

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

N-Methylanilin

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-Methylanilin; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Kanzerogenität; Hautresorption; Methämoglobin; Wirkungsmechanismus; Analogiebetrachtung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. N-Methylanilin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):642-666]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb10061d0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10061d0063>

Addendum abgeschlossen: 24 Feb 2016

Erstveröffentlichung (Online): 31 Mai 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

N-Methylaniline

[N-Methylanilin]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb10061d0063

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) of N-methylaniline [100-61-8] considering all toxicity endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail. Critical effect is the formation of methaemoglobin (MetHb). Adequate data in humans to derive a MAK value are not available; thus, data with rats are used. In rats, N-methylaniline forms MetHb 2.7 times more efficiently than aniline. Based on the MAK value for aniline of 2 ml/m³, the MAK value for N-methylaniline of 0.5 ml/m³ is confirmed. As the critical effect is systemic, Peak Limitation Category II is retained; as the half-life in blood is unknown, the default excursion factor of 2 is also retained. N-Methylaniline remains in Pregnancy Risk Group D because developmental toxicity studies are lacking. The substance does not induce mutations in bacteria, but is clastogenic in mammalian cells. Studies on genotoxicity in vivo have not been performed. Adequate data to assess the carcinogenic potential of N-methylaniline are not available. Data for the metabolite aniline are used to assess the carcinogenic potential of N-methylaniline. Aniline induces spleen tumours in rats, but not in mice. The putative mode of action is an indirect tumour development by induction of MetHb and haemolytic effects which result in erythrocyte toxicity and its consequences, perturbations in iron metabolism in the spleen. The metabolites phenylhydroxylamine and nitrosobenzene are mainly responsible for the erythrocyte toxicity of aniline. As nitrosobenzene is also a metabolite of N-methylaniline, a similar mode of action has to be assumed for N-methylaniline. Therefore, a non-genotoxic mode of action is of prime importance and genotoxic effects play at most a minor part provided the MAK and BAT values are observed. Thus, N-methylaniline is classified as a suspected carcinogen in Carcinogen Category 3B. Skin contact may contribute significantly to systemic toxicity and the "H" notation is retained. There are no clinical data concerning the sensitizing activity of the substance. Results of a local lymph node assay in mice were negative.

Keywords

N-Methylanilin; n-Methylaniline; Anilinmethan; N-Methylphenylamin; N-Phenylmethylamin; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebs-erzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende 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

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

N-Methylanilin

[100-61-8]

Nachtrag 2017

MAK-Wert (1987)	0,5 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 2,2 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2001)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1969)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2016)	Kategorie 3B
Fruchtschädigende Wirkung (1994)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 4,45 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,225 ml/m³ (ppm)

Zu N-Methylanilin liegen eine Begründung aus dem Jahre 1987 und ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung aus dem Jahre 2001 vor.

Der vorläufig auf 0,5 ml/m³ festgesetzte MAK-Wert von N-Methylanilin aus dem Jahre 1987 beruhte auf dem Vergleich zu Anilin mit dem MAK-Wert von 2 ml/m³ (Begründung 1987).

Seither wurden neue Studien veröffentlicht, die einen Nachtrag erforderlich machen.

N-Methylanilin wird bei organischen Synthesen verwendet, als Lösungsmittel für organische Reaktionen und als Säureakzeptor (SCOEL 2012).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Im Organismus kann aus N-Methylanilin durch Demethylierung als Metabolit Anilin entstehen.

N-Methylanilin ist wie auch Anilin ein indirekter Methämoglobin (MetHb)-Bildner. Weitere kritische Effekte sind daher auch wie bei Anilin die Erythrozytentoxizität mit Folgeeffekten auf die Milz von Ratten. In einer 28-tägigen Inhalationsstudie an Wistar-Ratten kommt es ab der niedrigsten Konzentration von 13 mg N-Methylanilin/m³ zu erniedrigten Hämoglobinwerten und erhöhter Retikulozytenzahl sowie

zu einer vermehrten Akkumulation von braunem Pigment in der Milz. MetHb ist ab 45 mg N-Methylanilin/m³ bei männlichen und weiblichen Ratten erhöht. Nach 28-tägiger Schlundsondengabe an Ratten treten ab 5 mg N-Methylanilin/kg KG und Tag leichte Kongestionen in der Milz und bei weiblichen Tieren erniedrigte Hämoglobinwerte und erhöhte Kreatininkonzentrationen auf. Veränderungen des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl sowie histologische Veränderungen in Milz, Leber und Niere werden ab 25 mg N-Methylanilin/kg KG und Tag beobachtet.

Nach einmaliger intravenöser Gabe an Katzen und intraperitonealer Gabe an Ratten wirkt N-Methylanilin etwa zweimal potenter hinsichtlich der MetHb-Bildung als Anilin. In subakuten Inhalationsstudien an Ratten beträgt der Unterschied etwa 2,7.

Bei Kaninchen wirkt N-Methylanilin nicht hautreizend. Auf Basis des Isolated-Chicken-Eye-Tests ist die Substanz als augenreizend bewertet worden.

Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine positiven klinischen Befunde, jedoch ein negatives Ergebnis aus einem validen Local Lymph Node Assay an der Maus vor.

N-Methylanilin hat sich mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems als nicht mutagen in Bakterien erwiesen. An Lungenzellen des Chinesischen Hamsters führt N-Methylanilin zu strukturellen Chromosomenaberrationen mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems.

Zur Bewertung der kanzerogenen Wirkung liegen keine geeigneten Studien zu N-Methylanilin vor. Da Anilin als Metabolit von N-Methylanilin auftritt, und dieses bei Ratten, nicht aber bei Mäusen, Milztumoren verursacht, besteht für N-Methylanilin ein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung.

Untersuchungen zur Fertilität, Entwicklungstoxizität und In-vivo-Genotoxizität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

N-Methylanilin ist wie auch Anilin ein MetHb-Bildner.

Bei Anilin werden hauptsächlich die Metaboliten Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol für die MetHb-bildenden und hämolytischen Eigenschaften verantwortlich gemacht (Nachtrag „Anilin“ 2007).

Phenylhydroxylamin wird dabei in einem Co-Oxidationsprozess in den Erythrozyten zu Nitrosobenzol oxidiert, und aus Hämoglobin wird MetHb gebildet (SCOEL 2010). Verschiedene intraerythrozytäre Mechanismen reduzieren MetHb zu Hämoglobin, wobei die MetHb-Reduktase (= NADH-abhängige Cytochrom b5-Reduktase) zu 95% verantwortlich gemacht werden kann. Aus Nitrosobenzol, neben Phenylhydroxylamin ein weiterer N-oxidierter Metabolit von Anilin, kann in einem Redoxzyklus mit NADPH wiederum reaktives Phenylhydroxylamin entstehen. Die stärkere Belastung mit diesem Metaboliten führt aufgrund des intraerythrozytären Verbrauchs an NADPH zur Limitierung seiner Bildung aus Nitrosobenzol (Nachtrag „Anilin“ 2007).

Bei Katzen ist die Geschwindigkeit der MetHb-Bildung nach Injektion von N-Methylanilin so schnell, dass diese nicht nur durch das im Blut vorhandene Nitrosobenzol (und Phenylhydroxylamin) bedingt sein kann. Daher müssen noch andere

MethHb-bildende Derivate aus N-Methylanilin entstanden sein (k. w. A.; Holzer und Kiese 1960).

N-Methylanilin zeigt in akuten Untersuchungen an Katzen und Ratten im Vergleich zu Anilin eine etwa um das 2-Fache höhere Bildung von MetHb (siehe Abschnitt 5.1.4; Holzer und Kiese 1960; Lin et al. 1972). In subakuten Inhalationsstudien an Ratten ist sie etwa 2,7-mal höher (siehe Abschnitt 6).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Hierzu liegen keine spezifischen Untersuchungen vor.

Nach inhalativer, oraler und dermaler Gabe treten Effekte auf Blut und Milz auf, daher kann auf eine gute Resorption über diese Aufnahmewege geschlossen werden. Gerade die Letalität nach dermaler Applikation von flüssigem N-Methylanilin auf die Kaninchenhaut weist auf eine hohe dermale Aufnahme hin (SCOEL 2012). Eine Abschätzung der dermalen Aufnahme von N-Methylanilin aus einer gesättigten wässrigen Lösung (eine Stunde Expositionsdauer, 2000 cm² Expositionsfläche, Wasserlöslichkeit 5620 mg/l (SRC 2013 a), log Kow 1,66 (SRC 2013 a), Molekulargewicht 107,16 g/mol) mit den Algorithmen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) ergibt eine Aufnahme von 950, 68 bzw. 76 mg.

Daten zur inhalativen Resorption von N-Methylanilin liegen nicht vor. Die inhalative Aufnahme von Anilin über den Atemtrakt beträgt etwa 90% (Nachtrag „Anilin“ 2007). Aufgrund der unterschiedlichen Wasserlöslichkeit von N-Methylanilin und Anilin (N-Methylanilin: 5620 mg/l, Anilin: 36 000 mg/l bei 25°C (SRC 2013 b); 6,4-fach) kann gefolgert werden, dass N-Methylanilin aufgrund der geringeren Wasserlöslichkeit bei inhalativer Exposition tiefer in die unteren Atemwege eindringen kann als Anilin.

Bei Ratten werden nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 28 mg N-Methylanilin/kg KG innerhalb von 24 Stunden 85% der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden (Begründung 1987).

3.2 Metabolismus

Kenntnisse zum Metabolismus von N-Methylanilin ergaben sich aus Untersuchungen zu N,N-Dimethylanilin. Dieses wurde im Lebergewebe von Nagern und Kaninchen vorwiegend N-oxidiert oder zu N-Methylanilin demethyliert. N-Methylanilin wurde in Lebermikrosomen von Nagern und Kaninchen zu Anilin N-demethyliert oder zu o- oder p-Hydroxyderivaten Ring-hydroxyliert. Die beiden letztgenannten Metaboliten konnten ebenfalls weiter demethyliert werden (siehe Abbildung 1 in Begründung 1987; SCOEL 2012). In vitro katalysierte das Erythrozytenzytosol von männlichen Wistar-Ratten die enzymatische N-Demethylierung von N-Methylanilin (Stecca und Duverger-van Bogaert 1989). Die Demethylierungsaktivität war

an oxidiertes Hämoglobin gebunden und wurde durch den Zusatz von NADH und eines NADH-Methämoglobin-Reduktase-Systems verstärkt (Stecca et al. 1992). Die N-Demethylierung von N-Methylanilin konnte auch durch die Prostaglandinsynthase katalysiert werden (Begründung 1987; SCOEL 2012). In primären Kulturen von Rattenhepatozyten, die mit N-Methylanilin behandelt worden waren, wurde auch eine N-Glucuronidierung nachgewiesen (US EPA 2005).

Im Blut von drei Hunden wurden zehn Minuten nach einmaliger i.v. Injektion von 15 mg N-Methylanilin-HCl/kg KG Anilin und Nitrosobenzol identifiziert. Der höchste Wert von Nitrosobenzol (2,2 µg/ml) wurde nach 10 Minuten und der von Anilin (1,4 µg/ml) nach 20 Minuten beobachtet (jeweils aus Abbildung) (Holzer und Kiese 1960). Die Nitrosobenzolbildung fand bei einmaliger i.v.-Gabe von 15 mg N-Methylanilin-HCl/kg KG im Vergleich zu 100 mg Anilin-HCl/kg KG schneller statt und führte auch zu einer etwa 3-mal höheren Nitrosobenzolkonzentration. Demnach erfolgte die Bildung von Nitrosobenzol aus N-Methylanilin nicht durch Oxidation des durch Demethylierung von N-Methylanilin entstandenen Anilins, sondern durch unmittelbare Oxidation des N-Methylanilins zu Nitrosobenzol (Kiese 1959).

Mindestens drei Katzen wurden äquimolare Dosen von N-Methylanilin-HCl oder Anilin-HCl einmalig in 0,9%iger Kochsalzlösung (0,209 mmol/kg KG, N-Methylanilin: 30 mg/kg KG, Anilin: 27 mg/kg KG) intravenös injiziert. Nach 10 bis 20 Minuten wurde mit beiden Verbindungen das Maximum der Nitrosobenzolkonzentration im Blut erreicht. Die Nitrosobenzolkonzentrationen lagen bei N-Methylanilin (1,3 µg/ml Blut) etwa 20 bis 30% höher als bei Anilin, wobei die Differenz bei den gegebenen Versuchszahlen und Streuungen nicht sicher war (eine statistische Auswertung wurde nicht vorgenommen). Die Nitrosobenzolbildung aus N-Methylanilin war den Autoren zufolge „vielleicht“ etwas schneller als die aus Anilin. Die Geschwindigkeit der Bildung von Anilin aus N-Methylanilin entsprach ungefähr der Geschwindigkeit der Bildung von Nitrosobenzol. Deshalb könnte ein größerer Teil von Anilin aus N-Methylanilin über Nitrosobenzol oder Phenylhydroxylamin entstanden sein, als nach der geringen Konzentration von Nitrosobenzol im Blut zu vermuten ist. Die Nitrosobenzolkonzentration fiel innerhalb von 100 Minuten relativ rasch ab. Die Anilinkonzentration betrug 20 Minuten nach Applikation von N-Methylanilin etwa 2,1 µg/ml Blut und blieb 100 Minuten lang auf diesem Niveau (Holzer und Kiese 1960).

Die Bildung von Nitrosobenzol wurde in Lebermikrosomen von Nagern und Kaninchen, die mit N-Methylanilin behandelt worden waren, nachgewiesen (Kampffmeyer und Kiese 1964; Begründung 1987). Lebermikrosomen von Ratten und Kaninchen N-hydroxylierten N-Methylanilin schneller als Anilin (k. w. A.; Kiese 1974).

In einem In-vitro-Cytochrom-P450 (CYP)-Modellsystem mit N-Methylanilin und synthetisch hergestelltem Polypeptid-gebundenem Porphyrinat-Eisen (III) wurde in Gegenwart von Rattenlebermikrosomen N,N'-Dimethyl-N,N'-diphenylhydrazin als unerwarteter Metabolit identifiziert. Die CYP-Inhibitoren SKF-525A und Metyrapon supprimierten die Bildung von N,N'-Dimethyl-N,N'-diphenylhydrazin. Daher führten die Autoren die N,N'-Kupplungsreaktion auf die Katalyse durch CYP zurück (Doi et al. 1993).

4 Erfahrungen beim Menschen

Ab etwa 15 bis 20% MetHb kommt es zur Entwicklung einer klinischen Zyanose. Bei 30 bis 45% MetHb treten Müdigkeit, Angst, Kopfschmerzen, Schwäche, Schwindel, Tachykardie, Dyspnoe und Ohnmacht auf. Höhere Konzentrationen führen zur Bewusstseinseintrübung und schließlich zu Koma, Herzversagen und Tod bei mehr als 60 bis 70% MetHb (SCOEL 2012).

Die Erhöhung des MetHb-Spiegels beim Menschen über den Wert von 1,5% hinaus ist als Expositionsmarker anzusehen; sie zeigt eine Exposition gegen MetHb-Bildner an. Gesundheitliche Effekte durch MetHb selbst sind bis zu einem MetHb-Spiegel von 5% nicht zu erwarten (Drexler und Greim 2008).

4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Daten vor.

Die Geruchsschwelle liegt bei $1,7 \text{ ml/m}^3$ (ACGIH 2001).

Es kann davon ausgegangen werden, dass die akute Intoxikation mit N-Methylanilin analog der Anilin-Wirkung verläuft, mit MetHb-Bildung und daraus resultierender Zyanose, Schwäche, Schwindel und starken Kopfschmerzen (SCOEL 2012).

4.2 Wiederholte Exposition

Beschäftigte in der Herstellung von „Monomethylanilin-Semiprodukten“ wiesen häufiger Erkrankungen der inneren Organe, mäßige Methämoglobinämie, funktionelle Veränderungen des kardiovaskulären Systems sowie Erkrankungen der pulmonalen Ventilationsfunktion und veränderte metabolische Prozesse auf (k. w. A.; Kaminskaia et al. 1989). Dies ist der englischen Zusammenfassung der russischen Veröffentlichung entnommen.

Da Anilin als ein Metabolit von N-Methylanilin auftritt, wird eine Probandenstudie mit Anilin zur Bewertung von N-Methylanilin herangezogen.

Der MAK-Wert von Anilin aus dem Jahre 1983 liegt bei 2 ml/m^3 . In einer Probandenstudie wurde bei dieser Konzentration die MetHb-Bildung und Elimination untersucht. In dieser Studie (Käfferlein et al. 2014) wurden 19 nicht-rauchende Probanden (10 Männer, 26 bis 59 Jahre, 9 Frauen, 23 bis 53 Jahre; 15 Langsam-Acetylierer und 4 Schnell-Acetylierer) in einer Ganzkörperexpositions-kammer sechs Stunden lang gegen 2 ml Anilin/m^3 exponiert. Die Probanden betätigten sich während der Exposition dreimal je 20 Minuten auf einem Fahrrad-Ergometer. Dies führte zu einer Zunahme des MetHb-Spiegels im Blut von $0,72 \pm 0,19\%$ vor der Exposition auf $1,21 \pm 0,29\%$ am Ende der 6-stündigen Exposition (Bereich: 0,80 bis 2,07%). Der individuelle Höchstwert betrug 2,07% MetHb. Die MetHb-Spiegel waren nach 24 Stunden wieder auf das Niveau nicht-exponierter Probanden gesunken. Unter Berücksichtigung des mittleren Basiswertes von 0,72% MetHb betrug der Höchstwert des durch Anilin induzierten MetHb-Inkrementes 1,35% ($2,07\% - 0,72\% = 1,35\%$). Es war kein Plateau des durch die Exposition erreichten MetHb-Spiegels ersichtlich, so dass eine lineare Extrapolation von der experimentellen 6-stündigen auf eine ei-

648 MAK Value Documentations

nem Arbeitstag entsprechende 8-stündige Exposition erforderlich ist. Das so nach 8 Stunden zu erwartende MetHb-Inkrement beträgt daher $1,35\% \times 8/6 = 1,80\%$. Das gefundene 8-h-Inkrement ist unter experimentellen Bedingungen einer Anilinexposition in Höhe des MAK-Wertes um den Faktor 2,22 kleiner als ein bei Berücksichtigung des allgemeinen Basiswertes maximal zulässiges Met-Hb-Inkrement von 4% (BAT Addendum „Anilin“ 2016). Damit wird gezeigt, dass der MAK-Wert von 2 ml Anilin/m³ vor einer adversen MetHb-Bildung am Arbeitsplatz schützt (Käfferlein et al. 2014).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.4 Allergene Wirkung

Berichte über Sensibilisierungen durch den Kontakt mit N-Methylanilin liegen nicht vor. Bei der Epikutantestung von Patienten mit bestehender Sensibilisierung gegen p-Phenylendiamin wurde in einer Untersuchung bei keinem von 40 Getesteten eine positive Reaktion auf 5% N-Methylanilin in gelber Vaseline beobachtet (Kleniewska 1975). N-Methylanilin führte demnach in diesem Kollektiv im Unterschied zum Anilin oder zu den Toluidinen zu keinen Kreuzreaktionen mit p-Phenylendiamin.

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 401 lag der orale LD₅₀-Wert bei Ratten nach Gabe per Schlundsonde (in Maiskeimöl) bei 782 mg/kg KG für männliche bzw. 716 mg/kg KG für weibliche Tiere. Bei allen Tieren traten Hypoaktivität und Zyanose auf. Bei einigen Tieren kam es zu braun gefärbtem Urin, vermehrtem Speichel- oder Tränenfluss sowie zu Bauch- oder Seitenlage (NIHS Japan ohne Jahresangabe a, b). Für Kaninchen wurden als minimal tödliche Dosis 280 mg/kg KG angegeben (Begründung 1987; Treon et al. 1949).

Nach oraler Gabe von 180 mg/kg KG an Kaninchen trat das Maximum der MetHb-Bildung mit 23 bis 45% am 3. Tag nach der Applikation auf (Begründung 1987; Treon et al. 1949).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.1.4 Intravenöse und intraperitoneale Aufnahme

Die maximalen MetHb-Konzentrationen (MetHb wurde durch Zunahme der Extinktion der Blutlösung nach Zugabe von Cyanid gemessen) im Blut von Katzen nach einmaliger intravenöser Gabe äquimolarer Dosen N-Methylanilin oder Anilin (0,209 mmol/kg KG, N-Methylanilin: 30 mg/kg KG, Anilin: 27 mg/kg KG) lagen mit N-Methylanilin etwa um das 2,2-Fache höher als mit Anilin (abgelesen aus Abbildung) (Begründung 1987; Holzer und Kiese 1960).

Nach intravenöser Injektion von 15 mg/kg KG (0,104 mmol/kg KG) erzeugte N-Methylanilin-HCl bei Hunden 47% MetHb nach ein bis zwei Stunden (Begründung 1987; Holzer und Kiese 1960).

Bei Ratten führte die einmalige intraperitoneale Gabe äquimolarer Dosen von N-Methylanilin und Anilin (0,323 mmol/kg KG) zu einer etwa 2,1-fach höheren MetHb-Bildung von N-Methylanilin im Vergleich zu Anilin mit einem maximalen MetHb-Spiegel von 37% (Begründung 1987; Lin et al. 1972).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In Tabelle 1 wird eine Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 412 an Wistar-Ratten aufgeführt. Die Einzelheiten der hämatologischen Untersuchung und der histologischen Untersuchung der Milz sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 1 Wirkung von N-Methylanilin nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, 5 ♂, 5 ♀	OECD-Prüfrichtlinie 412, 28 Tage, d.h. 20 Behandlungstage, nur über die Nase, Dampf nominal: 0, 15, 45, 135 mg/ m³, analytisch: 0, 13, 40, 116 mg/m³ (0; 2,9; 9,0; 26,1 ml/m³), 6 h/d, 5 d/w, Reinheit: >93%, Blutgewinnung aus Schwanzspitze für MethHb-Bestimmung am Ende der Exposition des letzten Expositionstages aufgrund kurzer Halb- wertszeit von MethHb	keine NOAEC; ab 13 mg/m³ (2,9 ml/m³): Blut: Hb ↓ (♂: 6%, ♀: 5%, bei 40 mg/m ³ nicht statistisch signifikant), Retikulozyten ↑ (13, 40, 116 mg/m ³ ; ♂: 70%, 377%, 252%; ♀: 164%, 77%, 363%); Milz: vermehrte Akkumulation von braunem Pigment; ♂: Plasma: Gesamtbilirubin ↑; ♀: Blut: RBC ↓ (13, 40, 116 mg/m ³ : 6%, 7%, 16%), MCV ↑, Milz: abs. Gew. ↑ (13, 40, 116 mg/m ³ : 13%, 11%, 71%); bei 40 mg/m³ (9,0 ml/m³): ♀: Zyanose (2/5); ab 40 mg/m³ (9,0 ml/m³): Atemfrequenz ↓ (40 mg/m ³ : 2-mal an 2 verschiedenen Beobachtungszeitpunkten in dieser Dosisgruppe festgestellt, k. w. A., 116 mg/m ³ : 3-mal), Blut: MetHb ↑; Milz: abs. Gew. ↑ (40, 116 mg/m ³ : ♂: 27%, 34%) u. rel. Gew. ↑ (40, 116 mg/m ³ : ♂: 24%, 34%, ♀: 125%, 73%); ♂: Blut: RBC ↓ (40, 116 mg/m ³ : 10%, 11%), MCV ↑; <u>Milz:</u> extramedulläre Hämatopoese; bei 116 mg/m³ (26,1 ml/m³): Milz: leichte Expansion der roten Pulpa; ♂: Knochenmark: leichte Akkumulation von braunem Pigment; ♀: <u>Plasma:</u> Gesamtbilirubin ↑, Kreatinin ↓; <u>Milz:</u> extramedulläre Hämatopoese;	Rompetrol SA 2011; ECHA 2015
Überleben, KG u. Futterverbrauch nicht substanzbedingt verändert			
Hb: Hämoglobin; MCV: mittleres Erythrozytenvolumen; MetHb: Methämoglobin; RBC: Erythrozytenzahl			

Tab. 2 Ergebnisse der hämatologischen Untersuchung und histologische Befunde in der Milz aus der 28-tägigen Inhalationsstudie an Ratten am Versuchsende (Romp petrol SA 2011)

Organ	Kontrolle	13 mg/m ³	40 mg/m ³	116 mg/m ³
Parameter bzw. Befund				
Blut (#)	♂: 5 ♀: 5	♂: 5 ♀: 5	♂: 5 ♀: 5	♂: 5 ♀: 5
RBC (10 ¹² /l)	♂: 9,774 ± 0,302 ♀: 9,160 ± 0,118	♂: 9,322 ± 0,464 ♀: 8,636 ± 0,154 ^{**a)}	♂: 8,818 ± 0,124 ^{**a)} ♀: 8,490 ± 0,099 ^{**a)}	♂: 8,696 ± 0,142 ^{**a)} ♀: 7,716 ± 0,203 ^{**a)}
Hb (mmol/l)	♂: 10,28 ± 0,23 ♀: 9,80 ± 0,16	♂: 9,68 ± 0,41 ^{**b)} ♀: 9,34 ± 0,18 ^{**a)}	♂: 9,32 ± 0,11 ^{**b)} ♀: 9,60 ± 0,10	♂: 9,64 ± 0,09 ^{b)} ♀: 8,84 ± 0,21 ^{**a)}
MetHb (%)	♂: 2,118 ± 0,640 ♀: 1,890 ± 0,298	♂: 0,835 ± 0,632 ^{**b)} ♀: 1,863 ± 1,461	♂: 3,602 ± 0,523 ^{**b)} ♀: 4,150 ± 0,499 ^{**b)}	♂: 6,348 ± 0,633 ^{**b)} ♀: 10,802 ± 1,398 ^{**b)}
PCV (l/l)	♂: 0,4818 ± 0,0133 ♀: 0,4536 ± 0,0064	♂: 0,4572 ± 0,0226 ^{**a)} ♀: 0,4360 ± 0,0091 ^{**a)}	♂: 0,4460 ± 0,0071 ^{**a)} ♀: 0,4468 ± 0,0060	♂: 0,4602 ± 0,0087 ♀: 0,4094 ± 0,0065 ^{**a)}
MCV (fl)	♂: 49,30 ± 0,26 ♀: 49,52 ± 0,28	♂: 49,05 ± 0,31 ♀: 50,49 ± 0,47 ^{b)}	♂: 50,58 ± 0,13 ^{**b)} ♀: 52,63 ± 0,52 ^{**a)}	♂: 52,92 ± 0,81 ^{**b)} ♀: 53,07 ± 0,62 ^{**a)}
Retikulozyten (%)	♂: 0,364 ± 0,048 ♀: 0,382 ± 0,168	♂: 0,620 ± 0,089 ^{**a)} ♀: 1,008 ± 0,300 ^{**a)}	♂: 1,736 ± 0,255 ^{**a)} ♀: 0,678 ± 0,136 ^{b)}	♂: 1,280 ± 0,228 ^{**a)} ♀: 1,768 ± 0,646 ^{**a)}
Gesamtbilirubin (Plasma)	♂: 1,72 ± 0,04 ♀: 2,24 ± 0,56	♂: 2,00 ± 0,07 ^{**b)} ♀: 2,56 ± 0,13	♂: 2,12 ± 0,19 ^{**b)} ♀: 2,44 ± 0,11	♂: 2,46 ± 0,32 ^{**b)} ♀: 3,70 ± 0,27 ^{**b)}
Milz (#)	♂: 5 ♀: 5	♂: 5 ♀: 5	♂: 5 ♀: 5	♂: 5 ♀: 5
<u>extramedulläre Hämatopoese</u>				
sehr leicht	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 2 (40%)
leicht	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 5 (100%) ♀: 0	♂: 5 (100%) ♀: 3 (60%)
gesamt	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 5 (100%)** ♀: 0	♂: 5 (100%)** ♀: 5 (100%)**
<u>leichte Expansion der roten Pulpa</u>	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 5 (100%)** ♀: 5 (100%)**

Tab. 2 (Fortsetzung)

Organ	Kontrolle	13 mg/m ³	40 mg/m ³	116 mg/m ³
Parameter bzw. Befund				
<u>vermehrte</u> <u>Akkumulation von</u> <u>braunem Pigment</u>				
sehr leicht	♂: 0 ♀: 0	♂: 5 (100%) ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0
leicht	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 5 (100%)	♂: 5 (100%) ♀: 5 (100%)	♂: 5 (100%) ♀: 5 (100%)
gesamt	♂: 0 ♀: 0	♂: 5 (100%)** ♀: 5 (100%)**	♂: 5 (100%)** ♀: 5 (100%)**	♂: 5 (100%)** ♀: 5 (100%)**

#: Anzahl untersuchter Tiere; Hb: Hämoglobin; MCH: mittleres korpuskulares Hämoglobin; MCV: mittleres Erythrozyteneinzelvolumen; MetHb: Methämoglobin; PCV: Hämatokrit; RBC: Erythrozytenzahl

a) Dunnett-Test, zweiseitig

b) Dunnett-Test, nicht-parametrisch, zweiseitig

bei histologischen Veränderungen: Fisher-Exact-Test, zweiseitig

*p<0,05; **p<0,01

In dieser subakuten Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 412 traten ab der niedrigsten Konzentration von 13 mg/m³ erniedrigte Hämoglobinwerte und erhöhte Retikulozytenzahl sowie eine vermehrte Akkumulation von braunem Pigment in der Milz männlicher und weiblicher Ratten auf. Die Erythrozytenzahl war bei den weiblichen Tieren ab 13 mg/m³ und bei den männlichen Tieren ab 40 mg/m³ dosisabhängig erniedrigt. MetHb war ab 40 mg/m³ bei männlichen und weiblichen Ratten dosisabhängig erhöht. Zwei der fünf weiblichen Tiere wiesen bei 40 mg/m³ kurz nach der Exposition am 16. Behandlungstag eine Zyanose auf. Zu diesem Zeitpunkt liegt kein MetHb-Wert vor, da MetHb nur am letzten Expositionstag gemessen wurde. Die Erniedrigung von MetHb bei den männlichen Tieren auf 13 mg/m³ werteten die Autoren als zufällig. Die LOAEC lag bei 13 mg/m³; eine NOAEC konnte nicht abgeleitet werden (Rompel SA 2011).

Bei einer Katze und einem Hund, die inhalativ gegen 86 ml N-Methylanilin/m³ exponiert waren (50-mal sieben Stunden lang), wurde ein MetHb-Spiegel von 37% beobachtet; bei Kaninchen, die 2,4; 7,6 oder 26,6 ml/m³ ausgesetzt waren (130-mal sieben Stunden), betrugen die entsprechenden Werte 1,7; 5,2 und 6,3%. Bereits ab einer Konzentration von 2,4 ml/m³ traten in den Erythrozyten Heinz-Körper auf, die erst mehrere Wochen nach Beendigung der Exposition verschwanden. Bei Kaninchen waren ab einer Konzentration von 7,6 ml/m³ die Erythrozytenzahl sowie der Hämoglobingehalt des Blutes verringert, und es traten Knochenmarkshyperplasien auf. Bei Meerschweinchen zeigte sich dieser Effekt weniger stark ausgeprägt, bei Katzen gar nicht. Glykosurie und in geringem Maße Hämaturie wurde bei allen Spezies beobachtet. Konzentrationen ab 7,6 ml/m³ führten bei allen Versuchstieren, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Katze, Hund und Affe, zu pathologischen Ver-

änderungen wie Ödemen und Kongestionen in Herz, Lunge, Leber, Milz und Nieren; 2,4 ml/m³ blieben ohne Effekt. Die vier gegen 2,3 ml/m³ exponierten Kaninchen überlebten 88, 100 bzw. 130 Tage ohne Anzeichen einer Intoxikation (k. w. A.; Treon et al. 1950; Begründung 1987). Die Durchführung und Dokumentation der Studie entspricht nicht heutigen Standards.

5.2.2 Orale Aufnahme

In Tabelle 3 wird eine Studie an Ratten nach wiederholter oraler Verabreichung von N-Methylanilin aufgeführt.

In dieser 28-tägigen Schlundsondenstudie an Ratten traten ab 5 mg N-Methylanilin/kg KG und Tag bei allen fünf männlichen Tieren leichte Kongestionen in der Milz und bei den weiblichen Tieren erniedrigte Hämoglobinwerte sowie erhöhte Kreatininkonzentrationen auf. Diese Dosis wird von den Autoren (NIHS Japan ohne Jahresangabe a, c) und von der US EPA (US EPA 2005) als NOAEL angesehen, weil beide Effekte nur leicht ausgeprägt waren und Veränderungen des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl sowie weitere histologische Veränderungen in Milz, Leber und Niere erst ab 25 mg/kg KG und Tag beobachtet wurden. Die Studie liegt im japanischen Original vor, die Tabellen sind in Englisch. Die niedrigste Dosis von 5 mg/kg KG und Tag wird von der Kommission als LOAEL angesehen. Auch wenn die Effekte auf Blut und Milz nur gering ausgeprägt waren, werden sie als advers bewertet, da das Blut das Zielorgan der Toxizität von N-Methylanilin darstellt.

Bei Kaninchen führte die 20-wöchige orale Gabe von 24 mg N-Methylanilin/kg KG und Tag (5 Tage/Woche, Vehikel: 10%iges Propylenglykol) zu einer sehr geringen Verringerung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobins (k. w. A.; Begründung 1987; Treon et al. 1949). Diese Studie und weitere orale Studien mit N-Methylanilin, die im Abschnitt 5.7 dargestellt sind, können aufgrund des geringen Untersuchungsumfanges, der mangelhaften Versuchsbeschreibung und der Verwendung nur einer Dosis nicht zur Bewertung herangezogen werden.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Nach wiederholter einstündiger Applikation von N-Methylanilin (k. A., vermutlich semiokklusiv) fünfmal pro Woche überlebten Kaninchen 50 Dosen von je 100 (zwei Tiere) bzw. 160 mg/kg KG (ein Tier), 22 Dosen zu 390 mg/kg KG (ein Tier) und 27 Dosen zu 720 mg/kg KG (ein Tier). Die Tiere der beiden höchsten Dosisgruppen wiesen Körpergewichtsverluste von 18% auf. Zwei Tiere starben nach 12 Dosen zu 380 bzw. 22 Dosen zu 220 mg/kg KG. Pathologische Untersuchungen ergaben degenerative Veränderungen im Gehirn sowie in Herzmuskeln, Lunge, Leber und Nieren (Begründung 1987; Treon et al. 1949).

Tab. 3 Wirkung von N-Methylanilin nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Crj:CD(SD), 5, 25 mg/kg KG; 5 ♂, 5 ♀, 0, 125 mg/kg KG; 10 ♂, 10 ♀, Erholungsphase bei 125 mg/kg KG; 5 ♂, 5 ♀	28 Tage, 0, 5, 25, 125 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, in Maiskeimöl, Reinheit: 99,4%, Erholungsphase 14 Tage: 0, 125 mg/kg KG u. Tag, nach Prüfrichtlinien Japan Toxicity Testing of Chemicals	kein NOAEL; ab 5 mg/kg KG: ♂: Milz: leichte Kongestionen (5/5, Schweregrad nicht dosisabhängig ↑); ♀: Blut: Hb ↓ (4,1%), MCV ↓ (nicht dosisabhängig), MCH ↓ (nicht dosisabhängig); Serum: Kreatinin ↑, Milz: Pigmentablagerungen (5/5, Kontrolle: 2/5, nicht statistisch signifikant); ab 25 mg/kg KG: Blut: Hämatokrit ↓, RBC ↓; Milz: Vergrößerung, schwarze Verfärbung, Hämatopoese ↑ (5/5, Schweregrad nicht dosisabhängig ↑), Niere: hyaline Tropfen; ♂: Blut: Hb ↓, Milz: Pigmentablagerungen (5/5, Schweregrad nicht dosisabhängig ↑); ♀: Milz: abs. u. rel. Gew. ↑, Kongestionen, Knochenmark: Hämatopoese ↑; 125 mg/kg KG: Zyanose, Leber: Pigmentablagerungen, extramedulläre Hämatopoese ↑, Niere: Pigmentablagerungen; ♂: Urin: Volumen ↑, gelb-braune Färbung, Milz: abs. u. rel. Gew. ↑, Leber, Niere: schwarze Verfärbung, Knochenmark: Hämatopoese ↑; Erholungsphase 125 mg/kg KG: leichte Anämie, Milz: abs. u. rel. Gew. ↑, Vergrößerung, schwarze Verfärbung, Kongestionen, Pigmentablagerungen, Leber: Pigmentablagerungen, Niere: Pigmentablagerungen, hyaline Tropfen;	NIHS Japan ohne Jahresangabe a, c; US EPA 2005
Überleben u. KG nicht substanzbedingt verändert, MetHb nicht bestimmt			

Hb: Hämoglobin; MCH: mittleres korpuskulares Hämoglobin; MCV: mittleres Erythrozyteneinzelvolumen; MetHb: Methämoglobin; RBC: Erythrozytenzahl

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Bei Kaninchen führten wiederholte dermale Applikationen von N-Methylanilin in 5-ml-Portionen auf die geschorene Rückenhaut in Intervallen von 30 Minuten zu keinen lokalen Reizungen (k. w. A.; Begründung 1987; Treon et al. 1949).

5.3.2 Auge

Im Isolated-Chicken-Eye-Test wurde 30 µl unverdünntes N-Methylanilin 10 Sekunden lang eingesetzt, gefolgt von einer Spülung mit 20 ml Kochsalzlösung. Die Substanz führte zu leichter Schwellung der Cornea, leichter bis mäßiger Opazität und einer leichten Fluorescein-Retention. Der errechnete Reizindex betrug 65 von maximal 200. Die Substanz wurde daher als augenreizend bewertet (ECHA 2015).

5.4 Allergene Wirkung

N-Methylanilin erwies sich bis zu einer Konzentration von 50% in einem validen Local Lymph Node Assay als nicht sensibilisierend. Die Applikation von 10%, 25% oder 50% N-Methylanilin führte in diesem Versuch mit keiner Konzentration zu einer Verdreifachung der Lymphozytenstimulation (ECHA 2015).

5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In Tabelle 4 werden die Studien zur In-vitro-Genotoxizität dargestellt.

Tab. 4 Genotoxizität von N-Methylanilin in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	Zytotoxizität	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Bakterien						
Genmutation, Präinkubation	<i>S. typhimurium</i> TA98	k. A., in DMSO, Reinheit: kommerzieller Grad (k. w. A.)	k. A.	–	+ mit Norharman – ohne Norharman 116 000 Revertanten/ μ mol	Wakabayashi et al. 1982; Begründung 1987
	<i>S. typhimurium</i> TA100	k. A., in DMSO, Reinheit: kommerzieller Grad (k. w. A.)	k. A.	–	+ mit Norharman – ohne Norharman 289 Revertanten/ μ mol	Wakabayashi et al. 1982; Begründung 1987
Genmutation, Platteninkorporation	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA1535, TA1537, TA1538	2,5–5000 μ g/Platte bzw. bis zu zytotoxischen Konzentrationen, in DMSO, Reinheit: kommerzieller Grad (k. w. A.)	k. A.	–	3 Platten/Test, 2 Replikate, Tabelle zeigt nur Ergebnisse bei 50 μ g/Platte	Ho et al. 1981
Genmutation, Platteninkorporation	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	bis 5000 μ g/Platte, 5 Konzentrationen, in DMSO, Reinheit: 99,8%	bis 5000 μ g/Platte: –	–	mit „S9-Mix“ von Hamster Erhöhung der Revertantenzahl, jedoch nicht mehr als zweifach	Le et al. 1985

Tab. 4 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	Zytotoxizität	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Genmutation, Präinkubation	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535	–m.A.: bis 1000 µg/Platte, +m.A.: bis 3333 µg/Platte	–	–		Zeiger et al. 1988
		bzw. bis zu zytotoxischen Konzentrationen, in DMSO, Reinheit: 99%	+m.A.: bei TA100 u. TA1535: ab 3333 µg/Platte, bei TA98: bei 10000 µg/Platte	+m.A.		
Genmutation, Präinkubation	S. typhimurium TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537, E. coli WP2 uvrA, E. coli WP2 uvrA/ PKM101	0,0763–1250 µg/Platte, in DMSO, Reinheit: k. A.	–	–	Originalstudie nicht vorhanden	NLM 2006
			k. A.			
Genmutation, Platteninkorporation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, E. coli WP2 uvrA	–m.A.: 0; 156,3; 312,5; 625; 1250; 2500; 5000 µg/ Platte, +m.A.: 0; 312,5; 625; 1250; 2500; 5000 µg/Platte, in DMSO, Reinheit: 99,5%	–	–	nach Prüfrichtlinien Japan Screening Mutagenicity Testing of Chemicals, 3 Platten/Test, 2 Tests	NIHS Japan ohne Jahresan- gabe a, d
			bei 5000 µg/Platte			

Tab. 4 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	Zytotoxizität	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Säugetierzellen						
UDS	primäre Ratten-hepatozyten	0,001–1 mM (0,1–107 µg/ml), in DMSO, Reinheit: kommerzieller Grad (k. w. A.)	–	–	n. b.	Yoshimi et al. 1988
CA	CHL	–m.A., 24 u. 48 h: 0, 300, 600, 1100 µg/ml, +m.A., 24 h: 0, 300, 600, 1100 µg/ml, in DMSO, Reinheit: 99,5%	Wachstumshinbie- rung; –m.A., 48 h: Zellwachstum in % der Kontrolle: 140 µg/ml: 71%, 280 µg/ml: 54%, 550 µg/ml: 62%, 1100 µg/ml: 45%; –m.A., 6 h: –; +m.A., 6 h: bei 1100 µg/ml	+ ab 600 µg/ml, 24 h: ≥15,0% ^{a)} , 48 h: ≥13,5% ^{a)}	+ bei 1100 µg/ml, 6 h: 2 Platten/Test, keine Induktion polyploider Zellen	NIHS Japan ohne Jahresan- gabe a, e

^{a)} strukturelle Chromosomenaberrationen: Chromatidenbrüche, Chromatidenaustausche, ohne Gaps
CA: Chromosomenaberrationen; CHL: Lungenzellen des Chinesischen Hamsters; DMSO: Dimethylsulfoxid; k. (w.)A.: keine (weiteren) Angaben; n. b.: nicht bestimmt; UDS: autoradiographischer Test auf Induktion der DNA-Reparatursynthese

In mehreren Untersuchungen an Bakterien erwies sich N-Methylanilin mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems als nicht mutagen (NLM 2006; Ho et al. 1981; Le et al. 1985; NIHS Japan ohne Jahresangabe a, d; Wakabayashi et al. 1982; Zeiger et al. 1988; Begründung 1987). Nur in Anwesenheit von Norharman führte die Substanz zu einer mutagenen Wirkung (Wakabayashi et al. 1982; Begründung 1987).

Für Anilin konnte die mutagene Wirkung bei Zusatz von Norharman auf das mutagen wirkende Reaktionsprodukt Aminophenylnorharman und nicht auf Anilin selbst zurückgeführt werden (Nachtrag „Anilin“ 2007). Dies kann auch für N-Methylanilin angenommen werden, da Anilin ein Metabolit von N-Methylanilin ist.

Die Ergebnisse der in der Begründung 1987 zitierten Arbeit von Shimizu und Takemura (1984) stimmen mit denen von Wakabayashi et al. (1982) überein. Da die Daten nicht als Original verfügbar sind, werden sie nicht zur Bewertung herangezogen.

In primären Rattenhepatozyten induzierte N-Methylanilin keine außerplanmäßige DNA-Synthese (Yoshimi et al. 1988). In Lungenzellen des Chinesischen Hamsters führte die Substanz ab 600 µg/ml bzw. bei 1100 µg/ml ohne bzw. unter Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems zu strukturellen Chromosomenaberrationen wie Chromatidenbrüchen und Chromatidenaustauschen (NIHS Japan ohne Jahresangabe a, e).

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

Fazit

N-Methylanilin erwies sich mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems als nicht mutagen in Bakterien (Ho et al. 1981; Le et al. 1985; NIHS Japan ohne Jahresangabe a, d; NLM 2006; Wakabayashi et al. 1982; Zeiger et al. 1988; Begründung 1987). An Lungenzellen des Chinesischen Hamsters führte N-Methylanilin mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems zu strukturellen Chromosomenaberrationen wie Chromatidenbrüchen und Chromatidenaustauschen (NIHS Japan ohne Jahresangabe a, e). Auch Anilin hat bei CHO-K1-Zellen ab 444 µg/ml ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems Chromosomenaberrationen zur Folge (Nachtrag „Anilin“ 2007).

Untersuchungen zur In-vivo-Genotoxizität liegen für N-Methylanilin nicht vor.

5.7 Kanzerogenität

Zwei Studien an Ratten (US EPA 2005; White und Mori-Chavez 1952; Begründung 1987) sind nicht für die Bewertung der kanzerogenen Wirkung geeignet, da sie folgende Mängel aufweisen: eine mangelhafte Beschreibung, das Fehlen von Kontrolltieren, eine kurze Expositionszeit, eine geringe Gruppengröße, nur eine eingesetzte Dosis und ein eingeschränkter histologischer Untersuchungsumfang. Eine Studie an Swiss-Mäusen (Greenblatt et al. 1971; Begründung 1987) ist nicht für die Bewertung

der kanzerogenen Wirkung geeignet, weil nur ein Organ, die Lunge, untersucht, nur eine Dosis verwendet wurde und die Studiendauer zu kurz war.

Bei Ratten und Mäusen wurde die Bildung von N-Nitrosomethylanilin nach oraler Gabe von N-Methylanilin zusammen mit Natriumnitrit gezeigt (Begründung 1987). N-Methylanilin besitzt in der MAK- und BAT-Werte-Liste bereits eine Fußnote mit dem Hinweis, dass die Reaktion mit nitrosierenden Agentien zur Bildung des kanzerogenen N-Nitrosomethylanilins führen kann.

Fazit

In den durchgeführten Studien gibt es keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung, allerdings sind sie aufgrund unzureichender Beschreibung oder zu kurzer Behandlungszeit für eine Bewertung der kanzerogenen Wirkung von N-Methylanilin nicht geeignet.

6 Bewertung

Beim Menschen ist die kritische Wirkung von N-Methylanilin wie bei Anilin die MetHb-Bildung.

Bei Ratten ist der empfindlichste Endpunkt von N-Methylanilin die Erythrozyten-toxische Wirkung bei weiblichen Tieren und die anämische Wirkung bei männlichen und weiblichen Tieren.

MAK-Wert. Da die kritische Wirkung von N-Methylanilin beim Menschen wie bei Anilin die MetHb-Bildung ist, sollte auch die MAK-Wert-Ableitung aus Humanen erfolgen. Auch der MAK-Wert von Anilin wird mit Humandaten begründet (Nachtrag „Anilin“ 1992; Nachtrag „Anilin“ 2007), weil für Anilin große Speziesunterschiede im Ausmaß der MetHb-Bildung nach Inhalation zwischen Hunden bzw. Ratten und dem Menschen bestehen (SCOEL 2010). Zudem zeigt die Aktivität der MetHb-Reduktase, die für die Regeneration des funktionstüchtigen Häm aus MetHb verantwortlich ist, ebenso deutliche Speziesunterschiede. Die Aktivität dieses Enzyms ist in Erythrozyten von Ratten bzw. von Mäusen im Vergleich zu denen des Menschen 5- bzw. 10-mal höher (EU 2004; Smith 1986).

In einer Probandenstudie mit Exposition in Höhe des MAK-Werts von 2 ml Anilin/m³ wurde gezeigt, dass der Mensch vor einer adversen MetHb-Bildung am Arbeitsplatz geschützt ist (Käfferlein et al. 2014). Da das extrapolierte MetHb-Inkrement um das 2,22-Fache geringer ist als das zulässige, ist auch das im Vergleich zur Probandenstudie höhere Atemvolumen von 10 m³ am Arbeitsplatz berücksichtigt.

Da für N-Methylanilin keine geeigneten Daten am Menschen zur Ableitung eines MAK-Wertes vorliegen, werden zum Vergleich des kritischen Parameters, der MetHb-Bildung, Daten an Ratten herangezogen. Der Vergleich der 28-Tage-Inhalationsstudie mit N-Methylanilin (Rompertol 2011) mit der 14-Tage-Inhalationsstudie mit Anilin (Pauluhn 2004) ergibt Folgendes:

- Die MetHb-Bildung ist ein geeigneter Parameter für den Vergleich von N-Methylanilin und Anilin, da es sich um einen „akuten“ und direkten Parameter handelt,

für den die unterschiedliche Expositionsdauer in den beiden Studien keine wesentliche Rolle spielt. Diese pathophysiologische Einschätzung zum Zeitverlauf wird durch eine unter Berücksichtigung der Standardabweichungen flache Zeit-Wirkungs-Beziehung für die durch Anilin induzierten MetHb-Werte bestätigt.

- Bei der MetHb-Bestimmung ist der Zeitpunkt wichtig – in beiden Studien erfolgte die Blutentnahme kurz nach bzw. am Expositionsende (Anilin: retroorbital, N-Methylanilin: Schwanzspitze). Für Anilin ist beschrieben, dass die Aufarbeitung zur Messung innerhalb von fünf Minuten erfolgte; zu Methylanilin ist im Bericht erwähnt, dass wegen der kurzen Halbwertszeit von MetHb die spezielle Blutabnahme über die Schwanzspitze zum Ende der Exposition am letzten Expositionstag erfolgte; zum zeitlichen Ablauf nach der Blutentnahme ist im Bericht keine Aussage. Insofern sind die Methoden nicht identisch, aber in beiden Studien wurde die Methode an die besondere Situation der MetHb-Messung angepasst. Somit ergibt sich eine gewisse, allerdings nicht allzu große Unsicherheit bei der Vergleichbarkeit der MetHb-Bestimmungen in den beiden Studien.
- Ein Vergleich der MetHb-Spiegel nach Anilinexposition bei 116 mg/m^3 mit der nach N-Methylanilin bei $96,7 \text{ mg/m}^3$ unter Einbeziehung der Basalwerte ergibt (N-Methylanilin: $6,4\% - 2,1\% = 4,3\%$; Anilin: $2,8\% - 1,2\% = 1,6\%$; $4,3 / 1,6 = 2,7$ -fach), dass N-Methylanilin etwa 2,7-mal wirksamer ist als Anilin.

Daraus errechnet sich ausgehend vom Anilin-MAK-Wert unter Berücksichtigung des Preferred-Value-Approach ein MAK-Wert von $0,5 \text{ ml/m}^3$ für N-Methylanilin.

Bei Ratten ergab sich in der 28-tägigen Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 412 als empfindlichster Endpunkt eine Erythrozyten-toxische Wirkung bei den weiblichen Tieren und eine anämische Wirkung bei männlichen und weiblichen Tieren. Die LOAEC lag bei $13 \text{ mg N-Methylanilin/m}^3$ ($2,9 \text{ ml/m}^3$); eine NOAEC konnte nicht abgeleitet werden (Romp petrol SA 2011). Ausgehend von der LOAEC von 13 mg/m^3 würde sich aus den Daten an Ratten bei Extrapolation von der LOAEC mit gering ausgeprägten Effekten zur NOAEC mit 2, für die Zeit 4, für das erhöhte Atemvolumen 2, für die Tier-Mensch-Übertragung 2 ein MAK-Wert von $0,1 \text{ ml/m}^3$ ergeben. Das bedeutet, dass die MAK-Wert-Ableitung ausgehend von den Daten an Ratten zu einem weitaus niedrigeren MAK-Wert führen würde.

Das Ausmaß der MetHb-Bildung, die Rückbildung von MetHb zu Hämoglobin durch die NADH-abhängige MetHb-Reduktase und die darauffolgende Erythrozytentoxizität zusammen stellen einen Mehrstufenprozess dar. Dieser Effekt ist auch beträchtlich von der Verfügbarkeit antioxidativ wirksamer Substanzen abhängig (Pauluhn 2004). In Erythrozyten des Menschen sind die Aktivitäten der Glutathionreduktase etwa um das 5,5-Fache und die der Katalase etwa um das 2,5-Fache höher als in denen der Ratte (Godin und Garnett 1992). Ratten-Hämoglobin-Tetramer enthält im Gegensatz zu humanem Hämoglobin zusätzliche Cysteine, die lokalisiert sind bei 125 β und 13 α , das erstere ist teilweise exponiert und das letztere vollkommen in der Polypeptidkette unzugänglich. Cys125 β hat einen niedrigen pKa-Wert, eine bessere Zugänglichkeit und daher eine höhere Reaktivität, etwa um 3 Größenordnungen höher als humanes Cys93 β . Die höhere Reaktivität von Cys125 β ist der Grund, weshalb in Erythrozyten von Ratten bei oxidativem Stress mehr HbSSG als GSSG gebildet wird (Colombo et al. 2010). Die physiologischen Unterschiede der

Erythrozyten von Ratten und Menschen sind zusätzlich zum Speziesunterschied bei der MethHb-Bildung also ein weiterer Grund, die MAK-Wert-Ableitung nicht von den Tierdaten ausgehend vorzunehmen.

Aufgrund des Wirkstärkenvergleichs der MethHb-Bildung aus den Inhalationsstudien an Ratten mit N-Methylanilin und Anilin mit dem 2,7-fachen Wirkstärkenunterschied wird, ausgehend von einem MAK-Wert von Anilin von 2 ml/m³ der MAK-Wert von N-Methylanilin von 0,5 ml/m³ bestätigt.

Spitzenbegrenzung. Der kritische Effekt für die Ableitung des MAK-Werts ist eine systemische Wirkung, daher bleibt die Zuordnung der Substanz zur Spitzenbegrenzungs-Kategorie II bestehen. Die Halbwertszeit im Blut des Menschen ist nicht bekannt. Entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (siehe Begründung „Spitzenbegrenzung“ 2011) wird der Basis-Überschreitungsfaktor von 2 beibehalten.

Fruchtschädigende Wirkung. Es liegen keine Entwicklungstoxizitätsstudien zu N-Methylanilin vor. Anilin wurde im Jahre 2006 der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet (Nachtrag „Anilin“ 2007). N-Methylanilin wird zwar im Organismus zu Anilin demethyliert, jedoch sind Metaboliten ohne Demethylierung am Stickstoff wie in o- oder p-Stellung Ring-hydroxylierte Derivate möglich (siehe Abbildung 1 in Begründung 1987). Zu N-Methylanilin liegt keine Toxikokinetikstudie vor, um eine quantitative Betrachtung der Metaboliten aufzuzeigen. Ein Analogschluss zu Anilin ist daher nicht möglich. Daher wird für N-Methylanilin die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe D beibehalten.

Krebserzeugende Wirkung. Zur Bewertung der kanzerogenen Wirkung liegen keine geeigneten Studien zu N-Methylanilin vor. N-Methylanilin erwies sich mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems als nicht mutagen in Bakterien. An Lungenzellen des Chinesischen Hamsters führte N-Methylanilin mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems zu strukturellen Chromosomenaberrationen. Untersuchungen zur In-vivo-Genotoxizität liegen nicht vor.

Da Anilin als ein Metabolit von N-Methylanilin auftritt, wird Anilin zur Bewertung der kanzerogenen Wirkung von N-Methylanilin herangezogen.

Aus vergleichenden Betrachtungen zu Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität von monozyklischen aromatischen Amino- und Nitroverbindungen als Beitrag zu deren Einstufung in eine Kanzerogenitäts-Kategorie hat sich im Jahre 2003 die Folgerung ergeben, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass N-Methylanilin auch in der Kanzerogenität anders zu bewerten ist als Anilin (und das in Kategorie 2 für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestufte N,N-Dimethylanilin) (Begründung „Monozyklische aromatische Amino- und Nitroverbindungen“ 2003).

Anilin ist seit 2006 in die Kategorie 4 für kanzerogene Arbeitsstoffe eingestuft. Im Tierversuch verursacht Anilin bei der Ratte Milztumoren, nicht aber bei der Maus. Zahlreiche mechanistische Untersuchungen haben zur Hypothese eines indirekten Mechanismus der Tumorentstehung geführt. Die Milztumoren in der Ratte sind demnach ursächlich an die toxische Wirkung von Anilin auf die Erythrozyten und deren Folgeerscheinungen gekoppelt. Somit ist bei Vermeidung einer Schädigung der Erythrozyten nicht mit einer Erhöhung der Tumorinzidenzen zu rechnen (Nachtrag „Anilin“ 2007). Die für die Regeneration des funktionstüchtigen Häm

aus Methämoglobin verantwortliche NADH-abhängige Methämoglobin-Reduktase zeigt deutliche Speziesunterschiede. Mäuse besitzen einen höheren Reduktasespiegel als Ratten. Daher reagieren Mäuse wesentlich unempfindlicher auf Substanzen, die infolge der Methämoglobinbildung zu hämatologischen Veränderungen und Milzschädigungen führen, als Ratten (Srivastava et al. 2002).

Bei Anilin werden hauptsächlich die Metaboliten Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol für die MetHb-bildenden und hämolytischen Eigenschaften verantwortlich gemacht (Nachtrag „Anilin“ 2007). Aufgrund des oben beschriebenen indirekten Mechanismus zur Entstehung der Milztumoren bei Ratten aufgrund der Schädigung der Erythrozyten sind in erster Linie die Metaboliten Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol für die Tumorbildung verantwortlich zu machen. Da die genotoxischen Effekte von Anilin erst in Dosierungen auftreten, die in Toxizitätsstudien zu deutlichen Schädigungen des hämatopoetischen Systems führten, ist davon auszugehen, dass bei Einhaltung des MAK-Wertes am Arbeitsplatz die Genotoxizität von untergeordneter Bedeutung ist (Nachtrag „Anilin“ 2007). Für N-Methylanilin gilt ebenso, dass ähnlich wie bei Anilin die Genotoxizität nicht im Vordergrund steht.

Eine quantitative Aussage über das Ausmaß der Bildung der toxischen Metaboliten Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol aus N-Methylanilin ist nicht möglich, da zu N-Methylanilin keine Toxikokinetikstudie vorliegt. Aufgrund des nachgewiesenen Anilinmetaboliten Nitrosobenzol und von Anilin im Blut von Hunden und Katzen (Holzer und Kiese 1960) ist jedoch von einem ähnlichen Wirkungsmechanismus auszugehen. Somit ist auch der Verdacht auf ein kanzerogenes Potenzial von N-Methylanilin gegeben. Die Substanz wird daher in Kategorie 3 B für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. N-Methylanilin erwies sich mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems als nicht mutagen in Bakterien. An Lungenzellen des Chinesischen Hamsters führte N-Methylanilin mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems zu strukturellen Chromosomenaberrationen wie Chromatidenbrüchen und Chromatidenaustauschen. Untersuchungen zur In-vivo-Genotoxizität liegen nicht vor. Anilin zeigt auch ein ähnliches Bild in Genotoxizitätstests und ist nicht in eine Kategorie für keimzellmutagene Arbeitsstoffe eingestuft (Nachtrag „Anilin“ 2007). Daher wird für N-Methylanilin ebenfalls keine Einstufung in eine Kategorie für keimzellmutagene Arbeitsstoffe vorgenommen.

Hautresorption. N-Methylanilin wird gut durch die intakte Haut resorbiert. Unter Standardbedingungen (eine Stunde Exposition, 2000 cm² Expositionsfläche) werden zwischen 68 mg und 951 mg aus verdünnten wässrigen Lösungen aufgenommen. Die achttündige Exposition gegen die Konzentration in der Höhe des MAK-Wertes von 0,5 ml/m³ führt zu einer inhalativen Aufnahme von etwa 22 mg. Die dermale Aufnahme kann demnach einen erheblichen Beitrag zur Toxizität liefern, so dass N-Methylanilin mit „H“ markiert bleibt.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen nach wie vor keine positiven klinischen Befunde vor, jedoch ein negatives Ergebnis aus einem validen Local Lymph Node Assay an der Maus, so dass N-Methylanilin weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert wird.

7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) N-Methyl Aniline. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Colombo G, Dalle-Donne I, Giustarini D, Gagliano N, Portinaro N, Colombo R, Rossi R, Milzani A (2010) Cellular redox potential and hemoglobin S-glutathionylation in human and rat erythrocytes: A comparative study. *Blood Cells Mol Dis* 44: 133–139
doi: 10.1016/j.bcmd.2009.11.005
- Doi T, Mori T, Mashino T, Hirobe M (1993) Application of chemical cytochrome P-450 model systems to studies on drug metabolism. VI. N,N-Coupling reaction of N-methylaniline catalyzed by polypeptide-bound porphyrinatoiron(III) and cytochrome P-450. *Biochem Biophys Res Commun* 191: 737–743
- Drexler H, Greim H (Hrsg) (2008) Methämoglobin-Bildner, Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW), 15. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim,
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb6253d0015/pdf>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on n-methylaniline (CAS Number 100-61-8), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 18.02.2015,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- EU (Europäische Union) (2004) Aniline. Risk assessment report, 1st priority list, Volume 50, Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburg
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Godin DV, Garnett ME (1992) Species-related variations in tissue antioxidant status – I. Differences in antioxidant enzyme profiles. *Comp Biochem Physiol B* 103: 737–742
- Greenblatt M, Mirvish S, So BT (1971) Nitrosamine studies: induction of lung adenomas by concurrent administration of sodium nitrite and secondary amines in Swiss mice. *J Natl Cancer Inst* 46: 1029–1034
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Ho CH, Clark BR, Guerin MR, Barkenbus BD, Rao TK, Epler JL (1981) Analytical and biological analysis of test materials from the synthetic fuel technologies. *Mutat Res* 85: 335–345
- Holzer N, Kiese M (1960) The formation of nitrosobenzene, aniline and hemoglobin in cats and dogs after intravenous injection of N-alkylanilines (deutsch). *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 238: 546–556
- Käfferlein HU, Broding HC, Bünger J, Jettkant B, Koslitz S, Lehnert M, Marek EM, Blaszkewicz M, Monsé C, Weiss T, Brüning T (2014) Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1419–1426
- Kaminskaia LP, Soboleva LP, Kolpakov IE, Datsishina GV, Zhilko SF (1989) The health status of workers in the manufacture of monomethylaniline semifinished products (russ, engl Zusammenfassung). *Vrach Delo* 8: 112–123
- Kampffmeyer H, Kiese M (1964) Further factors affecting the hydroxylation of aniline and some of its derivatives by liver microsomes (deutsch). *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 246: 397–412
- Kiese M (1959) Oxydative Entmethylierung von N-Methylanilin in vivo (deutsch, nur Zusammenfassung). *Naturwissenschaften* 46: 384

- Kiese M (1974) Methemoglobinemia: a comprehensive treatise, causes, consequences, and correction of increased contents of ferrihemoglobin in blood, CRC Press, Inc, Cleveland, OH
- Kleniewska D (1975) Studies on hypersensitivity to „para group“. *Berufsdermatosen* 23: 31–36
- Le J, Jung R, Kramer M (1985) Effects of using liver fractions from different mammals, including man, on results of mutagenicity assays in *Salmonella typhimurium*. *Food Chem Toxicol* 23: 695–700
- Lin J-K, Hsu S-M, Wu Y-H (1972) Methemoglobin – Induced by carcinogenic aminoazo dyes in rats. *Biochem Pharmacol* 21: 2147–2150
- NIHS Japan (National Institute of Health and Safety of Japan) (ohne Jahresangabe a) N-Methylanilin – Abstract, National Institute of Health and Safety of Japan, Tokyo, Japan, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/file/file100-61-8.html
- NIHS Japan (ohne Jahresangabe b) N-Methylanilin – Acute toxicity test (jpn., engl. Tabellen). Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides, Shizuoka, Japan, 2259 (115–019), National Institute of Health and Safety of Japan, Tokyo, Japan, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF100-61-8a.pdf
- NIHS Japan (ohne Jahresangabe c) N-Methylanilin – Repeated dose 28-day oral toxicity study (jpn., engl. Tabellen). Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides, Shizuoka, Japan, 2291 (115–027), National Institute of Health and Safety of Japan, Tokyo, Japan, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF100-61-8b.pdf
- NIHS Japan (ohne Jahresangabe d) N-Methylanilin – Bacterial reverse mutation test (jpn., engl. Tabellen). Hatano Research Center, Food and Drug Safety Center, Kanagawa, Japan, National Institute of Health and Safety of Japan, Tokyo, Japan, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF100-61-8e.pdf
- NIHS Japan (ohne Jahresangabe e) N-Methylanilin – In vitro mammalian chromosome aberration test (jpn., engl. Tabellen). Hatano Research Center, Food and Drug Safety Center, Kanagawa, Japan, National Institute of Health and Safety of Japan, Tokyo, Japan, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF100-61-8f.pdf
- NLM (National Library of Medicine) (2006) N-Methylanilin, CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System) Database, <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/ccris.htm>
- Pauluhn J (2004) Subacute inhalation toxicity of anilin in rats: analysis of time-dependence and concentration-dependence of hematotoxic and splenic effects. *Toxicol Sci* 81: 198–215
- Romp petrol SA (2011) A sub-acute (30-day) inhalation toxicity study with N-methylanilin_EC 202-870-9. TNO Triskelion, Zeist, Niederlande, Studiencode: 20043, Rompetrol SA, Navodari City, Constanta, Rumänien, unveröffentlicht
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2010) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for anilin, SCOEL/SUM/153, August 2010, <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6512&langId=en>
- SCOEL (2012) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N-methylanilin, SCOEL/SUM/178, December 2012, <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=9778&langId=en>
- Smith RP (1986) Toxic responses of the blood. In: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J (Hrsg) *Casarett and Doull's toxicology, the basic science of poisons*, Macmillan, New York, 223–243
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2013 a) N-methylanilin, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>

- SRC (Syracuse Research Corporation) (2013 b) Aniline, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Srivastava S, Alhomida AS, Siddiqi NJ, Puri SK, Pandey VC (2002) Methemoglobin reductase activity and in vitro sensitivity towards oxidant induced methemoglobinemia in Swiss mice and Beagle dogs erythrocytes. *Mol Cell Biochem* 232: 81–85
- Stecca C, Duverger-van Bogaert M (1989) N-Demethylation reactions in intact erythrocytes and erythrocyte supernatant. *Arch Toxicol, Suppl* 13: 291–293
- Stecca C, Cumps J, Duverger-Van Bogaert M (1992) Enzymic N-demethylation reaction catalysed by red blood cell cytosol. *Biochem Pharmacol* 43: 207–211
- Trean JF, Deichmann WB, Sigmon HW, Wright H, Witherup SO, Heyroth FF, Kitzmiller KV, Keenan C (1949) The comparative toxicity of xylidine and monomethyl-aniline when administered orally or intravenously to animals or applied upon their skin. *J Ind Hyg Toxicol* 31: 1–20
- Trean JF, Sigmon HE, Wright H, Heyroth FF, Kitzmiller KV (1950) The toxic properties of xylidine and monomethylaniline; II The comparative toxicity of xylidine (C₆H₃[CH₃]₂NH₂) and monomethylaniline (C₆H₅N[H]CH₃) inhaled as vapor in air by animals. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1: 506–524
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2005) Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for N-methylaniline. Superfund Health Risk Technical Support Center, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, US EPA, Cincinnati, OH, USA
- Wakabayashi K, Nagao M, Kawachi T, Sugimura T (1982) Mechanism of appearance of mutagenicity of N-nitrosodiphenylamine with norharman. *IARC Sci Publ* 41: 695–707
- White J, Mori-Chavez P (1952) Acute necrotizing renal papillitis experimentally produced in rats fed mono-N-methylaniline. *J Natl Cancer Inst* 12: 777–787
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Yoshimi N, Sugie S, Iwata H, Niwa K, Mori H, Hashida C, Shimizu H (1988) The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. *Mutat Res* 206: 183–191
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1988) Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 11, Suppl 12: 1–157

abgeschlossen am 24.02.2016