

## 有害性評価書原案

物質名： No.9 4-クロロ-2-メチルアニリン及びその塩

### 1. 化学物質の同定情報 <sup>1)</sup>

名 称：4-クロロ-2-メチルアニリン

別 名：2-アミノ-5-クロロトルエン、4-クロロ-2-トルイジン

化学式：ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>

分子 量：141.6

CAS 番号：95-69-2

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第162号

### 2. 物理化学情報

#### (1) 物理的・化学的性状 <sup>1)</sup>

外観：無色～茶色の様々な形状の固体ある いは液体	引火点 (C.C.) : 99℃ 発火点 : 560℃
密度 : 1.19 g/cm <sup>3</sup>	溶解性 (水) : 0.095g/100 ml (25℃)
沸 点 : 241℃	オクタノール/水分配係数 log Pow: 2.27
蒸気圧 : 5.5 Pa (25℃)	換算係数 :
蒸気密度 (空気=1) : 4.9	1mg/m <sup>3</sup> = 5.79 ppm@25℃
融 点 : 29～30℃	1ppm = 0.17mg/m <sup>3</sup> @25℃

#### (2) 物理的・化学的危険性 <sup>1)</sup>

- ア 火災危険性 : 可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。
- イ 爆発危険性 : 情報なし
- ウ 物理的危険性 : 情報なし
- エ 化学的危険性 : 燃焼すると分解し、有毒で腐食性のフェーム (塩化水素、窒素酸化物など) を生じる。クロロギ酸エステル類、強力な酸化剤、酸無水物、酸、酸塩化物と激しく反応する

### 3. 生産・輸入量/使用量/用途

製造・輸入量 : 10<sup>2</sup>～10<sup>3</sup> トン (2004年)<sup>3)</sup>

用 途 : アゾ染料の原料、ピグメントレッド7、ピグメントイエロー49製造の中間体<sup>3)</sup>

製造業者 : 情報なし

### 4. 健康影響

#### (1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

## 致死性

### 4-クロロ-2-メチルアニリンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ネコ	トリ (種不明)
吸入、LC50				
経口、LD50		729-1015 mg/kg bw (塩酸塩では 1000 mg/kg bw)		75mg/kg bw
経皮、LD50		1800 mg/kg bw (塩酸塩では 2150mg/kg bw)	オス 935 mg/kg bw メス 1244 mg/kg bw	
腹腔内投与 LD50	オス 680 mg/kg bw メス 720mg/kg bw	オス 560 mg/kg bw メス 700mg/kg bw		

## 健康影響

SachsseらによりTif:RAC/fラットに対する経口投与による急性毒性実験と、24時間経皮投与による急性毒性実験の結果が報告されている。両経路とも投与後1～3時間後に量依存的にチアノーゼ、眼球突出、涙腺分泌亢進、呼吸困難、意識障害、虚脱、強直性間代性痙攣などが出現し、一部死に至る。4-クロロ-2-メチルアニリンのTif:RAC/fラットに対する経口投与のLD50は1000mg/kg bw、4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩のTif:RAC/fラットに対する経口投与のLD50は860(729-1015)mg/kg bwであった。4-クロロ-2-メチルアニリンのTif:RAC/fラットに対する24時間経皮投与によるLD50は、1800mg/kg bw、4-クロロ-2-メチルアニリンの塩酸塩では2150mg/kg bwであった。剖検所見は、死亡例も生存例もほぼ同様で、消化管拡張、肝細胞変性、腎虚血、脾腫を認めた<sup>6)</sup>。

Lehmannらは雌雄各1匹のネコの剃毛した皮膚に、4-クロロ-2-メチルアニリンと油脂を4g:4gで混じたものを連日塗布した。オスは塗布3日目死亡、メスは5日目死亡した。死亡に至る投与量は、オス935mg/kg bw、メス1244g/kg bwとなった。剖検で肝細胞変性、膀胱粘膜出血斑と膀胱内凝血塊を認めた<sup>6)</sup>。

実験動物に対する4-クロロ-2-メチルアニリンの急性毒性試験結果(致死性)を以下にまとめる<sup>1)2)7)</sup>。

## イ 刺激性及び腐食性

1933年のLehmannらの報告の中に、4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩末を0.1から5mg/l air濃度でネコに吸入させたところ、臨床的に鼻粘膜刺激症状、結膜炎、角膜混濁、気道分泌物増加、気管支炎などの刺激症状が出現し、剖検でも肺浮腫を確認したと記載されている<sup>6)</sup>。

Sachsseらの報告では、500, 100, 2000mg/kg bwの4-クロロ-2-メチルアニリンを剃毛した背部皮膚に24時間添付しても局所刺激症状は認めなかった。同様の方法で1000, 2150mg/kg bwの4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を添付した場合は、添付部位の僅かな発赤を認めるのみであった。

## ウ 感作性

動物における感作性に関する報告は認められなかった。

## エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

### 吸入ばく露

吸入曝露による毒性の研究は、1933年のLehmannらの報告を認めるのみである。1匹のネコに4-クロロ-2-メチルアニリン0.06mg/lで、1日8時間、9日間にわたり吸入させ、その後3週間観察したが、有害性は確認されなかった。剖検所見の記載はない<sup>6)</sup>。

### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

#### ① 経口投与

Suterらの報告では、雌雄各30匹ずつのTif:RAIラットと、Tif:NMRIマウスそれぞれに、4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を、750mg/kg, 1500mg/kg, 3000mg/kg, 6000mg/kg食餌の濃度で60日間経口投与した。

両種両性とも用量依存的に全群で体重増加の抑制を認めた。全群で、網状赤血球増加、多染性赤血球出現、ハインツ小体、メトヘモグロビン血症、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット・赤血球数減少を伴う溶血性貧血を認めた。両種両性の3000mg/kg, 6000mg/kg食餌群で、血中総タンパク濃度の、対照に対する有意な減少を認めた。また、オスラット6000mg/kg食餌群で血尿を認めた以外、他の群では尿所見に異常は認めなかった。

剖検所見では、用量依存的に肝脾腫、肝細胞空洞化、膀胱粘膜うっ血と膀胱粘膜移行上皮増殖を認めた<sup>6)</sup>。

#### ② 皮下投与

Folland、Kimbroughらは2匹のネコの皮下に、2% 4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩溶液50mg/kg bwを1日5回、5日間投与し、最終投与日の4日後に断頭した。剖検における著明な変化は膀胱に認められ、膀胱粘膜は浮腫、うっ血状で、粘膜移行上皮欠損・変性を認めた<sup>6)</sup>。

#### ③ 腹腔内投与

Leslieらは、10mg/kg bwと100mg/kg bwの4-クロロ-2-メチルアニリンを腹腔内投与されたSpreague-Dawleyラットの肝細胞の酵素活性を測定した結果、チトクロームP450とグルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性増加を確認したと報告している<sup>6)</sup>。

## オ 生殖・発生毒性

### 吸入ばく露

吸入曝露による生殖・発生毒性に関する報告は認めなかった。

### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

Langらはオス NMRI/SPFマウスに 200mg/kg bw / 日の 4-クロロ-2-メチルアニリンを 7 週間経口投与し、未投与のメスと交配し繁殖可能性を検討した。産児数、不妊傾向、発生異常に差異は認めなかった<sup>6)</sup>。

Fitzらの報告では、オス Tif:MAG/SPFマウスに 110mg/kg bw ないし 330mg/kg bwの 4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を単回経口投与後、未投与メスマウスと交配し検討したところ、雄の生殖細胞への影響、着床数、胎児死亡に変化を認めなかったとしている<sup>6)</sup>。

遺伝毒性（変異原性）

試験方法	使用細胞種・動物種	結果	
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100(S9-) <sup>11)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA100(S9+) <sup>11)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA1537, 1538(S9+, -) <sup>11)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA98, 100, 1535, 1537 (S9+, -) <sup>12)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA98, 100, 1537, 1538 (S9-) <sup>10)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA1535(S9+) <sup>10)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA100(S9-) <sup>13)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA100(S9+) <sup>13)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA1535, 1537(S9+, -) <sup>13)</sup>	-
		大腸菌(S9+, -) <sup>10)</sup>	-
	DNA修復試験	ネズミチフス菌 TA1538, 1978(S9+) <sup>10)</sup>	+
		大腸菌(S9+) <sup>10)</sup>	+
	DNA鎖切断試験	チャイニーズハムスター肺細胞 <sup>11)</sup>	(+)
	不定期DNA合成試験	ラット肝細胞 <sup>14)</sup>	+
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞(S9+, -) <sup>15)</sup>	+
		ヒトリンパ球(S9+, -) <sup>13)</sup>	-
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞(S9-) <sup>15)</sup>	-
		チャイニーズハムスター卵巣細胞(S9+) <sup>15)</sup>	+
		ヒトリンパ球(S9+, -) <sup>13)</sup>	(+)
	細胞形質変換試験	マウス(S9-) <sup>16)</sup>	+
In vivo	スポット試験	マウス <sup>17)</sup>	+
	相互転座試験	マウス <sup>18)</sup>	-
	DNA合成試験	ラット・マウス肝細胞 <sup>19)</sup>	+
	RNA, タンパク合成試験	ラット・マウス肝細胞 <sup>19)</sup>	-

結果の-は陰性を、+は陽性を、(+)は弱陽性を表す。

## カ 発がん性

### 吸入ばく露

4-クロロ-2-メチルアニリンの発がん性を評価するための動物実験での研究で、吸入曝露による報告はない。

### 経口投与/経皮投与・その他の経路等

経口投与による研究は、マウスで4実験、ラットで4実験報告されている。

#### (1)マウスに関する報告

Weisburger ら<sup>2) 8) 6)</sup>は、4-6週齢のSwissCD-1マウス（雌雄各25匹）を対象に、4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を経口投与した研究結果を報告している。先行実験を参考に、オスに対しては低用量群、高用量群それぞれ750ppm、1,500ppmの濃度で4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を食餌中に添加した。同様にメスに対しては、それぞれ2,000ppm、4,000ppmを添加した。投与期間は18ヶ月で、3ヶ月間の未投与経過観察期間の後、剖検した。

雌雄ともに脾臓、腹腔内脂肪組織において血管系腫瘍発生数の有意な増加を認めた（Fisher検定  $p < 0.025$ ）。本研究では血管腫と血管肉腫を合わせて血管系腫瘍と定義し、別々の分析は試みていない。その発生数は、同世代対照群、pooled対照群、低用量群、高用量群の順にオスでは0/14, 5/99, 12/20, 13/20、メスでは0/15, 9/102, 18/19, 12/16であった。

National Cancer Institute<sup>2) 4) 6)</sup>は、6週齢のB6C3F1マウス（雌雄各50匹）を対象とした経口投与実験の結果を報告している。投与量は、オスに対しては低用量群、高用量群それぞれ3,750ppm、15,000ppmの濃度で4-クロロ-2-メチルアニリンを食餌中に添加した。メスに対しては同様に1,250ppm、5,000ppmの濃度で添加した。投与期間は99週である。対照は雌雄20匹ずつの未処置マウスを用いた。なお、高用量メス群は、92週で全例死亡した。

雌雄投与群では対照に比して、dose-dependentの体重増加抑制を認めた。また、死亡率も雌雄ともにdose-dependentに増加した（Cox test  $p < 0.001$ ）。

雌雄ともに、生殖臓器周囲脂肪組織における血管肉腫発生数の有意な増加を認めた（Fisher検定  $p < 0.025$ ）。その発生数は、対照群、低用量群、高用量群の順にオスでは0/20, 3/50, 37/50、メスでは0/18, 40/49, 39/50であった。

Ezumiら<sup>6)</sup>は、雌雄各30匹のICRマウスを用いた経口投与実験を報告している。投与量は雌雄とも、20ppm、100ppm、500ppm及び対照群の4段階濃度で、4-クロロ-2-メチルアニリンを食餌中に添加した。投与期間は80週である。500ppm群で、体重増加抑制を認め、dose-dependentの死亡率増加を認めた。細網内皮系肉腫の発生をdose-dependentに認めた。

Sachsseら<sup>6)</sup>は、Tif:MAG/SPFマウス、雌雄各50匹に、2ppm、20ppm、100ppm、500ppm、対照の5段階の濃度で、4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を食餌中に添加した。投与期間は24ヶ月で、dose-dependentに死亡率増加、血管肉腫発生数の増加を認めた。

## (2)ラットに関する報告

Weisburger ら<sup>2) 8)</sup>は、4-6 週齢のSprague-Dawley CDラット (雄 25 匹) を対象に、4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を経口投与した研究結果を報告している。投与量は低用量群、高用量群それぞれ 2,000ppm 4,000ppmの濃度で 4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を食餌中に添加し、3 ヶ月間投与した後、それぞれ 500ppm 1,000ppmに減量してさらに 15 ヶ月間投与を続けた。6 ヶ月間の未投与経過観察期間の後に、剖検した。対照は同世代雄ラット 25 匹を用いた。4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩投与による有意な影響は認めなかった。原著<sup>8)</sup>にも発生数の記載はない。

National Cancer Instituteから<sup>2) 4) 6)</sup> は、6 週齢のFisher344 系ラット (雌雄各 50 匹) を対象とした 4-クロロ-2-メチルアニリン経口投与実験の結果が報告されている。投与量は雌雄ともに、低用量群 1,250ppm 高用量群 5,000ppmで、投与期間は 107 週である。対照は雌雄 20 匹のラットを用いた。

雌雄投与群では対照群に比して、dose-dependent の体重増加不良を認めた。しかし、死亡率には有意差を認めなかった。投与終了時、投与全群でオスの 50%、メスの 70%が生存していたが、4-クロロ-2-メチルアニリン投与との関連が疑われる悪性腫瘍の発生は認めなかった。

Ezumiら<sup>6)</sup>はSprague-Dawleyラット雌雄各 30 匹に対し、4-クロロ-2-メチルアニリンを 20ppm、100ppm、500ppm及び対照群の 4 段階濃度で食餌中に添加し、オス 94 週、メス 104 週投与する実験を行なった。dose-dependentに死亡率増加と、肝がん・肝臓良性腫瘍・副腎腺腫の増加を認めた。

Sachsseら<sup>6)</sup>は、Tif:RAIf/SPFラット雌雄各 90 匹に対し、2ppm、20ppm、100ppm、500ppm、対照の 5 段階の濃度で、4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩を食餌中に添加した。投与期間は、105 週である。500ppm群で体重増加不良と、胆管のう胞を認めた。悪性腫瘍の発生は認めなかった。

## (2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

### ア 急性影響

Currie は、1930 年に 4-クロロ-2-メチルアニリン合成工程が変わったときに、合成工場に勤務していた 13 人中 9 人で、突然の血尿を確認したと報告している。ほとんどの症例がわずか 1~2 日の 4-クロロ-2-メチルアニリン曝露で、中には曝露後 1 時間で、チアノーゼを呈し、排尿痛を伴う血尿、膀胱上皮剥離を発症した。さらに 1932 年、4-クロロ-2-メチルアニリン塩酸塩精製工程に従事する 2 人でも同様の症状が発生した。

上記 9 例中 3 例を 3 年間にわたり追跡したところ、1 例は膀胱の障害が消失し、1 例は持続勃起症を伴う軽度の膀胱・尿道炎を呈し、1 例において膀胱がんを発症した<sup>6)</sup>。

Folland, Kimbroughらの報告では、1975 年、殺虫剤クロルジメフォルム合成工場、袋詰め工

程に携わる 3 労働者が肉眼的血尿とさまざまな膀胱刺激症状を発症した。職域健康診断の結果、22 人の労働者中 9 人で、腹痛、排尿障害、頻尿、血尿を認めた。さらに 1 年前に袋詰め工程で働いていた 4 人でも同様の症状を確認した。ほとんどの労働者は曝露後 7 から 18 日で症状が消失した。上記 3 例は蛋白陽性で、尿沈渣に赤血球を認め、血清 GOT 上昇を認めた。膀胱生検の結果は出血性膀胱炎の所見で、ところどころで膀胱上皮が欠損し、潰瘍を認めた。粘膜下組織に炎症細胞浸潤、血管拡張、うっ血を認めた<sup>6)</sup>。

1982 年に Stasik らにより、再度 4-クロロ-2-メチルアニリン中毒が報告された。4-クロロ-2-メチルアニリン合成工場の事故で皮膚ないし吸入曝露した 22 例である。うち 15 例は 1952 年から 70 年の間の曝露である。症状は血尿、排尿障害、頻尿、腹痛である。血尿は曝露後数時間から 2 日間の潜伏期間の後に発症する事がわかった。22 例中 20 例で膀胱鏡検査を行い、出血性膀胱炎を確認した。

同報告では、50%の症例でメトヘモグロビン血症を伴うチアノーゼ、25%の症例でヘモグロビン減少を認めた<sup>6)</sup>。

ヒトにおける急性中毒症状を以下にまとめる。

a 吸入<sup>1) 2)</sup>

- ① 皮膚・気道・眼に機械的刺激を引き起こし、咳、皮膚発赤、眼球結膜発赤・眼痛などを認めた<sup>2)</sup>。
- ② 膀胱刺激症状を有し、出血性膀胱炎による肉眼的血尿、排尿障害、頻尿、排尿痛、腹痛などを認める<sup>2) 6)</sup>。
- ③ メトヘモグロビン血症。口唇・爪・皮膚のチアノーゼを認める<sup>6)</sup>。
- ④ 神経系症状として、頭痛、めまい、吐き気、嗜眠を認める<sup>2)</sup>。
- ⑤ その他の検査所見として、貧血、GOT 上昇、尿タンパク陽性、尿赤血球陽性、尿沈渣で赤血球陽性などを認める。

b. 経皮吸収

上記 吸入と同様の所見を認める。

イ 刺激性及び腐食性

上記、吸入の項に示したように、皮膚・粘膜に対する刺激性を有する。

ウ 感作性

ヒトにおける感作性に関する報告は認めなかった。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

ヒトにおける反復曝露毒性に関する報告は認めなかった。

オ 生殖・発生毒性

ヒトにおける生殖・発生毒性に関する報告は認めなかった。

#### カ 遺伝毒性

ヒトリンパ細胞でのin vitro 染色体異常試験で陽性である。<sup>2)</sup>

in vivo での報告は得られなかった。

#### キ 発がん性<sup>1) 2)</sup>

ヒトで、おそらく発がん性を有する。ヒトの生殖細胞で遺伝性の遺伝子損傷を引き起こすことがある。

ヒトにおける 4-クロロ-2-メチルアニリンの発がん性に関する疫学報告は複数認められた。

Ott & Langnerの報告 (1983) <sup>2) 5) 6)</sup> は、1914 年から 1958 年の間に、合衆国の 3 箇所の染料工場で働いた 342 人を対象としたコホートである。砒素、塩化ビニル、石綿を使用していない 275 人において、悪性腫瘍による死亡は 23 人 (期待値 17.5) で、標準化死亡比 1.3(0.8-2.0)であった。うち 10 例は消化器がんが標準化死亡比 1.8 (0.8-3.2) であったが、膀胱がん死亡は認めなかった (期待値 1.2) と報告されている。

Stasikの報告 (1988) <sup>2) 5)</sup> は、1929 年から 1982 年の間にドイツ、エッセンで、4-クロロ-2-メチルアニリン製造工程あるいは使用現場で働いた労働者 335 人を対象に行なったコホートであるが膀胱がん死亡は認めなかった。この工場では、Nアセチル-オルト-トルイジン、6-クロロ-オルト-トルイジン、オルト-トルイジン、4-クロロ-2-メチルアニリン 4 種の芳香族アミンが使用されていて、1967 年から 1985 年の間に 8 例の尿路上皮がん(urothelial carcinoma)が発生し、うち 2 名が死亡した。1970 年以前に 4-クロロ-2-メチルアニリンに曝露した労働者中 116 人が 1986 年現在生存していた。膀胱がんの期待値は 0.11 であった。1967 年から 1985 年の間の標準化罹患比(SIR)はこの 8 例より 72.7 (31.4-143) であった。

Poppの報告 (1992) <sup>2) 5)</sup> は、1950 年から 1986 年にドイツの化学工場でクロルジメフォルム製造工程で 4-クロロ-2-メチルアニリンに曝露した 49 人を対象に行なったコホートである。観察期間は 1950 年から 1990 年で、7 例の膀胱がんが確認された。一方、旧東ドイツ、デンマーク、ザール地方のがん統計から求めた膀胱がんのSIRは、それぞれ 89.7(35.6-168.6)、35.0(13.9-65.7)、53.8(21.3-101.1)であった。曝露レベルは不明であるが、尿中代謝産物のモニタリングでは、最低濃度であった。また、最終産物であるクロルジメフォルムにのみ曝露した人では、膀胱がんを認めなかった。4-クロロ-アニリンとの複合曝露を否定できないがその曝露は短期間で量も少ないとしている。

#### 発がんの定量的リスク評価

Cal. EPA(Hot Spot) <sup>9)</sup> では、当該物質による吸入ばく露による過剰発がんのユニットリスク

を、 $7.7E-5 (\mu g/m^3)^{-1}$ 、スロープファクター値を  $2.7E-1(mg/kg\text{-}day)^{-1}$ としている。

#### 発がん性分類

IARC : 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある物質)

NTP 11<sup>th</sup> : R (合理的にヒト発がん性があることが懸念される物質)

ACGIH : 未評価

産業衛生学会 : 第 2 群 A (人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質 証拠がより十分な物質)

EU Annex I : Carc. Cat. 2; R45 (ヒトに対しておそらく発がん性がある物質)

DFG MAK : Carc. Cat. 1 (ヒトに対して発がん性がある物質)

#### b 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 未設定

日本産業衛生学会 : 未設定

DFG MAK : 設定できない “H” 経皮吸収に注意

勧告要旨：ラットマウスを用いた複数の発がん性試験で、低濃度より悪性腫瘍が発生し、かつ遺伝毒性があるため

## 引用文献

1. 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0630 (2007年) IPCS
2. IARC、Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. Vol.77 (2000), IARC p323-339.
3. 化学物質の製造・輸入に関する実態調査(平成16年度実績)の確報値
4. National Cancer Institute、Bioassay of 4-Chloro-o-Toluidine Hydrochloride for Possible Carcinogenicity, NCI Technical Report. No.165 (1979)
5. NTP, Report on Carcinogens, Eleventh Edition (2004)
6. ドイツ学術振興会(DFG)、MAK Value Documentations Vol.6 (1994) p127-141
7. NIOSH : RTECS (CD版:最新版)
8. Weisburger et al. (1978) Testing of Twenty-one Environmental Aromatic Amines or Derivatives for Long-Term Toxicity or Carcinogenicity. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*. 2:325-356.
9. Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II "Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors, Dec. 2002" California EPA
10. Rashid, K.A., Ercegovich, CD. & Mumma, R.O. (1984) Evaluation of chi or dime form and degradation products for mutagenic and DNA-damaging activity in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *J. environ. Sci. Health*, B19, 95~ 110
11. Zimmer, D., Mazurek, J., Petzold, G. & Bhuyan, B.K. (1980) Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. *Mutat. Res.*, 77, 317-326
12. Haworth, S., Lawlor, T, Mortelmans, K., Speck, W & Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag.*, Suppl. 1, 3-142
13. Göggelmann, W., Bauchinger, M., Kulka, U. & Schmid, E. (1996) Genotoxicity of 4-chloro-o-toluidine in *Salmonella typhimurium*, human lymphocytes and V79 cells. *Mutat. Res.*, 370, 39-47
14. Williams, G.M., Mori, H. & McQueen, C.A. (1989) Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat. Res.*, 221, 263-286
15. Galloway, S.M., Armstrong, MJ., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, AD., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. & Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluation of 108 chemicals. *Environ. Morecur. Mutag.*, Suppl. 10, 1-175
16. Matthews, EJ., Spalding, IW & Tennant, R.W (1993) Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in *Salmonella* and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environ. Health Perspect.*, 101 (Suppl. 2), 347-482
17. Lang, R. (1984) The mammalian spot test and its use for testing of mutagenic and carcinogenic potential: experience with the pesticide chlordimeform, its principal metabolites and the drug lisuride hydrogen maleate. *Mutat. Res.*, 135, 219-224
18. Lang, R. & Adler, I.-D. (1982) Studies on the mutagenic potential of the pesticide chlordimeforme and its principal metabolites in the mouse heritable translocation assay.

Mutat.Res., 92, 243–248

19. Bentley, P., Waechter, F., Bieri, F., Stäubli, W. & Muecke, W. (1986) Species differences in the covalent binding of p-chloro-o-toluidine to DNA. Arch. Toxicol., Suppl. 9, 163–166