

o-フェニレンジアミンのACGIH提案理由書

o-フェニレンジアミン

CAS 番号 : 95-54-5

同義語 : 1, 2-ベンゼンジアミン ; o-ジアミノベンゼン ; ジオレン ; オルタミン

分子式 : $C_6H_8N_2$ TLV-TWA、0.1 mg/m³

A3 - 動物発癌性確認 ; 人については不明

要約

例えば赤血球の減少のような血液疾患の可能性並びに眼と皮膚の痛みの最小化のために、o-フェニレンジアミンに対する職業被曝については 0.1 mg/m³ の TLV-TWA が勧告されている。o-フェニレンジアミンの発癌可能性についてのラットとハツカネズミの生物検定は肝細胞性の癌と肝癌の生成を示した。したがって、A3-動物発癌性確認 ; 人については不明なる記号が割り当てられている。フェニレンジアミン異性体のどれもにも何の SEN 記号も割り当てられていないが、限られたデータの示すところによれば、パラ異性体が皮膚と気道の両方の強い増感剤である可能性があり、またメタ異性体も皮膚アレルギーであるかもしれない。皮膚記号あるいは TLV-STEL を勧告するのに十分なデータは入手できなかった。

それらの化学的及び毒物学的類似性のために、フェニレンジアミン及び特に p-フェニレンジアミンについての現在の TLV ドキュメンテーションを参照すべきである。

化学的及び物理的性質

o-フェニレンジアミンは茶色がかった葉状体または錠剤を形成する。
化学的及び物理的性質は以下のとおり : ⁽¹⁾

分子量 : 108.15

融点 : 102° ~ 103°C

沸点 : 256° ~ 258°C

溶解度 : 水に少し可溶 ; ベンゼンに可溶 :

アルコール、クロロホルム、エーテルに自由に可溶

主な用途

o-フェニレンジアミンはさまざまな染料及び顔料の製造及び殺菌剤の生産のための化学的中间体として用いられている。これはまた毛皮染色酸化性基剤、髪染め剤、写真の現像剤、及び実験的合成の際の試薬としても用いられる。

動物実験

急性

ラットの場合の o-フェニレンジアミンの経口 LD₅₀ は 660 ~ 1284mg/kg の範囲内にあつて、雌が雄より敏感である；^(2, 3) マウスの場合には 331mg/kg⁽⁴⁾ ~ 450mg/kg⁽⁵⁾；モルモットの場合には 360mg/kg；⁽⁴⁾ また雄猫の場合には 50mg/kg(死亡なし) ~ 250mg/kg(100%の死亡)；⁽²⁾ であつた。ラットの場合に o-フェニレンジアミンの腹腔内の LD₅₀ は 516mg/kg；⁽³⁾ で、塩酸塩のそれは 290mg/kg；⁽⁶⁾ であつた。猫及びうさぎに皮下注射した場合には、致死量は 1000 mg./kg；⁽⁷⁾ より大きかつた、ラットの場合の経皮 LD₅₀ (24 時間) は 5000 mg/kg、⁽²⁾ より大きかつた。うさぎの場合には o-フェニレンジアミンの経皮投与 (24 時間) は 5000 mg/kg；⁽³⁾ で死を招いた。雄のラット及び雄のマウスの場合に、LC₅₀ 値 (1 及び 4 時間の全身被曝) は、56mg/m³ (1 時間) より大きいあるいは、91mg/m³ (4 時間) より大きかつた。⁽²⁾

動物における o-フェニレンジアミンによる急性中毒の徴候に含まれるものとしては、弱つた全身状態、呼吸の乱れ、身震い、痙攣、過剰の唾液分泌、および興奮の増大が挙げられる。剖検では、斑点、薄い脾臓、および腎臓を伴つた黄色っぽい肝臓が観察された。ラットの場合には、o-フェニレンジアミンの経口投与の後の胃の炎症、あるいは吸入の後の軽度の炎症を引き起こした。雄のラットの場合に、その体重の kg 当たりプロピレングリコールに懸濁した o-フェニレンジアミン 100 μmol(10.814 mg/kg)を 1 回腹腔内注射すると 10.8 % のメトヘモグロビンが形成した。⁽⁸⁾ 猫の場合には、メトヘモグロビン形成は、非致死的な経口量(25-50 mg/kg) では弱かつたけれども、致命的な経口量(250-500 mg/kg)によっては、高い順環濃度が生じた。⁽²⁾

うさぎ、猫、および犬の場合に、o-フェニレンジアミンの 100 ~ 200mg/kg あるいはそれ以上を静脈注射すると温和な循環抑制を起こした。これは一部は直接的な心臓抑制に由来したが、第一に血管平滑筋の直接的な弛緩に起因してゐた。⁽⁷⁾

うさぎの場合に、o-フェニレンジアミンは皮膚のわずかな刺激 (500mg、8 ~ 24 時間)と眼の温和な刺激 (100 μL、7 日の観測期間)のみ起こした。⁽²⁾

亜慢性

ラット(経路、性、数、および動物の損傷については記載なし)に o-フェニレンジアミンの "0.8 mg/kg-体重" の量を 8 週間の間毎日投与したときに、赤血球の数は減少し、アルカリホスファターゼ、アルドラーゼ、およびアラニンとアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの血清活性が増大した。⁽⁴⁾

慢性/発癌性

ウィスターキングラット(グループあたり 5 匹、性の指定なし) のグループが 45mg/kg-体重または 90 mg/kg-体重の量の *o*-フェニレンジアミンによって処理された。この化合物は 0.5ml の水に溶かされて、多量投与グループでは 5 ヶ月の間、また少量投与グループでは 11 ヶ月の間一日おきに皮下注射された。それぞれ 5 匹のラットから成る 2 つの対照基準群は 5 ヶ月または 11 ヶ月の間 0.5ml の蒸留水を皮下注射された。*o*-フェニレンジアミンによって処理された動物及び対照基準動物のいずれにも腫瘍は全く認められなかった。⁽⁵⁾

18 ヶ月の規定食実験において、*o*-フェニレンジアミン二塩化水素化物が 25 匹の雄の CD ラットおよび 25 匹の雄と 25 匹の雌のアルビノ CD-1 マウス(HaM/ICR マウスから派生)に給食された。ラットに対する給食レベルは 2000ppm(低投与量)と 4000ppm(高投与量)であった。マウスは 4000ppm(低投与量)と 8000ppm(高投与量)によって 5 ヶ月の間処理された；その後、低投与量は 8000 ppm まで、また高投与量は 16,000 ppm に増して、動物はさらに 13 ヶ月の間処理された。未処置の給食対照基準群は 25 匹の雄のラットと 25 匹の雄と 25 匹の雌のハツカネズミから成っていた。プールされた対照基準群は 111 匹の雄の CD ラット及び 99 匹の雄と 102 匹の雌の CD-1HaM/ICR マウスから成っていた。*o*-フェニレンジアミン摂取は高投与量の雄のラットの場合に、肝細胞癌発生に関連があり(並行対照基準群において 0/14 であるのに比べて 5/17)、他方雄のマウスの場合には低投与量においてその発病率が增大した(並行対照基準群において 0/16 であるのに比べて 5/16)。雌のマウスの場合には、ヘパトームは何れの投与レベルでも肝癌が増加した。(並行対象基準群において 1/15 であるのに比べて、低投与量では 6/18 と、増大した；⁽⁶⁾

生殖/発育

1% の *o*-フェニレンジアミン及びその他の諸成分を含んでいる市販の毛髪染色調合剤の発癌能力を 20 匹の妊娠した CD ラット群を使って実験した。毛髪染色剤は局所的に背中肩の梳り側に 2ml/kg を妊娠の 1、4、7、10、13、16、および 19 日に適用した；使用の直前に、それに等体積の 6% 過酸化水素水を混じた。種雌は妊娠の 20 日で殺された。胎児被毒または奇形発生の証拠は何も認められなかった。⁽⁹⁾

0.8mg/kg の *o*-フェニレンジアミンを経口投与されたラット(数と損傷は記載されていない)において、胎児被毒の証拠は認められなかった(それ以上の情報は入手不能)。⁽⁴⁾

遺伝毒性研究

o-フェニレンジアミンは多数の試験管内検定で試験されてきている。物質交代活性化のないネズミチフス菌においては、結果の殆どが陰性であった；しかし、物質交代活性化があると、殆ど全ての試験が、陽性の結果を示した。⁽¹⁰⁻¹⁹⁾ 酵素の活性化がチトクローム P-448 代謝によって起こったことが証明された。⁽¹⁹⁾ *o*-フェニレンジアミンは S-9 活性化 L5178Y マウスのリンパ腫促進検定でテストされた時にも陽性であった。チャイニーズハムスター肺細胞^(21, 22) 及び周辺人リンパ球⁽²³⁾ において行われた染色体異常試験は何れも物質交代活性化を伴って陽性であった。⁽²⁰⁾ 一次ラット肝細胞の中の不定期 DNA 合成試験は陽性であった。^(15, 20) *o*-フェニレンジアミンは培養されたラットの胎児の肺細胞及び

HeLa 細胞における DNA 染色体異常誘発試験の際に反応した。⁽²⁴⁾

o-フェニレンジアミンが単一レベルの 20mg/kg で 8 週間に亘り 3 回/週の頻度で雄のラットに腹膜内投与された生体優性致死因子検定では陰性であった。⁽³⁾ マウス斑点試験 (腹膜内、1 x 96 mg/kg) において腹の白斑の増殖が認められた；しかし著者の述べるところによれば、o-フェニレンジアミンの投与による関連斑点の顕著な増加はなかった。⁽²⁵⁾

マウス (腹膜内、2 x 27 mg/kg ~ 2 x 324 mg/kg、及び経口、2 x 108 mg/kg ~ 2 x 324 mg/kg)、チャイニーズハムスター (腹膜内、2 x 54 mg/kg ~ 2 x 324 mg/kg)、及びギニアうさぎ (腹膜内、2 x 108 mg/kg ~ 2 x 324 mg/kg) についての小核試験は全て陽性であった。⁽²⁶⁾ o-フェニレンジアミンはマウスにおける染色体異常形成剤として、経口投与より腹膜内注射の場合により強力であった。⁽²³⁾ 200mg/kg を経口投与された雄マウスにおいては、精巢の DNA-合成が抑制された；⁽²⁷⁾ o-フェニレンジアミンはその 200 または 400 mg/kg を腹膜内投与されたマウスにおいて、2 倍性精子の割合を増大させた。⁽²⁶⁾

TLV 勧告

o-フェニレンジアミンが毒性を示す用量範囲はパラ コンジェナーのそれと同等であった (p-フェニレンジアミンについての現行の TLV ドキュメンテーション参照)。o-フェニレンジアミンはうさぎの皮膚及び目に対して比較的低い急性毒性及び軽度から中程度の刺激効果を持っている。p 及び m-フェニレンジアミンとは対照的に o-フェニレンジアミンは試験管内でも生体内でも突然変異誘発性を示した (m-フェニレンジアミンと p-フェニレンジアミンについての現行の TLV ドキュメンテーションを参照)。o-フェニレンジアミンの生殖能力毒性については入手可能な研究から評価することはできなかった。作業員を血液疾患から保護するために 0.1 mg/m³ なる TLV-TWA が勧告される。限られた研究において、o-フェニレンジアミンは雄のラットと雌雄のマウスにおいて肝腫瘍を作り出して、発癌性の効果を示した。⁽⁵⁾ これらのデータに基づいて記号 A3、即ち：動物発癌性確認；人については不明、が o-フェニレンジアミンに割り当てられている。

皮膚または SEN 記号または TLV-STEL を勧告するのに十分なデータは入手できなかった。8 時間 TWA が勧告限度内にあっても、読者が TLV-TWA より上の偏倚運動の制御・誘導のための“TLVs と BEIs のドキュメンテーション”の現行版の“化学物質 TLVs への入門”における偏倚運動限界についての章に精通していることを期待する。

TLV の歴史

1989：提案：TLV-TWA、0.1 mg/m³；A2：人発癌物質の疑いあり

1991-1995：TLV-TWA、0.1 mg/m³；A2

1995：提案：A3：動物発癌性確認、人については不明

1996-現在：TLV-TWA、0.1 mg/m³；A3

資料出所 ACGIH 提案理由書 (2004)

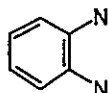
o-PHENYLENEDIAMINE

CAS number: 95-54-5

Synonyms: 1,2-Benzenediamine; o-Diaminobenzene; Diolene; Orthamine

Molecular formula: C₆H₈N₂

Structural formula:



TLV-TWA, 0.1 mg/m³

A3 — Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans

Summary

A TLV-TWA of 0.1 mg/m³ is recommended for occupational exposure to o-phenylenediamine to minimize the potential for possible blood dyscrasia, e.g., reduction of red blood cells, as well as eye and skin irritation. Rat and mouse bioassays for the carcinogenic potential of o-phenylenediamine demonstrated the production of hepatocellular carcinomas and hepatomas. Accordingly, an A3, Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans, notation is assigned. Although no SEN notation is recommended for any of the phenylenediamine isomers, limited data indicate the para-isomer may be a strong sensitizer of both skin and respiratory tract and that the meta-isomer may also be a skin allergen. Sufficient data were not available to recommend a Skin notation or a TLV-STEL. Because of their chemical and toxicological similarities, current *TLV Documentations* for m-Phenylenediamine and, especially, p-Phenylenediamine should also be reviewed.

Chemical and Physical Properties

o-Phenylenediamine forms brownish leaflets or tablets. Chemical and physical properties include:⁽¹⁾

Molecular weight: 108.15

Melting point: 102° to 103°C

Boiling point: 256° to 258°C

Solubility: slightly soluble in water; soluble in benzene; freely soluble in alcohol, chloroform, ether

Major Uses

o-Phenylenediamine has been used in the production of a variety of dyes and pigments and as a chemical intermediate for the production of fungicides. It has also been used as an oxidative base dye for furs, in hair-dye formulations, as a photographic developing agent, and as a reagent in

laboratory syntheses.

Animal Studies

Acute

The oral LD₅₀ values for o-phenylenediamine in rats ranged from 660 to 1284 mg/kg with females being more sensitive than males;⁽²⁻⁴⁾ in mice, 331 mg/kg⁽⁴⁾ to 450 mg/kg;⁽⁵⁾ in guinea pigs, 360 mg/kg;⁽⁴⁾ and in male cats, between 50 mg/kg (no mortality) and 250 mg/kg (100% mortality).⁽²⁾ The intraperitoneal LD₅₀ of o-phenylenediamine in rats was 516 mg/kg⁽³⁾ and that of the hydrochloride, 290 mg/kg.⁽⁶⁾ When injected subcutaneously in cats and rabbits, the fatal dose was greater than 1000 mg/kg.⁽⁷⁾ The percutaneous LD₅₀ (24 hours) in rats was greater than 5000 mg/kg.⁽²⁾ In rabbits, percutaneous application (24 hours) of o-phenylenediamine caused death at 5000 mg/kg.⁽³⁾ The LC₅₀ values (whole-body exposure for 1 and 4 hours) in male rats and male mice were greater than 56 mg/m³ (1 hour) or greater than 91 mg/m³ (4 hours).⁽²⁾

The signs of acute poisoning from o-phenylenediamine in animals included a poor general condition, disturbances in respiration, tremor, convulsions, excess salivation, and increased excitability. At autopsy, yellowish livers with spots, pale spleens, and kidneys were observed. In rats, o-phenylenediamine caused irritation of the stomach after oral intubation or slight irritation of the nose after inhalation. A single intraperitoneal injection of 100 μmol o-phenylenediamine (suspended in propylene glycol)/kg body weight (10.814 mg/kg) to male rats induced 10.8% methemoglobin.⁽⁸⁾ In cats, methemoglobin formation was weak with nonlethal oral doses (25–50 mg/kg), but high circulating concentrations occurred with lethal oral doses (250–500 mg/kg).⁽²⁾

Intravenous injection of 100 to 200 mg o-phenylenediamine/kg or more in rabbits, cats, and dogs caused a moderate circulatory depression. This was partly due to direct cardiac depression but was attributed primarily to direct relaxation of vascular smooth muscle.⁽⁷⁾

In rabbits, o-phenylenediamine caused only slight irritation of the skin (500 mg, 8 and 24 hours) and moderate irritation of the eye (100 µL, 7-day observation period).⁽²⁾

Subchronic

o-Phenylenediamine, administered daily at 0.8 mg/kg body weight to rats for 8 weeks (route, sex, number, and animal strain not cited), decreased the number of erythrocytes and increased the serum activities of the alkaline phosphatase, aldolase, and alanine and aspartate aminotransferase.⁽⁴⁾

Chronic/Carcinogenicity

Groups of Wistar-King rats (five per group, sex not specified) were treated with o-phenylenediamine at 45 mg/kg or 90 mg/kg body weight. The compound was dissolved in 0.5 ml water and injected subcutaneously on alternate days for 5 months in the high-dose group and for 11 months in the low-dose group. Two control groups, each consisting of five rats, were treated subcutaneously with 0.5 ml distilled water for either 5 months or 11 months. No tumors were found in any of the animals treated with o-phenylenediamine or in the control animals.⁽⁵⁾

In an 18-month dietary experiment, o-phenylenediamine dihydrochloride was fed to 25 male CD rats and to 25 male and 25 female albino CD-1 mice (derived from HaM/ICR mice). The dietary levels for the rats were 2000 ppm (low dose) and 4000 ppm (high dose). The mice were treated for 5 months with 4000 ppm (low dose) and 8000 ppm (high dose); afterwards, the low dose was increased to 8000 ppm and the high dose to 16,000 ppm, and the animals were treated for an additional 13-month period. An untreated dietary control group consisted of 25 male rats and 25 male and 25 female mice. Pooled control groups consisted of 111 male CD rats and 99 male and 102 female CD-1 HaM/ICR mice. o-Phenylenediamine ingestion was associated with hepatocellular carcinomas in male rats at the high dose (5/16 versus 0/16 in the concurrent control group), while in male mice, the incidence was increased at the low dose (5/17 versus 0/14 in the concurrent control group). In female mice, hepatomas were increased at both levels (low dose, 6/18; high dose, 6/15, as compared with 1/15 in the concurrent control).⁽⁶⁾

Reproductive/Developmental

A commercially available hair-dye preparation, containing 1% o-phenylenediamine among other constituents, was studied for teratogenic potential using a group of 20 pregnant CD rats. The hair dye

was applied topically to a shaved site in the dorsoscapular region at 2 ml/kg on days 1, 4, 7, 10, 13, 16, and 19 of gestation; just prior to use, it was mixed with an equal volume of 6% hydrogen peroxide. The dams were sacrificed on day 20 of gestation. No evidence of embryotoxicity or teratogenicity was found.⁽⁹⁾

In rats (number and strain not cited), treated orally with o-phenylenediamine at 0.8 mg/kg, evidence for its embryotoxicity was found (no further information was available).⁽⁴⁾

Genotoxicity Studies

o-Phenylenediamine has been tested in numerous *in vitro* assays. In *Salmonella typhimurium* without metabolic activation, most of the results were negative; however, with metabolic activation, nearly all tests revealed positive results.⁽¹⁰⁻¹⁹⁾ It was demonstrated that enzymatic activation occurred via cytochrome P-448 metabolism.⁽¹⁹⁾ o-Phenylenediamine was also positive when tested in the S-9 activated L5178Y mouse lymphoma forward assay.⁽²⁰⁾ Chromosomal aberration tests that were performed in Chinese hamster lung cells^(21,22) and in peripheral human lymphocytes⁽²³⁾ were both positive with metabolic activation. The unscheduled DNA synthesis test in primary rat hepatocytes was positive.^(15,20) o-Phenylenediamine reacted when tested for DNA clastogenesis in cultured rat fetal lung cells and HeLa cells.⁽²⁴⁾

An *in vivo* dominant lethal assay, in which o-phenylenediamine was administered intraperitoneally to male rats 3 times/week for 8 weeks at a single dose level of 20 mg/kg, was negative.⁽³⁾ An increase of white ventral spots was observed in the mouse spot test (1 × 96 mg/kg intraperitoneally); however, the authors stated that there was no clear increase of relevant spots caused by o-phenylenediamine administration.⁽²⁵⁾ Micronucleus tests were all positive in mice (2 × 27 mg/kg to 2 × 324 mg/kg intraperitoneally and 2 × 108 mg/kg to 2 × 324 mg/kg orally), Chinese hamsters (2 × 54 mg/kg to 2 × 324 mg/kg intraperitoneally), and guinea pigs (2 × 108 mg/kg to 2 × 324 mg/kg intraperitoneally).⁽²⁶⁾ o-Phenylenediamine was a more potent agent in production of chromosomal aberrations in mice by intraperitoneal injection than by oral administration.⁽²³⁾ In male mice (treated orally at 200 mg/kg), testicular DNA-synthesis was depressed;⁽²⁷⁾ o-phenylenediamine also increased the portion of diploid sperm in mice that were treated intraperitoneally with 200 or 400 mg/kg.⁽²⁸⁾

TLV Recommendation

The dose range at which o-phenylenediamine produced toxic effects was comparable to that for the para congener (see current *TLV Documentation* for p-Phenylenediamine). o-Phenylenediamine has a relatively low acute toxicity and a slight-to-moderate

irritating effect on the skin and eyes of rabbits. In contrast to p- and m-phenylenediamine, o-phenylenediamine was mutagenic *in vitro* and *in vivo* (see current *TLV Documentations* for m-Phenylenediamine and p-Phenylenediamine). The potential reproductive toxicity of o-phenylenediamine could not be evaluated from the studies available. A TLV-TWA of 0.1 mg/m³ is recommended to protect workers against blood dyscrasia. In limited studies, o-phenylenediamine showed carcinogenic effects, producing liver tumors in male rats and male and female mice.⁽⁶⁾ Based on these data, an A3, Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans, notation is assigned to o-phenylenediamine.

Sufficient data were not available to recommend Skin or SEN notations or a TLV-STEL. The reader is expected to be familiar with the section on *Excursion Limits* in the "Introduction to the Chemical Substance TLVs" of the current edition of the *Documentation of the TLVs and BEIs* for the guidance and control of excursions above the TLV-TWA, even when the 8-hour TWA is within the recommended limit.

Historical TLVs

- 1989: *Proposed*: TLV-TWA, 0.1 mg/m³, A2, Suspected Human Carcinogen
 1991-1995: TLV-TWA, 0.1 mg/m³, A2
 1995: *Proposed*: A3, Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans
 1996-present: TLV-TWA, 0.1 mg/m³, A3

References

1. U.S. Environmental Protection Agency: Unsubstituted Phenylenediamines; Title 40, Code of Federal Regulations, Parts 796, 797, and 799. Proposed Test Rule. Fed. Reg. 51(3):472 (1986).
2. Flucke, W.; Kimmeler, G.: Orthamin (1,2-Diaminobenzol) Gewerbetoxikologische Untersuchung. Bayer Report No. 6450. Bayer AG, Wuppertal, Germany (October 1976).
3. Burnett, C.; Loehr, R.; Corbett, J.: Dominant Lethal Mutagenicity Study on Hair Dyes. *J. Toxicol. Environ. Health* 2:657-662 (1977).
4. Galushka, A.J.; Manenko, A.K.; et al.: Hygienic Basis for the Maximum Allowable Concentration of o-Phenylene Diamine and Methylcyanocarbamate Dimers in Bodies of Water. *Gig. Sanit.* 6:78-79 (1985); abstracted in *Chem. Abstr.* 103:99843 (1985).
5. Saruto, N.; Yamaguchi, S.; Matsuo, T.: Sarcoma Produced by Subdermal Administration of Metaphenylenediamine and Metaphenylenediamine Hydrochloride. *Kyushu J. Med. Sci.* 13:175-180 (1962).
6. Weisburger, E.K.; Russfield, A.B.; Homburger, F.; et al.: Testing of Twenty Aromatic Amines or Derivatives for Long-term Toxicity or Carcinogenicity. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2:325-356 (1978).
7. Tainter, M.L.; James, M.: The Pharmacological Activity of ortho-Phenylenediamine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.* 36:140-151 (1930).
8. Watanabe, T.; Ishihara, N.; Ikeda, M.: Toxicity of and Biological Monitoring for 1,3-Diamino-2,4,6-trinitrobenzene and Other Nitro-Amino Derivatives of Benzene and Chlorobenzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 37:157-168 (1976).
9. Burnett, C.; Goldenthal, E.I.; Harris, S.B.; et al.: Teratology and Percutaneous Studies on Hair Dyes. *J. Toxicol. Environ. Health* 1:1027-1040 (1976).
10. Voogd, C.E.; van der Stel, J.J.; Jacobs, J.A.: On the Mutagenic Action of Some Enzyme Immunoassay Substrates. *J. Immunol. Methods* 36:55-61 (1980).
11. Ames, B.N.; Kammen, H.O.; Yamasaki, E.: Hair Dyes are Mutagenic: Identification of a Variety of Mutagenic Ingredients. *Proc. Natl. Acad. Sci. [USA]* 72:2423-2427 (1975).
12. Venitt, S.; Searle, C.E.: Mutagenicity and Possible Carcinogenicity of Hair Dye Colourants and Constituents. In: *Environmental Pollution and Carcinogenic Risks*, pp. 263-272. IARC Scientific Publication No. 13. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (1976).
13. Garner, R.C.; Nutman, C.A.: Testing of Some Azo Dyes and Their Reduction Products for Mutagenicity Using *Salmonella typhimurium* TA1538. *Mutat. Res.* 44:9-19 (1979).
14. Gentile, J.M.; Gentile, G.J.; Plewa, M.J.: The Induction of Bacterial Mutation and Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis by Monosubstituted Anilines. *Mutat. Res.* 188:185-196 (1987).
15. Thompson, C.Z.; Hill, L.E.; Epp, S.M.; Probst, G.S.: The Induction of Bacterial Mutation and Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis by Monosubstituted Anilines. *Environ. Mutagen.* 5:803-811 (1981).
16. Ishidate, M.; Sofuni, T.; Yoshikawa, K.: Chromosomal Aberration Tests *in vitro* as a Primary Screening Tool for Environmental Mutagens and/or Carcinogens. *Gann (Tokyo) Monograph on Cancer Research* 27:95-108 (1981).
17. U.S. National Toxicology Program: Fiscal Year 1986 Annual Plan. Report No. NTP-86-086. NTP, Research Triangle Park, NC (1986).
18. Gentile, J.M.; Gentile, G.J.; Townsend, S.; Plewa, M.J.: Mutagenicity of Phenylenediamines to *Salmonella* Following Plant and Mammalian Hepatic Activation. *Environ. Mutagen.* (1985 EMS Abstracts 23) (1985).
19. Nohmi, T.; Miyata, R.; Yoshikawa, K.; Ishidate, M.: Effects of 7,8-Benzoflavone and SKF 525-A on the Enzyme Mediated Mutagenicity of Phenylenediamines. *J. Toxicol. Sci.* 7:61-69 (1982).
20. Thompson, C.Z.; Probst, G.S.; Epp, J.K.; et al.: Evaluation of Monosubstituted Anilines in Three Short-Term Tests for Mutagenesis: Comparison with NCI Bioassay Data. *Environ. Mutagen.* 3:319-320 (abstract P-45) (1981).
21. Ishidate, Jr., M.; Yoshikawa, K.: Chromosome Aberration Tests with Chinese Hamster Cells *in vitro* with and without Metabolic Activation—A Comparative Study on Mutagens and Carcinogens. *Arch. Toxicol. [Suppl. 4]:*41-44 (1980).
22. Ishidate, M., Jr.; Sofuni, T.; Yoshikawa, K.: Chromosomal Aberration Tests *in vitro* as a Primary Screening Tool for Environmental Mutagens and/or Carcinogens. *Gann (Tokyo) Monograph on Cancer Research* 27:95-108 (1981).
23. Sbrana, I.; Loprieno, N.: The Cytogenetic Effects of o-Phenylene Diamine in Mammalian and Human Cells. *Mutat. Res.* 147:318 (meeting abstract) (1985).
24. Yamada, K.; Shirahata, S.; Murakami, H.; et al.: DNA

- Breakage by Phenyl Compounds. *Agric. Biol. Chem.* 49(5):1423-1428 (1985).
25. Gocke, E.; Wild, D.; Eckhardt, K.; King, M.T.: Mutagenicity Studies with the Mouse Spot Test. *Mutat. Res.* 117:201-212 (1983).
26. Wild, D.; King, M.T.; Eckhardt, K.: Cytogenetic Effect of ortho-Phenylene diamine in the Mouse, Chinese Hamster, and Guinea Pig and of Derivatives, Evaluated by the Micronucleus Test. *Arch. Toxicol.* 43:249-255 (1980).
27. Seiler, J.P.: Inhibition of Testicular DNA Synthesis by Chemical Mutagens and Carcinogens. Preliminary Results in the Validation of a Novel Short Term Test. *Mutat. Res.* 46:305-310 (1976).
28. Otto, F.J.; Oldiges, H.: Development of a Flow Cytometric Method for Mutagenicity Testing in Mouse Germ Cells. *Wissenschaft und Umwelt* 1:15-30 (1986).