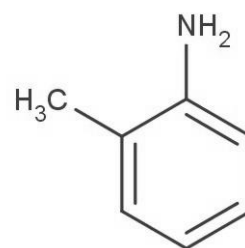


## TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

29.1.2018

**o-Toluidiini****HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO****Yksilöinti ja ominaisuudet**

<i>CAS No:</i>	95-53-4
<i>Indeksi No:</i>	612-091-00-X
<i>EINECS No:</i>	202-429-0
<i>Kaava:</i>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N
<i>Synonyymit:</i>	2-Metyyliamiini 2-Aminotolueeni 1-Amino-2-metylibentseeni Metylibentseeniamiini o-Metylianiliini
<i>Molekyylipaino:</i>	107.15
<i>Sulamispiste:</i>	-16 °C
<i>Kiehumispiste:</i>	200-202 °C
<i>Tiheys:</i>	0,9984
<i>Suhteellinen höyryn tiheys:</i>	3,7
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 4,4 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,23 ppm
<i>Log K<sub>ow</sub> (n-oktanoli/vesi ja- kaantumiskerroin):</i>	1,43
<i>Höyrynpaine:</i>	alle 1 torr (20 °C)
<i>Hajukynnys:</i>	0,25 ppm



o-Toluidiini on kellertävä neste, joka muuttuu punaruskeaksi ilman ja valon vaikutuksesta. Liukenee alkoholiin ja eetteriin, mutta on niukkaliukoinen veteen. (IARC 2012, SCOEL 2017)

**Luokitus ja merkinnät:**

CLP-asetuksen (EC No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Acute Tox. 3, Eye Irrit. 2, Carc. 1B, Aquatic Acute 1

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H301, H319, H331, H350, H400

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät osoitteesta <http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/cl-inventory-database>.

(EU 2008)

**Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset**

o-Toluidiinia on käytetty värien, pigmenttien, lääkeaineiden, kumikemikaalien ja torjunta-aineiden valmistamiseen. Euroopassa sen käyttö on kuitenkin vähentynyt siihen kohdistuneista rajoituksista johtuen (OECD 2004, Cherrie ym. 2011). o-Toluidiinilla ei ole suoraa kuluttajakäyttöä ja sen käyttö on kielletty kosmetiikassa EU:n kosmetiikkasäädöksellä. Lisäksi sellaisten väriaineiden käyttö tekstiileissä ja muissa kuluttajatuotteissa on kielletty EU:ssa, jotka vapauttavat o-toluidiinia hajotessaan (OECD 2004). o-Toluidiini on todettu paikallispuudutteena käytetyn prilokaiinin aineenvaihduntatuotteena, joka aiheuttaa sivuvaikutuksena methemoglobinemiaa (IARC 2012). Huolimatta rajoituksista, o-toluidiinia on löydetty hiusväreistä ja niille altistuneista kampaamotyöntekijöiden verinäytteistä Ruotsissa (Johansson ym. 2015). o-Toluidiinille altistuneita henkilöitä EU:ssa on arvioitu olevan 5500, joista noin 3100:n altistuminen on keskimääräistä, mm. kemian teollisuudessa, kemikaalituotteille, tekstiilikuiduille tai kumi- tuotteille (Cherrie ym. 2011).

ASA-rekisterin mukaan Suomessa altistui vuonna 2014 o-toluidiinille 27 työntekijää, lähinnä terveydenhuollon ja laboratoriotyön ammateissa (TTL 2016).

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston (TUKES) kemikaalituoterekisterin mukaan o-toluidiinia sisältäviä valmisteita ei valmistettu Suomessa vuonna 2016. Maailmanlaajuisesti o-toluidiinia valmistettiin vuonna 2001 59 000 tonnia 11 valmistajan toimesta (OECD 2004) ja vuonna 2011 sitä valmisti maailmalla ainakin 15 yritystä (NTP 2014). o-Toluidiinia valmistetaan tai tuodaan Euroopan talousalueelle 10 000 – 100 000 tonnia vuodessa. REACH -rekisteröintien perusteella EU:ssa on 5 rekisteröityntä valmistajaa/maahantuojaa, 4 Saksassa ja 1 Ruotsissa (ECHA 2018).

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin mukaan o-toluidiinin työhygieenisiiä ilmapitoisuusmittauksia ei ole tehty. (TTL 2018)

o-Toluidiinin REACH-rekisteröinnissä ei ole annettu DNEL- (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) eikä DMEL- (johdettu pienimmän vaikutuksen annostaso) arvoja. (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

## Aineenvaihdunta

Työperäinen altistuminen o-toluidiinille tapahtuu pääasiassa hengitysteitse tai ihon välityksellä (Ward ym. 1996, Korinth ym. 2007). Hengitystiealtistumisesta kertovat työntekijöiltä mitatut o-toluidiinipitoisuudet virtsasta sekä hemoglobiiniadduktit verestä (Brown ym. 1995, Jones ym. 2005). Työperäisessä altistumistutkimuksessa kumiteollisuuden o-toluidiinin ilmapitoisuudet ja työntekijöiden virtsapitoisuudet korreloivat keskenään, joka vahvistaa hengitystiealtistumisen olevan merkittävin altistustie (Brown ym. 1995). o-Toluidiinin aineenvaihdunnan oletetaan noudattavan samaa kaavaa kuin koe-eläimillä tehdyissä tutkimuksissa, koska ihmistutkimuksia ei ole saatavilla (SCOEL 2017).

Rotilla o-toluidiini imeytyi tehokkaasti suun kautta annettuna ja jakaantuminen, metabolia sekä erittyminen tapahtuivat nopeasti (IARC 2012). Ihon alle tai suun kautta annettuna o-toluidiinista erittyi 48 tunnin kuluessa virtsaan 84 %, ulosteisiin 3,3 % ja hengitysilmaan 1,4 %, joko muuttumattomana tai metaboliitteina (Son ym. 1980). Rotilla havaitut pääaineenvaihduntareitit olivat N-asetylaatio ja hydroksylaatio yhdisteen amiiniryhmään, jota seurasivat glukuronidaatio tai sulfaattikonjugaatio (Son ym. 1980, Kulkarni ym. 1983). Rotan virtsasta identifioitiin o-toluidiin aineenvaihduntatuotteina atsoksitolueeni, o-nitrosotolueeni, N-asetyyli-o-toluidiini, N-asetyyli-aminobentsyylialkoholi, 4-amino-m-kresoli, N-asetyyli-4-amino-m-kresoli, antraliinihappo, N-asetyyli-antraniilihappo ja N-hydroksi-o-toluidiini (Son ym. 1980, Cheever ym. 1980, Kulkarni ym. 1983, Gupta ym. 1987). Näistä N-hydroksi-o-toluidiinin jatkometaboliatuote nitrosotolueeni aiheuttaa methemoglobinemiaa (NTP 2014).

## Terveysvaikutukset

### Ihmisiä koskevat tiedot

#### Akuutit vaikutukset

Akuutteja vaikutuksia o-toluidiinilla ihmisille ei tunneta, koska sellaista tietoa ei ole saatavilla. On kuitenkin raportoitu, että 40 ppm (176 mg/m<sup>3</sup>) pitoisuudelle altistuminen 60 minuutin ajan on aiheuttanut vakavia toksisia vaikutuksia työntekijöille. 10 ppm (44 mg/m<sup>3</sup>) pitoisuus aiheutti sairastumisia ja yli 5 ppm (22 mg/m<sup>3</sup>) pitoisuudet aiheuttivat epämurkavan olotilan (Goldblatt 1955).

#### Toistuvan altistumisen vaikutukset

Kliinisiä o-toluidiinimyrkytyksen oireita ihmisellä ovat methemoglobinemia, verivirtsaus, munuaisten ja virtsarakon ärsytysoireet sekä fyysiset ja psykologiset häiriöt (Scott ym. 1983).

o-Toluidiini on todettu ihmiselle syöpää aiheuttavaksi aineeksi ja luokiteltu kansainvälisen syöpäjärjestön IARC:n mukaan luokkaan 1, Group 1 (IARC 2012). Luokitus perustuu riittävään näyttöön sekä koe-eläimillä että työssään o-toluidiinille altistuneilla työntekijöillä aiheuttaen pääasiassa virtsarakkosyöpää.

### Karsinogeenisuus

o-Toluidiinin syöpävaarallisuudesta ihmiselle on tehty useita työperäisiä kohorttitutkimuksia, joista kuusi raportoi kohonneesta virtsarakkosyöpäriskistä (NTP 2014). Väriteollisuudessa havaittiin lisääntynyt virtsarakkosyöpäriski työntekijöillä, jotka olivat altistuneet vähintään kuuden kuukauden ajan o-toluidiinille (Case ja Pearson 1954, Rubino ym. 1982, Pira ym. 2010). Kumikemikaaliteollisuudessa virtsarakkosyöpien esiintyvyys o-toluidiinille altistuneilla lisääntyi, vaikka työilman pitoisuudet olivat sallituissa rajoissa, kun taas työntekijöiden o-toluidiinin virtsapitoisuudet ja hemoglobiiniadduktit olivat kohonneet (Ward ym. 1991, 1996, Markowitz ja Levin 2004, Sorahan ym. 2000, 2008).

## **Eläinkokeiden havainnot**

### **Akuutit vaikutukset**

Akuutissa urosrotilla tehdyssä inhalaatiotoksisuuskokeessa, jossa o-toluidiinia käytettiin höyrynä/aerosolina 4 tunnin ajan, laskettu LC50-arvo on 862 ppm (3827 mg/m<sup>3</sup>) (OECD 2004).

Akuutti oraalitoksisuus LD50 Sprague Dawley -rotilla on 900 mg/kg (Jacobsen 1972) ja Osborne-Mendel -rotilla 2951 mg/kg (Lindstrom ym. 1969). Hiirille (kanta tuntematon) LD50 -arvo on 15 mg/kg (IARC 2012).

Akuutti toksisuus ihon kautta kanille on LD50 3250 mg/kg (Smyth ym. 1962).

### **Toistuvan altistumisen vaikutukset**

Subakuutissa eläinkokeessa urosrotille (Fischer 344) annettiin oraalisesti o-toluidiinia 225 mg/kg/päivä 5, 10 tai 20 päivän ajan. Tässä yksittäisen annostason kokeessa 10 rottaa 30:stä kuoli ja jäljelle jääneillä rotilla raportoitiin alentuneita kehonpainoja sekä kohonneita pernan painoja 5 ja 10 päivän jälkeen. Histopatologinen tutkimus paljasti pernan turvonneisuutta, lisääntynyttä hematopoiesiaa ja hematosideroosia sekä luuytimen hyperplasiaa (Short ym. 1983).

### Iho- ja silmä-ärsytys

o-Toluidiini aiheutti ihoärsytystä kanin mahalle avoimessa ihoärsytyskokeessa (Smyth ym. 1962). Ihoärsytystä taas ei havaittu 8 päivän ärsytyskokeessa kanin korvalle 24 tunnin aikana osittaisessa okklusiossa (Thyssen 1979). Jatkotutkimuksessa kanin ehjää ja haavaista ihoa altistettiin 24 tuntia okklusiossa laimentamattomalle o-toluidiinille. Tästä aiheutui heikkoa tai kohtalaista eryteemaa ja kohtalaista turvotusta ehjälle iholle 72 tunnin ajan. Lisäksi eläimillä havaittiin 72 tunnin kuluttua ihon suomaisuutta, joka oli havaittavissa vielä 8 päivän kuluttua. Ihon nekroosia havaittiin 1/6 kanilla ehjän ihon ryhmässä ja 6/6 kanilla haavaisen ihon ryhmässä kokeen lopetukseen asti. Tutkimuksen perusteella o-toluidiini arvioitiin kohtalaiseksi ihoärsytyksen aiheuttajaksi (BASF 1979).

o-Toluidiini aiheutti vakavia sarveiskalvon vaurioita kanin silmälle (Smyth ym. 1962). Kuuden kanin jatkotutkimuksessa o-toluidiini luokiteltiin erittäin ärsyttäväksi silmälle,

koska se aiheutti koko sarveiskalvon alueelle samentumia, kohtalaista sidekalvon turvotusta ja punoitusta sekä vuotamista kokeen päättymiseen asti (BASF 1979).

### Genotoksisuus

o-Toluidiini on genotoksinen yhdiste, joka on aiheuttanut genotoksisuuskokeissa koe-eläimille DNA-addukteja, -vauriota, -juosteen katkoksia, -synteesin inhibitiota, klastogeenisiä vaikutuksia ja siittiöiden muodon muutoksia (NTP 2014). Lisäksi luuytimen sisarkromatidien vaihdoksia osoittavassa kokeessa o-toluidiini antoi positiivisen tuloksen hiirillä (McFee ym. 1989). Hiirillä tehdyssä kokeessa on osoitettu myös o-toluidiini aiheuttavan DNA-juosteen katkoksia (Cesarone ym. 1982). o-Toluidiiniaddukteja on havaittu rotan maksassa ja nenän limakalvolla (Brock ym. 1990, Duan ym. 2008). Genotoksisia vaikutuksia on havaittu karsinogeenisyyskokeiden yhteydessä rottien ja hiirien kohde-elimissä (maksaa ja virtsarakko). Lisäksi DNA-juosteen katkoksia havaittiin rottien munuaisissa, paksusuoleessa ja mahassa sekä hiirten keuhkoissa, mahassa ja aivoissa. Mikrotumien muodostumista todettiin rotan perifeerisissä verisoluissa (NTP 2014).

*In vitro* -genotoksisuuskokeet ovat myös antaneet positiivisen signaalin o-toluidiinin genotoksisuudesta. Bakteerimutaatiotestissä (Amesin testi) o-toluidiini tarvitsi metabolisen aktivaation mutaatioiden ilmaantumiseen. o-Toluidiini aiheutti ihmisen ja rotan genotoksisuussolukokeissa DNA-vaurioita, häiriintynyttä DNA-synteesiä, geenimutaatioita, sisarkromatidivaihdoksia, kromosomivaurioita, aneuploidiaa ja mikrotumien muodostumista (IARC 2012, NTP 2014).

### Karsinogeenisuus

o-Toluidiinille on tehty useita karsinogeenisuustutkimuksia koe-eläimillä. NTP:n (2014) raportissa johtopäätökset o-toluidiinin karsinogeenisuudesta olivat selvät virtsarakko-kasvaimien osalta perustuen neljään rottatutkimukseen.

Weisburger ym. (1978) raportoivat kasvainten lisääntymisestä Charles River rotilla ja HaM/ICR hiirillä. Annostasot olivat 8000 tai 16000 mg/kg kolmen kuukauden ajan ja 4000 tai 8000 mg/kg ravinnossa 15 kuukauden ajan. Kaikissa tutkimuksen eläinmalloissa havaittiin lisääntynyt kasvainten määrä. Urosrotilla havaittiin useita fibroomia ja fibrosarkoomia ja muutamia virtsarakon karsinomia. Hiirillä havaittiin hemangiomasarkoomia ja hemangioomia sisäelimeissä.

Hecht ym. (1982) annostelivat ravinnossa o-toluidiinia ja sen metaboliittia o-nitrosotolueenia annoksella 0,028 mol/kg 30 urosrotalle (F-344) 72 viikon ajan. Molemmat yhdisteet aiheuttivat kasvaimia virtsarakkoon ja maksaan, mutta nitrosotolueeni vielä enemmän virtsarakkoon (16/30) ja maksaan (20/30). Molemmat yhdisteet aiheuttivat myös vatsaontelon kasvaimia ja fibroomia ihoon sekä pernaan. Lisäksi o-toluidiini aiheutti enemmän rintarauhasen kasvaimia (13/30). Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että o-toluidiinin metabolioituminen nitrosotolueeniksi on tärkeässä roolissa kasvainten muodostumisessa.

Elwell (1996) raportoi o-toluidiinin aiheuttaneen karsinogeenisuuskokeessa F334/N -urosrrotille 5000 ppm annoksella ravinnossa 13 tai 26 viikon aikana mesotelialaista hyperplasiaa ja mesotelioomaa, hemosideriinipigmentin kertymistä munuaistubulusten epiteeliin ja lisääntynyttä hematopoiesiaa ja pernakapselin fibroosia.

Goodman ym. (1984) raportoivat pernan fibroosia ja sarkoomia F344 -rotilla, jotka saivat o-toluidiinia ruuassa 6 viikkoa 2-vuotiaiksi asti 150 tai 300 mg/kg/päivä.

Kaksivuotisessa kokeessa 50 uros- ja 50 naarasrottaa ja -hiirtä saivat ravinnossa o-toluidiinia 3000 tai 6000 ppm (rotta) ja 1000 tai 3000 ppm (hiiri) 101-104:n viikon ajan

(NCI, 1979). Uros- ja naarasrotilla havaittiin lisääntyneitä hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia (sarkoomia) pernassa ja lisäksi uroksilla mesotelioomia vatsaontelossa ja kivespussissa sekä naarailla virtsarakon karsinoomia (kontrolli 0 %, 3000 ppm 20 % ja 6000 ppm 47 %). o-Toluidiini aiheutti myös lisääntyneitä fibroomia ihonalaiskudoksessa urosrotilla (0 %, 56 %, 55 %) ja rintarauhasen fibroadenoomia tai adenoomia naarasrotilla (36 %, 40 %, 71 %). Uroshiirillä havaittiin hemangiosarkoomia ja naarailla maksakarsinoomia ja -adenoomia. Naarasrotilla havaittujen virtsarakkokarsinoomien perusteella tehtiin annos-vaste -mallinnus, jonka avulla päädyttiin raja-arvoon BMD<sub>10</sub> 42,2 mg/kg/päivä. Tästä on määritetty raja-arvo hengitystiealtistumiselle 414 mg/m<sup>3</sup> (8 tunnin TWA).

Pliss (2004) raportoi 2-vuotisessa karsinogeenisuuskokeessa, jossa o-toluidiini annosteltiin injektiona ihon alle, 40 %:lla rotille kehittyi kasvaimia (ihonalaisen rasvan kasvaimia, rintarauhasen fibroadenoomia, leukemiaa, mununaiskasvaimia ja maksan sarkoomia). Hiirille (19 %) kehittyi keuhko- ja munuaisadenoomia sekä leukemiaa. Samassa kokeessa altistettiin myös viittä koiraa 9 vuoden ajan (kontrolleja ei ollut), joista 2 kuoli kolmen vuoden kuluttua ja kahdelle koiralle kehittyi virtsarakkokasvain.

## **o-Toluidiinin luokittelua ja riskinarviointia**

SCOEL:in (2017) arvio perustuu NCI:n (1979) tekemään tilastolliseen BMD-analyysiin (benchmark dose) 2-vuotisesta karsinogeenisuuskokeesta o-toluidiinilla, jossa naarasrotilla havaittiin annos-vasteisesti virtsarakkosalakkeita. BMD-analyysissä paras malli oli kvantaali-lineaarinen -malli, jonka avulla BMD<sub>10</sub> raja-arvoksi saatiin 42,2 mg/kg/päivä. Tämän BMD<sub>10</sub> -arvon on arvioitu vastaavan 840 mg/m<sup>3</sup> hengitysaltistumista, ja 10 %:n syöpäriskin lisääntyminen vastaisi pitoisuutta 210 mg/m<sup>3</sup> (48 ppm), jossa on huomioitu turvakertoimen rotasta ihmiseen.

SCOEL (2017) on laskennallisesti arvioinut syöpävaarallisuusriskiä eri raja-arvoille seuraavasti:

Pitoisuudessa 210 mg/m<sup>3</sup> (48 ppm) syöpäriski on 1:10

Pitoisuudessa 2,10 mg/m<sup>3</sup> (0,48 ppm) syöpäriski on 1:1000

Pitoisuudessa 0,210 mg/m<sup>3</sup> (0,048 ppm) syöpäriski on 1:10000

Pitoisuudessa 2,1 µg/m<sup>3</sup> (0,00048 ppm) syöpäriski on 1:10<sup>6</sup>

Vertailuna on laskettu raja-arvolle 2 ppm (8,8 mg/m<sup>3</sup>; voimassa oleva HTP-arvo) syöpäriskiksi 1:239 (SCOEL 2017).

ACGIH (2016) on asettanut o-toluidiinille työilman raja-arvon 2 ppm (8,8 mg/m<sup>3</sup>) (8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus), joka vastaa ACGIH:n aniliinille määritettyä raja-arvoa ja epäsuorasti myös nitrobenseenin raja-arvoa, jolla pääasiassa ehkäistään aineen aiheuttamaa methemoglobinemiaa ja ärsytysvaikutuksia iholle, silmille, munuaisille ja virtsarakolle. ACGIH on huomionnut arviossaan myös aineen ihon kautta imeytymisen. ACGIH toteaa syöpävaarallisuudesta, että o-toluidiini aiheutti kasvaimia koe-eläimillä, mutta aineen syöpävaarallisuus ihmiselle on tutkimusten perusteella epävarmaa. Raja-arvo on ollut voimassa vuodesta 1982.

Saksalaisen MAK-komission arvion mukaan o-toluidiinille altistuminen ihon kautta voi merkittävästi lisätä systeemistä altistumista. MAK ei ole asettanut o-toluidiinille raja-arvoa, koska se on luokiteltu syöpävaarallisuuden luokkaan 1 ja sukusolumutageenien luokkaan 3A (voi aiheuttaa geneettisiä vaurioita sukusoluille ihmisillä tai eläimillä) (DFG 2007).

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos (IARC) on luokitellut o-toluidiinin ihmiselle syöpää aiheuttavaksi aineeksi (luokka 1) perustuen riittävään eläinkoe- ja ihmisnäyttöön. Ihmisillä on havaittu aineelle altistumisesta lisääntynyt virtsarakon syöpäriski (IARC 2012).

Euroopan parlamentin ja neuvoston ns. karsinogeeni- ja mutageenidirektiivillä vahvistettiin vuonna 2017 o-toluidiinin sitovaksi raja-arvoksi 0,1 ppm (0,5 mg/m<sup>3</sup>). Aineelle annettiin myös ihohuomautus (EU 2017) Arvo tulee implementoida kansallisesti viimeistään tammikuussa 2020.

**HTP-arvon perusteet**

o-Toluidiinin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisenä on sen syöpävaarallisuus, joka on todettu sekä ihmisillä että eläinkokeissa.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että o-toluidiinin syöpävaarallisuutta sekä sen aiheuttamaa methemoglobinemiaa voidaan ehkäistä asettamalla sen 8 tunnin HTP-arvoksi 0,1 ppm (0,45 mg/m<sup>3</sup>). Ihoimeytymisen johdosta esitetään säilytettäväksi huomautus ”iho”.



## Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
Suomi	2012	2	-	4	-	iho
Ruotsi	2018	-	-	-	-	
Tanska	2018	2	9	4	18	
Norja	2018	1	4,5	-	-	
Belgia	2018	2	8,9	-	-	
Espanja	2018	0,2	0,89	-	-	
Irlanti	2018	0,2	0,9	-	-	
Iso-Britannia	2018	0,2	0,89	-	-	
Itävalta	2018	0,1	0,5	0,4	2	
Ranska	2018	2	9	-	-	
Saksa (DFG)	2018	-	-	-	-	vain biologinen arvo
Sveitsi	2018	0,1	0,5	-	-	
EU (BOELV)	2017	0,1	0,5	-	-	iho
USA (ACGIH)	2016	2	8,8	-	-	iho
USA (OSHA)	2018	5	22	-	-	
Ehdotus, Suomi	2018	0,1	0,45	-	-	iho

(ACGIH 2016, Arbeidstilsynet 2016; EU 2017, IFA 2018, STM 2016)

\* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu Gestis-tietokannasta (IFA 2018).

## Viitteet

- ACGIH [The American Conference of Governmental Industrial Hygienists] (2016): 2016 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0114CD. Cincinnati, USA.
- Arbeidstilsynet (2018): Forskrift om tiltaks- og grenseverdier. Forskrift, best.nr. 704. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2011-12-06-1358>
- BASF (1979) Bericht über die gewerbetoxikologische Grundprüfung. Unveroeffentlichte Untersuchung der Abt. Toxikologie (BASF, 77/448, 10.09.1979).
- Brock WJ, Hundley SG, Lieder PH (1990) Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of ortho- and para-toluidine in rats. *Toxicol Lett* 54(2-3): 317-325.
- Case RA, Pearson JT (1954) Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. *Br J Ind Med* 11(3): 213-216.
- Cesarone C, Bolognesi C, Santi L (1982) Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. *Archives of toxicology, Suppl.* 5:355-359.
- Cheever KL, Richards DE, Plotnick HB (1980) Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 56(3): 361-369.
- Cherrie JW, Gorman Ng M, Shafriir A and Van Tongeren M, Mistry R, Sobey M, Corden C, Rushton L, Hutchings S (2011a) Health, socio-economic and environmental aspects of possible amendments to the EU Directive on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens and mutagens at work. o-Toluidine. IOM research project: P937/19, May 2011.
- DFG [Deutsche Forschungsgemeinschaft] (2007) o-Toluidine. The MAK collection for occupational health and safety, Part I.
- Duan JD, Jeffrey AM, Williams GM (2008) Assessment of the medicines lidocaine, prilocaine, and their metabolites, 2,6-dimethylaniline and 2-methylaniline, for DNA adduct formation in rat tissues. *Drug Metab Dispos* 36(8): 1470-1475.
- ECHA [European Chemicals Agency] (2018) o-Toluidine. Substance information. <https://echa.europa.eu/fi/substance-information/-/substanceinfo/100.002.209>
- Elwell M (1996) NTP Comparative Toxicity and Carcinogenicity Studies of o-Nitrotoluene and o-Toluidine Hydrochloride (CAS Nos. 88-72-2 and 636-21-5) Administered in Feed to Male F344/N Rats. *Toxic Rep Ser.* 44:1-C8.
- EU [Euroopan unioni] (2008) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1272/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liite VI.
- EU [Euroopan unioni] (2017) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EU) 2017/2398, annettu 12 päivänä joulukuuta 2017, työntekijöiden suojelemisesta syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville tekijöille tai perimän muutoksia aiheuttaville aineille altistumiseen työssä liittyviltä vaaroilta annetun direktiivin 2004/37/EY muuttamisesta.
- Goldblatt MW (1955) Research in industrial health in the chemical industry. *Brit J Ind Med* 12:1-20.
- Goodman DG, Ward JM, Reichardt WD (1984) Splenic fibrosis and sarcomas in F344 rats fed diets containing aniline hydrochloride, p-chloroaniline, azobenzene, o-toluidine hydrochloride, 4,4'-sulfonyldianiline, or D & C red No. 9. *J Natl Cancer Inst.* 73(1):265-73.
- Gupta RL, Gupta AK, Pathak DP, Juneja TR (1987) Mutagenic studies of ortho- toluidine and its potential metabolites. *Indian J Exp Biol* 25(9): 618-622.
- Hecht S, El-Bayoumy K, Riverson A, Fiala E (1982) Comparative carcinogenicity of o-toluidine hydrochloride and o-nitrosotoluene in F-344 rats. *Cancer letters*, 16:103-108.
- IARC [International Agency for Research on Cancer] (2012) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens: chemical agents and related occupations. Volume 100 F. Pages 93-100.
- IFA [Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung] (2018) GESTIS- International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>
- Jacobson K (1972) Acute oral toxicity of mono- and di-alkyl ringsubstituted derivatives of aniline. *Toxicology and applied pharmacology*, 22:153-154.
- Johansson GM, Jönsson BA, Axmon A, Lindh CH, Lind ML, Gustavsson M, Broberg K, Boman A, Meding B, Lidén C, Albin M (2015) Exposure of hairdressers to ortho- and meta-toluidine in hair dyes. *Occup Environ Med* 72(1):57-63
- Jones CR, Liu YY, Sepai O, Yan H, Sabbioni G (2005) Hemoglobin adducts in workers exposed to nitrotoluenes. *Carcinogenesis* 26(1): 133-143
- Korinith G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H (2007) Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med* 64(6): 366-372.
- Kulkarni B, Fiala ES, Weisburger JH (1983) Estimation of N-hydroxy-o-toluidine, a urinary metabolite of o-toluidine and o-nitrosotoluene, by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Carcinogenesis* 4(10): 1275-1279.

- Lindstrom HV, Bowie WC, Wallace WC, Nelson AA, Fitzhugh OG (1969) The toxicity and metabolism of mesidine and pseudocumidine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 167, 223-234.
- McFee A, Jauhar P, Lowe K, MacGregor J, Wehr C (1989) Assays of three carcinogen/noncarcinogen chemical pairs for in vivo induction of chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei. *Environmental and molecular mutagenesis*, 14(4):207–220.
- Markowitz SB and Levin K (2004) Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46: 154–160.
- 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).
- NTP (1996) NTP Technical Report on Comparative Toxicity and Carcinogenicity Studies of o-Nitrotoluene and o-Toluidine Hydrochloride (CAS Nos. 88-72-2 and 636- 21-5) Administered in Feed to Male F344/N Rats. Toxicity Report Series No. 44. NIH Publication No. 96-3936. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. 99 pp.
- NTP [National Toxicology Program] (2014) Report on Carcinogens. Monograph on ortho-Toluidine. July 2014. Office of the Report on Carcinogens Division of the National Toxicology Program National Institute of Environmental Health Sciences U.S. Department of Health and Human Services
- OECD (2004) SIDS Initial Assessment Report (SIAR) on o-toluidine. UNEP. [http://webnet.oecd.org/HPV/UI/SIDS\\_Details.aspx?key=8c851d08-e003-481d-b159-6a2041455e2f&idx=0](http://webnet.oecd.org/HPV/UI/SIDS_Details.aspx?key=8c851d08-e003-481d-b159-6a2041455e2f&idx=0)
- Pira E, Piolatto G, Negri E, Romano C, Boffetta P, Lipworth L, McLaughlin JK, La Vecchia C (2010) Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: a 58-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 102(14): 1096-1099.
- Pliss GB (2004) [Experimental study of ortho-toluidine carcinogenicity]. *Vopr Onkol* 50(5): 567-571.
- Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Pira E (1982) The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. *Environ Res* 27(2): 241-254
- SCOEL (2017) SCOEL/REC/301 o-Toluidine, 2-methylaniline. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
- Scott TS, Munn A, Smaghe G (1983) Amines, Aromatic, In: *Encyclopedia of Occupational Health and Safety*, 3<sup>rd</sup> Rev. ed., Vol 1, pp. 141-147. L. Parmeggiani, Ed. International Labour Office, Geneva
- Short CR, King C, Sistrunk PW, Kerr KM (1983) Subacute toxicity of several ring-substituted dialkylanilines in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology* 3: 285-292
- Smyth H, Carpenter C, Weil C (1962) Range-finding toxicity data — List VI. *American Industrial Hygiene Association journal*, 23:95–107.
- Son OS, Everett DW, Fiala ES (1980) Metabolism of o-[methyl-14C]toluidine in the F344 rat. *Xenobiotica* 10(7-8): 457-468.
- Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR (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. *Occupational and Environmental Medicine*, 57: 106–115.
- Sorahan T (2008) Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. *Occup Med (Lond)*, 58: 496–501.
- STM [Sosiaali- ja terveysministeriö] (2016) HTP-arvot 2016. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2016:8 <http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/79109>
- Thyssen J (1979) Untersuchungen zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit. Bayer AG – Short report dated March 19, 1979.
- TTL [Työterveyslaitos] (2016) ASA 2014 Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa. Työterveyslaitos Helsinki, Katsauksia 169. <http://urn.fi/URN:ISBN 978-952-261-658-6> (PDF)
- TTL [Työterveyslaitos] (2018) Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. <https://www.ttl.fi/rekisterit/tyohygieenisten-altistumismittausten-rekisteri/>
- Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W (1991) Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. *Journal of the National Cancer Institute* 83(7) pp. 501-506
- Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG, Roberts DR, Ruder AM, Streicher RP (1996) Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(15):1046–1052.
- Weisburger E, Russfield A, Homburger F, Weisburger J, Boger E, van Dongen C, Chu K (1978) Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long term toxicity or carcinogenicity. *Journal of environmental pathology and toxicology*, 2(2):325–356