

2,4-Toluylendiamin

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

2,4-Toluylendiamin;
Genotoxizität;
Keimzellmutagenität;
Klastogenität; DNA-Addukte;
Leber

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated data for the genotoxicity of 2,4-toluenediamine [95-80-7]. 2,4-Toluenediamine is clastogenic in vitro. In vivo, it is clastogenic in the liver, the target organ of carcinogenicity, but not in the bone marrow or germ cells. DNA adducts were induced in vitro and in vivo. 2,4-Toluenediamine demonstrates mutagenic potential in vitro and in vivo. The latter is evident only in the liver, but not in the kidneys. There are no data for the mutagenic potential of the substance in germ cells. Although the germ cells may be reached, no evidence of the active form was found in the germ cells. Therefore, 2,4-toluenediamine has been classified in Germ Cell Mutagenicity Category 3 B.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
2,4-Toluylendiamin.
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health Saf.
2021 Jun;6(2):Doc028.
DOI: https://doi.org/10.34865/mb9580d6_2ad

Manuskript abgeschlossen:
12 Dez 2018

Publikationsdatum:
30 Jun 2021

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



MAK-Wert	–	
Spitzenbegrenzung	–	
Hautresorption (2005)	H	
Sensibilisierende Wirkung (2004)	Sh	
Krebserzeugende Wirkung (1985)	Kategorie 2	
Fruchtschädigende Wirkung	–	
Keimzellmutagene Wirkung (2020)	Kategorie 3 B	
BAR	nicht festgelegt	
EKA (1999)	Luft	Urin
	2,4-Toluyldiamin	2,4-Toluyldiamin (nach
	[mg/m³]	Hydrolyse)
		[µg/g Kreatinin]
	0,0025	6
	0,01	13
	0,017	20
	0,035	37
	0,100	100
CAS-Nr.	95-80-7	

Zu 2,4-Toluyldiamin liegen eine Begründung (Henschler 1986) sowie Nachträge zur sensibilisierenden Wirkung (Greim 2004) und zur Hautresorption (Greim 2006) vor. Im Jahr 1999 wurden EKA aufgestellt (Lewalter 2001), ein BAR konnte jedoch nicht festgelegt werden (Nasterlack 2010). In dem vorliegenden Nachtrag erfolgt die Bewertung der Keimzellmutagenität von 2,4-Toluyldiamin. Anlass ist die Bearbeitung von 2,4-Toluyldiisocyanat (Hartwig und MAK Commission 2021), aus dem 2,4-Toluyldiamin als Hydrolyseprodukt entsteht.

Dieser Nachtrag basiert im Wesentlichen auf dem Risk Assessment Report der EU (EU 2008). Neuere Studien, die noch nicht darin enthalten sind und teilweise auch andere Endpunkte betreffen, werden detailliert dargestellt.

Toxikokinetik und Metabolismus

2,4-Toluyldiamin wird überwiegend am aromatischen Ring hydroxyliert, wobei 5-Hydroxy-2,4-diaminotoluol das Hauptprodukt der gebildeten Aminophenole darstellt. Zusätzlich erfolgt eine N-Acetylierung oder Glucuronidierung (Henschler 1986). Eine N-Oxidation zu Hydroxylaminverbindungen findet nur in geringem Umfang statt (Lewalter 2001).

In einer Studie wurde die Metabolisierung von 2,4-Toluyldiamin durch intakte Haut, verschiedene Hautmodelle und kultivierte Hautzellen *in vitro* verglichen. Dazu wurden rekonstruierte humane Vollhaut, humane Hautproben, primäre epidermale Keratinozyten und dermale Fibroblasten sowie *in vitro* aus Monozyten differenzierte epidermale Langerhans-Zellen und dermale dendritische Zellen eingesetzt. Der einzige nachweisbare Metabolit war das durch N-Acetylierung entstehende N-(3-Amino-4-methylphenyl)acetamid. In der rekonstruierten humanen Vollhaut war die Konzentration des Metaboliten am höchsten, gefolgt von humanen Hautproben. Bei den Zellkulturen waren die

Keratinocyten am aktivsten, gefolgt von den Fibroblasten, Langerhans-Zellen und dendritischen Zellen, die ähnlich hohe Konzentrationen des Metaboliten produzierten (Grohmann et al. 2017).

Genotoxizität

Im Folgenden werden die Ergebnisse summarisch dargestellt. Die detaillierte Darstellung der Studien und deren Ergebnisse findet sich bei EU (2008). Neuere, noch nicht enthaltene Studien werden detailliert beschrieben.

In vitro

2,4-Toluyldiamin induzierte in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems Mutationen in den *Salmonella*-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1537 und TA1538 in Konzentrationen ab 20 µg/Platte. Die vorliegenden Untersuchungen zeigten starke, konzentrationsabhängige Effekte, toxische Wirkungen wurden nicht beobachtet. Ohne metabolisches Aktivierungssystem waren die Ergebnisse bis zu 10 000 µg/Platte negativ. Mit dem *Salmonella*-Stamm TA1535 und *E. coli* WP2uvrA wurden unabhängig von der An- oder Abwesenheit des metabolischen Aktivierungssystems bei bis zu 10 000 bzw. 5000 µg/Platte keine Mutationen induziert. Im *Salmonella*-Stamm TA97 war 2,4-Toluyldiamin bis 500 µg/Platte unter Einsatz eines metabolisierenden Systems ebenfalls negativ (Shahin et al. 1985). Die bakterielle Acetyltransferase spielt bei der Entstehung des ultimalen reaktiven Produktes offenbar eine entscheidende Rolle, wie eine Studie mit dem *Salmonella*-Stamm TA98 (Wildtyp) und Acetyltransferase-defizienten (TA98/1,8-DNP6) bzw. überexprimierenden Stämmen (TA98(pYG219)) zeigte. Verglichen mit dem Wildtyp-Stamm kam es bei dem defizienten Stamm zur Reduktion der mutagenen Wirkung um 90 %, bei dem überexprimierenden Stamm zu einer deutlichen Erhöhung (EU 2008). Eine neuere Studie bestätigt diese Beobachtung durch die Verwendung von *Salmonella typhimurium* TA98 und YG1024, einem O-Acetyltransferase überexprimierenden Stamm, in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (Toyoda-Hokaiwado et al. 2010).

2,4-Toluyldiamin induzierte Schwesterchromatidaustausche in CHO-Zellen und DNA-Strangbrüche in humanen Hautfibroblasten und V79-Zellen, aber nicht in primären Rattenhepatozyten. In primären Rattenhepatozyten und einsträngiger Kalbsthymus-DNA kam es nach Inkubation mit 2,4-Toluyldiamin auch zur Bildung von DNA-Addukten. UDS (DNA-Reparatursynthese)-Tests mit 2,4-Toluyldiamin in Primärkulturen von Rattenhepatozyten und humanen Hepatozyten waren ebenfalls positiv, jedoch fehlten Angaben zur Zytotoxizität. Mit primären Spermatozyten bzw. Spermatisiden der Ratte nach der S-Phase wurde keine UDS induziert, allerdings wurde der Test nur ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems durchgeführt. Eine klastogene Wirkung wurde durch die Induktion von Chromosomenaberrationen in CHO- und CHL-Zellen belegt. Lediglich bei einem von vier Tests liegen Angaben zur Zytotoxizität vor: In CHO-Zellen wurden Chromosomenaberrationen bei Konzentrationen ab 2 mM (246 µg/ml) induziert, ab 4 mM (490,8 µg/ml) trat Zytotoxizität auf (EU 2008).

2,4-Toluyldiamin als bekanntes DNA-reaktives genotoxisches Kanzerogen wird als eine der Modellschubstanzen zur Überprüfung der Sensitivität bzw. Spezifität neuer Genotoxizitätstests empfohlen (Kirkland et al. 2016). Da der Stoff durch die Haut penetriert und in der Haut auch metabolisiert wird, wurde 2,4-Toluyldiamin zur Optimierung des Comet-Assays mit dem menschlichen Epidermismodell EpiDermTM verwendet. Hierzu wurden Testreihen in drei verschiedenen Labors durchgeführt. Die Inkubationsdauer betrug jeweils drei Stunden. In allen Testlabors verliefen zwei von drei Experimenten positiv (Reus et al. 2013).

2,4-Toluyldiamin induzierte in Säugerzellen nur bei zytotoxischen Konzentrationen Mutationen. In Studien mit L5178Y-Mauslymphomzellen und CHO-AT3-2-Zellen (*tk*- und *hprt*-Lokus) sowie V79-Zellen (*hprt*-Lokus) kam es lediglich im TK⁺-Test mit den Mauslymphomzellen bei stark zytotoxisch wirkenden Konzentrationen und nur ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems zu einem schwachen Anstieg der Mutationen. Die Positivkontrollen zeigten funktionierende Testsysteme an (EU 2008).

In vivo

Drosophila melanogaster

Tests auf X-chromosomale rezessive Letalmutationen verliefen mit männlichen adulten *Drosophila melanogaster* positiv nach dreitägiger Gabe von 2,4-Toluyldiamin über das Futter (bis 1857 µg/ml) bzw. nach einmaliger Gabe durch Mikroinjektion (bis 2443 µg/ml) (EU 2008).

Säugetiere

Indikatortests

Im Knochenmark von einmalig intraperitoneal behandelten Mäusen wurde ein schwacher, nicht dosisabhängiger Anstieg der Schwesterchromatidaustausch-Häufigkeiten beobachtet. Getestet wurden Dosierungen von 9 und 18 mg/kg KG, höhere Dosierungen führten zu starker lokaler Toxizität (k. w. A.) (EU 2008).

Bei Mäusen wurden nach einmaliger oraler Gabe von 60 mg/kg KG DNA-Strangbrüche in Leber, Nieren und Magen, nicht jedoch in Lunge, Knochenmark, Kolon, Blase und Gehirn beobachtet. Nach intraperitonealer Gabe von 240 mg/kg KG wurden DNA-Strangbrüche in Leber, Nieren und Lunge nachgewiesen, nicht jedoch in Knochenmark und Milz. Bei Ratten kam es nach oraler Gabe von 130 mg/kg KG (50 % der LD₅₀) zur Induktion von DNA-Strangbrüchen in Magen, Kolon, Nieren und Gehirn. Negative Ergebnisse wurden für Leber, Blase, Lunge und Knochenmark erhalten. Die Strangbrüche wurden mit Hilfe des Comet-Assays untersucht. Eine andere Methode, die sich die unterschiedliche Viskosität der DNA bzw. DNA-Fragmente zunutze macht, führte zum Nachweis von DNA-Strangbrüchen in den Hepatozyten von einmalig intraperitoneal behandelten Ratten. Die verwendeten Dosen reichten bis zur LD₅₀ (147 mg/kg KG). Auch in diesen Studien fehlen Angaben zur Toxizität (EU 2008).

Jeweils fünf männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen im Abstand von 24 und 21 Stunden 0, 37,5; 75 oder 150 mg 2,4-Toluyldiamin/kg KG und Tag per Schlundsonde. In Magen und Leber wurde die Induktion von Strangbrüchen mittels Comet-Assay untersucht. Zur Abklärung der erhaltenen Ergebnisse wurde eine zweite Studie mit 0, 100, 150 oder 200 mg/kg KG und Tag durchgeführt. Im Magen wurden keine DNA-Schäden induziert. In der Leber kam es in der ersten Studie nach Auswertung von 150 Zellen pro Tier in der höchsten Dosisgruppe zu einem geringen, statistisch signifikanten, Anstieg an DNA-Strangbrüchen. In der zweiten Studie nahm der prozentuale Anteil an DNA im Schweif ab der niedrigsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant und dosisabhängig zu. Weder in Leber noch im Magen kam es zu einem Anstieg an Hedgehog-Zellen, einem Indikator für Zytotoxizität bzw. schwere genotoxische Schädigung. Die Tiere zeigten ab 75 mg/kg KG und Tag hepatozelluläre Hypertrophie und Hypertrophie oder Hyperplasie der Gallengänge sowie Nekrosen. Im Magen wurden keine histopathologischen Schädigungen beobachtet (De Boeck et al. 2015).

DNA-Addukte wurden in verschiedenen Organen von Ratten detektiert, die 2,4-Toluyldiamin einmalig i.p. oder bis zu sechs Wochen lang über das Futter erhalten hatten. Die Erfassung der DNA-Addukte erfolgte überwiegend mit ³²P-Postlabelling. In der Fütterungsstudie war das Maximum der Adduktbildung in Leber und Brustdrüsen bei der höchsten Dosis von 22,1 mg/kg KG und Tag nach sechs Wochen erreicht; der relative Adduktlevel betrug maximal ca. 200 pro 10⁷ Nukleotide. In den Studien mit intraperitonealer Verabreichung von bis zu 250 mg/kg KG wurden in Nieren und Lunge in deutlich geringerem Ausmaß als in Leber und Brustdrüse, beides Zielorgane der Kanzerogenität, DNA-Addukte gefunden. Alle vier Organe wiesen ein Hauptaddukt und zwei weitere Addukte in sehr viel geringerer Menge auf. Die Adduktbildung war in der Leber am stärksten und dosisabhängig. In T-Lymphozyten aus der Milz männlicher Ratten wurden nach 32-wöchiger Futtergabe keine DNA-Addukte nachgewiesen. Mit ³H-markiertem 2,4-Toluyldiamin wurden keine DNA-Addukte in der Leber intraperitoneal behandelter Ratten festgestellt. In keiner der Studien werden Angaben zur Toxizität gemacht (EU 2008).

In der Rattenleber führte die einmalige orale Gabe von 150 mg/kg KG zu jeweils einem schwach und einem eindeutig positiven Ergebnis im UDS-Test. Die Gabe von 300 mg/kg KG war negativ. Daten zur Lebertoxizität fehlen in allen Untersuchungen (EU 2008).

Mikronukleustests

Nach einmaliger intraperitonealer Gabe wurden bis zu einer Dosis von 240 mg/kg KG keine Mikronuklei im peripheren Blut von männlichen BDF1-Mäusen induziert. Männlichen PVG-Ratten wurden einmalig oral 0, 150, 225 oder 300 mg 2,4-Toluyldiamin/kg KG verabreicht. Nur nach Behandlung mit der hohen Dosis, die der LD₅₀ entspricht, kam es zu einer Verdoppelung der Mikronukleushäufigkeit in polychromatischen Erythrozyten nach 24, nicht jedoch nach 48 Stunden. Da die Hälfte der Tiere bis zu diesem Untersuchungszeitpunkt verendet war, ist das Ergebnis nur von untergeordneter Relevanz für die Bewertung der genotoxischen Wirkung. In einer zweiten, negativ verlaufenen, Studie der gleichen Arbeitsgruppe wurde bei männlichen und weiblichen F344-Ratten nach einmaliger oraler Gabe von 2,4-Toluyldiamin bei der höchsten Dosis von 150 mg/kg KG eine zytotoxische Wirkung auf das Knochenmark durch die Abnahme der polychromatischen Erythrozyten im Verhältnis zu den normochromatischen beobachtet. Die Tiere wurden mit Dosierungen zwischen 50 und 150 mg/kg KG behandelt, die Kontrollen erhielten das Lösungsmittel Wasser (EU 2008; George und Westmoreland 1991).

In den Retikulozyten des peripheren Blutes männlicher transgener F344-*gpt* delta-Ratten, die 90 Tage lang 2,4-Toluyldiamin-haltiges Futter erhalten hatten, wurde ebenfalls keine Induktion von Mikronuklei beobachtet. Die Konzentrationen im Futter betragen 0, 125, 250 oder 500 mg/kg Futter, wobei die höchste Dosisgruppe aufgrund von reduziertem Körpergewicht ab der neunten Woche nur noch 400 mg/kg Futter erhielt (0; ca. 11,25; 22,5 oder 41,5 mg/kg KG, Umrechnungsfaktor 0,09 (subchronisch) nach EFSA (2012)) (Toyoda-Hokaiwado et al. 2010).

In der Leber männlicher Crl:CD (SD)-Ratten kam es nach bis zu 28-tägiger oraler Gabe von 0, 25 oder 50 mg/kg KG und Tag zu einem signifikanten Anstieg mikronukleihaltiger Hepatozyten. Die Gruppen bestanden aus jeweils fünf adulten Tieren, pro Tier wurden 2000 parenchymale Hepatozyten ausgezählt. Die niedrige Dosisgruppe wurde nach 28-tägiger Behandlung ausgewertet, die Tiere der hohen Dosisgruppe nach 5, 14 bzw. 28 Tagen; in dieser Dosisgruppe verendeten zwei Tiere (nach 13 bzw. 24 Tagen). Das Körpergewicht betrug in der 25-mg/kg-Gruppe 95 % und in der 50-mg/kg-Gruppe 90 % im Vergleich zur Kontrolle. Signifikant erhöhte Mikronukleushäufigkeiten zeigten sich bereits nach 14-tägiger Behandlung (Narumi et al. 2012). Die Leber ist eines der Zielorgane der kanzerogenen Wirkung von 2,4-Toluyldiamin.

Dominant-Letal-Tests

Jeweils 20 männliche DBA/2J-Mäuse pro Gruppe erhielten 0 oder 40 mg 2,4-Toluyldiamin/kg KG zweimalig im Abstand von 24 Stunden oral bzw. intraperitoneal verabreicht. Die Paarungsdauer mit jeweils drei unbehandelten weiblichen Tieren pro Woche betrug insgesamt sieben Wochen. Weder nach oraler noch nach intraperitonealer Gabe wurden Dominant-Letalmutationen beobachtet. Die acht Wochen nach der Behandlung untersuchten Spermien zeigten keine Auffälligkeiten in der Morphologie (EU 2008).

Mutagenitätstests

Die zehntägige Behandlung männlicher und weiblicher BigBlue™-Mäuse (C57BL/6) mit 80 mg 2,4-Toluyldiamin/kg KG und Tag per Schlundsonde führte 28 Tage nach der letzten Gabe zu einer Verdoppelung der spontanen Mutationshäufigkeit im *lacI*-Gen der Leber (männliche Tiere: $8,46 \times 10^{-5}$, Kontrolle: $4,32 \times 10^{-5}$; weibliche Tiere: $9,67 \times 10^{-5}$, Kontrolle: $4,32 \times 10^{-5}$). Zehn Tage nach Behandlungsende war nur bei den weiblichen Tieren ein schwacher Anstieg der Mutationsrate zu beobachten ($7,48 \times 10^{-5}$, Kontrolle: $5,15 \times 10^{-5}$) und die Zellproliferation war bei beiden Geschlechtern erhöht. Bei der eingesetzten Dosierung handelt es sich laut einer Vorstudie an nicht-transgenen Mäusen um die maximal tolerierbare Dosis (MTD) (EU 2008).

Nach 30-tägiger Gabe von 123 mg/kg KG und Tag über das Futter wurde noch kein signifikanter Anstieg der Mutationshäufigkeit im *lacI*-Gen der Leber von männlichen BigBlueTM-Mäusen (B6C3F1) beobachtet. Eine 90 Tage dauernde Behandlung führte hingegen zu einem Anstieg von $5,7 \times 10^{-5}$ in der Kontrolle auf $12,1 \times 10^{-5}$. Die eingesetzte Dosierung entsprach der höchsten nicht toxischen Dosis in einer 90-Tage-Studie (EU 2008).

Eine 28-tägige dermale Applikation der MTD von 200 mg/kg KG und Tag mit anschließender siebentägiger Fixierungszeit induzierte bei männlichen transgenen Mäusen (MutaTM-Maus, CD₂-*lacZ80*/HazfBR) Mutationen in der Leber, jedoch nicht in der Haut. Die Mutationshäufigkeit in der Niere war marginal erhöht. Eine von sechs behandelten Mäusen starb und drei zeigten ein vermindertes Körpergewicht während des gesamten Studienverlaufs. Die MTD wurde in einem Vorversuch mit drei- bis siebentägiger dermalen Applikation bestimmt (Kirkland und Beevers 2006).

In der bereits beschriebenen 90-Tage-Fütterungsstudie an männlichen transgenen Ratten induzierte 2,4-Toluyldiamin (Reinheit 95 %) am *gpt*-Lokus in der Leber Genmutationen, nicht jedoch in der Niere. Die Konzentrationen betragen 0, 125, 250 oder 500 mg/kg Futter, wobei die höchste Dosisgruppe aufgrund von reduziertem Körpergewicht ab der neunten Woche nur noch 400 mg/kg Futter erhielt (0; ca. 11,25; 22,5 oder 41,5 mg/kg KG, Umrechnungsfaktor 0,09 (subchronisch) nach EFSA (2012)). Die vorherrschenden Basensubstitutionen waren Transitionen von G:C zu A:T sowie Transversionen von G:C zu T:A und G:C zu C:G. Daneben wurden auch Basensubstitutionen an A:T-Basenpaaren beobachtet. Ferner kam es ab 22,5 mg/kg KG in der Leber zu einer Induktion an Spi⁻-Deletionsmutationen. Die Sequenzierung der Plaques der Hochdosisgruppe zeigte, dass die meisten davon eine Leserasterverschiebung um eine Base waren; die Anzahl an größeren Deletionen hingegen war nicht erhöht. Hypertrophie und vakuoläre Degeneration waren in den Hepatozyten ab der niedrigsten Dosis von 11,25 mg/kg KG und Tag erkennbar, erhöhte Zellproliferation wurde jedoch nur bei 22,5 mg/kg KG und Tag induziert. Das parallel getestete 2,6-Toluyldiamin induzierte in Leber und Niere weder histopathologische Veränderungen noch Mutationen (Toyoda-Hokaiwado et al. 2010).

Erreichbarkeit der Keimzellen

Dominant-Letaltests mit oraler oder intraperitonealer Gabe verliefen negativ. Die acht Wochen nach der Behandlung untersuchten Spermien der Mäuse zeigten keine morphologischen Auffälligkeiten.

Die intraperitoneale Applikation von 111 bis 375 mg/kg KG führte bei männlichen C57BL/6×C3H (B6C3F1)-Mäusen zu einer dosisabhängigen Abnahme der DNA-Synthese in den Hoden bei gleichzeitiger dosisabhängiger Abnahme der Körpertemperatur (EU 2008). Wegen dieses parallelen Verlaufs kann die Abnahme der DNA-Synthese nicht als Nachweis einer DNA-Reaktivität in den Hoden angesehen werden.

Bewertung

Keimzellmutagene Wirkung. 2,4-Toluyldiamin besitzt eine klastogene Wirkung in vitro und Indikatortests geben Hinweise auf eine klastogene Wirkung in vivo, die nur im Zielorgan Leber durch Induktion von Mikronuklei bestätigt wird. Im Knochenmark und in den Keimzellen von Nagern sind die Klastogenitätstests negativ verlaufen. Sowohl in vitro als auch in vivo kommt es zur Bildung von DNA-Addukten. 2,4-Toluyldiamin weist in vitro und in vivo ein mutagenes Potenzial auf. Letzteres tritt nur in der Leber und zusammen mit verzögerter Induktion der Zellproliferation auf. Die Abnahme der DNA-Synthese im Hoden von Mäusen bei gleichzeitig vorliegender Hypothermie ist kein Nachweis einer DNA-Reaktivität, zumal andere Keimzelltests wie die beiden Dominant-Letaltests negativ verliefen. Da der Endpunkt Mutagenität in Keimzellen nicht getestet worden ist und die Erreichbarkeit der Keimzellen möglich erscheint, aber kein Nachweis der aktiven Form in den Keimzellen vorliegt, erfolgt eine Einstufung von 2,4-Toluyldiamin in die Kategorie 3 B für Keimzellmutagene.

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

- De Boeck M, van der Leede B, De Vlieter K, Geys H, Vynckier A, Van Gompel J (2015) Evaluation of p-phenylenediamine, o-phenylphenol sodium salt, and 2,4-diaminotoluene in the rat comet assay as part of the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM)-initiated international validation study of in vivo rat alkaline comet assay. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 786–788: 151–157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2015.04.002>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10(3): 2579. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579>
- EU (European Union) (2008) European Union Risk Assessment Report. 4-Methyl-m-phenylenediamine. CAS No. 95-80-7, EINECS No. 202-453-1. EU, Luxembourg. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c666021a-4985-488e-a066-071cf9513129>, abgerufen am 29 Apr 2020
- George E, Westmoreland C (1991) Evaluation of the in vivo genotoxicity of the structural analogues 2,6-diaminotoluene and 2,4-diaminotoluene using the rat micronucleus test and rat liver UDS assay. *Carcinogenesis* 12(12): 2233–2237. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/12.12.2233>
- Greim H (Hrsg) (2004) 2,4-Toluyldiamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 39. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9580d0039>
- Greim H (Hrsg) (2006) 2,4-Toluyldiamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 41. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9580d0041>
- Grohmann L, Becker D, Rademann J, Ma N, Schäfer-Korting M, Weindl G (2017) Biotransformation of 2,4-toluenediamine in human skin and reconstructed tissues. *Arch Toxicol* 91(10): 3307–3316. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1954-5>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) Toluyldiisocyanate. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(2): Doc029. DOI: https://doi.org/10.34865/mb58484ismd6_2ad
- Henschler D (Hrsg) (1986) 2,4-Toluyldiamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 11. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9580d0011>
- Kirkland D, Beevers C (2006) Induction of LacZ mutations in Muta Mouse can distinguish carcinogenic from non-carcinogenic analogues of diaminotoluenes and nitronaphthalenes. *Mutat Res* 608(1): 88–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.05.004>
- Kirkland D, Kasper P, Martus H-J, Müller L, van Benthem J, Madia F, Corvi R (2016) Updated recommended lists of genotoxic and non-genotoxic chemicals for assessment of the performance of new or improved genotoxicity tests. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 795: 7–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2015.10.006>
- Lewalter J (2001) 2,4-Toluyldiamin. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*, 10. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb9580d0010>
- Narumi K, Ashizawa K, Takashima R, Takasawa H, Katayama S, Tsuzuki Y, Tatemoto H, Morita T, Hayashi M, Hamada S (2012) Development of a repeated-dose liver micronucleus assay using adult rats: an investigation of diethylnitrosamine and 2,4-diaminotoluene. *Mutat Res* 747(2): 234–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2012.05.012>
- Nasterlack M (2010) Addendum zu 2,4-Toluyldiamin. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)*, 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb9580d0017>
- Reus AA, Reisinger K, Downs TR, Carr GJ, Zeller A, Corvi R, Krul CAM, Pfulher S (2013) Comet assay in reconstructed 3D human epidermal skin models—investigation of intra- and inter-laboratory reproducibility with coded chemicals. *Mutagenesis* 28(6): 709–720. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/get051>
- Shahin MM, Choppy C, Lequesne N (1985) Comparisons of mutation induction by six monocyclic aromatic amines in *Salmonella typhimurium* tester strains TA97, TA1537, and TA1538. *Environ Mutagen* 7(4): 535–546. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2860070412>
- Toyoda-Hokaiwado N, Inoue T, Masumura K, Hayashi H, Kawamura Y, Kurata Y, Takamune M, Yamada M, Sanada H, Umemura T, Nishikawa A, Nohmi T (2010) Integration of in vivo genotoxicity and short-term carcinogenicity assays using F344 gpt delta transgenic rats: in vivo mutagenicity of 2,4-diaminotoluene and 2,6-diaminotoluene structural isomers. *Toxicol Sci* 114(1): 71–78. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp306>