.Wehr (1989): Assays of three carcinogen/non-carcinogen chemical pairs for in vivo induction of chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei. Environ. mol. Mutagen. 14: 107-220.
- 21) Cesarone, C.F., C.Bolognesi and L.Santi (1982): Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. Arch. Toxicol. 5 (Suppl.): 355-359.
- 22) 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).
- 23) Hecht, S.S., K.El-Bayoumy, A.Rivenson and E.Fiala (1982): Comparative carcinogenicity of o-toluidine hydrochloride and o-nitrosotoluene in F-344 rats. Cancer Lett. 16: 103-108.
- 24) Weisburger, E.K., A.B.Russfield, F.Homburger, J.H.Weisburger, E.Boger, C.G.Van Dongen and K.C.Chu (1978): Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J. environ. Pathol. Toxicol. 2: 325-356.
- 25) Ward, E., A.Carpenter, S.Markowitz, D.Roberts and W.Halperin (1991): Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J. natl. Cancer Inst. 83: 501-506.

- 26) Rubino,G.F., G.Scansetti, G.Piolatto and E.Pira (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. Environ. Res. 27: 241-254.
- 28) Sorahan,T., L.Hamilton and J.R.Jackson (2000): A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and o-toluidine.Occup.environ. Med. 57: 106-115.
- 27) Stasik,M.J.(1988): Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. Int. Arch. occup. environ. Health 60: 21-24.
- 29) 米国EPA - EPA/540/R-97-036. (1997): Health Effects Assessment Summary Tables. FY 1997 Update. Office of Research and Development. Office of Emergency and Remedial Response. Washington. DC.