

N-Phenyl-1-naphthylamin

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* *E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

Keywords

N-Phenyl-1-naphthylamin;
Hämatotoxizität; Milz;
Hautresorption; sensibilisierende
Wirkung; Toxizität;
Entwicklungstoxizität

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of N-phenyl-1-naphthylamine [90-30-2]. The critical effect of N-phenyl-1-naphthylamine is haematotoxicity. A NAEL of 2.5 mg/kg body weight and day for haemosiderosis in the spleen, the most sensitive end point, was estimated from a 90-day gavage study in rats. On the basis of this NAEL, the MAK value for N-phenyl-1-naphthylamine has been set at 2 mg/m³ for the inspirable fraction. As the critical effect of N-phenyl-1-naphthylamine is systemic, Peak Limitation Category II with an excursion factor of 2 has been assigned. The NOAELs for developmental toxicity after oral application to rats were 150 and 100 mg/kg body weight and day. After toxicokinetic scaling to concentrations at the workplace, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and N-phenyl-1-naphthylamine has been assigned to Pregnancy Risk Group C. On the basis of skin absorption models and a comparison with N-phenyl-2-naphthylamine, for which experimental data are available, skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. The data for skin sensitizing effects confirm the previous “Sh” designation. There are no data on a potential sensitization of the airways.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
N-Phenyl-1-naphthylamin. MAK-
Begründung, Nachtrag. MAK
Collect Occup Health Saf. 2021
Jun;6(2):Doc026.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
mb9030kskd6_2ad](https://doi.org/10.34865/mb9030kskd6_2ad)

Manuskript abgeschlossen:
14 Apr 2020

Publikationsdatum:
30 Jun 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



MAK-Wert (2020)	2 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2020)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2003)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2020)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
CAS-Nr.	90-30-2
Dampfdruck bei 20 °C	1,1 × 10 ⁻⁵ hPa (ECHA 2020)
Löslichkeit	3 mg/l Wasser (BUA 1993)
log K _{ow}	4,2 (Hartwig 2009)

Zu N-Phenyl-1-naphthylamin liegen eine Begründung zur sensibilisierenden Wirkung (Greim 2003) und ein Nachtrag aus dem Jahr 2009 vor (Hartwig 2009), in dem alle Endpunkte bewertet wurden. Da neue Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Entwicklungstoxizität durchgeführt worden sind, werden eine MAK-Wert-Ableitung und die Zuordnung zu einer der Schwangerschaftsgruppen geprüft. Sofern neue Studien zu anderen Endpunkten vorliegen, erfolgt deren Beschreibung in dem entsprechenden Abschnitt.

N-Phenyl-1-naphthylamin wird als Antioxidans in Schmierölen, als Antioxidans und Alterungsschutzmittel in Kautschukprodukten und Reifen sowie als Zwischenprodukt für Farbstoffe eingesetzt (Hartwig 2009). N-Phenyl-1-naphthylamin wird in Industrieölen (Hydraulik, Getriebe etc.) als Antioxidans in Mengen von typischerweise ca. 0,1–0,3 % eingesetzt (Baumgärtel 2020). In Kühlschmierstoffkonzentraten ist es in Konzentrationen von bis zu 20 % enthalten (Hartwig und MAK Commission 2018).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

In mehreren Studien an Ratten mit wiederholter oraler Gabe kommt es zu einer Verringerung der Erythrozytenzahlen sowie der Hämoglobin- und Hämatokritkonzentrationen. Sekundär tritt eine Pigmentakkumulation in der Milz auf. Weitere Zielorgane sind die Leber und bei männlichen Tieren die Nieren. Die niedrigste wirksame Dosis beträgt 5 mg/kg KG und Tag.

In einer Screening-Studie mit Sprague-Dawley-Ratten ohne vollständige Untersuchung der Teratogenität tritt keine perinatale Toxizität bei der paternal- und maternaltoxischen Dosis von 100 mg/kg KG und Tag auf. Bei Wistar-Ratten werden in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie bis zur höchsten maternaltoxischen Dosis von 150 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf die Feten beobachtet.

Es liegen einzelne neue, valide klinische Befunde vor, die die kontaktallergene Wirkung von N-Phenyl-1-naphthylamin bestätigen.

N-Phenyl-1-naphthylamin wirkt in Salmonellen und Mauslymphom-Zellen nicht mutagen und in Säugerzellen nicht klastogen. Weitere Studien zur Genotoxizität, insbesondere in vivo, liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Zur Beurteilung der Hautresorption von N-Phenyl-1-naphthylamin sind keine experimentellen Daten vorhanden. Das mathematische Modell IH SkinPerm nach Tibaldi et al. (2014) berechnet für eine einstündige Exposition von 2000 cm² Hautfläche (Fläche beider Hände und Unterarme) gegenüber einer gesättigten wässrigen N-Phenyl-1-naphthylamin-Lösung einen Flux von 0,00029 mg/cm² und Stunde bzw. eine Gesamtaufnahme von 0,58 mg N-Phenyl-1-naphthylamin. Eine Abschätzung nach Fiserova-Bergerova et al. (1990) ergibt einen erheblich höheren Flux von 0,0145 mg/cm² und Stunde bzw. eine Gesamtaufnahme von 29 mg N-Phenyl-1-naphthylamin.

Für einen Analogievergleich können zusätzlich die experimentellen Daten des Strukturisomers N-Phenyl-2-naphthylamin verwendet werden:

In einer Studie mit humanen Bauchhautproben von zwei weiblichen Spenderinnen erfolgte die Exposition gegen N-Phenyl-2-naphthylamin und 2-Naphthylamin acht Stunden lang in einem „Ex-vivo-Diffusions-Zellmodell“. Die aromatischen Amine wurden entweder einzeln oder zusammen in Hexan oder als Mischung in einem Schmiermittel auf die zuvor tiefgefroren gelagerten Hautproben appliziert. Die Untersuchung der Rezeptorflüssigkeit erfolgte während (2, 4, 8 Stunden) und nach Ende der Exposition (16, 24, 48 Stunden). Die Konzentrationen betragen 2 g N-Phenyl-2-naphthylamin bzw. 4,1 mg 2-Naphthylamin/l Hexan sowie 1% bzw. 0,002% im Schmiermittel. Es wurden in allen Expositionsszenarien 259 µg N-Phenyl-2-naphthylamin bzw. 0,52 µg 2-Naphthylamin pro 0,64 cm² aufgebracht. Bei einer Applikation in Hexan wurden 5% des N-Phenyl-2-naphthylamins und 38% des 2-Naphthylamins resorbiert. Bei N-Phenyl-2-naphthylamin penetrierten 7 bis 15% der insgesamt resorbierten Menge in den ersten acht Stunden und der Durchtritt durch die Haut erfolgte auch nach Beendigung der Exposition. Das Maximum der Flussrate betrug 0,27 µg/cm² und Stunde. Am Ende des Experiments (48 Stunden nach Beginn der Applikation) war die Penetration noch nicht abgeschlossen. Von der insgesamt resorbierten 2-Naphthylamin-Menge penetrierten 82 bis 92% innerhalb der ersten acht Stunden die Haut mit einer maximalen Flussrate von 0,06 µg/cm² und Stunde innerhalb der ersten vier Stunden. Wurden beide Substanzen zusammen im Schmiermittel aufgetragen, wurden von N-Phenyl-2-naphthylamin 1,9% und von 2-Naphthylamin 2,9% resorbiert und die Fluxe betragen 0,12 bzw. 0,002 µg/cm² und Stunde. Die kumulative penetrierte Menge von N-Phenyl-2-naphthylamin betrug 2 µg nach 48 Stunden und somit 3,1 µg/cm². Wurde 2-Naphthylamin alleine aufgetragen, konnten die ersten Mengen nach etwa 38 Minuten in der Rezeptorflüssigkeit detektiert werden, die Mischung mit N-Phenyl-2-naphthylamin in Hexan oder im Schmiermittel führte zu einer um den Faktor 3,5 bzw. 2,9 kürzeren Durchbruchzeit. Im Gegensatz dazu wurde N-Phenyl-2-naphthylamin erst ca. vier Stunden nach Applikation in der Rezeptorflüssigkeit gemessen (alleine oder als Mischung mit 2-Naphthylamin in Hexan) bzw. nach über sieben Stunden als Mischung im Schmiermittel. Auch die Akkumulation beider Stoffe in den verschiedenen Hautschichten war abhängig von den Applikationsbedingungen (Koexposition bzw. Formulierung). Die Koexposition erhöhte die intradermale Aufnahme beider Stoffe (Dennerlein et al. 2017).

Auch an frischen Hautproben vom Schwein konnte eine Penetration von N-Phenyl-2-naphthylamin nachgewiesen werden. Die experimentellen Bedingungen der Studie ähnelten den Arbeitsplatzbedingungen in der deutschen Druckindustrie in den 1960/1970er Jahren, als N-Phenyl-2-naphthylamin-haltige Lösungen in Dichlormethan eingesetzt wurden. Es wurde eine 1%ige Lösung in 0,5 ml Dichlormethan (96%) und Maiskeimöl (4%) verwendet, was einer Konzentration von 12 g/l entspricht, und 1,91 mg N-Phenyl-2-naphthylamin/cm² Haut aufgetragen. Unter dynamischen okklusiven Bedingungen und einstündiger Applikation erfolgte der Flux von N-Phenyl-2-naphthylamin durch die Haut sehr langsam (0,02 ± 0,01 µg/cm² und Stunde) mit einer in 48 Stunden kumulativ resorbierten Menge von 0,80 ± 0,26 µg/cm² und einer „Lag Time“ von 6,33 ± 2,21 Stunden. Durch die Lösung der Substanz in Dichlormethan wurde die perkutane Resorption von N-Phenyl-2-naphthylamin im Vergleich zu der in physiologischer Kochsalzlösung mit 5% Ethanol auf das Doppelte erhöht. Es konnte ferner gezeigt werden, dass N-Phenyl-2-naphthylamin in den subkutanen Hautschichten akkumuliert und aus diesem Reservoir kontinuierlich an den Organismus abgegeben wird. Bei einstündiger

Exposition und anschließendem Entfernen der Lösung und Abwaschen der Hautproben wurden innerhalb von 160 Stunden $2\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ resorbiert. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass auch nach Beendigung der Exposition der Beschäftigten die interne Belastung beeinflusst wird (Marek et al. 2017).

Die In-vitro-Ergebnisse wurden auch am lebenden Schwein bestätigt. Dazu wurde vier deutschen Landschweinen eine definierte Menge (k. w. A.) einer 1%igen N-Phenyl-2-naphthylamin-Lösung in Dichlormethan/Öl (96/4, v/v) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen auf $200\ \text{cm}^2$ Hautfläche aufgesprüht, jeweils viermal täglich innerhalb von 60 Minuten. Nach dieser wiederholten, nicht okklusiven Applikation konnten unter den gleichen Bedingungen wie in den In-vitro-Experimenten (arbeitsplatztypische Bedingungen in der Druckindustrie) nach Beendigung des fünften Applikationszyklus mittlere Konzentrationen an N-Phenyl-2-naphthylamin von bis zu $2,3\ \mu\text{g}/\text{l}$ (Bereich 1,2–4,0 $\mu\text{g}/\text{l}$) im Blut der Versuchstiere festgestellt werden (Koslitz et al. 2016).

Aus den Studien von Marek et al. (2017) mit Schweinehaut und Dennerlein et al. (2017) mit Humanhaut errechnen sich aus den Penetrationsdaten bei ein- bzw. achtstündiger Exposition von $2000\ \text{cm}^2$ Hautoberfläche aufgenommene Mengen von 4 und 6,2 mg N-Phenyl-2-naphthylamin. Mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990) und dem IH SkinPerm-Modell (Tibaldi et al. 2014) ergeben sich Aufnahmemengen für N-Phenyl-2-naphthylamin von 92 und 1,7 mg ($\log K_{\text{ow}} 4,38$, Wasserlöslichkeit berechnet $6,31\ \text{mg}/\text{l}$ (NLM 2019)). Diese Daten lassen vermuten, dass N-Phenyl-2-naphthylamin leichter durch die Haut aufgenommen wird als N-Phenyl-1-naphthylamin, für das die beiden Modelle Aufnahmemengen von 29 und 0,59 mg vorhersagen.

4 Erfahrungen beim Menschen

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Aus dem Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) wurde über einen Beschäftigten berichtet, dessen chronisches Handekzem nach Exposition gegen einen N-Phenyl-1-naphthylamin-haltigen Hydraulikschmierstoff sowie gegen einen Ethylenglykoldinitrat-haltigen Sprengstoff exazerbierte. Im Epikutantest zeigten sich positive Reaktionen auf den Schmierstoff (fraglich positiv), auf 1% N-Phenyl-1-naphthylamin in Vaseline (3+) und auf den 10%ig getesteten Sprengstoff (2+) sowie mit unklarer Relevanz auf Cocamid-DEA (2+). Der N-Phenyl-1-naphthylamin-Gehalt im Schmierstoff wurde gaschromatographisch mit weniger als 0,01% ermittelt (Aalto-Korte et al. 2008).

Ein Beschäftigter, der Bremsen an Bahnfahrzeugen unter Verwendung eines roten Schmierstoffes montierte, entwickelte nach etwa siebenjähriger Tätigkeit Hautreaktionen im Gesicht sowie an Nacken, Unterarmnenseiten und Handrücken. Im Epikutantest fanden sich positive Reaktionen auf den 50%ig und 5%ig in Vaseline getesteten Schmierstoff (3+ bzw. 2+) sowie auch auf den unverdünnten, 10%ig und 1%ig getesteten ethanologischen Extrakt aus dem Schmierstoff. In diesem Extrakt wurde nach Dünnschichtchromatographie mittels GC-MS unter anderem ein Gemisch aus N-Phenyl-1-naphthylamin (Anteil im Gemisch etwa 80%), 4,4'-Dioctyldiphenylamin (etwa 10%) und 4-Octyldiphenylamin (etwa 2%) nachgewiesen. Auf das 1%ig in Vaseline getestete N-Phenyl-1-naphthylamin fand sich eine einfach positive Reaktion. Die Testung mit 1%igen und 0,1%igen Zubereitungen in Aceton führte zu einer zweifach bzw. einfach positiven Reaktion. Auf 4,4'-Dioctyldiphenylamin (1%ig in Aceton getestet) reagierte der Beschäftigte nicht, und mit 4-Octyldiphenylamin wurde keine Testung durchgeführt. Der Patient reagierte zudem mit unklarer Relevanz auf Dispersionsorange 1, N-Cyclohexyl-N'-phenyl-4-phenylendiamin, N-Isopropyl-N'-phenyl-4-phenylendiamin und N,N'-Diphenyl-4-phenylendiamin mit einer jeweils zweifach positiven Reaktion (Svedman et al. 2004).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen weiterhin keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Orale Aufnahme

Seit Erscheinen der letzten Bewertung (Hartwig 2009) wurden mehrere orale Studien an Ratten durchgeführt. Die Details finden sich in [Tabelle 1](#).

In einer 28-Tage-Studie erhielten Sprague-Dawley-Ratten 0, 4, 20, 100 oder 500 mg N-Phenyl-1-naphthylamin/kg KG und Tag per Schlundsonde. Die Gruppen bestanden aus je fünf Tieren pro Geschlecht, und jeweils fünf zusätzliche Tiere pro Gruppe und Geschlecht wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. N-Phenyl-1-naphthylamin führte ab 100 mg/kg KG und Tag zu erhöhtem Speichelfluss und einem Anstieg von Bilirubin im Blut; der Urin war blass violett gefärbt. Die männlichen Tiere wiesen erhöhte Albuminwerte und ein erhöhtes Albumin/Globulin-Verhältnis im Blut auf. Bei den weiblichen Tieren dieser Dosisgruppe war das relative Lebergewicht um 16 % erhöht, bei 500 mg/kg KG und Tag um 74 %. In der höchsten Dosisgruppe kam es bei beiden Geschlechtern zu einer Zunahme des absoluten Lebergewichtes. Die Lebern der Tiere waren vergrößert und wiesen eine Hypertrophie der zentrilobulären Hepatozyten auf. Es kam zu einer Zunahme der Anzahl an Retikulozyten, zur Abnahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes sowie zu Veränderungen weiterer Blutparameter. Bei den weiblichen Ratten waren das absolute und das relative Milzgewicht erhöht, und es wurden Pigmentablagerungen beobachtet. Bei beiden Geschlechtern wurde eine ausgeprägte extramedulläre Hämatopoese festgestellt. Das absolute Nierengewicht war ebenfalls erhöht. Das Urinvolumen nahm zu, bei den männlichen Tieren war zudem das spezifische Gewicht des Urins verringert und die distalen Nierentubuli und Sammelkanälchen waren erweitert. Jeweils zwei von fünf Tieren wiesen papilläre Nekrosen auf. Die histopathologische Untersuchung nach der 14-tägigen Nachbeobachtung ergab bei einem weiblichen Tier der Hochdosisgruppe ein malignes unilaterales Nephroblastom. Ohne auffällige Befunde waren die Reaktion auf sensorische Reize, die Reflexe, die Griffstärke sowie die motorische Aktivität (Tanabe et al. 2017). Der NOAEL dieser Studie liegt bei 20 mg/kg KG und Tag.

In einer 28-Tage-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 407, die bereits ausführlich im Nachtrag von 2009 (Hartwig 2009) beschrieben ist, wurde je fünf männlichen und weiblichen Wistar-Ratten pro Dosisgruppe 0, 5, 20 oder 80 mg 99,7%iges N-Phenyl-1-naphthylamin/kg KG und Tag per Schlundsonde appliziert. Ein NOAEL wurde wegen des Auftretens von Ganganomalien, die bei einigen weiblichen Tieren in der letzten Woche ab der niedrigsten Dosis von 5 mg/kg KG und Tag beobachtet und von den Autoren als Zeichen lokaler Wirkung interpretiert wurden, nicht erhalten. Ab 20 mg/kg KG und Tag traten ebenfalls in der letzten Woche bei den männlichen Tieren Ganganomalien auf. Bei den weiblichen Ratten waren ab 20 mg/kg KG und Tag Erythrozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit verringert, die Zahl der Lymphozyten und Leukozyten war erhöht, während die Werte für das mittlere korpuskuläre Hämoglobin (MCH) und die Retikulozytenzahl unverändert blieben. Bei 80 mg/kg KG und Tag kam es bei den männlichen Tieren zu einer erhöhten Zahl an Lymphozyten und Leukozyten, zu verringerten Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen und zu erhöhter Proteinkonzentration im Urin. Weibliche Tiere wiesen erhöhte Chloridkonzentrationen im Blut und leicht erhöhtes relatives Lebergewicht auf. Leber- und Schilddrüsenenzyme waren nicht verändert. Die histopathologische Untersuchung ergab keine adversen Befunde. In Verhaltenstests zeigten die Tiere keine Unterschiede zu den Kontrolltieren. Veränderte Bilirubinkonzentrationen in Blut und Urin wurden auf eine Interferenz der Testsubstanz mit der Nachweismethode zurückgeführt. Zur Ursache des ab 20 mg/kg KG und Tag auftretenden rötlich verfärbten Urins wird vermutet, dass die Substanz aufgrund der Eigenfärbung (blassbraune bis violette Kristalle) oder einer ihrer Metaboliten dafür verantwortlich ist (Hartwig 2009; Lanxess 2002). Auch in der siebentägigen Vorstudie mit Dosierungen von 250 oder 500 mg/kg KG und Tag wurden Ganganomalien beobachtet.

In einer Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421, die in japanischer Sprache mit englischen Tabellen und Abbildungen vorliegt, erhielten zwölf männliche und zwölf weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe einmal täglich mit der Schlundsonde 0, 4, 20 oder 100 mg N-Phenyl-1-naphthylamin/kg KG und Tag. Die Behandlung begann 14 Tage vor der Verpaarung und dauerte insgesamt sechs Wochen, bei den weiblichen Tieren bis zum vierten Tag nach der

Geburt. Ab 20 mg/kg KG und Tag waren bei den männlichen Tieren das absolute und relative Lebergewicht erhöht und es zeigten sich hepatozelluläre zentrilobuläre Hypertrophie und eine Vakuolisierung midzonaler Hepatozyten. In der höchsten Dosisgruppe war bei beiden Geschlechtern der Urin dunkelviolett bis braun gefärbt, und die Lebern der weiblichen Tiere wiesen ebenfalls hepatozelluläre zentrilobuläre Hypertrophie auf. Das absolute (nur männliche Tiere) bzw. relative Lebergewicht war im Vergleich zur Kontrolle erhöht. In der Milz der männlichen Tiere wurden extramedulläre Hämatopoese und Pigmentakkumulation sowie ein Anstieg des absoluten und relativen Gewichtes beobachtet. Der NOAEL für systemische Effekte beträgt für männliche Tiere 4 mg/kg KG und Tag, der für weibliche Tiere liegt bei 20 mg/kg KG und Tag (MHLW 2011).

Ferner liegen die Ergebnisse einer 90-Tage-Studie an Ratten nach den OECD-Prüfrichtlinien 408 (subchronische Toxizitätsstudie) und 424 (Neurotoxizität) vor. Dazu wurden jeweils 15 männliche und weibliche Wistar-Ratten pro Dosisgruppe gegen 0, 5, 25 oder 125 mg N-Phenyl-1-naphthylamin/kg KG und Tag exponiert. Die Behandlung erfolgte einmal am Tag, an sieben Tagen pro Woche per Schlundsonde. Bei den weiblichen Tieren wurde kein NOAEL erhalten. Der LOAEL lag aufgrund minimal ausgeprägter Pigmenteinlagerung in der Milz (Hämosiderose) bei 5 mg/kg KG und Tag. Für die männlichen Ratten betrug der systemische NOAEL 5 mg/kg KG und Tag. Bei 25 mg/kg KG und Tag kam es zu erhöhten Urobilinogenkonzentrationen im Urin (siehe unten), zu minimal ausgeprägten Degenerationen bzw. Regenerationen der proximalen Nierentubuli und minimal ausgeprägter chronischer Nephropathie. Auffällige neuropathologische Befunde und die in der 28-Tage-Studie berichteten Ganganomalien wurden bis zur höchsten Dosis von 125 mg/kg KG und Tag nicht beobachtet. Die vermehrte Ausscheidung von Urobilinogen bei den männlichen Tieren ab der mittleren Dosisgruppe wurde von den Autoren der Studie im Zusammenhang mit der erhöhten Bilirubin-Bildung erklärt, die wiederum Folge einer hämolytischen Anämie ist: Urobilinogen wird durch Darmbakterien aus Bilirubin gebildet, ins Blut rückresorbiert und mit dem Urin ausgeschieden. Bei den weiblichen Tieren wurde ebenfalls das Auftreten einer hämolytischen Anämie diskutiert, allerdings ohne erhöhte Urobilinogen-Exkretion. Die Hämosiderose sowie die extramedulläre Hämatopoese trat bei den weiblichen Tieren aller Dosisgruppen auf, wobei keine Dosisabhängigkeit vorlag und die Pigmentakkumulation in der Hochdosisgruppe deutlich an Stärke zunahm (siehe [Tabelle 2](#)). In den beiden niedrigen Dosisgruppen wurden keine weiteren mit einer Anämie verbundenen Effekte beobachtet. Erst in der höchsten Dosisgruppe kam es zu einer regenerativen Anämie. Charakteristisch dafür sind die Abnahme der Anzahl an roten Blutzellen, des Hämatokrits und des Hämoglobins und die Zunahme der relativen Retikulozytenzahl. Heinz-Innenkörperchen wurden in keiner der Dosisgruppen beobachtet. Nach Ansicht der Autoren sind die Milz-Befunde in den beiden niedrigen Dosisgruppen behandlungsbedingt, aber nicht advers. Die rötliche Färbung des Urins der Hochdosisgruppe wurde auf die Testsubstanz zurückgeführt, da diese eine weiße bis leicht rötliche Farbe aufweist und ist somit substanzbedingt aber nicht advers (BASF SE 2016 b).

In dieser 90-Tage-Studie wurden die in der 28-Tage-Studie (Lanxess 2002) ab 5 mg/kg KG und Tag aufgetretenen Ganganomalien selbst bei 125 mg/kg KG und Tag nicht beobachtet, obwohl die Tierzahl höher und die Behandlungsdauer länger war. Daher wird dieser Befund bei der Ableitung des MAK-Wertes nicht berücksichtigt.

In [Tabelle 2](#) sind die Effekte auf die Milz, in [Tabelle 3](#) die Effekte auf die Niere der Ratten nach wiederholter oraler Gabe dargestellt.

Tab. 1 Wirkung von N-Phenyl-1-naphthylamin nach wiederholter oraler Verabreichung bei Ratten

Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Sprague-Dawley, je 5 ♂, ♀, 14 Tage Nachbeobachtung: zusätzlich je 5 ♂, ♀ bei 0, 500 mg/kg KG	28 Tage, 0, 4, 20, 100, 500 mg/kg KG und Tag, Reinheit: 99,41 %, Schlundsonde, Vehikel: Olivenöl, 7 Tage/Woche	20 mg/kg KG: ♂ u. ♀: NOAEL ; ♀: Triglyceride ↓; ♂: Griffstärke ↓; ab 20 mg/kg KG: ♀: abs. Nierengew. ↑, Futterverbrauch (1. Woche) ↑; 100 mg/kg KG: ♀: Triglyceride ↓; ab 100 mg/kg KG: ♂ u. ♀: Speichelfluss ↑, Gesamt-Bilirubin im Blut ↑, blass-violett gefärbter Urin; ♂: Albumin, A/G im Blut ↑; ♀: rel. Lebergew. ↑ (+16 %); 500 mg/kg KG: ♂ u. ♀: Urinvolumen ↑, Hämoglobin, Hämatokrit, MCHC ↓, Retikulozyten ↑, abs. Lebergew. ↑ (♂: +40 %, ♀: +71 %), rel. Lebergew. ↑ (♂: +70 %, ♀: +71 %), leicht vergrößerte Leber (10/10), Hypertrophie der zentrilobulären Hepatozyten, Erweiterung der distalen Tubuli und Sammelkanälchen, papilläre Nekrose in der Niere (je 2/5), ausgeprägte extramedulläre Hämatopoese (je 3/5); ♂: 1 Tier verendet (substanzbedingt), KG-Entwicklung ↓, blass-violett gefärbter Urin, spezifisches Gewicht des Urins ↓, Natrium, BUN im Blut ↑, abs. Thymusgew. ↓, abs. Gehirngew. ↑, rel. Schilddrüsengew. ↑, Basophilie der renalen Tubuli; ♀: abs. u. rel. Milzgew. ↑, Gesamt-Proteine, Albumin, A/G, Calcium im Blut ↑, Erythrozyten ↓, Pigmentakkumulation in der Milz (5/5); Nachbeobachtung: ♂: verfärbter Urin, Erythrozyten ↓, Hämoglobin, Gesamt-Bilirubin ↑, Kalium ↑, abs. u. rel. Milzgew. ↑; ♀: ALT ↓, Phosphor ↑, rel. Lebergew. ↑, Pigmentakkumulation in der Milz, malignes unilaterales Nephroblastom (1/5); ohne auffällige Befunde: sensorische Reaktion auf Reize, Griffstärke, motorische Aktivität	Tanabe et al. 2017
Wistar, je 5 ♂, ♀, 14 Tage Nachbeobachtung: zusätzlich je 5 ♂, ♀ bei 0, 80 mg/kg KG	28 Tage, 0, 5, 20, 80 mg/kg KG und Tag, Reinheit: 99,7 %, Schlundsonde, Vehikel: Maiskeimöl, 7 Tage/Woche, OECD-Prüfrichtlinie 407	5 mg/kg KG: ♂ u. ♀: NOAEL systemisch ; ♂: NOAEL lokal (Ganganomalien) ; ab 5 mg/kg KG: ♀: Ganganomalien zum Ende der Studie (Inzidenzen für Kontrolle, aufsteigende Dosierung: 0, 1, 2, 3); ab 20 mg/kg KG: ♂ u. ♀: rötlich gefärbter Urin; ♂: Ganganomalien (Inzidenzen für Kontrolle, aufsteigende Dosierung: 0, 0, 1, 1), Bilirubin im Blut ↑; ♀: Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit ↓, Lymphozyten, Leukozyten ↑; 80 mg/kg KG: ♂: Lymphozyten, Leukozyten ↑, Albumin ↑, Cholesterin, Triglyceride ↓, Proteinausscheidung im Urin ↑, abs. Lebergew. ↑; ♀: Chlorid, Bilirubin im Blut ↑, rel. Lebergew. ↑; Nachbeobachtung: abs. u. rel. Milzgew. ↑; ansonsten Rückgang der Befunde; ohne auffällige Befunde: Histopathologie, Griffstärke, lokomotorische und motorische Aktivität	Hartwig 2009; Lanxess 2002

Tab. 1 (Fortsetzung)

Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Sprague Dawley, (CrI:CD(SD)), je 12 ♂, ♀	6–7 Wochen, 0, 4, 20, 100 mg/kg KG und Tag, Reinheit: 99,8 %, Schlundsonde, Vehikel: Olivenöl, 7 Tage/Woche, OECD-Prüfrichtlinie 421	4 mg/kg KG: ♂: NOAEL ; 20 mg/kg KG: ♂: abs. u. rel. Lebergew. (+12 % u. +11 %) ↑, Hypertrophie der zentralen Hepatozyten (4/12), Vakuolisierung midzonaler Hepatozyten (5/12); ♀: NOAEL ; 100 mg/kg KG: ♂ u. ♀: dunkelviolett bis braun gefärbter Urin, Hypertrophie zentraler Hepatozyten; ♂: abs. u. rel. Lebergew. ↑ (+25 % u. +27 %), abs. u. rel. Milzgew. ↑ (+16 % u. +20 %), extramedulläre Hämatopoese (6/12), Pigmentakkumulation in der Milz (4/12); ♀: rel. Lebergew. (+19 %) ↑	MHLW 2011
Wistar, je 15 ♂, ♀, (davon je 5 ♂, ♀ für neuropathologische Untersuchung)	90 Tage, 0, 5, 25, 125 mg/kg KG und Tag, Reinheit: 99,9 %, Schlundsonde, Vehikel: Maiskeimöl, 7 Tage/Woche, OECD-Prüfrichtlinie 409 und 424	5 mg/kg KG: ♂: NOAEL für systemische Wirkung ; ♀: LOAEL für systemische Wirkung ; Pigmentakkumulation in der Milz (Hämosiderose) (siehe Tabelle 2), extramedulläre Hämatopoese in der Milz (siehe Tabelle 2 und Text); 25 mg/kg KG: ♂: Urobilinogen im Urin ↑ (Hinweis auf hämolytische Anämie), Degeneration/Regeneration der proximalen Tubuli, basophile Tubuli ↑, chronische Nephropathie (siehe Tabelle 3), abs. u. rel. Lebergewicht (+17 % u. +11 %) ↑, zentrilobuläre Hypertrophie; ♀: Pigmentakkumulation in der Milz (Hämosiderose), extramedulläre Hämatopoese in der Milz; 125 mg/kg KG: NOAEL für neurotoxische Wirkung ; ♂ u. ♀: erhöhter Futterverbrauch, Speichelfluss kurz nach Behandlung ↑, rötlich gefärbter Urin, Kreatinin im Serum ↓, Bilirubin im Serum ↑, regenerative Anämie (Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit ↓, rel. Anzahl an Retikulozyten ↑), abs. Anzahl an Basophilen ↑, abs. u. rel. Nierengew. ↑, abs. u. rel. Lebergew. ↑ (♂: +28 % u. +29 %, ♀: +31 % u. +32 %), zentrilobuläre Hypertrophie, Pigmentakkumulation in der Milz (Hämosiderose); ♂: MCV, MCH ↑, Cholesterin ↑, Urobilinogen im Urin ↑ (1/10; Hinweis auf hämolytische Anämie), Urinvolumen ↑, Übergangsepithelzellen im Urin ↑ (minimal, kann auch in Kontrolltieren vorkommen), Degeneration/Regeneration der proximalen Tubuli (8/10), basophile Tubuli ↑, chronische Nephropathie (5/10); ♀: extramedulläre Hämatopoese in der Milz (3/10); ohne auffälligen Befund: FOB, motorische Aktivität, Neurohistopathologie	BASF SE 2016 b

A/G: Albumin/Globulin-Verhältnis; ALT: Alaninaminotransferase; BUN: Harnstoff-Stickstoff im Blut; FOB: Functional Observational Battery; MCH: mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt; MCHC: mittlere Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten; MCV: mittleres Erythrozyteneinzelvolumen

Tab. 2 Inzidenz und Schweregrad der Milzeffekte bei Ratten nach Schlundsondengabe von N-Phenyl-1-naphthylamin

28 Tage, 7 Tage/Woche, Sprague-Dawley (Tanabe et al. 2017)					
	Dosis (mg/kg KG und Tag)				
	0	4	20	100	500
extramedulläre Hämatopoese					
♂:					
geringfügig	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)
mäßig	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	3/5 (60%)	3/5 (60%)
gesamt	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)
♀:					
geringfügig	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	4/5 (80%)	2/5 (40%)
mäßig	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)	3/5 (60%)
gesamt	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)
Pigmenteinlagerung (Hämosiderose)					
♂:					
geringfügig	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)
mäßig	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
gesamt	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)
♀:					
geringfügig	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	0/5 (0%)
mäßig	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)**
gesamt	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)
6–7 Wochen, 7 Tage/Woche, OECD-Prüfrichtlinie 421, Sprague-Dawley (MHLW 2011)					
	Dosis (mg/kg KG und Tag)				
	0	4	20	100	
extramedulläre Hämatopoese					
♂:					
minimal	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)	6/12 (50%)**	
♀:					
leicht	0/12 (0%)	2/12 (17%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)	
Pigmenteinlagerung					
♂:					
minimal	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)	4/12 (33%)	
90 Tage, 7 Tage/Woche, Wistar (BASF SE 2016 b)					
	Dosis (mg/kg KG und Tag)				
	0	5	25	125	
extramedulläre Hämatopoese					
♀:					
Grad 1	0/10 (0%)	1/10 (10%)	1/10 (10%)	0/10 (0%)	
Grad 2	0/10 (0%)	1/10 (10%)	0/10 (0%)	2/10 (20%)	
Grad 3	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	1/10 (10%)	
gesamt	0/10 (0%)	2/10 (20%)	1/10 (10%)	3/10 (30%)	

Tab. 2 (Fortsetzung)

	Dosis (mg/kg KG und Tag)			
	0	5	25	125
Pigmenteinlagerung				
♂:				
Grad 1	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)
Grad 2	2/10 (20%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	6/10 (60%)
gesamt	2/10 (20%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	6/10 (60%)
♀:				
Grad 1	0/10 (0%)	5/10 (50%)	8/10 (80%)**	0/10 (0%)
Grad 2	1/10 (10%)	1/10 (10%)	1/10 (10%)	5/10 (50%)
gesamt	1/10 (10%)	6/10 (60%)	9/10 (90%)**	5/10 (50%)

**p ≤ 0,01

Tab. 3 Inzidenz und Schweregrad der Niereneffekte bei Ratten nach Schlundsondengabe von N-Phenyl-1-naphthylamin

28 Tage, 7 Tage/Woche, Sprague-Dawley (Tanabe et al. 2017)					
	Dosis (mg/kg KG und Tag)				
	0	4	20	100	500
Dilatation distaler Tubuli und Sammelkanälchen					
♂:					
geringfügig	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	3/5 (60%)
mäßig	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)
gesamt	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	4/5 (80%)*
♀:					
geringfügig	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	3/5 (60%)
papilläre Nekrosen					
♂:					
mäßig	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	2/5 (40%) ^{a)}
♀:					
geringfügig	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)
stark	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)
gesamt	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	2/5 (40%)
basophile Tubuli					
♂:					
geringfügig	2/5 (40%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
mäßig	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	4/5 (80%)
stark	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	1/5 (20%) ^{a)}
gesamt	2/5 (40%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)**
♀:					
geringfügig	2/5 (40%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	0/5 (0%)	4/5 (80%)

Tab. 3 (Fortsetzung)

	Dosis (mg/kg KG und Tag)			
	0	5	25	125
90 Tage, 7 Tage/Woche, Wistar (BASF SE 2016 b)				
Degeneration / Regeneration				
♂:				
Grad 1	0/10 (0%)	0/10 (0%)	3/10 (30%)	2/10 (20%)
Grad 2	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	2/10 (20%)
Grad 3	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	4/10 (40%)
gesamt	0/10 (0%)	0/10 (0%)	3/10 (30%)	8/10 (80%)**
chronische Nephropathie				
♂:				
Grad 1	1/10 (10%)	2/10 (20%)	6/10 (60%)	1/10 (10%)
Grad 2	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	4/10 (40%)*
gesamt	1/10 (10%)	2/10 (20%)	6/10 (60%)*	5/10 (50%)

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

a) 1 Tier verwendet

Der empfindlichste Parameter der in [Tabelle 1](#) aufgeführten Studien ist die Pigmentakkumulation in der Milz (Hämosiderose) als Folge einer Erythroklasie, dem gesteigerten Abbau normaler und pathophysiologisch (hämolytisch) veränderter Erythrozyten. Diese Veränderungen können infolge einer Methämoglobinämie auftreten, wobei der letztgenannte Parameter allerdings in keiner der Studien bestimmt wurde. Der NOAEL für Hämosiderose bei den weiblichen Tieren beträgt nach 28 Tagen 100 mg/kg KG, nach 90 Tagen wurde kein NOAEL erhalten. Bei den männlichen Tieren sind die NOAEL 500 bzw. 25 mg/kg KG. Demnach nehmen die Effekte nach subakuter bzw. subchronischer Expositionsdauer zu.

Für die extramedulläre Hämatopoese bleibt der NOAEL bei den weiblichen Tieren bei 20 bzw. 25 mg/kg KG, während er für die männlichen Tiere sogar von 20 auf 125 mg/kg KG zunimmt. Sowohl für die Hämosiderose als auch für die extramedulläre Hämatopoese sind die weiblichen Tiere also empfindlicher. Dass dies für die Studie von MHLW (2011) nicht gilt, könnte daran liegen, dass trächtige Tiere verwendet wurden. Eine gering ausgeprägte hämolytische Anämie führt bei der Ratte mit der Zeit zu einer Akkumulation des Hämosiderins in der Milz, daher ist dies der erste Parameter, der sich sichtbar verändert. Die Anzahl der Erythrozyten bleibt zunächst durch die extramedulläre Hämatopoese in etwa gleich. Da die Hämosiderose ein kumulativer Vorgang ist, der nur dann auftritt, wenn eine Methämoglobinämie ausgelöst wird, und in der 90-Tage-Studie nur minimal ausgeprägt war, muss nicht mit einer weiteren Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition gerechnet werden. Die nur bei den männlichen Tieren beobachtete chronische Nephropathie wird als rattendypisch betrachtet und da sie somit nicht relevant für den Menschen ist, nicht für die Bewertung herangezogen.

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

N-Phenyl-1-naphthylamin wirkt in Studien, die nach OECD-Prüfrichtlinie 404 bzw. 405 durchgeführt wurden, weder haut- noch augenreizend (Hartwig 2009).

Allergene Wirkung

N-Phenyl-1-naphthylamin wirkt hautsensibilisierend (Greim 2003).

Es liegen keine neuen Befunde vor.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In der bereits in [Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“](#) und [Tabelle 1](#) dargestellten Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 wurden nach Behandlung von Sprague-Dawley-Ratten mit 0, 4, 20 oder 100 mg N-Phenyl-1-naphthylamin/kg KG und Tag keine Effekte auf die Dauer des Östruszyklus, die Reproduktionsparameter Verpaarungsindex, „Besamungsindex“ („insemination index“), Fertilitätsindex (weibliche Tiere), Dauer der Trächtigkeit, Implantationsindex, Anzahl an Jungtieren, Anzahl lebender Jungtiere, Überlebensindex am vierten Tag nach der Geburt sowie Geschlechterverhältnis festgestellt. Die histopathologische Untersuchung der Reproduktionsorgane zeigte keinen auffälligen, substanzbedingten Befund. Der NOAEL für Fertilität beträgt in dieser Studie 100 mg/kg KG und Tag, die höchste eingesetzte Dosierung. Der NOAEL für Parentaltoxizität liegt bei 4 mg/kg KG und Tag für die männlichen Tiere aufgrund von hepatozellulärer zentrilobulärer Hypertrophie und Vakuolisierung midzonaler Hepatozyten bei 20 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL für die weiblichen Elterntiere beträgt 20 mg/kg KG und Tag, ebenfalls bedingt durch Effekte auf die Leber in der 100-mg/kg-Gruppe (MHLW 2011).

In den im [Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“](#) und [Tabelle 1](#) beschriebenen 28- und 90-Tage-Studien mit Schlundsondengabe zeigten sich keine auffälligen Befunde in den Reproduktionsorganen weiblicher oder männlicher Wistar- und Sprague-Dawley-Ratten. Die höchste getestete Dosis in den 28-Tage-Studien betrug 500 mg/kg KG und Tag, die in der 90-Tage-Studie 80 mg/kg KG und Tag (BASF SE 2016 b; Lanxess 2002; Tanabe et al. 2017).

Entwicklungstoxizität

Die pränatale Entwicklungstoxizität wurde in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Wistar-Ratten geprüft. Dazu erhielten jeweils 25 trächtige Tiere pro Gruppe vom 6. bis zum 19. Gestationstag mit der Schlundsonde 0, 15, 50 oder 150 mg N-Phenyl-1-naphthylamin/kg KG und Tag. Als Vehikel diente Maiskeimöl. Bis zur höchsten Dosis traten keine entwicklungstoxischen Effekte auf. Bei den Muttertieren kam es bei der höchsten Dosis von 150 mg/kg KG und Tag zu erhöhtem Wasserverbrauch (+24 %), vermindertem Futterverbrauch (–9 %), erniedrigter Körpergewichtszunahme (9 % weniger als die Kontrolle), erniedrigter korrigierter (Netto-)Körpergewichtszunahme (26 % weniger als die Kontrolle; auch das Gewicht der Karkasse war im Vergleich zur Kontrolle um 5 % erniedrigt). Die Untersuchung des Blutes am 20. Gestationstag zeigte eine Abnahme der Erythrozytenzahl, der Hämoglobin- und Hämatokritwerte und des MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration). Die Cholesterinwerte waren reduziert, während es zu einem Anstieg der relativen Retikulozytenzahl und der Gesamtbilirubinkonzentration im Blut kam. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 150 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis und der NOAEL für Maternaltoxizität bei 50 mg/kg KG und Tag (BASF SE 2016 a).

In der bereits im [Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“](#) und [Tabelle 1](#) beschriebenen Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 wurde bei einem Nachkommen in der 20-mg/kg-Gruppe ein verschmälertes Schwanz („narrowed tail“, weder Fehlbildung noch Variation einer umfangreichen Datenbank zufolge, in der entwicklungstoxische Veränderungen kategorisiert sind (BfR 2020)) beobachtet. Weitere Missbildungen wurden nicht festgestellt. Der NOAEL für perinatale Toxizität beträgt in dieser Studie 100 mg/kg KG und Tag (MHLW 2011). Eine vollständige Untersuchung der Teratogenität ist jedoch nicht beinhaltet.

Genotoxizität

In einem Chromosomenaberrationstest, der in japanischer Sprache mit englischen Tabellen und Abbildungen vorliegt und nicht im Nachtrag von 2009 aufgeführt ist, wurden CHL/IU-Zellen sechs bzw. 24 Stunden mit 4,3–34 µg N-Phenyl-1-naphthylamin/ml in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems behandelt. Mit nicht zytotoxischen Konzentrationen bis 28,3 µg/ml (ohne metabolische Aktivierung) bzw. 17 µg/ml (mit metabolischer Aktivierung) wurden weder strukturelle noch numerische Aberrationen induziert. Höhere Konzentrationen führten nach sechs-

stündiger Behandlung bei Wachstumsraten von unter 35 % zu einem zwei- bzw. sechsfachen Anstieg struktureller Aberrationen. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (MHLW 2007).

Zusammengefasst wirkt N-Phenyl-1-naphthylamin bei Salmonellen und Mauslymphom-Zellen nicht mutagen und in Säugerzellen in nicht zytotoxischen Konzentrationen nicht klastogen. Ein Dominant-Letal-Test verlief negativ (Hartwig 2009; MHLW 2007). Weitere Studien, insbesondere in vivo, liegen nicht vor.

6 Bewertung

Zielorgane nach wiederholter oraler Gabe sind das hämatopoetische System, die Leber, Milz und bei den männlichen Ratten die Nieren. N-Phenyl-1-naphthylamin wirkt hautsensibilisierend.

MAK-Wert. Bewertungsrelevante Informationen nach inhalativer Exposition beim Menschen und am Tier liegen nicht vor. Da der Stoff weder haut- noch augenreizend wirkt (siehe Hartwig 2009), ist davon auszugehen, dass bei Inhalation die systemische Wirkung im Vordergrund steht. Der MAK-Wert wird daher aus dem LOAEL der 90-Tage-Schlundsondenstudie von 5 mg/kg KG und Tag an der weiblichen Ratte aufgrund von Pigmentakkumulation in der Milz abgeleitet. Diese Pigmentakkumulation (Hämosiderose) ist ein kumulativer Parameter. Da die Hämosiderose nur minimal ausgeprägt war, wird ein NAEL von 2,5 mg/kg KG und Tag extrapoliert. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 6,1 mg/m³. Eine weitere Abnahme des NAEL bei chronischer Exposition ist nicht zu erwarten (siehe [Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“](#)). Da dieser Wert aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2), ergibt sich eine Konzentration von 3,05 mg/m³ für den Arbeitsplatz, und unter Anwendung des Preferred Value Approach wird ein MAK-Wert von 2 mg/m³ für die einatembare Fraktion abgeleitet.

Spitzenbegrenzung. Der MAK-Wert wird aufgrund der systemischen Wirkung abgeleitet, daher erfolgt die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie II. Da keine Daten über die Halbwertszeit beim Menschen vorliegen, wird der Basis-Überschreitungsfaktor für diese Kategorie von 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Wistar-Ratten mit Schlundsondengabe führten 150 mg N-Phenyl-1-naphthylamin/kg KG und Tag zu maternaltoxischen Effekten, beispielsweise erniedrigte Körpergewichtszunahme, Abnahme der Erythrozytenzahl, der Hämoglobin- und Hämatokritwerte und des MCHC, reduzierte Cholesterinwerte, Zunahme der relativen Retikulozytenzahl und der Gesamtbilirubinkonzentration im Blut. Entwicklungstoxische Effekte wurden bis zur höchsten Dosis nicht beobachtet. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt daher bei 150 mg/kg KG und Tag, der NOAEL für Maternaltoxizität bei 50 mg/kg KG und Tag. Aus der Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 mit Schlundsondengabe an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten ergab sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 100 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis. Bei dieser Dosis traten bereits paternal- und maternaltoxische Effekte auf. Die mit den oben beschriebenen Annahmen (siehe „MAK-Wert“ mit Ausnahme der Berücksichtigung, dass die Tiere sieben Tage behandelt wurden) in eine Luftkonzentration umgerechneten oralen NOAEL für Entwicklungstoxizität und perinatale Toxizität liegen bei 263 mg/m³ bzw. 175 mg/m³. Die 132- bzw. 88-fachen Abstände der berechneten Luftkonzentrationen

zum MAK-Wert von 2 mg/m³ sind ausreichend groß, und zusammen mit der fehlenden Teratogenität wird N-Phenyl-1-naphthylamin der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Hautresorption. Zur Beurteilung der Hautresorption von N-Phenyl-1-naphthylamin sind keine experimentellen Daten vorhanden. Aus Modellrechnungen ergeben sich für die dermale Aufnahme von N-Phenyl-1-naphthylamin unter Standardbedingungen (gesättigte wässrige Lösung, 2000 cm² Expositionsfläche, eine Stunde Expositionsdauer) Stoffmengen von 0,58 mg bzw. 29 mg.

Für einen Analogievergleich können zusätzlich die experimentellen Daten des Strukturisomers **N-Phenyl-2-naphthylamin** verwendet werden: In zwei Ex-vivo-Studien wurde die Penetration durch Schweine- bzw. Humanhaut untersucht. Aus den Studien von Marek et al. (2017) mit Schweinehaut und Dennerlein et al. (2017) mit Humanhaut errechnen sich aus den Penetrationsdaten bei einstündiger Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche eine Aufnahme von 4 mg bzw. bei achtstündiger Exposition eine von 6,2 mg N-Phenyl-2-naphthylamin. Die Modellrechnungen ergeben Stoffmengen von 1,7 mg bzw. 92 mg.

Aus der extrapolierten Arbeitsplatzkonzentration von 3,05 mg/m³ (siehe [Abschnitt „MAK-Wert“](#)) errechnet sich unter Annahme eines Atemvolumens von 10 m³ und 100%iger inhalativer Resorption eine tolerable tägliche Aufnahmemenge von 30,5 mg N-Phenyl-1-naphthylamin.

Nach den Modellrechnungen werden maximal 29 mg N-Phenyl-1-naphthylamin, d. h. etwa 95 % der systemisch tolerablen Menge aufgenommen. Die Aufnahme von **N-Phenyl-2-naphthylamin** über Humanhaut beträgt bei einstündiger Exposition 4 mg. Da die Modellrechnungen darauf hinweisen, dass N-Phenyl-2-naphthylamin besser durch die Haut aufgenommen wird als N-Phenyl-1-naphthylamin, ist im ungünstigsten Fall mit einer Resorption von 4 mg, also 13 % der systemisch tolerablen Menge von N-Phenyl-1-naphthylamin zu rechnen. Daher erfolgt weiterhin keine Markierung mit „H“ für N-Phenyl-1-naphthylamin.

Sensibilisierende Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung liegen einzelne neuere belastbare Befunde beim Menschen vor, die die sensibilisierende Wirkung von N-Phenyl-1-naphthylamin bestätigen. Neue Befunde aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen sowie Befunde zur atemwegs-sensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor. N-Phenyl-1-naphthylamin wird daher weiterhin mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Aalto-Korte K, Suuronen K, Kuuliala O, Jolanki R (2008) Contact allergy to 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole and phenyl- α -naphthylamine, allergens in industrial greases and lubricant oils – contact allergy to water-insoluble greases is uncommon but needs to be considered in some workers. *Contact Dermatitis* 58(2): 93–96. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01268.x>
- BASF SE (2016 a) 1-Naphthylamine, N-phenyl-. Prenatal developmental toxicity study in Wistar rats, oral administration (gavage). Project No 30R0068/14R049, 30 Jun 2016, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2016 b) 1-Naphthylamine, N-phenyl-. Repeated dose 90-day combined oral toxicity-/neurotoxicity study in Wistar rats – administration by gavage. Project No 64C0068/14S024, 08 Apr 2016, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Baumgärtel S (2020) Verwendung von N-Phenyl-1-naphthylamin. E-Mail-Anhang, 20 Aug 2020

- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2020) DevTox: a resource for developmental toxicology. BfR, Berlin. https://www.devtox.org/nomenclature/ml_organ.php?lan=en, abgerufen am 16 Jun 2020
- BUA (Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker) (Hrsg) (1993) N-Phenyl-1-naphthylamin. BUA-Stoffbericht Nr. 113. Hirzel, Stuttgart
- Dennerlein K, Göen T, Zobel M, Boos AM, Drexler H, Kilo S (2017) Dermal penetration and resorption of beta-naphthylamine and N-phenyl-beta-naphthylamine from lubricants in an ex vivo human skin model. *Chemosphere* 185: 934–941. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.07.070>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) N-1-naphthylaniline (CAS Number 90-30-2). Registration dossier. Joint submission, first publication 18 Oct 2016, last modification 23 Nov 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/18078>, abgerufen am 14 Apr 2021
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Greim H (Hrsg) (2003) N-Phenyl-1-naphthylamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 36. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
- Hartwig A (Hrsg) (2009) N-Phenyl-1-naphthylamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 46. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9030kskd0046>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(3): 1417–1471. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0215khsd0065>
- Koslitz S, Marek E, Lieverz M, Käfferlein H, Fartasch M, Schlüter G, Weiß T, Brüning T (2016) Dermale Penetration von N-Phenyl-2-naphthylamin in vivo. In: *DGAUM (Hrsg) 56. Wissenschaftliche Jahrestagung 2016*. Gentner, Stuttgart, 76–78. https://www.dgaum.de/fileadmin/pdf/Jahrestagung/2010-2018/DGAUM_2016_Programm_und_Abstracts.pdf, abgerufen am 06 Nov 2019
- Lanxess (2002) N-Phenyl-1-naphthylamine. Study for subacute oral toxicity in rats (gavage study over about 4 weeks and 2 weeks recovery period). Report No PH-32318, 26 Aug 2002, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Marek EM, Koslitz S, Weiss T, Fartasch M, Schlüter G, Käfferlein HU, Brüning T (2017) Quantification of N-phenyl-2-naphthylamine by gas chromatography and isotope-dilution mass spectrometry and its percutaneous absorption ex vivo under workplace conditions. *Arch Toxicol* 91(11): 3587–3596. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2046-2>
- MHLW (Japan Ministry of Health Labor and Welfare) (2007) [Chromosomal aberration test of N-phenyl-1-naphthylamine in CHL/IU cells]. Study No SR-06164. MHLW, Tokyo. https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF90-30-2f.pdf, abgerufen am 05 Aug 2019
- MHLW (Japan Ministry of Health Labor and Welfare) (2011) [A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with N-phenyl-1-naphthylamine]. Study No R-1058. MHLW, Tokyo. https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF90-30-2c.pdf, abgerufen am 05 Aug 2019
- NLM (National Library of Medicine) (2019) 2-Naphtylamine, N-phenyl. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/135-88-6>, abgerufen am 05 Sep 2019
- Svedman C, Isaksson M, Zimerson E, Bruze M (2004) Occupational contact dermatitis from a grease. *Dermatitis* 15(1): 41–44
- Tanabe S, Ohara M, Ito M, Noda A, Kobayashi K, Matsumoto M, Hirose A (2017) Toxicity in repeated 28-day oral administration of N-phenyl-1-naphthylamine in rats. *Fundam Toxicol Sci* 4(5): 207–218. DOI: <https://doi.org/10.2131/fts.4.207>
- Tibaldi R, Berge W ten, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH Skinperm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. DOI: <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>