

N-Phenyl-2-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-2-naphthylamin;
Humankarzinogen;
Risikoabschätzung;
keimzellmutagene Wirkung;
Hautresorption; Toxikokinetik;
Metabolismus; Genotoxizität;
Kanzerogenität; sensibilisierende
Wirkung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the carcinogenicity and germ cell mutagenicity classifications of N-phenyl-2-naphthylamine [135-88-6]. N-Phenyl-2-naphthylamine is metabolized to 2-naphthylamine, a well-known human bladder carcinogen. 2-Naphthylamine exerts its carcinogenic potential after enzymatic conversion to reactive metabolites able to form adducts with macromolecules such as DNA or haemoglobin. As 2-naphthylamine-haemoglobin adducts were found after oral administration of N-phenyl-2-naphthylamine to rats, this shows that N-phenyl-2-naphthylamine is activated to carcinogenic metabolites. The study concluded that approximately 1% (absolute) of the 2-naphthylamine that originates from N-phenyl-2-naphthylamine can be further metabolized. As occupational exposure to N-phenyl-2-naphthylamine may lead to the formation of 2-naphthylamine, and this in turn may induce the development of bladder tumours, N-phenyl-2-naphthylamine has been classified in Carcinogen Category 1. Exposure-risk relationships for the induction of bladder tumours by N-phenyl-2-naphthylamine and 2-naphthylamine are established. In analogy to 2-naphthylamine, N-phenyl-2-naphthylamine is regarded as a germ cell mutagen and has been classified in Category 3 A for germ cell mutagens. N-Phenyl-2-naphthylamine is absorbed via the skin in small amounts. As subsequent metabolic activation to the carcinogen 2-naphthylamine is likely, N-phenyl-2-naphthylamine has been designated with "H". The data for skin sensitizing effects confirm the "Sh" designation. There is no data on a potential sensitization of the airways.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
N-Phenyl-2-naphthylamin.
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health Saf.
2021 Jun;6(2):Doc027.
DOI: https://doi.org/10.34865/mb13588d6_2ad

Manuskript abgeschlossen:
21 Mrz 2018

Publikationsdatum:
30 Jun 2021

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



MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2020)	H
Sensibilisierende Wirkung (2010)	Sh
Krebserzeugende Wirkung (2020)	Kategorie 1
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2020)	Kategorie 3 A
BAR/BLW/EKA	–
CAS-Nr.	135-88-6

Im Jahr 2011 ist die Einstufung von N-Phenyl-2-naphthylamin in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B bestätigt worden, da der beim Menschen als kanzerogen eingestufte Metabolit 2-Naphthylamin durch Dephenylierung aus N-Phenyl-2-naphthylamin gebildet wird. So wurde 2-Naphthylamin bei Beschäftigten nach inhalativer Exposition gegen N-Phenyl-2-naphthylamin und bei Probanden sowie bei Ratten, Kaninchen und Hunden nach oraler Gabe von N-Phenyl-2-naphthylamin im Urin in Konzentrationen nachgewiesen, die zu hoch waren, als dass sie alleine auf die Verunreinigung mit 2-Naphthylamin zurückgeführt werden konnten. Für den Menschen wurde abgeschätzt, dass bis zu 1% des N-Phenyl-2-naphthylamins zu 2-Naphthylamin umgesetzt wird. Für eine Einstufung in die Kategorie 3 B für Kanzerogene sprachen ferner ein Hinweis auf eine tumorogene Wirkung bei weiblichen Mäusen, Zweifel an den negativen Kanzerogenitätsstudien am Hund aufgrund von Mängeln bei der Studiendurchführung sowie eine schwache klastogene Wirkung *in vitro* (Hartwig 2011).

Unklar war bislang, ob das aus N-Phenyl-2-naphthylamin gebildete 2-Naphthylamin für den weiteren Metabolismus zur Verfügung steht und damit befürchtet werden muss, dass kanzerogene Folgesubstanzen, wie das N-Hydroxy-2-naphthylamin und das 2-Naphthylaminnitrenium-Ion gebildet werden. Eine entsprechende Studie hierzu liegt nun vor, in der ein indirekter Beweis für diese Bildung erfolgt ist. In diesem Nachtrag wird die Studie beschrieben und überprüft, ob eine Änderung der Kanzerogenitäts-Einstufung notwendig ist und ob eine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene erfolgen muss. Darüber hinaus sind zwei experimentelle Studien zur Hautpenetration und neue Befunde zur hautsensibilisierenden Wirkung beim Menschen veröffentlicht worden.

Toxikokinetik und Metabolismus

Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Dermale Exposition

Seit dem Nachtrag von 2011 (Hartwig 2011) sind zwei Studien zur Hautresorption publiziert worden, die im Gegensatz zu einer Untersuchung aus dem Jahr 2008 eine Penetration der Haut von Mensch (Dennerlein et al. 2017) und Schwein (Marek et al. 2017) *ex vivo* zeigen konnten:

Die aromatischen Amine N-Phenyl-2-naphthylamin und 2-Naphthylamin wurden entweder in Hexan gelöst und einzeln oder zusammen oder als Mischung in einem technisch-konformen Schmiermittel auf zuvor tiefgefroren gelagerte humane Hautproben appliziert. Die Bauchhaut-Proben stammten von zwei weiblichen Spenderinnen. Die Exposition erfolgte acht Stunden lang in einem „Ex-vivo-Diffusions-Zellmodell“ und die Rezeptorflüssigkeit wurde während

(2, 4, 8 Stunden) und nach Ende der Exposition (16, 24, 48 Stunden) untersucht. 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 noch 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 als 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 96 % Dichlormethan und 4 % Maiskeimöl verwendet, was einer Konzentration von 12 g/l bzw. einer Dosis von 1,91 mg N-Phenyl-2-naphthylamin/cm² Haut entspricht. 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 wird 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, Entfernen der Lösung und Abwaschen der Hautproben wurden in 160 Stunden 2 µg/cm² 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 cm² 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 µg/l (Bereich 1,2–4,0 µg/l) im Blut der Versuchstiere festgestellt werden (Koslitz et al. 2016).

Orale oder inhalative Exposition

Die [Tabelle 1](#) ist dem Nachtrag von 2011 entnommen und zeigt die Ausscheidung von N-Phenyl-2-naphthylamin und 2-Naphthylamin im 24-Stunden-Urin von Probanden bzw. Beschäftigten nach oraler und inhalativer Exposition gegen N-Phenyl-2-naphthylamin. Die Mengen an 2-Naphthylamin, die im Urin aller Versuchspersonen nachgewiesen wurden, lassen sich nicht alleine durch die Verunreinigung mit 2-Naphthylamin erklären, da die ausgeschiedenen Mengen 50- bis 400-mal größer waren als die in der applizierten Dosis enthaltene Menge. Insgesamt wurden bis zu 0,03 % der aufgenommenen N-Phenyl-2-naphthylamin-Dosis (oral oder inhalativ) im Urin als 2-Naphthylamin gefunden.

Tab. 1 Menge von N-Phenyl-2-naphthylamin und 2-Naphthylamin im Urin innerhalb von 24 Stunden nach oraler oder inhalativer Exposition gegen N-Phenyl-2-naphthylamin (Kummer und Tordoir 1975)

Exposition (n Personen)	N-Phenyl-2-naphthyl- amin-Menge [mg]	2-Naphthylamin (Verunreinigung, 0,8 µg/g) [µg]	N-Phenyl-2-naphthylamin im Urin [µg]	2-Naphthylamin im Urin [µg]
oral (19 Probanden)	10	0,008	0–163	0,4–3
oral (1 Proband)	30	0,024	290 (48 h)	10
inhalativ (4 Arbeiter)	ca. 40	0,032	22–213	3–8

Aus der Arbeitsplatzstudie kann die Konzentration an 2-Naphthylamin berechnet werden, die nach der täglichen inhalativen Aufnahme von N-Phenyl-2-naphthylamin mit dem Urin ausgeschieden wird: Die geschätzte aufgenommene Gesamtmenge von 40 mg pro Tag entspricht umgerechnet einer Konzentration von 4 mg/m³ bei einem Atemvolumen von 10 m³ pro achtstündigem Arbeitstag. Im 24-Stunden-Urin (ca. 1,5 l) der vier exponierten Arbeiter fanden sich zwischen 3 und 8 µg, im Mittel 5,5 µg 2-Naphthylamin, somit 3,7 µg 2-Naphthylamin/l. Diese Studie mit vier Beschäftigten zeigt, dass bei der inhalativen Exposition gegen 1 mg N-Phenyl-2-naphthylamin/m³ etwa 1 µg 2-Naphthylamin/l Urin ausgeschieden wird.

Metabolismus

Zur Klärung der Frage, zu welchem quantitativen Anteil das N-Phenyl-2-naphthylamin zu 2-Naphthylamin dephenyliert und dieses weiter zu kanzerogenen Metaboliten verstoffwechselt wird, wurde eine Studie an Ratten zum Nachweis von 2-Naphthylamin-Hämoglobin-Addukten durchgeführt. Dazu erhielten je fünf männliche und weibliche CD-Ratten pro Gruppe einmalig per Schlundsonde 0, 2, 50, 200 oder 550 mg N-Phenyl-2-naphthylamin/kg KG bzw. 0; 0,075; 0,2; 2 oder 75 mg 2-Naphthylamin/kg KG verabreicht. Als Vehikel diente Maiskeimöl. Die Konzentration von 2-Naphthylamin nach Gabe von 200 oder 550 mg N-Phenyl-2-naphthylamin/kg KG bzw. 0,075 mg 2-Naphthylamin/kg KG wurde im Sammelurin nach 0 bis 24 bzw. 24 bis 48 (nur in der höchsten N-Phenyl-2-naphthylamin-Dosisgruppe) Stunden bestimmt. Der Nachweis der Hämoglobin-Addukte erfolgte 24, 48 und 72 Stunden nach der Behandlung mit beiden Substanzen und es wurden zusätzliche Blutproben 96, 120 und 168 Stunden nach der N-Phenyl-2-naphthylamin-Gabe untersucht. Bei der Kontrollgruppe lag die Hintergrundausscheidung von 2-Naphthylamin im Urin im Mittel unter 10 ng/l, was einer täglichen Ausscheidung von weniger als 0,1 ng 2-Naphthylamin entspricht.

Nach oraler Behandlung der Tiere mit 0,075 mg 2-Naphthylamin/kg KG schieden die männlichen Tiere durchschnittlich 107,9 ng 2-Naphthylamin (0,7 % der applizierten Dosis) und die weiblichen 116,5 ng (0,6 %) innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin aus. Nach Gabe von N-Phenyl-2-naphthylamin traten geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Nach der einmaligen Gabe von 200 mg N-Phenyl-2-naphthylamin/kg KG wurden innerhalb der ersten 24 Stunden bei den männlichen bzw. weiblichen Tiere 456 ± 319 bzw. 1656 ± 712 ng 2-Naphthylamin im Urin gemessen, d. h. die weiblichen Tiere schieden innerhalb der ersten 24 Stunden etwa viermal höhere Mengen aus als die männlichen Tiere und innerhalb des zweiten 24-Stunden-Intervalls doppelt so hohe. Die Ausscheidung war bei den männlichen Tieren in beiden Intervallen etwa gleich hoch, bei den weiblichen Tieren innerhalb der ersten 24 Stunden etwa doppelt so hoch wie im Zeitfenster 24 bis 48 Stunden.

Das für diese Studie verwendete N-Phenyl-2-naphthylamin enthielt < 0,0024 % (24 ppm) 2-Naphthylamin als Verunreinigung. Bei der Behandlung der Tiere mit 200 bzw. 550 mg N-Phenyl-2-naphthylamin/kg KG nehmen die Tiere daher auch < 0,005 bzw. < 0,0132 mg 2-Naphthylamin/kg KG auf. Die innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschiedenen Mengen an 2-Naphthylamin im Urin nach der Behandlung mit N-Phenyl-2-naphthylamin (siehe oben) waren bei den männlichen Tieren 70-mal und bei den weiblichen Tieren 225-mal so hoch wie die Menge, die durch die enthaltene Verunreinigung zu erwarten gewesen wäre. Somit konnte gezeigt werden, dass das im N-Phenyl-2-naphthylamin enthaltene 2-Naphthylamin an der Gesamtmenge an ausgeschiedenem 2-Naphthylamin einen vernachlässigbar kleinen Anteil ausmacht. **Zusammen mit Daten aus anderen Studien geben die Autoren an, dass etwa 0,75 bis**

1,5 % (bezogen auf die molare Menge) bzw. 0,5 bis 1 % (absolut) 2-Naphthylamin aus appliziertem N-Phenyl-2-naphthylamin gebildet wird. Die maximale Konzentration von Hämoglobin-Addukten im Blut wurde bei beiden Geschlechtern 96 Stunden nach der N-Phenyl-2-naphthylamin-Behandlung und 48 Stunden nach der 2-Naphthylamin-Gabe beobachtet. Diese nahm bei 2-Naphthylamin schneller ab als bei N-Phenyl-2-naphthylamin: Jeweils 24 Stunden nach dem Maximum fiel die Adduktkonzentration auf etwa 20 % (weibliche Tiere) bzw. 15 % (männliche Tiere) der maximalen Konzentration ab und mit N-Phenyl-2-naphthylamin-Gabe bei beiden Geschlechtern etwa auf 75 %. Die weiblichen Ratten bildeten bei gleicher Dosis mehr Addukte. Blutproben, die 120 Stunden (N-Phenyl-2-naphthylamin) bzw. 72 Stunden (2-Naphthylamin) nach der Behandlung untersucht wurden, zeigten eine Proportionalität zwischen der 2-Naphthylamin-Hämoglobin-Adduktkonzentration und der applizierten Dosis. Mit dieser Studie erfolgte der indirekte Nachweis, dass bei Ratten oral gegebenes N-Phenyl-2-naphthylamin zu 2-Naphthylamin umgewandelt wird und dessen reaktive oxidative Folgemetaboliten in der Lage sind, kovalent an Hämoglobin zu binden. Die Autoren geben an, dass für die gleiche Adduktkonzentration, die durch eine bestimmte Dosis 2-Naphthylamin gebildet wird, die 100–200-fach höhere N-Phenyl-2-naphthylamin-Dosis benötigt wird. Ferner schließen sie aus dem Vergleich der Hämoglobin-Adduktkonzentration und der ausgeschiedenen Menge an 2-Naphthylamin, dass die gesamte Menge an 2-Naphthylamin, die durch Dephenylierung aus N-Phenyl-2-naphthylamin gebildet wird, für die weitere N-Oxidation zur Verfügung steht (Weiss et al. 2013).

Die [Abbildung 1](#) zeigt den postulierten Metabolismusweg von N-Phenyl-2-naphthylamin zu 2-Naphthylamin und die weiteren Schritte der Metabolisierung (Weiss et al. 2013).

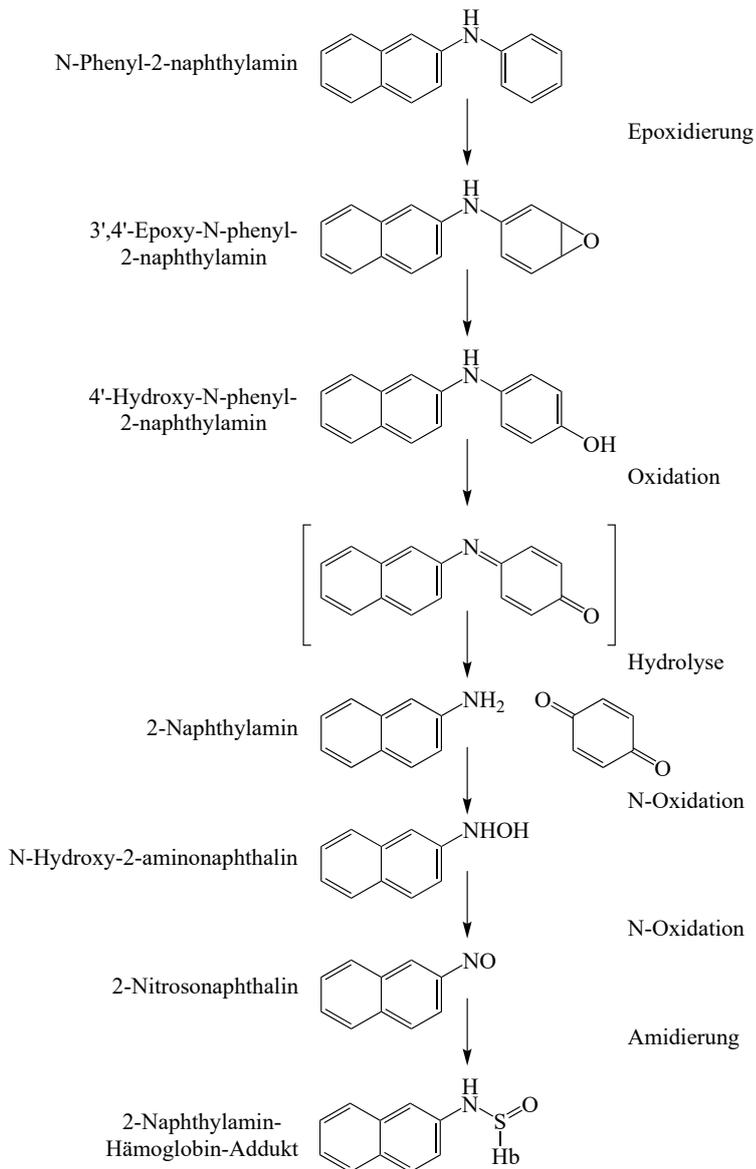


Abb. 1 Postulierter Metabolismusweg von N-Phenyl-2-naphthylamin zu 2-Naphthylamin und die weiteren Schritte der Metabolisierung (nach Weiss et al. 2013)

Erfahrungen beim Menschen

Allergene Wirkung

Von den insgesamt 29 522 in den Zentren des Netzwerkes European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) untersuchten Patienten wurden 2870 außer mit den Bestandteilen der Standardreihe auch mit den Komponenten der Gummi-Reihe getestet. Mit N-Phenyl-2-naphthylamin wurden 559 Patienten getestet, von denen einer (0,18 %) deutlich positiv reagierte (2+- oder 3+-Reaktion). Fragliche oder irritative Reaktionen traten bei 2,82 % der Patienten auf, und einfach positive Reaktionen wurden nicht beobachtet (Uter et al. 2016).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

Genotoxizität

Seit dem Nachtrag von 2011 (Hartwig 2011) sind keine neuen Studien zur Genotoxizität publiziert worden. Im Folgenden werden die Daten summarisch dargestellt.

Die In-vitro-Genotoxizitätsdaten weisen unter Verwendung eines metabolischen Aktivierungssystems auf ein schwaches klastogenes Potenzial in Säugerzellen hin. In Bakterien wirkt der Stoff nicht mutagen. Bei dem positiven Ergebnis im TK[±]-Test ist nicht bekannt, ob die mit diesem Test erfasste mutagene Wirkung auf Chromosomenaberrationen oder Mutationen beruht, da keine Angaben über die Größe der gebildeten Kolonien gemacht werden. Valide Studien zur Genotoxizität in vivo liegen nicht vor (Hartwig 2011).

Risikoabschätzungen zur kanzerogenen Wirkung

Im Folgenden wird das Risiko für exponierte Arbeiter durch N-Phenyl-2-naphthylamin-Exposition an Harnblasenkrebs zu erkranken, berechnet. Dazu werden Daten einer tierexperimentellen Kanzerogenitätsstudie mit 2-Naphthylamin an Rhesusaffen (Conzelman et al. 1969) verwendet. Da der Metabolit 2-Naphthylamin genotoxisch wirkt, wird das Risiko linear extrapoliert. In der Kanzerogenitätsstudie erhielten Affen an sechs Tagen pro Woche, bis zu 60 Monate lang 6,25 bis 400 mg 2-Naphthylamin/kg KG und Tag per Schlundsonde. Von sechs Tieren, die mit Dosierungen von bis zu 25 mg/kg KG und Tag (zeitgewichtetes Mittel 20,3 mg/kg KG und Tag) behandelt wurden, entwickelte ein Tier einen Blasen tumor, somit beträgt das Risiko 17 % oder 0,85 % pro mg/kg KG und Tag. Die tägliche Gabe von 26 bis 50 mg/kg KG (zeitgewichtetes Mittel 48,75 mg/kg KG und Tag) führte bei zwei von vier Tieren zu Blasen tumoren. Das Risiko für die Bildung eines Blasen tumors beträgt in dieser Gruppe somit 50 % oder 1,02 % pro mg/kg KG und Tag. Bei den höheren Dosen war das Risiko pro Dosis einheit niedriger (nicht gezeigt). Aus den beiden niedrigsten Dosisgruppen ergibt sich also ein etwa gleich hohes Risiko von 1 % pro mg/kg KG und Tag. Da die Tiere an sechs Tagen pro Woche behandelt wurden, erfolgt eine Umrechnung auf die arbeitsplatzübliche 5-Tage-Woche, und die Dosis einheit wird mit 6/5 multipliziert (= 1,2 mg/kg KG und Tag, 5 Tage/Woche). Zur Übertragung dieser oralen Dosis aus dem Tierversuch auf eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz (angenommene 100%ige orale Aufnahme, 70 kg KG, 10 m³ Atemvolumen) und dem speziesspezifischen Korrekturfaktor von 2 für den Affen ergibt sich eine Konzentration von 4,2 mg/m³ (1,2 mg/kg KG / 2 × 70 kg KG / 10 m³ = Risiko 1%).

Der weiteren Ableitung der risikobasierten Werte liegen folgende Berechnungen bzw. Annahmen zugrunde:

1. Für den Affen beträgt die Beobachtungsdauer fünf Jahre bei einer Lebensdauer von ca. 30 Jahren (5/30 = 1/6)
2. Die Expositions dauer in der Affen studie beträgt fünf Jahre bei einer Lebensdauer von 30 Jahren. Der Arbeiter ist etwa sein halbes Leben am Arbeitsplatz exponiert (75 Jahre / 40 Jahre Exposition × 52 Wochen / 48 Wochen abzüglich Urlaub)
3. Die Zeitextrapolation für die Expositions dauer in der Affen studie auf die Arbeitsplatzsituation: 5 Jahre Exposition / 30 Jahre Lebensdauer Affe × 75 Jahre / 40 Jahre Exposition Arbeiter × 52 / 48 Wochen (= 1/3)
4. $4,2 \text{ mg/m}^3 \times 1/6 \times 1/3 = 0,23 \text{ mg 2-Naphthylamin/m}^3$ bzw. $0,039 \text{ ml/m}^3$ (= 1%-Risiko oder 1 : 100)

Somit ergibt sich bei einer 40-jährigen Exposition gegen 0,017 ml 2-Naphthylamin/m³ (0,1 mg/m³) ein Risiko von 4 pro 1000 Exponierte. Bei einem Risiko von 4 pro 10 000 reduziert sich die Exposition auf 0,0017 ml/m³ (0,01 mg/m³), bei 4 Fällen pro 100 000 auf 0,00017 ml 2-Naphthylamin/m³ (0,001 mg/m³). Im Vergleich zu Vinylchlorid ist 2-Naphthylamin 2350-mal so kanzerogen (Vinylchlorid: 40 ml/m³ = 4 : 1000; 4 ml/m³ = 4 : 10 000; 0,4 ml/m³ = 4 : 100 000) (Tabelle 2) (Hartwig und MAK Commission 2019).

Unter der Annahme, dass beim Menschen wie bei der Ratte aus N-Phenyl-2-naphthylamin 1% 2-Naphthylamin metabolisiert wird, werden die folgenden risikobasierten Werte erhalten: Für eine Arbeitsplatzexposition gegen 10 mg N-Phenyl-2-naphthylamin/m³ beträgt das Risiko 4 Harnblasenkrebsfälle pro 1000 Exponierte, für 1 mg N-Phenyl-2-naphthylamin/m³ liegt es bei 4 : 10 000 und für 0,1 mg N-Phenyl-2-naphthylamin/m³ bei 4 : 100 000 (Tabelle 2).

Bewertung

Die kritische Wirkung von N-Phenyl-2-naphthylamin ist die zu erwartende Kanzerogenität nach längerem Kontakt gegen ausreichende Mengen des Stoffes auch beim Menschen.

Krebserzeugende Wirkung. Wie bereits in der Einleitung dargestellt, wird aus N-Phenyl-2-naphthylamin durch Dephenylierung der beim Menschen kanzerogen wirkende Metabolit 2-Naphthylamin gebildet. Dieser wurde bei Beschäftigten nach inhalativer Exposition gegen N-Phenyl-2-naphthylamin und bei Probanden sowie bei Ratten, Kaninchen und Hunden nach oraler Gabe von N-Phenyl-2-naphthylamin im Urin in Konzentrationen nachgewiesen, die zu hoch waren, als dass sie alleine auf die Verunreinigung mit 2-Naphthylamin zurückgeführt werden konnten. Für den Menschen wurde abgeschätzt, dass bis zu 1% des aufgenommenen N-Phenyl-2-naphthylamins zu 2-Naphthylamin umgesetzt wird. Es liegt zudem ein Hinweis auf eine tumorogene Wirkung bei weiblichen Mäusen vor, die negativen Kanzerogenitätsstudien am Hund sind zweifelhaft und N-Phenyl-2-naphthylamin zeigt eine schwache klastogene Wirkung *in vitro* (Hartwig 2011).

In einer aktuellen Studie an Ratten wurden nach einmaliger oraler Gabe von N-Phenyl-2-naphthylamin 2-Naphthylamin-Hämoglobinaddukte nachgewiesen. Dies weist indirekt eine weitere Metabolisierung des 2-Naphthylamins zu den Metaboliten N-Hydroxy-2-naphthylamin und 2-Nitrosonaphthalin nach, da diese für die Entstehung der Hämoglobin-Addukte notwendig sind. Aus dem N-Hydroxy-2-naphthylamin kann das 2-Naphthylnitreniumion entstehen, welches für die Bildung entsprechender DNA-Addukte verantwortlich gemacht wird, die aber bisher nicht nachgewiesen werden konnten. Insgesamt stehen laut Studie bis zu 1% (absolut) der aufgenommenen N-Phenyl-2-naphthylamin-Menge nach Umwandlung zu 2-Naphthylamin für die weitere Metabolisierung zur Verfügung (Weiss et al. 2013). Auch beim Menschen wird 2-Naphthylamin im Urin nach Exposition gegen N-Phenyl-2-naphthylamin gemessen. Es ist daher davon auszugehen, dass auch der Mensch gegen 2-Naphthylamin, einem bekannten und potenten Human-kanzerogen, exponiert ist und somit die Bildung von Harnblasentumoren nach beruflicher Exposition gegen N-Phenyl-2-naphthylamin möglich ist.

Für N-Phenyl-2-naphthylamin erfolgt daher eine Einstufung in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1.

Basierend auf der Inhalationsstudie an Affen und dem daraus berechneten Risiko für Blasen- und Lebertumoren (Conzelman et al. 1969; siehe Abschnitt „Risikoabschätzungen zur kanzerogenen Wirkung“) werden für 2-Naphthylamin und N-Phenyl-2-naphthylamin die in Tabelle 2 aufgeführten Expositions-Risiko-Beziehungen erhalten. In der Tabelle ist zum Vergleich die Expositions-Risiko-Beziehung für Angiosarkome der Leber durch Vinylchlorid aufgeführt.

Tab. 2 Expositions-Risiko-Beziehung für Blasen- und Lebertumoren durch 2-Naphthylamin, N-Phenyl-2-naphthylamin und im Vergleich dazu für Angiosarkome der Leber durch Vinylchlorid (Hartwig und MAK Commission 2019)

Risiko	Konzentration [ml/m ³] (bezogen auf die molare Masse)	Konzentration [mg/m ³]
2-Naphthylamin (Kanzerogenitäts-Kategorie 1)		
4 : 1000	0,017	0,1
4 : 10 000	0,0017	0,01
4 : 100 000	0,00017	0,001

Tab. 2 (Fortsetzung)

Risiko	Konzentration [ml/m ³] (bezogen auf die molare Masse)	Konzentration [mg/m ³]
N-Phenyl-2-naphthylamin		
4:1000	1,1	10
4:10 000	0,11	1
4:100 000	0,011	0,1
Vinylchlorid (Kanzerogenitäts-Kategorie 1)		
4:1000	40	100
4:10 000	4	10
4:100 000	0,4	1

Der Vergleich dieser Berechnungen zeigt, dass 2-Naphthylamin auf ml/m³-Basis 2350-mal und N-Phenyl-2-naphthylamin 40-mal so kanzerogen wirken wie das Humankanzerogen Vinylchlorid. Möglicherweise liegt hierbei eine Überschätzung des Risikos für N-Phenyl-2-naphthylamin vor, da die Ableitung aus Tierversuchen viele Extrapolationsschritte und Annahmen erfordert, im Gegensatz zu Vinylchlorid, dessen Risiken direkt aus Humandaten abgeleitet wurden. Die Berechnung aus Tierversuchsdaten resultiert auch für Vinylchlorid in deutlich höheren Risiken.

Keimzellmutagene Wirkung. N-Phenyl-2-naphthylamin ist in vitro schwach klastogen. Im Salmonella-Mutagenitätstest werden keine Mutationen induziert. Bei dem positiven Ergebnis im TK^{+/−}-Test ist nicht bekannt, ob die mit diesem Test erfasste mutagene Wirkung auf Chromosomenaberrationen oder Mutationen beruht, da keine Angaben über die Größe der gebildeten Kolonien gemacht werden. Valide Genotoxizitätsdaten in vivo, insbesondere Daten an Keimzellen, liegen nicht vor. Der Metabolit 2-Naphthylamin ist in die Kategorie 3 A für Keimzellmutagene eingestuft worden. Ausschlaggebend hierfür waren die mutagene Wirkung in vitro und in vivo, die nachgewiesene Passage der Blut-Plazenta-Schranke und die in Analogie zu strukturverwandten aromatischen Aminen angenommene Fähigkeit, die Blut-Testes-Schranke zu überwinden, was die Erreichbarkeit der Keimzellen belegt. Da N-Phenyl-2-naphthylamin bioverfügbar ist, ist davon auszugehen, dass sowohl die Muttersubstanz als auch der kritische Metabolit die Keimzellen erreichen. N-Phenyl-2-naphthylamin wird daher in Analogie zum 2-Naphthylamin in die Kategorie 3 A für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Aus der Studie mit Schweinehaut (Marek et al. 2017) und der Studie mit Humanhaut (Dennerlein et al. 2017) ergeben sich in Abhängigkeit von den jeweils applizierten Konzentrationen, der Dauer der Einwirkung sowie beeinflusst durch das Applikationsmedium relevante kumulative Aufnahmen im unteren µg/cm²-Bereich. Eine Hautpenetration von N-Phenyl-2-naphthylamin ist somit nachgewiesen, aus diesem entsteht das kanzerogene und genotoxische 2-Naphthylamin. N-Phenyl-2-naphthylamin wird daher mit „H“ markiert.

Allergene Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung des N-Phenyl-2-naphthylamins liegen außer den umfangreichen, bereits im Nachtrag von 2011 (Hartwig 2011) zusammengefassten positiven klinischen Befunden nur wenige neuere Befunde beim Menschen, aber weiterhin keine Untersuchungen am Tier vor. Angaben über eine atemwegssensibilisierende Wirkung von N-Phenyl-2-naphthylamin liegen ebenfalls nicht vor. N-Phenyl-2-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

- Conzelman GM Jr, Moulton JE, Flanders LE III, Springer K, Crout DW (1969) Induction of transitional cell carcinomas of the urinary bladder in monkeys fed 2-naphthylamine. *J Natl Cancer Inst* 42(5): 825–836. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/42.5.825>
- 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>
- Hartwig A (Hrsg) (2011) N-Phenyl-2-naphthylamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 50. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb13588d0050>
- Hartwig A, MAK Commission (2019) Vinylchlorid. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 4(3): 1537–1576. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7501d0067>
- 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
- Kummer R, Tordoir WF (1975) Phenyl-betanaphthylamine (PBNA), another carcinogenic agent? *Tijdschr Soc Geneesk* 53: 415–419
- 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>
- Uter W, Warburton K, Weisshaar E, Simon D, Ballmer-Weber B, Mahler V, Fuchs T, Geier J, Wilkinson M (2016) Patch test results with rubber series in the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA), 2013/14. *Contact Dermatitis* 75(6): 345–352. DOI: <https://doi.org/10.1111/cod.12651>
- Weiss T, Bolt HM, Schlüter G, Koslitz S, Taeger D, Welge P, Brüning T (2013) Metabolic dephenylation of the rubber antioxidant N-phenyl-2-naphthylamine to carcinogenic 2-naphthylamine in rats. *Arch Toxicol* 87(7): 1265–1272. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1025-5>