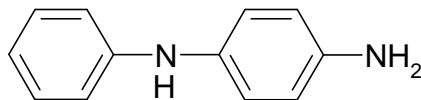


Ausgabe: Oktober 2014

Stand: Mai 2014

N-(4-Aminophenyl)anilin**(4-Aminodiphenylamin (ADPA))****(CAS-Nr.: 101-54-2)****1. AGW****7 mg/m³ (0,91ppm)****Überschreitungsfaktor (Kurzzeitkategorie): 2 (II)****Schwangerschaftsgruppe „Y“****„H“****„Sh“****2. Stoffcharakterisierung (Daten aus DFG MAK 2013 übernommen)**

Summenformel:	C ₁₂ H ₁₂ N ₂
Molekulargewicht:	184,24 g/mol
CAS-Nr.:	101-54-2
Schmelzpunkt:	70 °C
Siedepunkt:	354 °C
Wasserlöslichkeit:	600 mg/l
Verteilungskoeffizient (log P _{O/W}):	2,4

$$1 \text{ ppm} = 7,65 \text{ mg/m}^3$$

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0,13 \text{ ppm}$$

Beschreibungen der verfügbaren toxikologischen Studien und Humandaten finden sich in der DFG MAK-Begründung 2013. Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung eines Luftgrenzwertes relevanten Studien.

3. Toxikokinetik/Metabolismus

Die verfügbaren Tierversuchsdaten lassen auf eine Resorption von ADPA nach oraler und dermaler Exposition schließen. Bei der Ratte erfolgt die Ausscheidung überwiegend über die Faeces, ADPA und/oder Metabolite wurden aber auch im Urin nachgewiesen. Jeweils etwa 80% der applizierten Radioaktivität nach oraler und intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem ADPA wurden mit dem Urin und den Faeces ausgeschieden (OECD 2004), so dass eine 100%ige orale Resorption anzunehmen ist. Der Nachweis von ADPA im Urin eines Arbeiters nach unfallbedingtem Hautkontakt sowie Ergebnisse aus Tier- und In-vitro-Versuchen deuten auf eine systemische Verfügbarkeit von ADPA nach dermaler Exposition hin (OECD 2004, DFG 2013). Darüber hinaus besteht eine Strukturanalogie mit anderen monozyklischen Aminen, für die eine dermale Penetration bekannt ist (DFG 2013).

4. Akute Toxizität

Für die Ratte beträgt die orale LD50 464 bis 1000 mg/kg KG. Bei Katzen führen 100 mg/kg KG zu Methämoglobinbildung. Die dermale Toxizität für Kaninchen ist größer als 5000 mg/kg KG (DFG 2013).

Die Methämoglobin-bildende Wirkung von ADPA bei der Katze zeigt eine klare Dosisabhängigkeit, mit hohen MetHb-Spiegeln (47%) nach oraler Gabe von 100 mg/kg KG/Tag und MetHb-Werten bis 20% nach 25 mg/kg KG. Mit 10 mg/kg KG wurde keine MetHb-Bildung beobachtet (DFG 2013).

5. Reizwirkung/Ätzwirkung

ADPA wirkt beim Kaninchen nicht hautreizend, aber reizend am Auge (DFG 2013). In einer Studie zur Augenreizwirkung an Kaninchen ergab sich für alle Tiere ein primärer Reizwert nach Draize von 8,1 von 110, wobei die Beobachtungszeitpunkte 24, 48 und 72 Stunden gemittelt wurden. Die Veränderungen waren 72 Stunden nach der Applikation vollständig abgeklungen. Anhand dieser Befunde wurde 4-Aminodiphenylamin am Auge als reizend bewertet (Bayer AG 1982 b zitiert in DFG 2013). Anderen Angaben zufolge erwies sich 4-Aminodiphenylamin am Kaninchenauge nach 24-stündiger Einwirkung als mäßig reizend (k. w. A.; siehe BG Chemie 1991 zitiert in DFG 2013).

6. Sensibilisierung

ADPA zeigt ein hautsensibilisierendes Potenzial beim Menschen und beim Tier (DFG 2013). Es bestehen Hinweise auf Kreuzreaktivität mit ähnlichen aromatischen (Di-)Aminoverbindungen z.B. mit p-Phenylendiamin (OECD 2004, DFG 2013).

7. Toxizität nach wiederholter Belastung

Die Zielorgane von ADPA sind Leber und hämatopoetisches System. Nach oraler Gabe im Futter über einen Zeitraum von **3 Monaten** kommt es bei männlichen Ratten ab ca. 188 mg/kg KG zu einer leichten normozytären, normochromen Anämie und im Serum zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase- sowie der AST- und ALT-Aktivität. Außerdem werden ab ca. 375 mg/kg KG eine partielle Hemmung der Spermatogenese und degenerative Veränderungen in der Leber beobachtet; 563 mg/kg KG führen zu einer Degeneration der Samenkanälchen (DFG 2013). Der NOAEL lag bei 1000 ppm (ca. 100 mg/kg KG/Tag [OECD 2004] bzw. 75 mg/kg KG/Tag [DFG 2013]).

In einer **Kanzerogenitätsstudie** an F344-Ratten mit einer Exposition über 78 Wochen (600 oder 1200 mg 4-Aminodiphenylamin-Hydrochlorid/kg Futter; ca. 30 und 60 mg/kg KG und Tag) und einer Nachbeobachtungszeit von 26 Wochen wurden keine toxikologisch relevanten Befunde beobachtet, so dass der NOAEL bei 1200 ppm (ca. 60 mg/kg KG und Tag) lag. Eine hämatologische Untersuchung erfolgte in dieser Studie nicht (DFG 2013).

Bei der Maus wurden höhere Dosierungen von ca. 360 – 1221 mg/kg KG und Tag untersucht; ab der untersten Dosis kam es insbesondere bei den männlichen Mäusen zu Hepatitis (0%, 47% und 48%) und in der mittleren (nicht aber oberen Dosis) zu einer Zunahme von Leberadenomen (0%, 24% und 10%), die Inzidenz der Leberkarzinome war nicht verändert (10%, 12% und 10%). Die Überlebensrate war bei den weiblichen Mäusen ab ca. 643 mg/kg KG und Tag reduziert (DFG 2013).

8. Fertilitätsminderung

Spezifische Studien zu Einflüssen auf die Fertilität liegen nicht vor. In Studie zur wiederholten Exposition werden Effekte an den männlichen Geschlechtsorganen in einer 90-Tage-Studie mit einem NOAEL (Hodentoxizität) von 5000 ppm im Futter (ca. 435-500 mg/kg KG/Tag). In der frühen NTP-Langzeitstudie an der Ratte wurde bis zur höchsten Dosis (ca. 60-120 mg/kg KG/Tag) histologisch keine Schädigung der Geschlechtsorgane beider Geschlechter beschrieben (OECD 2004).

9. Fruchtschädigung

Die Daten zur Entwicklungstoxizität geben kein vollständig konsistentes Bild. Entwicklungstoxische Effekte (reduziertes Fetengewicht sowie erhöhte Inzidenz fetaler skelettaler Anomalien) werden in Schlundsonden-Studien an Ratten bei maternaltoxischen Dosierungen ab 100 mg/kg KG und Tag (Hauptversuch) bzw. bei 150 mg/kg KG und Tag (Vorversuch) beobachtet. Der NOAEL für Maternaltoxizität und Entwicklungstoxizität betrug 50 mg/kg KG und Tag und die beobachteten Effekte auf die Nachkommen wurden als Folge der Maternaltoxizität gedeutet. Die Maternaltoxizität zeigt sich in Form von Gewichtsverlust und einer anschließend geringeren Gewichtszunahme sowie während der Behandlungsphase einem verringerten Futtermittelverbrauch. Klinische Symptome waren nach der Sondierung starker Speichelfluss so-

wie verfärbtes Fell im Anogenitalbereich (Monsanto 1989a und Bannister et al. 1992 zitiert in DFG 2013). In einer weiteren Studie waren dagegen bis 200 mg/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte beobachtet worden; in dieser Studie wurde in der höchsten Dosisgruppe von 200 mg/kg KG und Tag eine verzögerte Gewichtszunahme der Muttertiere während der Dosierungsperiode beobachtet. Der Futterverbrauch wurde nicht dokumentiert; klinische Symptome einer toxischen Wirkung traten nicht auf (Picciano et al. 1984 zitiert in DFG 2013)

10. Mutagenität

Die Ergebnisse zur Genotoxizität von ADPA sind nicht einheitlich und zeigen, wie für aromatische Amine typisch, sowohl negative als auch positive Effekte. ADPA ist in vitro als genotoxisch anzusehen, im Comet-Assay, UDS und Mikronukleustest in vivo zeigt sich kein genotoxisches Potenzial (ausführliche Dokumentation bei DFG 2013).

11. Kanzerogenität

In einem mit Mängeln behafteten Langzeitversuch führt ADPA im Futter zu einer signifikanten Erhöhung an Leber-Adenomen bei männlichen Mäusen (DFG 2013). Aus Sicht der DFG MAK-Kommission wird der aus der Struktur resultierende Verdacht einer kanzerogenen Wirkung dadurch gestützt. In OECD SIDS wird die Datenlage zur Kanzerogenität wie folgt zusammengefasst: „Early feeding studies in rats and mice revealed no evidence of carcinogenicity but they were not adequate to judge the carcinogenic potential of 4-ADPA, mainly because of the shortened period of administration of the test substance, i.e. only 78 weeks in rats, and 41-48 weeks in mice, respectively.”

In der Langzeitstudie an der Maus (vgl. Tabelle 3 aus DFG 2013) wurden Dosierungen von ca. 360 – 1221 mg/kg KG und Tag untersucht; ab der untersten Dosis kam es insbesondere bei den männlichen Mäusen zu Hepatitis (0%, 47% und 48%) und in der mittleren (nicht aber oberen Dosis) zu eine Zunahme von Leberadenomen (0%, 24% und 10%), die Inzidenz der Leberkarzinome war nicht verändert (10%, 12% und 10%) (DFG 2013).

In einer Kanzerogenitätsstudie an F344-Ratten mit einer Exposition über 78 Wochen (600 oder 1200 mg 4-Aminodiphenylamin-Hydrochlorid/kg Futter; ca. 30 und 60 mg/kg KG und Tag) und einer Nachbeobachtungszeit von 26 Wochen wurden keine toxikologisch relevanten Befunde beobachtet. (DFG 2013).

Somit liegen eingeschränkt aussagekräftige Studien an Ratte und Maus vor; nur bei einer Spezies und einem Geschlecht kam es zu einer Zunahme der Leberadenome in einer Dosis, die zur Zunahme der Hepatitis führte.

Tabelle: aus DFG 2013

Tab. 3. Studien zur Kanzerogenität von 4-Aminodiphenylamin (NCI 1978)

Autor:	NCI 1978
Stoff:	4-Aminodiphenylamin (Reinheitsgrad 90%; k. A. zu Verunreinigungen)
Spezies:	Mäuse, B6C3F1, je 50 ♂, ♀ u. je 20 ♂, ♀ Kontrolltiere
Applikation:	Futter
Konzentration:	♂ 0, 2057, 4114 mg/kg Futter (ca. 0, 360, 720 mg/kg KG u. Tag) ♀ 0, 3672, 6979 mg/kg Futter (ca. 0, 643, 1221 mg/kg KG u. Tag)
Dauer:	48 Wochen 4-Aminodiphenylamin im Futter 43 Wochen Nachbeobachtungszeit (Fütterungsbed. siehe Abschnitt 5.2.2)
Toxizität:	♂ ab ca. 360 mg/kg KG u. Tag: Hepatitis, KG-Entw. dosisabh. ↓, Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (k. w. A.) ♀ ab ca. 643 mg/kg KG u. Tag: Hepatitis, KG-Entw. nicht dosisabh. ↓, Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (k. w. A.)

		Dosis ♂/♀ [mg 4-Aminodiphenylamin/kg KG u. Tag]		
		0	ca. 360/643	ca. 720/1221
Überlebende	♂	17/20 (85%)	46/49 (94%)	44/50 (88%)
	♀	17/20 (85%)	34/50 (68%)	29/50 (58%)
Hepatitis	♂	0/20 (0%)	23/49 (47%)**	24/50 (48%)**
	♀	1/20 (5%)	8/49 (16%)	2/48 (4%)
Tumoren und Präneoplasien				
Leber:				
Hyperplasien Hepatozyten	♂	0/20 (0%)	0/49 (0%)	2/50 (4%)
	♀	k. w. A		
Gallengangepithel	♂	0/20 (0%)	2/49 (4%)	3/50 (6%)
	♀	k. w. A		
Adenome	♂	0/20 (0%)	12/49 (24%)*	5/50 (10%)
	♀	1/20 (5%)	2/49 (4%)	1/48 (2%)
Karzinome	♂	2/20 (10%)	6/49 (12%)	5/50 (10%)
	♀	0/20 (0%)	0/49 (0%)	0/48 (0%)
Adenome u. Karzinome	♂	2/20 (10%)	18/49 (37%)*	10/50 (20%)
	♀	1/20 (5%)	2/49 (4%)	1/48 (2%)

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,001

12. Ableitung des Grenzwertes

Die Daten zur Gentoxizität und Kanzerogenität sprechen nicht gegen die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes. Valide Daten zur Toxizität bei inhalativer Verabreichung liegen nicht vor, so dass eine Grenzwertableitung auf der Grundlage der Daten zur oralen Verabreichung erfolgt.

Die Zielorgane von ADPA sind Leber und hämatopoetisches System. Bei der Katze wurde eine methämoglobinbildende Wirkung beobachtet. Ausgangspunkt für die Grenzwertableitung ist die subchronische Studie an Ratten, da in dieser Studie (im Gegensatz zur Kanzerogenitätsstudie) auch hämatologische Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Kanzerogenitätsstudie wird jedoch zur Bewertung der Zeitextrapolation herangezogen. Der NOAEL in der subchronischen Studie lag bei 1000 ppm (ca. 100 mg/kg KG/Tag [OECD 2004] bzw. 75 mg/kg KG/Tag [DFG 2013]). Darüber hinaus wird berücksichtigt, dass der Stoff eine methämoglobinbildende Wirkung hat mit einem NOAEL bei der Katze von 10 mg/kg KG (vgl. DFG 2013).

Extrapolation Basis Ratte, oral	
Extrapolationsschritt	Extrapolationsfaktor
Allometriefaktor oral	Ratte – Mensch 4
Zeitextrapolation systemische Effekte	SC – C 1* * Faktor 1 da der NOAEL in der Langzeitstudie (höchste getestete Dosis; 1200 ppm) in der gleichen Größenordnung lag wie der NOAEL in der subchronischen Studie (1000 ppm). In der Langzeitstudie wurden die hämatologischen Parameter, die die Grundlage des LOAEL in der subchronischen Studie bilden, nicht untersucht und in der Langzeitstudie wurde kein LOAEL definiert, so dass ein vollständiger Vergleich nicht möglich ist. Allerdings ist für die blut-schädigende Wirkung im Zusammenhang mit MetHb-Bildung bekannt, dass es sich um Effekte handelt, deren Schwelle primär von der Tagesdosis (MetHb-Gehalt) und nicht von der Dauer der Exposition abhängt, so dass der Verzicht auf eine Zeitextrapolation trotz dieser Einschränkungen insgesamt plausibel ist.
Korrekturfaktor 7 Tage (Tier-versuch) zu 5 Tage Exposition (Arbeitsplatz)	7 Tage – 5 Tage 0,7
Intraspeziesvariabilität	5
Gesamt	14

Aus einem NOAEL oral an der Ratte aus einer subchronischen Studie von 75 bzw. 100 mg/kg und einem Gesamt-Extrapolationsfaktor von 14 für die Ratte resultiert für die Ableitung eines AGW eine Dosis von 7 bzw. 5,4 mg/kg KG/Tag (je nach Umrechnung der Dosis im Fütterungsversuch auf mg/kg KG). Für den Menschen entspricht eine Dosis von 5,4 bzw. 7 mg/kg KG und Tag unter der Annahme einer 100%igen oralen Resorption, eines Körpergewichtes von 70 kg und eines aufgenommenen Luftvolumens von 10 m³ in 8 Stunden einer Luftkonzentration von 37,8 bzw. 49 mg/m³.

Da jedoch bei der Katze noch mit 25 mg/kg KG eine MetHb-Bildung beobachtet wurde und bekannt ist, dass der Mensch bezüglich einer Methämoglobinbildung empfindlicher reagiert als die Ratte, muss ein Grenzwert diesen Aspekt entsprechend berücksichtigen und der Interpeziesfaktor von 5 gemäß BekGS 901 ist möglicherweise zu klein. Beim Vergleich von Katze und Mensch gibt es Hinweise, dass die Katze gegenüber Mensch (und Hund) eine noch deutlichere Empfindlichkeit aufweist (Spicer 1950; Rockwood et al. 2003), so dass dieser Startpunkt sehr sensitiv ist.

Extrapolation Basis Katze, oral	
Extrapolationsschritt	Extrapolationsfaktor
Allometriefaktor oral	Katze – Mensch 2,2 (vgl. Anlage)
Zeitextrapolation systemische Effekte	Akut – C 1* * Faktor 1 da die Methämoglobinbildung ein akuter Effekt mit Schwellenwert ist, d.h. eine verlängerte Exposition führt zu ggf. geänderten Effekten, die Wirkschwelle ist jedoch durch die MetHb-Bildung bestimmt
Intraspeziesvariabilität	5 (Standardfaktor)
Gesamt	11

Aus einem NOAEL oral an der Katze von 10 mg/kg und einem Gesamt-Extrapolationsfaktor von 11 resultiert für die Ableitung eines AGW eine Dosis von 0,91 mg/kg KG/Tag. Für den Menschen entspricht eine Dosis von 0,91 mg/kg KG und Tag unter der Annahme einer oralen Resorption von 100%, eines Körpergewichtes von 70 kg und eines aufgenommenen Luftvolumens von 10 m³ in 8 Stunden einer Luftkonzentration von 6,4 mg/m³.

Die MetHb-Bildung steht bei der Grenzwertableitung von ADPA im Vordergrund. Aus dem errechneten Wert von 6,4 mg/m³ ergibt sich gerundet und unter Berücksichtigung des für Anilin etwas höheren Grenzwertes (2 ppm; 7,7 mg/m³) für ADPA ein AGW von 7 mg/m³.

Der AGW für ADPA wird somit auf 7 mg/m³ (0,91 ppm) festgelegt.

Spitzenbegrenzung: ADPA wirkt reizend am Auge, wobei die Reizwirkung nicht sehr stark ausgeprägt und innerhalb von 72 Stunden reversibel war. Für die Abschätzung der Relevanz dieser Beobachtung für die Spitzenbegrenzung wird als Analogie Anilin herangezogen. Entsprechend der Daten im Tierversuch ist die Reizwirkung am Auge von Anilin stärker ausgeprägt als bei ADPA (vgl. DFG 2007). Für Anilin liegen auch Daten zur Inhalationstoxizität vor und Anilin ist aufgrund der MetHb-bildenden Wirkung, die im Vordergrund steht, Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2 zugeordnet. Da für ADPA ebenfalls die MetHb-bildende Wirkung für die Grenzwertableitung zugrunde gelegt wird und die lokale reizende Wirkung eher geringer als bei Anilin ist, wird auch ADPA der **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2** zugeordnet.

Schwangerschaftskategorie: ADPA führt in einer von zwei Studien an Ratten zu Effekten an den Nachkommen in maternaltoxischer Dosierung; der NOAEL beträgt 50 mg/kg KG und Tag. In einer zweiten Studie waren bis 200 mg/kg KG und Tag trotz Maternaltoxizität keine entsprechenden Effekte beobachtet worden. Die Dosis von 50 mg/kg KG würde nach Um-

rechnung (100% orale Resorption, Allometriefaktor 4, Körpergewicht 70 kg und 10 m³ Atemvolumen) einer Konzentration von 87,5 mg/m³ entsprechen. Somit beträgt das Verhältnis der NAEC für Entwicklungstoxizität (87,5 mg/m³) zum AGW (7 mg/m³) 12,5, so dass die Zuordnung zu „Y“ erfolgen kann.

Der Stoff ist in der EU als hautsensibilisierend eingestuft, daher erfolgt die Zuordnung von „Sh“

Für ADPA ist eine Resorption über die Haut bekannt, daher erfolgt die Markierung mit „H“.

13. Literatur

DFG 2013: MAK Begründung 4-Aminodiphenylamin

DFG 2007: MAK-Begründung Anilin

OECD SIDS 2004 zu 4-Aminodiphenylamine

Rockwood et al.: Species comparison of methemoglobin reductase. Exp. Biol. Med 228, 79-83, 2003

Spicer, SS: SPECIES DIFFERENCES IN SUSCEPTIBILITY TO METHEMOGLOBIN FORMATION J Pharmacol Exp Ther June 1950 99: 185-194

Anlage:

Hintergrundinfo Allometriefaktoren lt REACH Guidance Dokument:

Katze – Mensch nicht definiert, bezogen auf das Körpergewicht der in der Studie eingesetzten Tiere von 2,9 – 3,2 kg ergibt sich jedoch ein Faktor von 2,2, der auch mit der Tabelle in REACH Guidance Document stimmig ist.

Table R. 8-3 Allometric scaling factors for different species as compared to human:^a

Species	Body weight (kg)	AS factor ^b
Rat	0.250	4
Mouse	0.03	7
Hamster	0.11	5
Guinea pig	0.8	3
Rabbit	2	2.4
Monkey	4	2
Dog	18	1.4

a) assuming the human body weight is 70 kg

b) not applicable when setting an inhalation DNEL based on an inhalation animal study (see [APPENDIX R. 8-2](#))