

**Leitlinien zu  
Informationsanforderungen und  
Stoffsicherheitsbeurteilung  
Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen**

**Version 2.1  
Dezember 2011**

#### RECHTLICHER HINWEIS

In den vorliegenden Leitlinien zu REACH wird erläutert, welche Verpflichtungen sich aus der REACH-Verordnung ergeben und wie sie zu erfüllen sind. Rechtlich verbindlich ist ausschließlich der Wortlaut der REACH-Verordnung. Bei den hier vorliegenden Informationen handelt es sich nicht um Rechtsauskünfte. Die Europäische Chemikalienagentur übernimmt keinerlei Haftung für den Inhalt dieser Leitlinien.

#### HAFTUNGSAUSSCHLUSS

Hierbei handelt es sich um die Arbeitsübersetzung eines ursprünglich in Englisch veröffentlichten Dokuments. Das Originaldokument ist auf der ECHA-Website verfügbar.

### ***Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen***

**Referenz:** ECHA-11-G-09-DE  
**Ausgabedatum:** Dezember 2011  
**Sprache:** DE

© Europäische Chemikalienagentur, 2011  
Titelblatt © Europäische Chemikalienagentur

Wiedergabe nur mit vollständiger Quellenangabe in der Form: „Quelle: Europäische Chemikalienagentur, <http://echa.europa.eu/>“ und mit schriftlicher Mitteilung an die ECHA-Kommunikationsabteilung ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)) gestattet.

Wenn Sie Fragen oder Kommentare zu diesem Dokument haben, reichen Sie diese bitte unter Verwendung des Leitlinien-Feedbackformulars unter Angabe der Referenz, des Ausgabedatums, des Kapitels und/oder der Seite des entsprechenden Dokuments ein. Das Feedbackformular kann auf der ECHA-Leitlinienwebsite oder direkt über folgenden Link aufgerufen werden:  
<https://comments.echa.europa.eu/Comments/FeedbackGuidance.aspx>

#### **Europäische Chemikalienagentur**

Postanschrift: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finnland  
Besucheradresse: Annankatu 18, Helsinki, Finnland

## VORWORT

Dieses Dokument behandelt die Informationsanforderungen nach REACH hinsichtlich Stoffeigenschaften, Exposition, Verwendung und Risikomanagementmaßnahmen, sowie die Stoffsicherheitsbeurteilung. Es ist Teil einer Reihe von Leitlinien, die alle Beteiligten bei der Erfüllung ihrer Verpflichtungen gemäß der REACH-Verordnung unterstützen soll. Die Dokumente enthalten ausführliche Anleitungen zu verschiedenen grundlegenden REACH-Verfahren sowie zu einigen speziellen wissenschaftlichen und/oder technischen Methoden, die von Industrie und Behörden nach REACH anzuwenden sind.

Die Leitlinien wurden im Rahmen der REACH-Durchführungsprojekte (REACH Implementation Projects, RIPs), die von den Dienststellen der Europäischen Kommission geführt werden und an denen Interessenvertreter von Mitgliedstaaten, Industrie und Nichtregierungsorganisationen beteiligt sind, entworfen und diskutiert. Nach der Genehmigung durch die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten wurden die Leitlinien der ECHA zur Veröffentlichung und weiteren Pflege übergeben. Alle Aktualisierungen der Leitlinien werden von der ECHA entworfen und sind anschließend Gegenstand einer Konsultation, an der Interessenvertreter von Mitgliedstaaten, Industrie und Nichtregierungsorganisationen beteiligt sind. Einzelheiten über das Anhörungsverfahren sind unter

[http://echa.europa.eu/doc/about/organisation/mb/mb\\_14\\_2011\\_consultation\\_procedure\\_guidance.pdf](http://echa.europa.eu/doc/about/organisation/mb/mb_14_2011_consultation_procedure_guidance.pdf)

zu finden. Die Leitlinien sind über die Website der Europäischen Chemikalienagentur erhältlich

[http://echa.europa.eu/reach\\_en.asp](http://echa.europa.eu/reach_en.asp)

Weitere Leitlinien werden nach ihrer Fertigstellung oder Aktualisierung auf dieser Website veröffentlicht.

Der vorliegende Text stützt sich auf die REACH-Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Berichtigung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Chemikalienagentur, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG (ABl. L 396 vom 30.12.2006), geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1354/2007 des Rates vom 15. November 2007 zur Anpassung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) aufgrund des Beitritts Bulgariens und Rumäniens, die Verordnung (EG) Nr. 987/2008 der Kommission vom 8. Oktober 2008 hinsichtlich der Anhänge IV und V, die Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, die Verordnung (EU) Nr. 453/2010 der Kommission vom 20. Mai 2010 hinsichtlich Anhang II, die Verordnung (EU) Nr. 252/2011 der Kommission vom 15. März 2011 hinsichtlich Anhang I, die Verordnung (EU) Nr. 366/2011 der Kommission vom 14. April 2011 hinsichtlich Anhang XVII (Acrylamid) und die Verordnung (EU) Nr. 494/2011 der Kommission vom 20. Mai 2011 hinsichtlich Anhang XVII (Cadmium).

### Dokumentenhistorie

<b>Version</b>	<b>Kommentar</b>	<b>Datum</b>
Version 1	Erste Fassung	Mai 2008
Version 1.1	Korrektur Verweis auf Abschnitt R.7.12 im letzten Absatz von B.6.2.1 aufgenommen	Oktober 2008
Version 2	Kapitel B.8 angefügt	August 2011
Version 2.1	Berichtigung der CLP-Verordnung und redaktionelle Änderungen	Dezember 2011

### **Konventionen für das Zitieren der REACH-Verordnung**

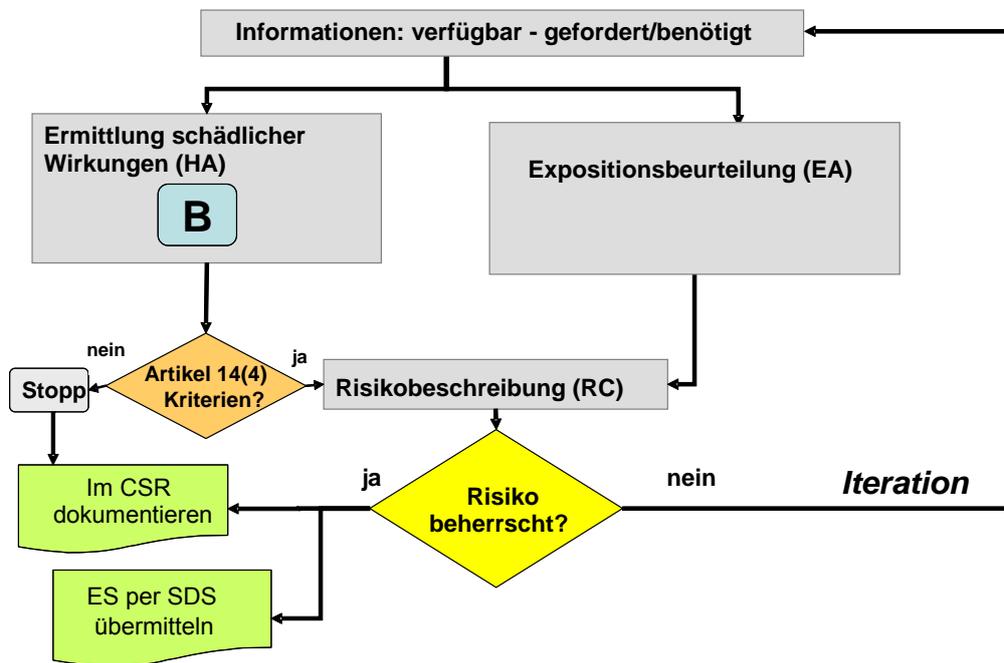
Wörtliche Zitate aus der REACH-Verordnung sind im Text durch Kursivschrift zwischen Anführungszeichen gekennzeichnet.

### **Tabelle von Begriffen und Abkürzungen**

Siehe Teil R.20

### **Wegweiser**

Die folgende Abbildung beschreibt den Platz von Kapitel B.8 innerhalb der Leitlinien



## INHALT

<b>VORWORT</b> .....	<b>3</b>
<b>B.1 EINLEITUNG</b> .....	<b>10</b>
B.1.1 Ziel dieses Moduls .....	10
B.1.2 Schritte bei der Ermittlung schädlicher Wirkungen.....	10
<b>B.2 ZUSAMMENTRAGEN UND BEWERTEN VON INFORMATIONEN</b> .....	<b>11</b>
B.2.1 Informationsanforderungen gemäß REACH .....	11
B.2.2 Zusammentragen und Bewerten von Informationen .....	11
<b>B.3 ZUSAMMENTRAGEN VON INFORMATIONEN – PRAKTISCHE GESICHTSPUNKTE</b> 14	
B.3.1 Informationsquellen .....	14
B.3.2 Aufzeichnen der Suchstrategie (Abschnitt R.3.2) .....	15
B.3.3 Gemeinsame Nutzung von Daten .....	15
<b>B.4 BEWERTEN VERFÜGBARER INFORMATIONEN</b> .....	<b>16</b>
B.4.1 Relevanz .....	16
B.4.2 Zuverlässigkeit .....	16
B.4.3 Eignung .....	16
B.4.3.1 Prüfdaten .....	16
B.4.3.2 Nicht durch Prüfverfahren gewonnene Daten .....	17
B.4.3.3 Humandaten .....	19
B.4.4 Bewertung und Integration aller verfügbaren Informationen, einschließlich Beweiskraft von Daten ...	19
<b>B.5 SPEZIELLE PUNKTE ZU DEN INFORMATIONSANFORDERUNGEN UND PRÜFSTRATEGIEN</b> .....	<b>20</b>
B.5.1 Anpassungen gemäß Anhang XI.....	20
B.5.2 Andere Faktoren, die sich auf die Informationsanforderungen auswirken .....	21
<b>B.6 ENDPUNKTSPEZIFISCHE LEITLINIEN</b> .....	<b>22</b>
B.6.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften .....	22
B.6.1.1 Entzündlichkeit.....	23
B.6.1.2 Explosionsgefährlichkeit .....	24
B.6.1.3 Brandfördernde Eigenschaften .....	25
B.6.1.4 Andere physikalisch-chemische Eigenschaften.....	25
B.6.2 Endpunkte der menschlichen Gesundheit .....	26
B.6.2.1 Leitlinien zur Toxikokinetik.....	27
B.6.2.2 Reizwirkung und Verätzung .....	28
B.6.2.3 Sensibilisierung von Haut und Atemwegen.....	28
B.6.2.4 Akute Toxizität.....	29

B.6.2.5	Toxizität bei wiederholter Aufnahme .....	30
B.6.2.6	Reproduktions- und Entwicklungstoxizität .....	31
B.6.2.7	Mutagenität .....	32
B.6.2.8	Karzinogenität .....	32
<b>B.6.3</b>	<b>Umwelt-Endpunkte .....</b>	<b>33</b>
B.6.3.1	Aquatische Toxizität .....	33
B.6.3.2	Sedimenttoxizität .....	34
B.6.3.3	Toxizität für Kläranlagen-Mikroorganismen .....	35
B.6.3.4	Abbau/Bioabbau .....	35
B.6.3.5	Aquatische Biokonzentration und Bioakkumulation.....	36
B.6.3.6	Terrestrische Bioakkumulation .....	37
B.6.3.7	Langzeittoxizität für Vögel .....	37
B.6.3.8	Terrestrische Toxizität.....	38
<b>B.7</b>	<b>ABLEITEN VON EFFEKT-KONZENTRATIONEN MIT SCHWELLENWERT UND OHNE SCHWELLENWERT .....</b>	<b>39</b>
<b>B.7.1</b>	<b>Charakterisierung der Dosis/Konzentrations-Antwort für die menschliche Gesundheit .....</b>	<b>39</b>
B.7.1.1	Zielsetzung und wichtige Punkte .....	39
B.7.1.2	Rechtliche Bestimmungen zur Festlegung von DNELs .....	41
B.7.1.2.1	Ableitung der DNEL .....	41
B.7.1.2.2	Wenn keine DNEL abgeleitet werden kann.....	41
B.7.1.3	Übersicht über Gesichtspunkte, die beim Ableiten von DNELs / DMELs zu beachten sind.....	42
B.7.1.4	Wie DNELs abgeleitet werden .....	43
B.7.1.4.1	Bestimmung von Dosisdeskriptoren und Entscheiden über die Wirkungsweise.....	43
B.7.1.4.2	Modifizieren der relevanten Dosisdeskriptoren für einen Endpunkt zu einem korrigierten Ausgangspunkt .....	44
B.7.1.4.3	Anwenden von Extrapolationsfaktoren auf den korrigierten Ausgangspunkt, um endpunktspezifische DNELs für das relevante Expositionsmuster zu erhalten .....	44
B.7.1.5	Ableitung von DMELs für Endpunkte ohne Schwellenwert .....	45
B.7.1.5.1	Der „linearisierte“ Ansatz .....	45
B.7.1.5.2	Der „großer-Extrapolationsfaktor“-Ansatz („EFSA“-Ansatz).....	46
B.7.1.6	Der qualitative Ansatz, wenn für einen Endpunkt kein Dosisdeskriptor verfügbar ist .....	46
B.7.1.7	Auswählen der bedeutendsten Auswirkungen auf die Gesundheit bei relevanten Expositionsmustern .....	47
<b>B.7.2</b>	<b>Abgeschätzte Nicht-Effekt-Konzentration (PNEC) für die Umwelt .....</b>	<b>48</b>
B.7.2.1	Allgemeine Prinzipien der Ableitung von PNEC-Werten .....	48
B.7.2.2	Ableitung der PNEC für Süßwasser .....	50
B.7.2.3	Ableitung der PNEC für Seewasser.....	51
B.7.2.4	Ableitung der PNEC für Sedimente und Boden.....	51
B.7.2.5	Ableitung der PNEC für Kläranlagen (STP).....	52
B.7.2.6	Ableiten von PNECs für das Luftkompartiment .....	52
B.7.2.7	Ableitung von PNECs für Prädatoren und Spitzenprädatoren.....	53
<b>B.8</b>	<b>UMFANG DER EXPOSITIONSBEURTEILUNG.....</b>	<b>55</b>
<b>B.8.1</b>	<b>Hintergrund und Ziel des Kapitels.....</b>	<b>55</b>

<b>B.8.2 Allgemeine Prinzipien.....</b>	<b>56</b>
<b>B.8.3 Ermittlung, ob eine Expositionsbeurteilung erforderlich ist.....</b>	<b>58</b>
<b>B.8.4 Umfang der Expositionsbeurteilung.....</b>	<b>59</b>
B.8.4.1 Umfang der Expositionsbeurteilung für toxikologische schädliche Wirkungen für die menschliche Gesundheit.....	61
B.8.4.1.1 Eingestufte akute schädliche Wirkungen .....	63
B. 8.4.1.2 Eingestufte langzeitige schädliche Wirkungen.....	63
B.8.4.1.3 Nicht eingestufte schädliche Wirkungen .....	63
B.8.4.2 Umfang der Expositionsbeurteilung hinsichtlich schädlicher Wirkungen für die Umwelt.....	64
B.8.4.2.1 Eingestufte schädliche Wirkungen.....	66
B.8.4.2.2 Nicht eingestufte schädliche Wirkungen.....	66
<b>B.8.5 Arten der Expositionsbeurteilung und der Risikobeschreibung .....</b>	<b>67</b>
B.8.5.1 Menschliche Gesundheit.....	67
B.8.5.2 Umwelt.....	69
<b>Anhang 1 Gefahrenklassen in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 .....</b>	<b>70</b>
<b>Anhang 2 Einstufung für Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit nach kurzzeitiger Exposition .</b>	<b>71</b>
<b>Anhang 3 Einstufung für Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit nach langzeitiger Exposition..</b>	<b>72</b>
<b>Anhang 4 Einstufung für Auswirkungen auf die Umwelt.....</b>	<b>73</b>

## TABELLEN

Tabelle B-7-1: High-to-low-dose-Extrapolationsfaktoren für das Ableiten einer DMEL .....	46
Tabelle B-7-2: Zusammenfassung der Ableitung einer endpunktspezifischen DNEL/DMEL .....	48
Tabelle B-8-1: Expositionsbeurteilung – Überblick .....	60
Tabelle B-8-2: Arten der Expositionsbeurteilung und Risikobeschreibung für die menschliche Gesundheit.....	67

## ABBILDUNGEN

Abbildung B-7-1: Darstellung der einzelnen Schritte der quantitativen Risikobeurteilung für die menschliche Gesundheit für Endpunkte mit Schwellenwert.....	40
Abbildung B-8-1: Überblick über den Ablauf der Entscheidungsfindung über die Notwendigkeit der Durchführung einer Expositionsbeurteilung für die menschliche Gesundheit und die Umwelt .....	59
Abbildung B-8-2: Überblick über den Ablauf der Entscheidungsfindung zum Ermitteln des erforderlichen Umfangs der Expositionsbeurteilung hinsichtlich der menschlichen Gesundheit.....	62
Abbildung B-8-3: Überblick über den Ablauf der Entscheidungsfindung zum Ermitteln des erforderlichen Umfangs der Expositionsbeurteilung hinsichtlich der Umwelt .....	65

### B.1 EINLEITUNG

#### B.1.1 Ziel dieses Moduls

Teil R, der sich in erster Linie an erfahrene Toxikologen, Ökotoxikologen und Risikobewerter richtet, enthält ausführliche Informationen und umfassende Anleitungen zum Zusammentragen und Bewerten aller relevanten und verfügbaren Informationen über die inhärenten Eigenschaften der Stoffe, die gemäß REACH registrierungspflichtig sind, zu den von der Verordnung festgelegten Informationsanforderungen, zum Identifizieren von Datenlücken und zum Gewinnen zusätzlicher Informationen, die erforderlich sind, um die Bestimmungen der Verordnung zu erfüllen. Teil R enthält Leitlinien zu vielen der komplexeren Fragen nach REACH, einschließlich der Prüfanforderungen gemäß den Anhängen VII bis X, der integrierten Prüfstrategien (ITs) für jeden Endpunkt sowie der Anpassungen des Standard-Prüfprogramms gemäß Spalte 2 der Anhänge VII bis X und Anhang XI.

Das vorliegende Modul gibt einen knapperen Überblick über die Informationsanforderungen gemäß REACH, die integrierten Prüfstrategien für jeden Endpunkt und die Möglichkeiten zu ihrer Anpassung. Es richtet sich an Nichtexperten, die den Prüfansatz verstehen möchten, um sich zusammen mit Experten an der Erstellung von Registrierungs dossiers zu beteiligen, und führt den Leser zu den relevanten Abschnitten des ausführlicheren Teils R, indem einführende Leitlinien zu folgenden Punkten gegeben werden:

1. Die Informationsanforderungen gemäß REACH
2. Der Ablauf des Zusammentragens und Bewertens aller verfügbaren Daten hinsichtlich ihrer Eignung, Zuverlässigkeit und Vollständigkeit
3. Die Verwendung aller Daten, einschließlich jener aus alternativen Prüfansätzen und Alternativmethoden
4. Leitlinien zu den Strategien zum Gewinnen zusätzlicher Daten, die für die Ermittlung schädlicher Wirkungen und zur Einstufung und Kennzeichnung benötigt werden.

#### B.1.2 Schritte bei der Ermittlung schädlicher Wirkungen

In diesem Modul und seinem Gegenstück in Teil R beginnen die Leitlinien mit der Beschreibung, wie die Standard-Informationsanforderungen gemäß REACH dem Mengenbereich eines Stoffs entsprechend variieren, sowie des Gesamtablaufs, dem zu folgen ist, um den Bestimmungen der Verordnung zu entsprechen ([Kapitel B.2](#)). Die einzelnen Schritte werden genauer definiert, beginnend mit dem Zusammentragen aller relevanten und verfügbaren Informationen ([Kapitel B.3](#)), gefolgt von der Ermittlung schädlicher Wirkungen aus den verfügbaren Informationen. Dieser Vorgang umfasst drei Schritte, die zu einzelnen Abschnitten des Stoffsicherheitsberichts führen:

Schritt 1. Bewerten und Integrieren der verfügbaren Informationen ([Kapitel B.4](#) bis [B.6](#))

Schritt 2. Einstufung und Kennzeichnung

Schritt 3. Ableitung der Schwellenwerte der schädlichen Wirkungen für die menschliche Gesundheit und die Umwelt ([Kapitel B.7](#))

Die Einstufung und Kennzeichnung (Schritt 2) wird in Teil B nicht weiter behandelt, Kapitel R.7 enthält jedoch Anleitungen, welche Informationen für die Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen als geeignet betrachtet werden können. Die Kriterien für die Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen und Gemischen sind in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP-Verordnung) angegeben.

## **B.2 ZUSAMMENTRAGEN UND BEWERTEN VON INFORMATIONEN**

### **B.2.1 Informationsanforderungen gemäß REACH**

#### Standard-Informationsanforderungen

Artikel 10 von REACH bestimmt die Mindestinformationen, die als Teil einer Registrierung eingereicht werden. Im Allgemeinen nehmen, wie in Artikel 12 von REACH ausgeführt, die Informationsanforderungen mit zunehmender Menge, die hergestellt oder importiert wird, zu; die genauen Informationsanforderungen für jeden Mengbereich sind in den Anhängen VI bis XI der Verordnung festgelegt (siehe auch Abschnitt R.2.1).

Artikel 12 Absatz 1 und Anhang VI schreiben ausdrücklich vor, dass alle physikalisch-chemischen, toxikologischen und ökotoxikologischen Informationen, die relevant und dem Registranten verfügbar sind, in das Registrierungsdossier aufgenommen werden. Dies umfasst mindestens die in den Anhängen VII bis X aufgeführten Informationen, wobei die allgemeinen Regeln zur Anpassung dieser Standard-Prüfprogramme gemäß Anhang XI berücksichtigt werden.

Die Standard-Informationsanforderungen für die Registrierung und Bewertung eines Stoffs sind in Spalte 1 von Anhang VII für Stoffe aufgeführt, die für Mengen  $\geq 1$  t/Jahr registriert werden, in Anhang VIII für  $\geq 10$  t/Jahr, in Anhang IX für  $\geq 100$  t/Jahr und in Anhang X für  $\geq 1\,000$  t/Jahr. Immer, wenn ein neuer Mengbereich erreicht wird, sind die Bestimmungen des entsprechenden Anhangs zu erfüllen. Die Informationen über einen Stoff, der beispielsweise für den Bereich 100 t/Jahr registriert wird, muss also den Bestimmungen gemäß Anhang VII, Anhang VIII und Anhang IX entsprechen. Die genauen Informationen, die für einen Stoff erforderlich sind, variieren entsprechend Mengbereich, Verwendung und Exposition. Die Anhänge sind daher als Ganzes und in Verbindung mit den Gesamtanforderungen für die Registrierung, die Bewertung und die Sorgfaltspflicht zu betrachten.

#### Anpassung der Standard-Informationsanforderungen

In Spalte 2 der Anhänge VII bis X sind spezifische Regeln aufgeführt, nach denen Informationen der Standard-Informationsanforderungen weggelassen, durch andere Informationen ersetzt, zu einem anderen Zeitpunkt oder für einen anderen Mengbereich geliefert oder auf andere Weise angepasst werden können. Neben diesen spezifischen Regeln kann der erforderliche Standardsatz an Informationen gemäß den Bestimmungen von Anhang XI angepasst werden. Alle Anpassungen der Standard-Informationsanforderungen werden bei der Registrierung und, falls erforderlich, im Stoffsicherheitsbericht (CSR) begründet, wobei die Gründe für jede Anpassung deutlich gemacht werden.

Ausführlichere Leitlinien zu den Informationsanforderungen und den entsprechenden Anpassungen sind in Teil R, Kapitel R.1 bis R.6 zu finden, die sich mit den generischen Gesichtspunkten befassen, und in Kapitel R.7, das spezifische Leitlinien zu den einzelnen physikalisch-chemischen Parametern und den Endpunkten für Wirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt enthält.

### **B.2.2 Zusammentragen und Bewerten von Informationen**

Anhang VI beschreibt vier Schritte, denen der Registrant zur Erfüllung der Informationsanforderungen für einen Stoff folgen muss (siehe auch Abschnitt R.2.2).

Schritt 1: Vorhandene Informationen sammeln und weitergeben

Schritt 2: Den Informationsbedarf ermitteln

Schritt 3: Informationslücken ermitteln

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

### Schritt 4: Neue Daten beschaffen / Prüfstrategie vorschlagen

#### Schritt 1

In Schritt 1 sammelt der Registrant alle physikalisch-chemischen, toxikologischen und ökotoxikologischen Informationen, die relevant und für ihn verfügbar sind, unabhängig davon, ob Informationen über einen gegebenen Endpunkt für den spezifischen Mengenbereich erforderlich sind oder nicht. Dies umfasst vorhandene Prüfdaten, die gemäß den Anhängen VII bis X erforderlich sind, Daten aus anderen *In-vivo*- und *In-vitro*-Prüfungen, nicht durch Prüfverfahren erhaltene Daten (beispielsweise (Q)SARs, Stoffgruppenbildung, Analogie, Beweiskraft von Daten), epidemiologische Daten und andere Daten, die bei der Feststellung von Vorhandensein oder Fehlen gefährlicher Eigenschaften des Stoffs hilfreich sein können.

Derartige Informationen können aus vielfältigen Quellen bezogen werden, wie z. B. betriebseigene Daten von Unternehmen, von anderen Herstellern und Importeuren des Stoffs über Kooperation in einem SIEF (REACH Artikel 29), auf Anfrage von der Agentur (REACH Artikel 26), aus Datenbanken, aus anderen Quellen in der allgemein zugänglichen Literatur oder über das Internet. Der Schritt des Sammelns von Informationen kann auch das Zuordnen des Stoffs zu einer geeigneten chemischen Kategorie (siehe Anhang XI Absatz 1.5) und das Ermitteln der Informationen, die dadurch verfügbar werden (einschließlich Analogie zu anderen Stoffen), umfassen, sowie Informationsgewinnung durch rechnerische Methoden, d. h. durch (Q)SAR-Modelle (Abschnitte R.4.3.2 und R.6).

Bei diesem Schritt bewertet der Registrant alle relevanten und verfügbaren Informationen über physikalisch-chemische Eigenschaften, das Verhalten in der Umwelt, Toxizität und Ökotoxizität des Stoffs hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit, Relevanz, Eignung und Vollständigkeit. Obwohl die Kriterien für Zuverlässigkeit allgemeiner Natur sind, ist die Entscheidung darüber, ob eine bestimmte Einzelinformation zuverlässig ist (d. h. Zuordnen eines spezifischen Zuverlässigkeitsgrads, beispielsweise des Klimisch-Scores), endpunktspezifisch (Abschnitt R.4.2).

Ferner trägt der Registrant Informationen über Exposition, Verwendung und Risikomanagementmaßnahmen zusammen. Dafür können weitere Einzelheiten notwendig sein, beispielsweise über die Herstellung (falls innerhalb der EU), Verwendung, Handhabung und Entsorgung des Stoffs oder von Erzeugnissen, die den Stoff enthalten (also über seinen gesamten Lebenszyklus), sowie über die Art der Expositionen, d. h. Wege, Frequenz und Dauer. Unter Berücksichtigung der Gesamtheit dieser Informationen kann der Registrant den Bedarf an der Gewinnung weiterer Informationen ermitteln.

Alle Aktivitäten des Datensammelns werden gut dokumentiert, um eine geeignete Bewertung der Vollständigkeit des Registrierungs dossiers zu erlauben und Wiederholungen zu einem späteren Zeitpunkt zu vermeiden, da jeder Hersteller und Importeur (und nachgeschalteter Anwender und Händler) alle Informationen, die er zum Erfüllen der Pflichten gemäß REACH benötigt, zusammentragen und 10 Jahre nach der letzten Herstellung oder dem letzten Import des Stoffs aufbewahren muss.

#### Schritt 2

In Schritt 2 ermittelt der Registrant die Standard-Informationsanforderungen entsprechend der von ihm hergestellten oder importierten Menge aus den Anhängen VII bis X. Die Standardanforderungen werden gegebenenfalls gemäß spezifischen Kriterien für den entsprechenden Endpunkt in Spalte 2 der Anhänge oder gemäß den allgemeinen Kriterien zur Anpassung von Informationsanforderungen in Anhang XI angepasst (Abschnitte R.2.1 und R.5.1).

Für spezifische Endpunkte gibt Spalte 2 konkrete Regeln, nach denen die Standardinformationen entfallen können oder erforderlich sind. In vielen Fällen beziehen sich diese Regeln auf Informationen über andere Eigenschaften oder Endpunkte des betreffenden Stoffs, wobei auch diese Informationen zuverlässig sein müssen, d. h. sie müssen die Bewertung bei Schritt 1 durchlaufen haben (Kapitel R.7).

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Wenn der Registrant die Kriterien von Anhang XI verwendet (d. h. zu der wissenschaftlichen Notwendigkeit der Informationen, der technischen Möglichkeit der Prüfung und dem Verzicht auf der Basis fehlender Exposition), um die Standard-Informationsanforderungen anzupassen, muss er dies wie in Anhang XI vorgeschrieben auf die Grundlage zuverlässiger und geeigneter Informationen stellen und gemäß den gegebenen Anleitungen dokumentieren (Abschnitt R.5.1).

Für Phase-in-Stoffe, die in Mengen von größer oder gleich 1 t/Jahr aber unter 10 t/Jahr hergestellt oder importiert werden und die Kriterien gemäß Anhang III nicht erfüllen, gelten spezifische Regeln. In diesem Fall sind die Standard-Informationsanforderungen auf alle physikalisch-chemischen, toxikologischen und ökotoxikologischen Informationen beschränkt, die relevant und für den Registranten verfügbar sind, als Minimum aber auf die physikalisch-chemischen Endpunkte gemäß Anhang VII. Der Registrant muss sorgfältig dokumentieren, dass die Kriterien gemäß Anhang III nicht erfüllt sind, gegebenenfalls durch Einreichen von verfügbaren und zuverlässigen Informationen über Eigenschaften, die für die Einstufungskriterien und/oder die Verwendungen relevant sind. Ausführlichere Leitlinien zur Anpassung der Informationsanforderungen für Stoffe gemäß Anhang VII sind in Teil R zu finden (Abschnitte R.2.1 und R.2.3).

### Schritt 3

In Schritt 3 vergleicht der Registrant den in Schritt 2 ermittelten Informationsbedarf für den Stoff mit den zuverlässigen und relevanten Informationen, die nach der Durchführung von Schritt 1 zur Verfügung stehen. Für Endpunkte, für die den Rechtsvorschriften nach REACH nicht mit relevanten und verfügbaren Informationen entsprochen werden kann, sind Daten nach der Vorgehensweise von Schritt 4 zu gewinnen.

### Schritt 4

Wenn in Schritt 3 eine Datenlücke für Informationsanforderungen gemäß den Anhängen VII oder VIII identifiziert wird, muss der Registrant eine Prüfung gemäß Artikel 13 durchführen.

Wenn in Schritt 3 eine Datenlücke für Informationsanforderungen gemäß den Anhängen IX oder X identifiziert wird, muss der Registrant einen Versuchsvorschlag ausarbeiten und in das Registrierungs-dossier gemäß Artikel 10 Buchstabe a Ziffer ix aufnehmen. Während er auf die Ergebnisse der Prüfung wartet, muss der Registrant einstweilige Risikomanagementmaßnahmen umsetzen und/oder vorschlagen und zur Dokumentation der Beherrschung der Risiken in seine Expositionsszenarien und den Stoffsicherheitsbericht aufnehmen (vgl. REACH Anhang I Abschnitt 0.5).

Für jeden in Spalte 1 der Anhänge VII bis X aufgeführten Endpunkt wurde eine integrierte Prüfstrategie (ITS) entwickelt, um endpunktspezifische Leitlinien zu bieten, wie verfügbare Informationen zu sammeln und zu bewerten sind und wie der Bedarf an neuen Daten und Prüfstrategien zu betrachten ist. Eine Übersicht über diese Prüfstrategien ist in [Kapitel B.6](#) zu finden, und Einzelheiten in den Abschnitten R.7.1 bis R.7.11.

### B.3 ZUSAMMENTRAGEN VON INFORMATIONEN – PRAKTISCHE GESICHTSPUNKTE

Kapitel R.3 enthält ausführliche Leitlinien zu Informations-Suchstrategien und Informationsquellen, die als erster wichtiger Schritt des Zusammentragens aller verfügbaren Informationen über einen Stoff oder von Informationen, die zum Informieren über die Eigenschaften des Stoffs nützlich sein können, herangezogen werden können. Die folgenden Abschnitte der vorliegenden Leitlinien stellen nur eine kurze Zusammenfassung der Anleitungen und Ratschläge in den entsprechenden Kapiteln von Teil R dar.

#### B.3.1 Informationsquellen

Gemäß REACH müssen die Registranten ungeachtet der hergestellten oder importierten Menge alle relevanten und verfügbaren Informationen über die inhärenten Eigenschaften eines Stoffs sammeln und einreichen, einschließlich: (siehe auch Abschnitt R.3.1)

- Stoffidentität
- physikalisch-chemische Eigenschaften
- Exposition/Verwendungen/Auftreten und Anwendungen
- Säugertoxizität
- Toxikokinetik (Abschnitt R.7.12)
- chemische Kategorien (Abschnitt R.6.2)
- Ökotoxizität
- Verhalten in der Umwelt, einschließlich chemischer und biotischer Abbau

Ein kritischer erster Schritt ist das Zusammentragen aller verfügbaren Informationen über einen Stoff und aller relevanten Informationen, die die Eigenschaften des Stoffs aufklären könnten. Diese erforderlichen Informationen können aus zahlreichen Quellen bezogen werden, einschließlich, aber nicht beschränkt, auf:

- hauseigene Daten von Unternehmen oder Handelspartnern (einschließlich Prüfdaten)
- Datenbanken und Datenbanken von kompilierten Daten
- anerkannte Datensätze, wie z. B. OECD HPV Chemicals Program
- veröffentlichte Literatur
- Internet-Suchmaschinen und relevante Websites
- (Q)SAR-Modelle (Abschnitt R.6.1)
- gemeinsame Nutzung von Daten im Forum zum Austausch von Stoffinformationen (SIEF)

Weitere Informationen und Leitlinien über die Art von Daten, die nützlich sein können, eine Liste von hilfreichen Beiträgen über das Suchen von Informationen über Gesundheit und schädliche Wirkungen und eine indikative Liste wichtiger verfügbarer Datenbanken sind in den Abschnitten R.3.1 bis R.3.4 zu finden. Ferner steht auf der ECB-Website (<http://ecb.jrc.it/QSAR>) eine Liste von (Q)SAR-Modellen zur Verfügung.

### B.3.2 Aufzeichnen der Suchstrategie (Abschnitt R.3.2)

Die Einzelheiten der Suchstrategie für einen bestimmten Stoff werden weitgehend von dem Stoff selbst abhängen. Es ist wichtig, dass unabhängig von der verwendeten Strategie aufgezeichnet wird, welche Annahmen getroffen werden, was durchgeführt wird, wann es durchgeführt wird und was als Ergebnis erhalten wird.

### B.3.3 Gemeinsame Nutzung von Daten

Gemäß Artikel 29 von REACH wird für alle Phase-in-Stoffe, für die es mehr als einen potenziellen Registranten gibt, ein Forum für den Austausch von Stoffinformationen (SIEF) eingerichtet. Die Aufgabe des SIEF ist die Erleichterung der gemeinsamen Nutzung von Informationen für Registrierungszwecke und das Vermeiden der mehrfachen Durchführung von Studien. Dafür ist eine Einigung über Zugangsrechte zu Tierversuchsstudien nach den Vorschriften über die gemeinsame Nutzung von Daten in dem SIEF erforderlich. Im Allgemeinen sollte sich das SIEF über Informationen, die durch die Anwendung der Prüfanhänge VII bis XI erhalten wurden, die Einstufung und Kennzeichnung des Stoffs und alle Vorschläge für weitere Prüfungen einigen und dies gemeinsam einreichen. Weitere und ausführliche Leitlinien zu diesem Punkt sind in den *Leitlinien zur gemeinsamen Nutzung von Daten* zu finden.

### B.4 BEWERTEN VERFÜGBARER INFORMATIONEN

Alle verfügbaren Informationen, die über einen Stoff zusammengetragen wurden, werden hinsichtlich ihrer Eignung für die Einstufung und Kennzeichnung, Bestimmung des PBT- oder vPvB-Status und Ableitung eines Dosisdeskriptors für die Verwendung bei der Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA) bewertet. Die Informationen werden dabei hinsichtlich ihrer Vollständigkeit (entsprechen die verfügbaren Informationen den gemäß REACH erforderlichen Informationen?) und ihrer Qualität (Relevanz, Zuverlässigkeit und Eignung) bewertet.

#### B.4.1 Relevanz

Relevanz ist das Maß, in dem Daten und Prüfungen zum Identifizieren einer bestimmten schädlichen Wirkung oder der Risikobeschreibung geeignet sind.

#### B.4.2 Zuverlässigkeit

Zuverlässigkeit ist die inhärente Qualität eines Prüfberichts oder einer Veröffentlichung, vorzugsweise mit standardisierter Methodologie, und der Art und Weise, auf die das experimentelle Verfahren und die Ergebnisse beschrieben werden, um die Deutlichkeit und Plausibilität der Befunde zu belegen. Es ist wichtig, zwischen zuverlässigen Methoden und zuverlässigen Informationen zu unterscheiden.

Der Klimisch-Code (Abschnitt R.4.2) ist eine Punktebewertung der Zuverlässigkeit von Daten. Das System besteht aus 4 Zuverlässigkeitskategorien:

1. Zuverlässig ohne Einschränkungen
2. Zuverlässig mit Einschränkungen
3. Nicht zuverlässig
4. Keine Zuordnung möglich

Dieses Punktesystem und andere ähnliche Punktesysteme ermöglichen eine Rangordnung und Gliederung der Informationen zur weiteren Verwendung.

Neue toxikologische und ökotoxikologische Prüfungen werden gemäß den Prinzipien der guten Laborpraxis (GLP) und möglichst unter Verwendung eines regulatorisch annehmbaren Protokolls (wie z. B. EU- und OECD-Protokolle) durchgeführt. Vorhandene Daten können vor den GLP-Anforderungen und der Standardisierung von Methoden erzeugt worden sein, so dass die Zuverlässigkeit vorhandener Studien sorgfältig bewertet werden muss.

#### B.4.3 Eignung

Eignung ist die Verwendbarkeit der Daten für die Zwecke der Ermittlung schädlicher Wirkungen und der Risikobeurteilung.

##### B.4.3.1 Prüfdaten

###### Verwendung von Prüfdaten aus EU- oder international standardisierten Methoden

Gemäß REACH Artikel 13 Absatz 3 sind Versuche, die zur Informationsgewinnung über inhärente Eigenschaften von Stoffen erforderlich sind, gemäß Prüfmethoden durchzuführen, die in einer Verordnung der Kommission niedergelegt sind, oder gemäß anderen internationalen Prüfmethoden, die von der Kommission oder der Agentur als angemessen anerkannt werden. Toxikologische und ökotoxikologische Prüfungen und Analysen werden gemäß den Prinzipien der

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt. Die Verordnung über neue Prüfmethode (Verordnung (EG) Nr. 440/2008 der Kommission) umfasst alle bereits in Anhang V der Richtlinie 67/548/EWG enthaltenen Prüfmethode. Daten, die durch eine dieser Methoden gewonnen sind, werden *per se* als angemessen für die regulatorische Verwendung angesehen. Andere international standardisierte Prüfverfahren können in der Zukunft von der Kommission oder der Agentur als angemessen für die Gewinnung von Daten für die regulatorische Verwendung angesehen werden.

Die Kommission sieht vor, die TM-Verordnung an den technischen Fortschritt anzupassen, sobald eine neue Prüfmethode entwickelt, wissenschaftlich validiert und von den nationalen Koordinatoren der Mitgliedstaaten für die regulatorische Verwendung anerkannt wurde.

### Verwendung von Prüfdaten aus anderen Methoden

Prüfdaten, die mit anderen Arten von Experimenten gewonnen wurden und/oder nicht den GLP-Prinzipien entsprechen, können ebenfalls als angemessen zur Verwendung nach REACH angesehen werden, vorausgesetzt, dass die Bedingungen gemäß REACH Anhang XI Abschnitt 1.1 erfüllt sind.

### Verwendung von *In-vitro*-Daten nach REACH

Bei der Bewertung der Eignung von *In-vitro*-Daten sind besondere Punkte zu berücksichtigen. Es ist zwischen der Eignung der Methodologie und der Eignung der durch eine Methode gewonnenen Daten zu unterscheiden. Gegenwärtig nennt REACH zwei Kategorien von *In-vitro*-Methoden als geeignet:

- Validierte Methoden. Beispiele umfassen *In-vitro*-Prüfungen auf Hautverätzung und *In-vitro*-Prüfungen auf Genotoxizität, wie z. B. die Ames *Salmonella-typhimurium*-Mutagenitätsprüfung.
- *In-vitro*-Prüfungen, die international anerkannten Vorvalidierungskriterien, beispielsweise von ECVAM, entsprechen.

Die Kriterien für die volle Validierung und Annahme einer Prüfmethode (einschließlich *In-vitro*-Assays) sind in OECD GD 34 (Abschnitt R.4.3.1, Tabelle R.4.-1) angegeben.

### Verwendung von geeigneten Informationen aus *In-vitro*-Methoden

Geeignete Informationen aus *In-vitro*-Untersuchungen können auf folgende Weise verwendet werden:

- Informationen aus wissenschaftlich validierten, für regulatorische Zwecke anerkannten *In-vitro*-Prüfungen können Tierversuche vollständig oder teilweise ersetzen, abhängig von dem Zweck, für den die Prüfmethode validiert wurde. Ein Hauptkriterium für die Annahme zur regulatorischen Verwendung ist die Eignung der bei dem *In-vitro*-Assay gewonnenen Informationen für die Zwecke der Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung.
- Informationen, die aus geeigneten *In-vitro*-Methoden stammen, können für die Anpassung des Standardprüfprogramms gemäß Anhang XI verwendet werden. Einzelheiten sind in Abschnitt R.4.3.1 zu finden.

### **B.4.3.2 Nicht durch Prüfverfahren gewonnene Daten**

Nicht durch Prüfverfahren gewonnene Daten bestehen aus Daten, die durch (Q)SAR-Modelle und Expertensysteme gewonnen wurden, sowie Daten aus Gruppenansätzen (Stoffgruppen- und Analogiekonzept).

### (Q)SAR-Daten

(Q)SAR-Daten können den Verzicht auf Prüfungen begründen, aber auch weitere Prüfungen auslösen. Gemäß REACH Anhang XI können (Q)SAR-Ergebnisse anstelle von Prüfungen verwendet werden, wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- Die Ergebnisse wurden mit einem wissenschaftlich validierten (Q)SAR-Modell erzielt.
- Der Stoff fällt in den Anwendungsbereich des (Q)SAR-Modells.
- Die Ergebnisse reichen aus, um den Stoff einzustufen, zu kennzeichnen und sein Risiko zu bewerten.
- Die angewendete Methode ist ausreichend und aussagekräftig dokumentiert.

Wenn eine dieser Bedingungen nicht erfüllt ist, können die (Q)SAR-Ergebnisse nicht anstelle einer Prüfung verwendet werden, wohl aber als Teil eines Ansatzes mit Beweiskraft von Daten.

Hilfreiche Informationen zu (Q)SAR-Modellen sind in den REACH-Leitlinien, Kapitel R.6: (Q)SAR und Stoffgruppenkonzept

([http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_r6\\_en.pdf?version=20\\_08\\_08](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r6_en.pdf?version=20_08_08)) zu finden. Informationen dazu, wie deren Gültigkeit zu bewerten ist, stehen auf der OECD-Website ([www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar](http://www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar)) zur Verfügung.

(Q)SAR-Modelle werden unter Verwendung des (Q)SAR-Model-Reporting-Formats (QMRF) dokumentiert, und einzelne Modellabschätzungen unter Verwendung des (Q)SAR-Prediction-Reporting-Formats (QPRF). Die Bewertung der Gültigkeit der (Q)SAR und der Zuverlässigkeit der (Q)SAR-Abschätzung werden mit einer Bewertung der Relevanz der Abschätzung für den regulatorischen Zweck, einschließlich einer Bewertung der Vollständigkeit, ergänzt. Umfassende Leitlinien zu (Q)SAR-Modellen und Expertensystemen sind in Abschnitt R.6.1 zu finden, mit Schwerpunkten auf:

- Bestimmen der Stichhaltigkeit eines (Q)SAR-Modells,
- Bestimmen der Eignung eines (Q)SAR-Modellergebnisses für regulatorische Zwecke,
- Dokumentieren und Begründen der regulatorischen Verwendung eines (Q)SAR-Modells, und
- wo Informationen über (Q)SAR-Modelle zu finden sind.

### Daten aus Stoffgruppen und Analogieansätzen

Stoffgruppen- und Analogieansätze können verwendet werden, um Informationsanforderungen gemäß REACH zu erfüllen. Ein Registrant, der derartige Methoden verwendet, muss eine wissenschaftliche Begründung geben und belegen, dass der verwendete Ansatz für den regulatorischen Zweck angemessen ist (Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung). Die Eignung des Ansatzes muss für die einzelnen Stoffe von Interesse bewertet werden. Umfassende Leitlinien zu Stoffgruppenansätzen sind in Abschnitt R.6.2 zu finden, mit Schwerpunkt auf:

- dem Stoffgruppenkonzept, seiner mechanistischen Grundlage und der Beziehung zwischen Stoffgruppen und QSARs,
- den wichtigsten Ansätzen zum Füllen von Datenlücken, wie z. B. Analogiekonzept, Trendanalyse und QSARs,
- der schrittweisen Vorgehensweise bei dem Analogiekonzept und chemischen Stoffgruppen,
- speziellen Punkten, die für spezielle Arten von Stoffgruppen zu beachten sind, und
- praktischen Gesichtspunkten beim Bilden und Dokumentieren von Stoffgruppen-Ansätzen.

### B.4.3.3 Humandaten

Vier Haupttypen von Humandaten können eingereicht und für verschiedene Zwecke verwendet werden:

1. Analytische epidemiologische Studien über exponierte Bevölkerungsgruppen (Fall-Kontroll-, Kohorten- und Querschnittsstudien) können verwendet werden, um eine Beziehung zwischen Exposition und Wirkungen am Menschen zu identifizieren und können dabei die besten Daten für die Risikobeurteilung darstellen.
2. Deskriptive oder korrelierende epidemiologische Studien können verwendet werden, um Gebiete für weitere Forschungen zu identifizieren. Für die Risikobeurteilung sind sie aber nicht besonders nützlich, da sie oft nur Muster oder Trends identifizieren, nicht aber das verursachende Agens oder den Grad der Humanexposition bestimmen können.
3. Fallberichte können Wirkungen belegen, die an Versuchstieren nicht zu beobachten sind. Die Zuverlässigkeit und die Relevanz von Fallberichten muss sorgfältig bewertet werden, da ihnen oft entscheidende Informationen fehlen, beispielsweise über Stoffreinheit, Humanexposition und Wirkungen.
4. Kontrollierte Studien an menschlichen Freiwilligen sind nur in sehr wenigen Fällen annehmbar. Von Versuchen mit menschlichen Freiwilligen wird dringend abgeraten, wenn aber Daten mit guter Qualität bereits verfügbar sind, sollten sie in gut begründeten Fällen als geeignet verwendet werden.

### B.4.4 Bewertung und Integration aller verfügbaren Informationen, einschließlich Beweiskraft von Daten

Der Ansatz mit Beweiskraft von Daten („Weight of Evidence“, WoE) ist weder ein wissenschaftlich gut definierter Begriff noch ein anerkanntes formalisiertes Konzept. Er umfasst Bewerten der Relevanz, Zuverlässigkeit und Eignung jeder verfügbaren Einzelinformation, Gegenüberstellen der verschiedenen Einzelinformationen und Schließen auf mögliche schädliche Wirkungen. Bei diesem Vorgang ist immer Expertenurteil erforderlich. Die zuverlässige, qualifizierte und transparente Verwendung des Ansatzes mit Beweiskraft ist zu dokumentieren und weiterzugeben.

## B.5 SPEZIELLE PUNKTE ZU DEN INFORMATIONSANFORDERUNGEN UND PRÜFSTRATEGIEN

### B.5.1 Anpassungen gemäß Anhang XI

Wie in [Abschnitt B.2.2](#) erwähnt, sind unter bestimmten Bedingungen Anpassungen der Standard-Informationsanforderungen gemäß REACH möglich; zusätzlich zu den endpunktspezifischen Bestimmungen in Spalte 2 der Anhänge VII bis X definiert Anhang XI drei Möglichkeiten zur Anpassung:

1. Die Durchführung einer Prüfung ist wissenschaftlich nicht notwendig:

Vorhandene Daten, Ansätze mit Beweiskraft von Daten, prüfungsfreie Methoden und *In-vitro*-Methoden können Informationen liefern, die als stichhaltig, zuverlässig, relevant und angemessen für den vorgesehenen Zweck (Einstufung und Kennzeichnung, PBT-Beurteilung und/oder Risikobeurteilung) bewertet werden können. Ausführlichere Leitlinien sind in Abschnitt R.5.2.1. zu finden.

2. Die Durchführung einer Prüfung ist technisch nicht möglich:

Gemäß REACH Anhang XI Abschnitt 2 kann auf die Prüfung für einen spezifischen Endpunkt verzichtet werden, wenn sie aufgrund der Eigenschaften des Stoffs technisch nicht durchgeführt werden kann:

- Auf die Prüfung kann aufgrund von physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Stoffs verzichtet werden, wie z. B. geringe Wasserlöslichkeit, Dampfdruck, Reaktionsfähigkeit usw., die die Anwendung bestimmter Prüfmethoden nicht zulassen.
- Die Verabreichung genauer und einheitlicher Dosen eines Stoffs kann aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften unmöglich sein, wie z. B. bei der Prüfung von nicht wasserlöslichen Verbindungen auf Toxizität für Fische und Unterwasser-Zellkulturen.

Ausführlichere Leitlinien zu diesen Gesichtspunkten sind in Abschnitt R.5.2.2 zu finden.

3. Stoffspezifisches expositionsabhängiges Entfallen oder Prüfen

In bestimmten Situationen kann das Expositionsmuster des registrierungspflichtigen Stoffs eine Anpassung des Prüfprogramms rechtfertigen, die zum Wegfallen, Auslösen, Ersetzen oder Modifizieren von gemäß REACH erforderlichen Studien führt. Weitere Informationen und Leitlinien zum expositionsabhängigen Entfallen oder Auslösen von Informationsanforderungen sind in Anhang VIII (Abschnitte 8.6 und 8.7), Anhang IX, Anhang X und Anhang XI von REACH sowie in Kapitel R.5.1 und Kapitel R.7 der vorliegenden Leitlinien zu finden.

Jede Anpassung ist angemessen zu begründen und zu dokumentieren, entweder auf der Grundlage eines qualitativen oder halbquantitativen Ansatzes mit Beweiskraft von Daten (über die Optionen in Spalte 2) oder einer quantitativen Expositionsbeurteilung gemäß Anhang I, einschließlich Entwicklung von Expositionsszenarien (über die Optionen in Anhang XI).

### **B.5.2 Andere Faktoren, die sich auf die Informationsanforderungen auswirken**

#### Toxikokinetik

Informationen über die Toxikokinetik eines Stoffs können den optimalen Studientyp und –aufbau identifizieren, einschließlich Dosiswerte, oder sogar weitere Prüfungen unnötig machen. Weitere Informationen über die Toxikokinetik sind in Abschnitt R.7.12 zu finden.

#### Stoffe, die bei der Prüfung besondere Erwägungen erfordern

Geeignete Informationen und Methoden, die für als *Nichtstandard-Stoff, komplexer Stoff* oder *Stoff mit unbekannter oder variabler Zusammensetzung, komplexe Reaktionsprodukte* oder *biologisches Material* (UVCB-Stoffe) gekennzeichnete Stoffe verwendet werden, werden auf Einzelfallbasis ausgewertet. Weitere Leitlinien zu diesen Überlegungen sind in Abschnitt R.7.13 zu finden.

### B.6 ENDPUNKTSPEZIFISCHE LEITLINIEN

Kapitel R.7 enthält ausführliche spezifische Leitlinien zum Zusammentragen, Bewerten und nötigenfalls Gewinnen von Informationen über die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die verschiedenen Endpunkte für die menschliche Gesundheit und die Umwelt, um die Registranten bei der Bereitstellung geeigneter und relevanter Informationen für die Registrierung nach REACH zu unterstützen.

Eine entscheidende Komponente dieser endpunktspezifischen Abschnitte ist die integrierte Prüfstrategie (ITS), die anleitet, wie relevante Informationen über Stoffe definiert und gewonnen werden, damit sie den Bestimmungen von REACH genügen.

Abschnitt R des Dokuments behandelt die Grundprinzipien der Leitlinien für jeden der Endpunkte und wird für tiefere Anleitungen und Informationen herangezogen. Folgende allgemeine Betrachtungen zu den endpunktspezifischen Leitlinien sind zu beachten:

- Die Endpunkte bei der Ermittlung schädlicher Wirkungen sind miteinander verbunden:  
Informationen, die für einen Endpunkt gesammelt werden, können sich auf die Bewertung von Gefahr/Risiko für einen anderen Endpunkt auswirken und können für mehr als einen Endpunkt verwendbar sein.
- Die Methoden zum Gewinnen zusätzlicher Informationen müssen zuverlässig sein:  
Neue Prüfungen werden gemäß Prüfmethoden durchgeführt, die in einer Verordnung der Kommission niedergelegt sind, oder gemäß Methoden, die von der Kommission oder der Agentur als angemessen anerkannt werden. Neue (öko)toxikologische Prüfungen müssen der GLP oder anderen vergleichbaren Standards entsprechen.
- Abbauprodukte und Metaboliten sind zu berücksichtigen:  
Weitere Untersuchungen über Abbauprodukte und Metaboliten können notwendig sein, wenn sie für die Stoffsicherheitsbeurteilung, die PBT-Beurteilung oder die Einstufung und Kennzeichnung als relevant angesehen werden.
- Der geeignete Expositionsweg für die Toxizitätsprüfung ist auszuwählen:  
Bei der Wahl des Expositionswegs sind alle verfügbaren Informationen zu berücksichtigen, wie z. B. physikalisch-chemische Eigenschaften des Stoffs und die relevanten Wege der Humanexposition. Eine Weg-zu-Weg-Extrapolation kann auf Einzelfallbasis möglich sein.

Für jeden Endpunkt, für den Informationen zur Verfügung stehen oder benötigt werden, wird eine qualifizierte Studienzusammenfassung in IUCLID 5 entwickelt. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Studie verfügbar ist (beispielsweise mehr als eine Prüfung oder sowohl Prüfdaten als auch Daten, die nicht durch ein Prüfverfahren gewonnen sind), ist die Schlüsselstudie zu identifizieren. Im Allgemeinen ist die Schlüsselstudie jene Studie, die zu der größten Besorgnis führt, sofern nicht begründet wird, dass diese Studie nicht stichhaltig oder nicht geeignet ist. In diesem Fall wird eine qualifizierte Studienzusammenfassung auch für die Studie entwickelt, die größere Besorgnis begründet als die Schlüsselstudie, auch wenn sie nicht für die Ermittlung schädlicher Wirkungen verwendet wird.

#### B.6.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Das Registrierungsdossier des Stoffs enthält bereits bei einem niedrigen Mengenbereich Daten über die meisten allgemeinen physikalisch-chemischen Eigenschaften (die Liste enthält Verweise auf die entsprechenden Abschnitte in Kapitel R.7):

##### ***Herstellung/Import von 1 Tonne oder mehr/Jahr***

- Aggregatzustand des Stoffs bei 20 °C und 101,3 kPa

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

- Schmelzpunkt/Gefrierpunkt (Abschnitt R.7.1.2)
- Siedepunkt (Abschnitt R.7.1.3)
- Relative Dichte (Abschnitt R.7.1.4)
- Dampfdruck (Abschnitt R.7.1.5)
- Oberflächenspannung (Abschnitt R.7.1.6)
- Wasserlöslichkeit (Abschnitt R.7.1.7)
- Verteilungskoeffizient in Octanol/Wasser (Abschnitt R.7.1.8)
- Flammpunkt (Abschnitt R.7.1.9)
- Entzündlichkeit (Abschnitt R.7.1.10)
- Explosionsgefährlichkeit (Abschnitt R.7.1.11)
- Selbstentzündungstemperatur (Abschnitt R.7.1.12)
- Brandfördernde Eigenschaften (Abschnitt R.7.1.13)
- Granulometrie (Abschnitt R.7.1.14)

### **Herstellung/Import von 100 Tonnen oder mehr/Jahr**

- Stabilität in organischen Lösungsmitteln und Identität relevanter Abbauprodukte (nur erforderlich, wenn die Stabilität des Stoffs als kritisch angesehen wird) (Abschnitt R.7.1.16)
- Dissoziationskonstante (Abschnitt R.7.1.17)
- Viskosität (Abschnitt R.7.1.18)

Im Stoffsicherheitsbericht werden die möglichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit für wenigstens drei physikalisch-chemische Eigenschaften bewertet: Explosionsgefährlichkeit, Entzündlichkeit und brandförderndes Potenzial. Die Bewertung möglicher Wirkungen, die durch die Fähigkeit gefährlicher Chemikalien entstehen, Unfälle zu verursachen, insbesondere Brände, Explosionen und andere gefährliche chemische Reaktionen, umfasst:

- Gefahren, die durch die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Chemikalien entstehen,
- Risikofaktoren, die für die Lagerung, den Transport und die Verwendung erkannt wurden, und
- die voraussichtliche Schwere im Fall des Auftretens.

Ziel der Ermittlung schädlicher Wirkungen von physikalisch-chemischen Eigenschaften ist die Bestimmung der Einstufung und Kennzeichnung eines Stoffs gemäß CLP-Verordnung. Wenn die Daten ungeeignet für die Entscheidung sind, ob ein Stoff für einen bestimmten Endpunkt einzustufen ist, muss der Registrant die Handlungen oder Entscheidungen begründen, die er als Folge getroffen hat.

Weitere Informationen über die spezifische Ermittlung von schädlichen Wirkungen durch physikalisch-chemische Eigenschaften sind in Kapitel R.9. zu finden.

### **B.6.1.1 Entzündlichkeit**

Die Entzündlichkeit eines Stoffs ist eine wichtige Sicherheitsfrage. Bei der Handhabung, Verwendung und Lagerung entzündlicher Stoffe sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, um Feuer und Explosionen zu vermeiden. Entzündlichkeit wird gewöhnlich als die Leichtigkeit angesehen, mit der ein Stoff brennen oder entzündet werden kann. Nur selten ist ein Stoff spontan entzündlich (pyrophor) oder kann sich bei Kontakt mit Wasser entzünden.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Auf der Grundlage der gesammelten Informationen können Differenzierungen hinsichtlich der Einstufung und Kennzeichnung entzündlicher Stoffe und der möglichen Zündquelle (beispielsweise Kontakt mit Wasser, elektrostatische Funken, Schweißen/Löten), die in Kombination ernste Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit verursachen können, getroffen werden.

Die Gefahrenklasse bestimmt die technischen Mittel, die eingesetzt werden, um gefährliche Ereignisse zu verhindern, und kann in Kombination mit anderen Endpunkten wie i) Explosionsgrenzen, ii) Flammpunkte (nur für Flüssigkeiten) und iii) Selbstentzündungstemperatur zu klaren Beschränkungen der Verwendungsbedingungen führen.

**Gase:** Ein entzündliches Gas ist ein Gas mit einem entzündlichen Bereich mit Luft bei 20 °C und Standarddruck (101,3 kPa). Die untere Explosionsgrenze (LEL) und die obere Explosionsgrenze (UEL) werden bestimmt und in dem CSR dokumentiert, oder es wird die Erklärung gegeben, dass das Gas nicht entzündlich ist. Die LEL und UEL werden üblicherweise als Vol.-% Gas in Luft angegeben.

**Flüssigkeiten:** Der Flammpunkt ist eine zentrale Messgröße für die Entzündlichkeit einer Flüssigkeit. Er entspricht der tiefsten Temperatur, bei der das Gas/Luft-Gemisch über der Flüssigkeit entzündet werden kann. Er zeigt an, wie leicht das Brennen des Stoffs ausgelöst werden kann.

**Feststoffe:** Ein entzündlicher Feststoff ist ein solcher, der leicht brennbar ist. Es ist besonders schwierig, Feuer in Metallpulvern zu löschen. Explosionsgefährliche Eigenschaften sollten bekannt sein, bevor eine Prüfung durchgeführt wird. Die schnellste Verbrennungsrate wird zusammen mit der Reinheit, dem Aggregatzustand und dem Feuchtegehalt des Prüfstoffs aufgezeichnet.

### B.6.1.2 Explosionsgefährlichkeit

Explosionsgefährlichkeit ist als Neigung eines Stoffs zur heftigen und schnellen Zersetzung unter geeigneten Bedingungen, bei der Wärme und/oder Gas entsteht, definiert. Ob ein Stoff mit explosionsgefährlichen Eigenschaften eine Explosion verursachen kann oder nicht hängt von mehreren Faktoren ab. Um diese Faktoren zu erfassen, wurden Standardprüfungen mit festen Parametern eingeführt.

Für die Mehrzahl der Stoffe stellt Explosionsgefährlichkeit keine Besorgnis dar, so dass auf die Prüfung auf der Grundlage einer Strukturbetrachtung verzichtet werden kann. Gase werden nicht geprüft, und Flüssigkeiten müssen nicht auf Reibungsempfindlichkeit geprüft werden.

Die in Abschnitt R.7.1.11 beschriebenen Screening-Verfahren stellen eine Prüfstrategie für explosionsgefährliche Eigenschaften dar.

Die Europäische Kommission hat Leitlinien zur Guten Praxis für die Bewertung und das Verhindern der Entstehung explosiver Atmosphären am Arbeitsplatz, Verhindern der Zündung explosiver Atmosphären und das Beherrschen der Explosionswirkung herausgegeben<sup>2</sup>. Andere Vorschriften zur Bewertung und sicheren Verwendung explosionsgefährlicher Stoffe werden in der Richtlinie 96/82/EG zur Beherrschung der Gefahren bei schweren Unfällen mit gefährlichen Stoffen genannt (siehe Abschnitt R.9.1).

---

<sup>2</sup> Mitteilung der Kommission über den nicht verbindlichen Leitfaden für bewährte Verfahren im Hinblick auf die Durchführung der Richtlinie 1999/92/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über Mindestvorschriften zur Verbesserung des Gesundheitsschutzes und der Sicherheit der Arbeitnehmer, die durch explosionsfähige Atmosphären gefährdet werden können, verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2003:0515:FIN:DE:PDF><sup>2</sup> Weitere Informationen sind in [http://ec.europa.eu/employment\\_social/emplweb/publications/publication\\_en.cfm?id=56](http://ec.europa.eu/employment_social/emplweb/publications/publication_en.cfm?id=56) zu finden.

### B.6.1.3 Brandfördernde Eigenschaften

Stoffe mit brandfördernden Eigenschaften können in Kontakt mit anderen Stoffen, insbesondere mit entzündlichen Stoffen, eine sehr exotherme Reaktion verursachen (siehe oben und Abschnitt R.7.1.10). Sie können Reizwirkungen auf die Haut, Augen und Atemwege ausüben, da sie mit dem menschlichen Gewebe unter Entstehung hoher Temperaturen reagieren und damit biologisches Material zerstören können.

Für die Mehrzahl der Stoffe stellen brandfördernde Eigenschaften keine Besorgnis dar, so dass auf die Prüfung auf der Grundlage einer Strukturbetrachtung verzichtet werden kann. Bei Feststoffen muss die Prüfung bei explosionsgefährlichen oder hochentzündlichen Stoffen nicht durchgeführt werden. Organische Peroxide bilden eine eigene Stoffklasse, die immer brandfördernd ist.

Leitlinien zum Sammeln und Bewerten verfügbarer Informationen sind in Abschnitt R.7.1.13 zu finden. Die beschriebenen Screening-Verfahren stellen eine integrierte Prüfstrategie für brandfördernde Eigenschaften dar. Bei korrekter Anwendung müssen nur Stoffe geprüft werden, von denen vermutet wird, dass sie bei einer der Prüfungen auf brandfördernde Eigenschaften ein positives Ergebnis liefern werden.

Nicht alle Stoffe mit brandfördernden Eigenschaften sind tatsächlich gefährlich; manche sind nur leicht brandfördernd und stellen nur eine sehr geringe Gefahr dar. Zur Abgrenzung jener, die wirklich gefährlich sind, werden die brandfördernden Eigenschaften eines Stoffs mit jenen von Standard-Referenzmaterialien verglichen.

### B.6.1.4 Andere physikalisch-chemische Eigenschaften

Für die Stoffsicherheitsbeurteilung sind noch mehrere andere physikalisch-chemische Eigenschaften von Bedeutung.

**Der Siedepunkt** ist eine der wichtigsten Eigenschaften zur Kennzeichnung organischer Verbindungen. Neben dem Hinweis auf den Aggregatzustand (Flüssigkeit oder Gas) eines Stoffs bei Umgebungs- oder Raumtemperatur ist der Siedepunkt auch für den Laien ein Indikator der Flüchtigkeit, wobei höhere Siedepunkte auf eine geringere Flüchtigkeit hinweisen. Der Siedepunkt ist eine wichtige Eingangsgröße in Gleichungen, die Abschätzungen des Dampfdrucks einer Chemikalie als Funktion der Temperatur liefern.

Der Siedepunkt ist auch zur Identifizierung reiner Stoffe verwendbar, und zusammen mit dem Schmelzpunkt und dem Brechungsindex als Kriterium der Reinheit. An Gemischen oder verunreinigten Proben erhaltene Ergebnisse sind mit Vorsicht zu deuten. Der Siedepunkt ist eines der Kriterien, die zum Zuordnen eines Stoffs zu einer entsprechenden Kategorie der Entzündlichkeit (siehe oben) verwendet werden.

**Der Dampfdruck** ist ein wichtiger Parameter bei der Bestimmung des Verhaltens eines Stoffs und der anschließenden Exposition von Arbeitnehmern, Verbrauchern und der Umwelt. Der Dampfdruck einer Chemikalie liefert wesentliche Einblicke in den Transport und die Verteilung einer Chemikalie in der Umwelt und im gewerblichen Rahmen. Die Flüchtigkeit einer reinen Chemikalie hängt vom Dampfdruck ab, und die Verflüchtigung aus Wasser hängt vom Dampfdruck und der Wasserlöslichkeit ab. Die Form, in der eine Chemikalie in der Atmosphäre zu finden sein wird, hängt vom Dampfdruck ab. Die Bedingungen an der Wasseroberfläche und die Windgeschwindigkeit haben einen wesentlichen Einfluss auf die Verdunstung von Chemikalien.

Daten über den Dampfdruck sind als Vorbedingung für Tier- und Umweltversuche erforderlich. Sie informieren darüber, ob ein Stoff zur Inhalation als Dampf verfügbar ist und ob für Hautstudien okklusive Bedingungen erforderlich sind (um die Verdunstung von der Haut zu beschränken).

**Die Wasserlöslichkeit** ist ein wichtiger Parameter, insbesondere für die Umweltbewertung, da die Beweglichkeit eines Prüfstoffs stark von seiner Löslichkeit in Wasser abhängt. Ferner kann die Wasserlöslichkeit die Adsorption und Desorption auf Böden und die Flüchtigkeit aus aquatischen

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Systemen beeinflussen. Die Kenntnis der Wasserlöslichkeit ist eine Vorbedingung zum Festlegen von Prüfbedingungen, beispielsweise für die aquatische Toxizität und die Bioakkumulation.

Die Wasserlöslichkeit muss nicht ermittelt werden, wenn der Stoff bei einem pH-Wert von 4, 7 oder 9 mit einer Halbwertszeit unter 12 Stunden hydrolyseinstabil, in Wasser leicht oxidierbar oder in Kontakt mit Wasser entzündlich ist. Wasserlöslichkeit, Hydrolysestabilität und Säuredissoziationskonstante sind miteinander verbunden, und es ist nicht möglich, eines davon ohne eine gewisse Kenntnis der anderen beiden zu messen.

**Der n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient ( $K_{ow}$ )** ist ein wichtiger physikalisch-chemischer Parameter, der in zahlreichen Abschätzungsmodellen und Algorithmen für die Verteilung in der Umwelt, Sorption, Bioverfügbarkeit, Biokonzentrierung und Bioakkumulation, aber auch für die Humantoxizität und Ökotoxizität verwendet wird. Damit ist  $K_{ow}$  ein entscheidender Parameter für die Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA), Einstufung und Kennzeichnung (C&L) und die PBT-Beurteilung, so dass er möglichst genau bestimmt werden muss.  $K_{ow}$  muss nicht bestimmt werden, wenn der Stoff rein anorganisch ist.

Der n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient ( $K_{ow}$ ) ist als das Verhältnis der Gleichgewichtskonzentrationen eines gelösten Stoffs in einem 2-Phasensystem, das aus den miteinander weitgehend nichtmischbaren Lösungsmitteln n-Octanol und Wasser besteht, definiert (Abschnitt R.7.1.8).  $K_{ow}$  ist leicht temperaturabhängig und wird typischerweise bei 25 °C gemessen. Er kann durch geeignete Schätzverfahren auf der Grundlage der Molekülstruktur oder durch Laborversuche bestimmt werden. Für einen weiten Bereich an organischen Stoffen sind geschätzte und gemessene  $K_{ow}$ -Werte in der Literatur und in chemischen On-line-Datenbanken zu finden. Mit hoher Qualität experimentell bestimmte oder begutachtete  $K_{ow}$ -Werte, die als „empfohlene Werte“ angegeben werden, sind gegenüber anderen Bestimmungen von  $K_{ow}$  bevorzugt.

### B.6.2 Endpunkte der menschlichen Gesundheit

Es gibt bestimmte allgemeine, für die Informationsanforderungen und die Ermittlung schädlicher Wirkungen relevante Prinzipien, die für die meisten Wirkungsendpunkte zu beachten sind:

- Wenn den endpunktspezifischen Informationsstrategien gefolgt wird, sollten die Informationen für eine Entscheidung über die Einstufung hinsichtlich der schädlichen Wirkungen, zum Bereitstellen der erforderlichen Daten für die Ermittlung schädlicher Wirkungen und zum Ableiten der DNEL ausreichen.
- Gemäß REACH Anhang VI sammelt der Registrant alle verfügbaren Prüfdaten über den zu registrierenden Stoff sowie alle anderen verfügbaren und relevanten Informationen über den Stoff, unabhängig davon, ob die Prüfung für einen gegebenen Endpunkt bei dem speziellen Mengenbereich notwendig ist oder nicht.
- Wenn eine Informationslücke besteht, die gefüllt werden muss, werden neue Daten gewonnen (REACH Anhänge VII und VIII) oder es wird eine Prüfstrategie vorgeschlagen (REACH Anhänge IX und X), abhängig vom Mengenbereich. Neue Wirbeltierversuche werden nur als letzter Weg durchgeführt oder vorgeschlagen, wenn alle anderen Datenquellen erschöpft sind.
- Toxikologische Informationen können aus Datenbanken und Veröffentlichungen wie Büchern, wissenschaftlichen Zeitschriften, Kriteriendokumenten, Monographien und anderen Veröffentlichungen bezogen werden. Veröffentlichte Daten über Strukturanaloga und physikalisch-chemische Eigenschaften können ebenfalls relevant sein.
- Im Prinzip sind drei Arten der *Anpassung* der Prüfung über Expositionsbetrachtungen möglich: expositionsabhängiges Verzicht auf eine Studie, expositionsabhängiges Auslösen weiterer Studien und Auswahl geeigneter Expositionswege. Diese Anpassungen sind nicht für alle Endpunkte relevant (siehe Kapitel R.5).

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

- Im Stoffgruppenansatz muss nicht jeder Stoff für jeden Endpunkt geprüft werden. Die für die Stoffgruppe zusammengetragenen Informationen müssen aber geeignet sein, um die Ermittlung schädlicher Wirkungen, eine Risikobeurteilung und die Einstufung der Kategorie und ihrer Mitglieder zu tragen. Der fertige Datensatz muss die Bewertung der nichtgeprüften Endpunkte ermöglichen, idealerweise durch Interpolation zwischen den und innerhalb der Mitglieder der Stoffgruppe.
- Befolgen der relevanten Leitlinien zur Prüfung und der GLP gewährleistet die Zuverlässigkeit der Daten (siehe Datenbewertung in Kapitel R.4).
- Die dosisabhängige Zunahme von Wirkungen ist eines der Kriterien zur Bewertung positiver Prüfergebnisse. In manchen Fällen können Effekte wie Sättigung der Bioaktivierung zu einem konstanten Ansprechen bei höheren Expositionskonzentrationen führen.
- Ableiten von DNELs ist für die Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA) von Stoffen, die in Mengen von 10 t/Jahr und mehr hergestellt/importiert/verwendet werden, erforderlich, nicht aber für Stoffe mit 1-10 t/Jahr.
- Wenn Daten für mehrere Spezies verfügbar sind, wird für den Zweck der Stoffsicherheitsbeurteilung die empfindlichste Spezies gewählt, vorausgesetzt, dass sie die für Menschen relevanteste ist.

Die nachstehenden Kapitel fassen die endpunktspezifischen Informationsanforderungen und Leitlinien für die Ermittlung schädlicher Wirkungen zusammen.

### B.6.2.1 Leitlinien zur Toxikokinetik

Obwohl REACH nicht ausdrücklich die Gewinnung toxikokinetischer Informationen fordert, wird vorgeschrieben, alle relevanten verfügbaren Informationen zu verwenden, um das toxikokinetische Verhalten eines Stoffs zu bewerten, und dass die Ermittlung der schädlichen Wirkungen für die menschliche Gesundheit das toxikokinetische Profil des Stoffs berücksichtigt. Das toxikokinetische Profil eines Stoffs beschreibt dessen Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung.

Kenntnisse über das toxikokinetische Verhalten eines Stoffs, die aus verfügbaren Daten abgeleitet sind, könnten weitere Prüfungen aufgrund der Vorhersagbarkeit anderer Eigenschaften unnötig machen. Toxikokinetische Studien können nützliche und wichtige Informationen liefern, beispielsweise über die Bioverfügbarkeit eines Stoffs, die (Nicht)linearität und Sättigung der Absorption, metabolische Wege und Exkretionswege, die Akkumulierung von Ursprungsverbindungen und Metaboliten in Geweben, die mögliche Bioaktivierung eines Stoffs und seine toxikologische Wirkungsweise. Bei der Interpretation von Daten, dem Aufbauen von Stoffgruppen, bei Extrapolationen zwischen Spezies und zwischen Wegen und beim Optimieren des Prüfaufbaus, beispielsweise bei der Wahl der geeigneten Dosen für *In-vivo*-Studien, sollten diese und ähnliche Faktoren im Auge behalten werden. Toxikokinetische Modelle (empirische oder auf physiologischer Basis) können geeignet sein, um die Toxikokinetik eines Stoffs schneller und kostengünstiger als klassische *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien abzuschätzen und zusätzlich den Einsatz von Versuchstieren verringern. Ausführlichere Leitlinien zu toxikokinetischen Daten und ihrer Anwendung sind in Abschnitt R.7.12 zu finden.

In den Anhängen des Abschnitts R.7.12 sind relevante Beispiele und Informationen zur Toxikokinetik aufgelistet, einschließlich zahlreicher nützlicher physiologischer Parameter von üblichen Laborspezies und Menschen (Anhang R.7.12-1), die zukünftige Verwendung bei *In-silico*- (rechnerischen) und/oder *In-vitro*-Methoden (Anhang R.7.12-2), ein Beispiel der Entwicklung eines Extrapolationsfaktors unter Verwendung von PBK-Modellen (Anhang R.7.12-3) und Berechnungen des Hautabsorptions-Prozentanteils auf der Grundlage von *In-vivo*-Versuchen an Ratten in Kombination mit *In-vitro*-Daten und einem Vorschlag für einen abgestuften Ansatz zur Risikobeurteilung (Anhang R.7.12-4).

### B.6.2.2 Reizwirkung und Verätzung

Reizwirkung und Verätzung sind lokale Wirkungen auf die Haut, in den Augen oder im Atemsystem. Ätzwirkung verursacht irreversible Schädigung der Gewebe, während Haut-, Augen- und Atemwegreizung als reversibel und gewöhnlich weniger schwer angesehen werden.

Die Informationsanforderungen über Reizwirkung/Verätzung setzen bereits bei dem niedrigsten Mengenbereich (1-10 t/Jahr) ein. Zuerst werden alle verfügbaren Daten von Menschen und Tieren, die aktuelle Einstufung, der pH-Wert des Stoffs und vorhandene Studien zur akuten Toxizität auf dermale Weg bewertet. Es ist bekannt, dass stark saure oder alkalische Stoffe sowie starke Oxidationsmittel abhängig von der Konzentration Reizstoffe oder ätzende Stoffe sind. Wenn bei Stoffen im Mengenbereich 1-10 t/Jahr aus den vorhandenen Daten kein Schluss auf Reizwirkung und Verätzung gezogen werden kann, werden *In-vitro*-Prüfungen durchgeführt. Im nächsten Mengenbereich (10-100 t/Jahr) gehören *In-vivo*-Haut- und Augenreizungsstudien zu den Standard-Informationsanforderungen. Bevor die *In-vivo*-Prüfung vorgeschlagen wird, sind aber die spezifischen Regeln zur Anpassung in Spalte 2 des relevanten Anhangs (VIII) und die allgemeinen Regeln zur Anpassung (Anhang XI) zu beachten. Gegenwärtig gibt es keine validierte Prüfung auf Reizung der Atemwege. Stoffe, die *in vivo* ätzend für die Haut sind, werden nicht am Auge geprüft. Ausführliche Informationen über Strategie und Anforderungen sind in Abschnitt R.7.2.6 zu finden.

In manchen Fällen stammen relevante Daten aus Fallstudien und Berichten vom Arbeitsplatz. Bei der Bewertung von Humandaten sind die allgemeinen Leitlinien zur Bewertung der Datenqualität anzuwenden (siehe Kapitel R.4). Für Haut und Augen sind die Ergebnisse der *In-vivo*-Prüfung relevant, da die Mechanismen dieser lokalen Wirkungen bei Tieren und Menschen als gleich angesehen werden. Für den Mechanismus der Reizung der Atemwege wurden aber Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies gefunden. Eine Chemikalie, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie die Haut verätzt, wird automatisch als schwer augenreizend angesehen. QSAR oder Stoffgruppen-/Analogiedaten können gemäß den Prinzipien von Anhang XI verwendet werden.

Humandaten über Hautreizung und Reizung der Atemwege können verfügbar sein und bilden in vielen Fällen die Grundlage für die Festlegung der Grenzwerte für die Exposition am Arbeitsplatz (OELs). Falls ein Stoff den relevanten Einstufungskriterien entspricht, ist die weitere Prüfung gewöhnlich unnötig. Ausführliche Leitlinien zur Bewertung und zur integrierten Prüfstrategie (ITS) sind in Abschnitt R.7.2 zu finden.

Die Information über die genaue Konzentration, die die Reizung oder die Verätzung verursacht, ist nicht immer verfügbar. Falls diese Information fehlt, muss ein qualitativer Ansatz gewählt werden, bei dem eine ja/nein-Antwort aus Prüfungen erhalten wird, und Risikomanagementmaßnahmen werden von der Schwere der Wirkung bestimmt (siehe Teil E). Bei ätzenden Stoffen werden strenge Maßnahmen getroffen, um jeden Kontakt zu vermeiden. Gelegentlich kann eine DNEL erhalten und für die Risikobeschreibung verwendet werden, wenn bei der Haut-/Inhalationsstudie mit wiederholter Exposition klinische Zeichen von Reiz- oder Ätzwirkung beobachtet wurden (siehe Anhang 9 in R.8).

### B.6.2.3 Sensibilisierung von Haut und Atemwegen

Sensibilisierung der Haut wird von Mitteln verursacht, die das Immunsystem aktivieren können, was eine allergische Antwort hervorruft. Bei anschließender Exposition der Haut können allergische Kontaktdermatitis oder atopische Dermatitis hervorgerufen werden. Schädliche Wirkungen auf die Gesundheit nach Inhalationsexposition umfassen Asthma und extrinsische allergische Alveolitis. Atemweghypersensibilität kann durch immunologische und durch nichtimmunologische Mechanismen hervorgerufen werden.

Die Informationsanforderungen für Hautsensibilisierung (üblicherweise ein LLNA-Test) setzen im Mengenbereich von 1-10 t/Jahr ein. Die *In-vivo*-Prüfung von Stoffen mit Ätzwirkung ist mit Konzentrationen oder Dosen, die Ätzwirkung verursachen, zu vermeiden. Vor der *In-vivo*-Prüfung sind verfügbare Daten, wenn sie für die Einstufung ausreichen, und der pH-Wert des Stoffs zu

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

berücksichtigen. Es gibt keine Standard-Informationsanforderungen für die Sensibilisierung der Atemwege. In manchen Fällen können verfügbare Humandaten für die Ermittlung schädlicher Wirkungen ausreichen.

Bei der Beurteilung von LLNA-Ergebnissen sind Belege für lokale Toxizität, Hautentzündung und verfügbare Informationen über Hautreizung zu berücksichtigen. Es wurde gezeigt, dass LLNA-Ergebnisse vergleichsweise gut mit Humandaten über Hautsensibilisierung korrelieren, so dass sie für die Ermittlung schädlicher Wirkungen verwendet werden können.

Humandaten, beispielsweise diagnostische klinische Studien, medizinische Überwachung von Arbeitnehmern und Fallberichte (in der medizinischen Literatur), können bei der Bewertung des Sensibilisierungsvermögens von Stoffen verwendet werden. Humandaten werden gewöhnlich gegenüber Tierdaten bevorzugt, sofern sie zuverlässig und relevant sind. Fehlen positiver Befunde bei Menschen stößt aber nicht notwendigerweise positive Tierdaten mit guter Qualität um.

Die Analyse mit (Q)SAR-Modellen kann nützlich sein, da sie auf dem Umstand basieren kann, dass das Hautsensibilisierungsvermögen einer Chemikalie mit ihrer Fähigkeit zur Reaktion mit Hautproteinen zu kovalent verknüpften Konjugaten, die vom Immunsystem erkannt werden, in Verbindung steht. In den meisten Fällen beruht dies auf der elektrophilen Reaktivität des Stoffs. QSAR-Modelle für Sensibilisierung der Atemwege stehen noch nicht zur Verfügung.

Es gibt keine offiziell anerkannten *In-vitro*-Prüfungen auf Sensibilisierung von Haut und Atemwegen. Ausführliche Leitlinien zu Bewertung und ITS sind in Abschnitt R.7.3 zu finden.

Der erste Ansatz für Hautsensibilisatoren ist die qualitative Risikobeschreibung auf der Grundlage der Wirkungsstärkekategorie (starke/extreme und mäßige Sensibilisatoren) und das Definieren der Risikomanagementmaßnahmen (RMM), wie in Anhang E beschrieben. Die DNEL wird (wenn möglich) festgelegt, um die verbleibende Wahrscheinlichkeit von Risiken nach dem Umsetzen der RMM zu beurteilen. Die Bestimmung der DNEL kann sich auf Daten aus der LLNA-Studie und/oder die Beweiskraft von Daten unter Verwendung von LLNA-Daten und historischen Humandaten stützen.

### B.6.2.4 Akute Toxizität

Akute Toxizität bezieht sich auf schädliche Wirkungen, die aus einer einzigen oder kurzzeitigen Exposition folgen. Die relevanten Mechanismen und Symptome variieren. Oft werden pathologische Veränderungen in Organen und Geweben beobachtet, die zum Tod führen können. Mehrere systemische Wirkungen können akute Toxizität verursachen, wobei basale und selektive Zytotoxizität Beispiele von zugrundeliegenden Mechanismen sind. Stoffe mit ätzender Wirkung verursachen akute Toxizität; da die Ätzwirkung lokal ist, wird sie in dem Kapitel über Reizwirkung und Ätzwirkung behandelt.

Die Informationsanforderungen für akute Toxizität über den oralen Weg setzen im Mengenbereich von 1-10 t/Jahr ein. Stoffe mit Ätzwirkung und solche, die bereits über Inhalation geprüft worden sind, werden nicht geprüft. Im nächsten Mengenbereich (10-100 t/Jahr) umfassen die Standard-Informationsanforderungen auch Haut- und Inhalationsprüfungen. Die Anforderungen werden abhängig von den physikalischen Eigenschaften des Stoffs und dem voraussichtlichen Weg der Humanexposition angepasst.

Humandaten über akute Toxizität können beispielsweise in Giftinformationszentren und in klinischen Fallberichten verfügbar sein. Humanfälle beschreiben ungewöhnliche Expositionen und werden bei der Wahl von RMM sorgfältig berücksichtigt. Im Vergleich zu einigen anderen Endpunkten gibt es vergleichsweise wenige (Q)SAR-Modelle, die akute Toxizität abschätzen können. Relevante vorhandene Daten über akute Toxizität bei Tieren können aus der wissenschaftlichen Literatur und aus Datenbanken bezogen werden.

Es gibt zwar aktuell keine offiziell anerkannten *In-vitro*-Prüfungen, es stehen aber Tests auf Zytotoxizität unter Validierung, die möglicherweise die oralen Prüfungen auf akute systemische Toxizität ersetzen können.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Am Ende der Bewertung der akuten Toxizität werden die Beschaffenheit und die Umkehrbarkeit der toxischen Wirkungen betrachtet. Wenn an der Obergrenze des Tests (typischerweise 2 000 mg/kg) keine Zeichen von akuter Toxizität beobachtet werden, ist die Einstufung des Stoffs auf akute Toxizität üblicherweise nicht nötig. Ausführliche Leitlinien sind in Abschnitt R.7.4 zu finden.

LD50- und LC50-Daten können eine ausreichende Basis für die Ableitung einer DNEL darstellen. In manchen Fällen ist aber der qualitative Ansatz besser geeignet, da die Prüfungen nicht über alle Gesichtspunkte der akuten Toxizität beim Menschen Informationen liefern. Über 10 t/Jahr ist in den meisten Fällen die Festlegung einer DNEL für akute Toxizität unnötig, da die DNEL für Toxizität bei wiederholter Exposition gewöhnlich ausreicht, um sicher zu stellen, dass schädliche Wirkungen nicht auftreten.

Wenn die Prüfung bis zum Maximalwert durchgeführt und dabei keine schädliche Wirkung auf die Gesundheit beobachtet wurde, kann die Grenzdosis als Dosisdeskriptor bei der Festlegung der DNEL verwendet werden.

In den seltenen Fällen, in denen die akute toxische Dosis aufgrund von Beschränkungen des Prüfprotokolls nicht definiert werden kann, ist bei Stoffen, die eine sehr hohe akute Toxizität/eine Toxizität nach einmaliger Exposition aufweisen (also Stoffe, die gemäß CLP-Verordnung als „Akut Tox. 1“, „Akut Tox. 2“ oder „STOT einm. 1“ eingestuft sind) eine qualitative Risikobeschreibung der akuten Toxizität vorzunehmen. Für diese Stoffe werden sehr strenge RMM festgelegt (beispielsweise geschlossene Systeme usw.), um die Beherrschung zu sichern (siehe Teil E). Im Prinzip sollten die RMM sicherstellen, dass keine Maximalkonzentrationen über der Langzeit-DNEL auftreten werden. Zu beachten ist, dass die Standardprüfergebnisse zur akuten Toxizität in der Regel eine quantitative Risikobeschreibung zulassen.

Wenn die Möglichkeit hoher Expositionsspitzen besteht (beispielsweise bei der Probennahme oder beim Verbinden von Gefäßen oder Lösen einer Verbindung zwischen Gefäßen) und eine schädliche Wirkung durch akute Toxizität (die zu Einstufung und Kennzeichnung führt) erkannt wurde, ist eine DNEL für kurzzeitige hohe Expositionen (kürzer als 15 Minuten) festzulegen (siehe Abschnitt R.8, Anhang 8).

### B.6.2.5 Toxizität bei wiederholter Aufnahme

Toxizität bei wiederholter Aufnahme bezieht sich auf allgemeine toxische Wirkungen, die nach der täglichen Dosierung mit einem Stoff über 28 oder 90 Tage auftreten, oder bei chronischer Exposition während eines großen Teils der Lebensspanne. Die bei diesen Studien untersuchten Wirkungen können Veränderungen von Morphologie, Physiologie, Wachstum oder Lebensdauer, klinischer Chemie und Verhalten umfassen.

Bei dem Mengenbereich von 10-100 t/Jahr gilt eine 28-Tage-Studie als Standard-Informationsanforderung, bei dem nächsten Mengenbereich ist eine 90-Tage-Studie erforderlich. Der geeignetste Expositionsweg bei der Prüfung ist der voraussichtliche Weg bei Humanexposition.

Vor der *In-vivo*-Prüfung sind beispielsweise die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Stoffs, vorhandene Tierversuchsdaten, toxikokinetische Daten, spezifische Toxizität (beispielsweise Immunotoxizität, Neurotoxizität), Ätzwirkung, Humanexposition und SAR zu berücksichtigen. Die ausführliche ITS ist in Abschnitt R.7.5.6 und Anhang VIII zu finden.

Gemäß den Leitlinien zur Prüfung wird die höchste von drei Dosishöhen mit dem Ziel ausgewählt, Toxizität, aber nicht den Tod, zu induzieren. Eine abnehmende Folge von Dosishöhen wird mit dem Ziel ausgewählt, dosisabhängiges Ansprechen und eine Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (NOAEL) bei der niedrigsten Dosishöhe zu zeigen.

Auch Studien über die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität können Informationen über die allgemeinen toxikologischen Wirkungen bei wiederholter Aufnahme liefern.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Daten für wiederholte Aufnahme sollten dergestalt sein, dass sie die Ermittlung der Dosis-Antwort-Beziehung und des Schwellenwerts der Wirkung ermöglichen und als Grundlage für die CSA und die Einstufung von Stoffen dienen können. Wenn sie zuverlässig und relevant sind, werden verfügbare positive epidemiologische Daten gegenüber Tierdaten bevorzugt. Gegenwärtig sind keine verfügbaren *In-vitro*-Alternativen für Tierversuche zum Nachweisen der Toxizität nach wiederholter Aufnahme zugelassen. QSAR-Ansätze sind gegenwärtig für Toxizität bei wiederholter Aufnahme nicht gut validiert, und hier kann keine klare Empfehlung zu ihrer Verwendung bei einer Prüfstrategie gegeben werden. Weitere Einzelheiten sind in Abschnitt R.7.5 zu finden.

Typischerweise kann aus Studien der Toxizität bei wiederholter Aufnahme eine NOAEL oder LOAEL abgeleitet werden. Gewöhnlich werden zumindest Intra- und Interspezies-Extrapolationsfaktoren angewendet (siehe Abschnitt B.7.1). Falls bei einer Grenzwert-Prüfung (bis zu 1 000 mg/kg Körpergewicht) keine schädlichen Wirkungen beobachtet werden, muss der Stoff üblicherweise nicht für Toxizität bei wiederholter Aufnahme bewertet werden.

### B.6.2.6 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Reproduktionstoxizität bezieht sich auf Wirkungen wie verminderte Fruchtbarkeit, Wirkungen auf die Keimdrüsen und Störung der Spermatogenese und umfasst auch Entwicklungstoxizität. Entwicklungseffekte beziehen sich beispielsweise auf Wachstum- und Entwicklungsverzögerung, Missbildungen und Funktionsdefizite des Nachwuchses.

Informationsanforderungen setzen mit dem Mengenbereich von 10-100 t/Jahr ein, bei dem ein Screening-Test auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität erforderlich ist. Bei dem Mengenbereich von 100-1 000 t/Jahr ist eine Toxizitätsstudie der pränatalen Entwicklung durchzuführen. Eine zwei-Generationen-Studie der Reproduktionstoxizität ist erforderlich, wenn bei der 28- oder 90-Tage-Studie schädliche Wirkungen an Reproduktionsorganen oder -geweben beobachtet werden.

Eine zwei-Generationen-Studie der Reproduktionstoxizität ist eine Standard-Informationsanforderung bei über 1 000 t/Jahr. Für Karzinogene und Keimzellmutagene mit beherrschten Risiken ist bei keinem Mengenbereich eine Prüfung erforderlich. Faktoren, die die Prüfanforderungen beeinflussen können, sind QSARs, mutagene und karzinogene Eigenschaften, verfügbare Daten von Menschen, die gegenüber dem Stoff exponiert wurden, und Besorgnis hinsichtlich endokriner Unterbrechung.

Epidemiologische Studien an der allgemeinen Bevölkerung oder an Berufsgruppen können Informationen über Reproduktionstoxizität liefern. Auch wenn sie nicht direkt auf die Untersuchung von Entwicklungstoxizität abzielen, können Toxizitätsstudien bei wiederholter Aufnahme Wirkungen auf Reproduktionsorgane bei Versuchstieren aufdecken. Der Zweck der Bewertung ist die Unterscheidung zwischen einer *spezifischen Wirkung* auf die Reproduktion und einer ungünstigen Wirkung auf die Reproduktion, die eine nichtspezifische Folge einer *allgemeinen Toxizität* ist, wenn auch die Daten in vielen Fällen keine klare Unterscheidung zulassen werden.

SAR bietet Ansätze zur Bewertung der Reproduktionstoxizität, beispielsweise wenn das Toxizitätspotenzial über homologe Reihen oder eine Stoffgruppe extrapoliert oder interpoliert werden kann. Gegenwärtig gibt es keine offiziell angenommenen Leitlinien zu *In-vitro*-Prüfungen, die für Reproduktionstoxizität relevant sind. Drei Prüfmethode wurden kürzlich vom Europäischen Zentrum für die Validierung von Alternativmethoden als wissenschaftlich validiert erklärt, so dass positive Ergebnisse dieser Prüfungen hilfreich sein können. Weitere Leitlinien sind in Abschnitt R.7.6 zu finden.

Wenn es die verfügbaren Daten erlauben, werden DNEL-Werte für Wirkungen auf die Fruchtbarkeit (DNEL<sub>Fertilität</sub>) und für Entwicklungstoxizität (DNEL<sub>Entwicklung</sub>) abgeleitet. Üblicherweise wird angenommen, dass der Reproduktionstoxizität Mechanismen mit einem Dosis-Schwellenwert zugrundeliegen, so dass die Prüfdaten gewöhnlich zu einem NOAEL- oder LOAEL-Wert führen.

### B.6.2.7 Mutagenität

Risiken durch mutagene Stoffe müssen beherrscht werden, um genetische Schäden/Veränderungen zu verhindern. Diese Veränderungen können zu Krebs führen, wenn sie in somatischen Zellen stattfinden, und sie können eine vererbliche genetische Schädigung verursachen, wenn sie in Keimzellen stattfinden.

Die Standard-Informationsanforderungen für Mutagenität beginnen bereits im niedrigsten Mengenbereich (*In-vitro*-Genmutationsstudie an Bakterien). Bei dem nächsten Mengenbereich, also 10-100 t/Jahr, werden Informationen über das Auslösen von Genmutationen und Chromosomenaberrationen *in vitro* gefordert. Falls bei den *In-vitro*-Studien eine mutagene Wirkung beobachtet wird, sind Informationen aus einer geeigneten *In-vivo*-Studie der Genotoxizität an somatischen Zellen erforderlich. Daten auf der Grundlage von (Q)SARs oder Stoffgruppendaten können verfügbar sein. Die Informationsanforderungen der REACH-Anhänge fordern nicht, dass diese Arten von Daten gewonnen werden, sie wären aber für die Analyse der Beweiskraft von Daten nützlich. In vielen Fällen wird die Genauigkeit von QSAR-Daten ausreichen, um bei einer Prüfung oder einer spezifischen regulatorischen Entscheidung zu helfen oder sie möglich zu machen, während in anderen Fällen die Unsicherheit aufgrund der schweren Folgen eines möglichen Fehlers unannehmbar sein kann. Humandaten werden nur gelegentlich verfügbar sein.

Bei der Beurteilung der Prüfdaten werden die metabolische Aktivierung und physikalisch-chemische Eigenschaften des Prüfstoffs berücksichtigt. Toxikokinetische Daten sind wichtig, wenn analysiert wird, ob die Prüfverbindung das Zielorgan tatsächlich erreicht. Üblicherweise wird *In-vivo*-Experimenten und Daten aus Säugerzelllinien höhere Bedeutung zugemessen. Die Relevanz von Prüfungen vom Indikatortyp, wie z. B. DNA-Bindungs- und SCE-Assays, wird als geringer angesehen. Stoffe, die in somatischen Zellen *in vivo* mutagen sind und Keimzellen erreichen können, werden bewertet, als ob sie vererbliche genetische Schäden verursachen könnten und daher als Mutagene der Klasse 2 eingestuft. Ausführliche Leitlinien sind in Abschnitt R.7.7.1 zu finden.

Aus den verfügbaren Daten kann gewöhnlich keine DNEL abgeleitet werden. Daher muss ein qualitativer Ansatz gewählt werden, wobei strenge Maßnahmen zu treffen sind, um jede Humanexposition gegenüber einem mutagenen Stoff zu verhindern. Die qualitative Beurteilung und die entsprechenden Risikomanagementkategorien werden in Teil E erklärt.

### B.6.2.8 Karzinogenität

Karzinogene Stoffe können die Inzidenz von Tumoren bei der exponierten Population erhöhen. Bei der Karzinogenese können sowohl Mutationen als auch nichtgenetische Ereignisse beteiligt sein. Der zugrundeliegende Mechanismus ist in vielen Fällen das Auftreten eines genetischen Schadens, es gibt aber auch nicht-genotoxische Mechanismen, wie z. B. anhaltende Zellproliferation und veränderte interzelluläre Kommunikation. Genotoxische Karzinogenität unterscheidet sich dahingehend von vielen anderen Arten von Toxizität, dass die Wirkung verzögert ist. Falls genotoxische Mechanismen beteiligt sind, wird angenommen, dass es keinen Schwellenwert für die Wirkung gibt.

Standard-Informationsanforderungen für Karzinogenität setzen erst bei dem größten Mengenbereich (über 1 000 t/Jahr) ein. Auch bei diesem Bereich hängt die Notwendigkeit der Prüfung auf Karzinogenität beispielsweise davon ab, ob die Verwendung weitverbreitet ist, die Exposition häufig/langzeitig ist, der Stoff als Mutagen, Klasse 3 eingestuft ist und ob er bei Studien mit wiederholter Aufnahme Hyperplasie und/oder präneoplastische Läsionen induzieren kann.

Da Mutagene der Kategorien 1A und 1B vermutlich Karzinogene sind und das Risiko entsprechend beherrscht werden dürfte, müssen sie gewöhnlich nicht geprüft werden.

Eine ITS auf Mutagenität soll eine „Frühwarnung“ für ein karzinogenes Risiko liefern. Aus Langzeit-Tierversuchen gibt es deutliche Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen der Mutagenität von Stoffen *in vivo* und ihrer Karzinogenität. Ferner können Hyperplasie und präneoplastische

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Läsionen, die bei Toxizitätsstudien mit wiederholter Aufnahme beobachtet werden, zu der Beweiskraft von Daten für ein karzinogenes Potential beitragen.

QSAR- oder Stoffgruppen-/Analogiedaten können verfügbar sein oder gewonnen werden. Daten dieser Art sind nützlich, da die strukturellen Warnsignale auf Karzinogenität gut umrissen und für bestimmte Stoffgruppen offene Informationsquellen (beispielsweise gebrauchsfertige QSARs, siehe Abschnitt R.7.7.8) verfügbar sind.

Bei der Beurteilung des karzinogenen Potenzials ist ein Ansatz mit Beweiskraft von Daten wichtig.

Wenn Karzinogenitäts-Bioassays oder zuverlässige humanepidemiologische Daten verfügbar sind, stellen sie die relevantesten Informationen bei der Bewertung dar. Meist sind diese Informationen aber nicht verfügbar. Es ist wichtig, dass die zugrundeliegende Wirkungsweise (Schwellenwert oder nicht) bei der Bewertung angesprochen wird, da sie sich auf die Festlegung von DMEL und RMM auswirkt.

Gewöhnlich ist man sich darüber einig, dass für regulatorische Zwecke ein Stoff mit ausreichenden Belegen für Genotoxizität wie ein Karzinogen zu behandeln ist. Stoffe mit gewissen aber unzureichenden Belegen für Karzinogenität sind auf Einzelfallbasis zu bewerten. Kurz- und mittelzeitige Bioassays und Studien an transgenen Nagern sollten berücksichtigt werden, sofern sie verfügbar sind, und könnten sogar anstelle von herkömmlichen Nager-Bioassays vorgeschlagen werden. Die Beurteilung der Karzinogenität bei Mengen unter 1 000 t/Jahr beruht beispielsweise auf Mutagenitätsdaten, Toxizitätsstudien mit wiederholter Aufnahme und QSAR/Stoffgruppen (siehe Abschnitt R.7.7.8).

Für ein Karzinogen ohne Schwellenwert wird mit geeigneten Krebsdaten aus Tieren der Ansatz der abgeleiteten Expositionshöhe mit minimaler Beeinträchtigung (DMEL) gewählt. Dies bedeutet die Verwendung eines endpunktspezifischen großen Extrapolationsfaktors, beispielsweise 10 000, um sicher zu stellen, dass die Exposition nur ein minimales Risiko bewirkt. (Der spezifische Dosisdeskriptor BMDL10 wird durch diesen Extrapolationsfaktor geteilt.) Dieser und andere „linearisierte“ Ansätze werden in Abschnitt R.8.5.2 beschrieben. Wenn keine DMEL festgelegt werden kann, wird ein qualitativer Ansatz für die Bewertung gewählt. Zur Beherrschung der durch Karzinogene verursachten Risiken ist das strengste Niveau an RMM erforderlich (siehe Teil E).

### B.6.3 Umwelt-Endpunkte

#### B.6.3.1 Aquatische Toxizität

Aquatische Toxizität bezieht sich auf die inhärente Eigenschaft eines Stoffs, einen aquatischen Organismus bei kurzzeitiger und/oder langzeitiger Exposition gegenüber dem Stoff zu schädigen.

Allgemein wird die Exposition über das Wasser als der vorherrschende Expositionsweg angesehen. Aquatische Organismen können aber auch über Nahrung (beispielsweise lipophile Stoffe) exponiert werden. Es wird zwischen Kurzzeitwirkungen (sogenannte akute Wirkungen) und Langzeitwirkungen (chronisch) unterschieden.

**Akute Toxizität:** Toxizität für aquatische Organismen, die mit einer Dauer von Stunden bis wenigen Tagen (vergleichsweise kurz gegenüber der Dauer des Lebenszyklus der Organismen) gegenüber Stoffen exponiert werden. Die Wirkungen werden gewöhnlich als mediane letale Konzentration oder Effekt-Konzentration ( $L/EC_{50}$ ) ausgedrückt, also als die Prüfkonzentration, bei der 50 % der Organismen betroffen sind oder bei der eine Wirkung von 50 % für einen spezifisch definierten Endpunkt gemessen wird (beispielsweise Wirkungen auf die Wachstumsrate von Algen).

**Chronische Toxizität:** Toxizität für aquatische Organismen, die über einen längeren Zeitraum gegenüber Stoffen exponiert werden. Die Dauer der Exposition (Prüfung) kann abhängig von den verwendeten Spezies in weiten Bereichen variieren, ist aber allgemein vergleichsweise lang gegenüber der Dauer des Lebenszyklus des Organismus. Chronische Wirkungen umfassen

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

gewöhnlich mehrere Endpunkte, wie z. B. Überleben, Wachstum und Reproduktion. Die höchste geprüfte Konzentration, bei der keine Wirkung beobachtet wurde (höchste geprüfte Konzentration ohne beobachtete schädliche Wirkung oder NOEC<sup>3</sup>) ist der am häufigsten verwendete Parameter, wird aber oft durch eine auf der Grundlage der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung abgeschätzte EC<sub>10</sub> ersetzt.

Weitere Informationen und Einzelheiten über das Ableiten derartiger Werte sind in Abschnitt R.7.8.4.1 zu finden.

Die Mindestinformationen, die verfügbar sein sollten, umfassen für den untersten Mengenbereich (1-10 t/Jahr) Kurzzeit-Toxizitätsdaten von Wirbellosen und Daten über Wachstumshemmung von Wasserpflanzen, und für den nächsten Mengenbereich (10-100 t/Jahr) Kurzzeit-Toxizitätsdaten für Fische. Bei höheren Mengenbereichen werden auch, abhängig vom Ergebnis der CSA, Daten über die Langzeitwirkungen an Wirbellosen und Fischen berücksichtigt.

Die Einstufung basiert auf verfügbaren Informationen, eine vollständige Gegenüberstellung mit den Kriterien erfordert aber auch Informationen über die akute aquatische Toxizität für Fische, *Daphnia* und Algen. Fehlende Langzeitwirkungen bei 1 mg/l kann zum Zurücknehmen einer Einstufung eines Stoffs führen. Weitere Informationen werden in den Leitlinien zur Einstufung und Kennzeichnung verfügbar gemacht werden.

Weitere Leitlinien zur Durchführung einer PBT-Beurteilung sind in Teil C zu finden.

Bei der Ermittlung schädlicher Wirkungen werden alle verfügbaren aquatischen Toxizitätsdaten ausgewertet und, falls geeignet, zur Ableitung einer abgeschätzten Nicht-Effekt-Konzentration (PNEC) für das aquatische Kompartiment verwendet. Der benötigte Mindestdatensatz umfasst Kurzzeit- oder Langzeitdaten für alle drei trophischen Ebenen. Abhängig vom Ergebnis einer abschließenden Risikobeschreibung können weitere Informationen nützlich sein.

Abschnitt R.7.8.4.1 enthält ausführliche Informationen über die Interpretation vorhandener Daten, einschließlich Leitlinien zur Verwendung von nicht durch Prüfverfahren erhaltenen Daten sowie von Prüfdaten, empfohlene Spezies, relevante Endpunkte und die Zuverlässigkeit von Daten. Abschnitt R.7.8.4 enthält Informationen zum Umgang mit schwierigen Stoffen. Anhang R.7.8-1 enthält zusätzliche Informationen über Eigenschaften von Stoffen, Prüfsysteme und andere Faktoren, die für die Auswertung von aquatischen Prüfungen von Bedeutung sind.

Abschnitt R.7.8.5 enthält Leitlinien zur Bewertung der Toxizität von Stoffen in Fällen, bei denen die Gesamtmenge an verfügbaren Informationen für regulatorische Zwecke geeignet ist, und in Fällen mit Datenlücken, die gefüllt werden müssen.

Abschnitt R.7.8.5.4 enthält spezifische Betrachtungen, wie für die verschiedenen regulatorischen Endpunkte hinsichtlich aquatischer Toxizität, d. h. Einstufung und Kennzeichnung, PBT-Beurteilung und CSA, Schlüsse gezogen werden. Abschnitt R.7.8.5.3 enthält eine ITS für aquatische Toxizität.

### B.6.3.2 Sedimenttoxizität

Sedimente können durch Sorption (Bindung) von kontaminierenden Stoffen an teilchenförmiges Material als Senke für Chemikalien wirken, aber für Teilchenfresser sowie durch Resuspension oder Desorption zurück in die Wasserphase auch als Quelle von Chemikalien. Über diesen Vorgang mildern Sedimente die Wirkungen einer Kontamination des Oberflächenwassers, sie können aber die Dauer der Exposition verlängern und so eine schädliche Wirkung auf die aquatischen Gesellschaften (sowohl pelagial als auch benthisch) ausüben, die nicht direkt aus

---

<sup>3</sup> Die formale wissenschaftliche Definition der NOEC (höchste geprüfte Konzentration ohne beobachtete schädliche Wirkung) ist „die Konzentration unmittelbar unterhalb der LOEC, die bei Gegenüberstellung mit der Kontrolle keine statistisch signifikante Wirkung im Vergleich zu der Kontrolle hat“ (OECD 211, 1998b).

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Konzentrationen in der Wassersäule abgeschätzt werden kann. Daher werden Stoffe, die sich möglicherweise zu einem wesentlichen Maß an Sedimenten abscheiden oder daran sorbieren können, auf Toxizität für sedimentbewohnende (benthische) Organismen bewertet.

Wegen der allgemein langzeitigen Exposition benthischer Organismen gegenüber sedimentgebundenen Stoffen sind Langzeitprüfungen mit subletalen Endpunkten wie Reproduktion, Wachstum und Aufkommen am relevantesten.

Für den Endpunkt Toxizität für Sedimentorganismen gibt es keine Standard-Datenanforderungen bei Herstellungs- oder Importmengen bis zu 1 000 t/Jahr (Anhänge VII, VIII und IX). Bei Mengen unter 1 000 t/Jahr kann aber die Notwendigkeit von (Prüf)daten bei Stoffen mit  $\log K_{ow} > 3$  oder mit anderen Eigenschaften, die darauf hinweisen, dass die Adsorption an Sedimente wahrscheinlich ist, ausgelöst werden.

Bei Mengen von  $\geq 1\ 000$  t/Jahr schlägt der Registrant eine Langzeit-Toxizitätsprüfung vor, wenn die Ergebnisse der CSA auf die Notwendigkeit hinweisen, die Wirkungen des Stoffs und/oder relevanter Abbauprodukte auf Sedimentorganismen genauer zu untersuchen. Die Wahl der entsprechenden Prüfung(en) hängt vom Ergebnis der CSA ab.

Abschnitt R.7.8.10.1 enthält ausführliche Informationen über die Interpretation vorhandener Daten, einschließlich Leitlinien zur Verwendung von nicht durch Prüfverfahren gewonnenen Daten und von Prüfdaten. Ferner stehen Informationen über bevorzugte Organismen, relevante Endpunkte, Expositionswege, Sedimentzusammensetzungen, Bespickungsmethoden, Fütterung, Expositionsdauer, Wasserqualität, Prüfsystem und Prüfaufbau zur Verfügung.

### B.6.3.3 Toxizität für Kläranlagen-Mikroorganismen

Toxizität für Kläranlagen-Mikroorganismen (STP-Mikroorganismen) wird mit dem Ziel bewertet, die Bioabbau- und Nährstoffentfernungsfunktionen sowie die allgemeine Leistungsfähigkeit von kommunalen und industriellen Kläranlagen („sewage treatment plants“, STPs) zu schützen.

Bei Mengen von 10 t/Jahr oder mehr sind Informationen über die Atmungshemmung von aktiviertem Schlamm erforderlich. Atmungshemmung ist nur eine der möglichen Wirkungen auf Mikroben, sie ist aber der am weitesten anerkannte Indikator der kombinierten Wirkung auf Schlamm-Mikroorganismen. Wenn es Hinweise auf Toxizität des Stoffs für nitrifizierende Bakterien gibt, sollten Informationen über Nitrifizierungshemmung gewonnen werden.

Die Toxizität für Kläranlagen-Mikroorganismen wird nicht für die Einstufung auf schädliche Wirkungen für die Umwelt und für die PBT/vPvB-Beurteilung verwendet. Die Daten finden nur bei der CSA Verwendung, bei der eine  $PNEC_{\text{Mikroorganismen}}$  (hier  $PNEC_{\text{STP}}$  genannt) abgeleitet und als Toxizitätsmaß für die Berechnung des Risikos für Kläranlagen verwendet wird.

Bei Fehlen gut bestimmter QSARs für STP-Toxizität werden in erster Linie experimentell erhaltene Mikrobenhemmungsdaten zum Ableiten einer  $PNEC_{\text{STP}}$  verwendet. Die verfügbaren Mikroben-Toxizitätsdaten werden ausgewertet und, falls geeignet, zum Ableiten einer abgeschätzten Nicht-Effekt-Konzentration ( $PNEC_{\text{STP}}$ ) verwendet.

Die Hauptaufgabe der ITS für STP-Toxizität ist die Gewährleistung, dass alle verfügbaren relevanten Expositions- und Wirkungsinformationen auf integrierte Weise verwendet werden, bevor neue Prüfungen ausgelöst werden. Die ITS ermöglicht die Verfeinerung unvoreilhafter Daten auf Screening-Niveau über höherstufige Prüfung. Das vorgeschlagene Programm kann dem Freisetzungsmuster der Chemikalie entsprechend für industrielle und/oder kommunale Kläranlagen verwendet werden.

### B.6.3.4 Abbau/Bioabbau

Abbau ist der Verlust oder die Umwandlung eines chemischen Stoffs in der Umwelt durch abiotische oder biotische Vorgänge. Abiotischer oder nichtbiologischer Abbau kann durch

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

physikalisch-chemische Vorgänge wie Hydrolyse, Oxidation und Photolyse stattfinden. Bioabbau kann in Gegenwart von Sauerstoff (aerober Bioabbau) oder bei Abwesenheit von Sauerstoff (anaerober Bioabbau) ablaufen. Es ist zu berücksichtigen, ob der bewertete Stoff zu stabilen und/oder toxischen Abbauprodukten abgebaut werden kann. Wenn ein derartiger Abbau stattfinden kann, sollten bei der Beurteilung die Eigenschaften (einschließlich toxischer Wirkungen und Potenzial zur Bioakkumulation) der Produkte, die entstehen könnten, angemessen berücksichtigt werden.

Die Mindestinformationen, die bereits für den Mengenbereich von 1-10 t/Jahr verfügbar sein sollten, sind Informationen über die leichte Bioabbaubarkeit (von organischen Stoffen). Für den nächsten Mengenbereich (10-100 t/Jahr) sollen auch Informationen über die Hydrolyse verfügbar sein. Bei höheren Mengenbereichen sind abhängig vom Ergebnis der CSA weitere Informationen über den Abbau in verschiedenen Umweltkompartimenten zu berücksichtigen.

Informationen über die Abbaubarkeit von Chemikalien können für die Ermittlung schädlicher Wirkungen (beispielsweise für die Einstufung und Kennzeichnung), die Risikobeurteilung (für die Stoffsicherheitsbeurteilung) und die Persistenzbewertung (für die PBT/vPvB-Beurteilung) verwendet werden.

Die Bewertung des Abbaus und der Persistenz beruht gewöhnlich auf Daten aus standardisierten Prüfungen der leichten Bioabbaubarkeit und der Hydrolyse. Auch Schätzungen aus Bioabbau-QSAR-Modellen können berücksichtigt werden. Ergebnisse von Prüfungen, die den Bioabbau in Wasser, aquatischem Sediment und Boden simulieren, werden als höherstufige Daten angesehen, die ebenfalls für diese Zwecke verwendbar sind. Andere Arten von Prüfdaten können bei der Bewertung der möglichen Umweltgefahren oder -risiken verwendet werden, einschließlich Kläranlagen-Simulationsdaten, inhärente Bioabbaubarkeit, anaerobe Bioabbaubarkeit, Bioabbaubarkeit in Seewasser und abiotische Umwandlung. Bei der Bestimmung, welche höherstufigen oder simulierten Abbaudaten benötigt werden, werden das Verteilungsverhalten der Chemikalie und ihr Freisetzungs- oder Emissionsmuster berücksichtigt. (Siehe Abschnitt R.7.9.)

### B.6.3.5 Aquatische Biokonzentration und Bioakkumulation

*Biokonzentration* ist die Akkumulation eines in Wasser gelösten Stoffs durch einen aquatischen Organismus. Der *Biokonzentrationsfaktor* (BCF [l/kg]) ist das Verhältnis der Konzentration eines Stoffs in einem Organismus zu der Konzentration in Wasser, sobald ein stationärer Zustand erreicht ist. Er kann auf zwei Wegen bestimmt werden, nämlich statisch oder dynamisch (Abschnitt R.7.10.1.1). Statische und dynamische (kinetische) BCFs mit gleicher Stichhaltigkeit sind für regulatorische Zwecke vertauschbar.

*Akkumulation* ist ein allgemeiner Ausdruck für das Nettoergebnis von Absorption (Aufnahme), Verteilung, Metabolismus und Exkretion (ADME) eines Stoffs in einem Organismus. Diese Vorgänge werden in dem Leitliniendokument zur Säuger-Toxikokinetik ausführlich diskutiert (Abschnitt R.7.12). *Bioakkumulation* bezeichnet die Aufnahme aus allen Umweltquellen, einschließlich Wasser, Nahrung und Sediment. Der *Bioakkumulationsfaktor* (BAF) kann als das stationäre Verhältnis der Stoffkonzentration in einem Organismus zu der Konzentration in Wasser oder Sediment ausgedrückt werden. Diese Faktoren können verwendet werden, um die Konzentration einer Chemikalie in einem Organismus, der in kontaminiertem Wasser oder Sediment lebt, abzuschätzen.

*Biomagnifikation* bezeichnet die Akkumulation über die Nahrungskette. Sie kann als Zunahme der (fettnormalisierten) Innenkonzentration eines Stoffs in Organismen bei aufeinanderfolgenden trophischen Ebenen einer Nahrungskette definiert werden. Das Biomagnifikationspotenzial kann als Biomagnifikationsfaktor (BMF) oder als trophischer Magnifikationsfaktor (TMF) ausgedrückt werden.

Bei einer Menge von  $\geq 100$  t/Jahr ist die Durchführung einer Bioakkumulationsstudie in einem aquatischen Organismus (vorzugsweise Fisch) in Betracht zu ziehen.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Das Bioakkumulationspotenzial muss in Beziehung zu Langzeitwirkungen und der Einstufung auf schädliche Wirkungen auf die Umwelt betrachtet werden. Für die Mehrzahl der nichtionisierten organischen Stoffe kann die Einstufung anfangs auf dem  $\log K_{ow}$  basieren, sofern kein zuverlässiger gemessener Fisch-BCF verfügbar ist.

Das Bioakkumulationspotenzial („B“) ist Teil der PBT/vPvB-Beurteilung. Für endgültige Schlüsse auf das B in PBT oder vPvB sind im Allgemeinen zuverlässige gemessene BCF-Daten für Fische oder Wirbellose erforderlich. Für organische Stoffe, bei denen Akkumulation über passive Diffusion erwartet wird, kann eine Screening-Bewertung gegen Screening-Kriterien auf der Basis des  $\log K_{ow}$  durchgeführt werden.

Bei der CSA werden Fisch-BCF- und –BMF-Werte für die Bewertung der sekundären Vergiftung von Wildtieren und für die humane Ernährungsexposition verwendet. Ein BMF für Vögel und Säuger kann auch für Meeresszenarien relevant sein. Ein Wirbellosen-BCF kann zum Modellieren einer Nahrungskette auf der Grundlage der Aufnahme von Sedimentwürmern oder Krustentieren verwendet werden.

Wenn der  $\log K_{ow}$  (nur für nichtionisierte organische Stoffe relevant) kein guter Indikator des Akkumulationspotenzials ist (siehe Abschnitt R.7.10.6), sollte die ITS angewendet werden, wobei eine *In-vivo*-Prüfung erforderlich werden kann. Wenn kein Fisch-BCF verfügbar ist, können zuverlässige, für Nichtfisch-Spezies ermittelte BCFs verwendet werden.

Für eine Risikobeurteilung der ersten Stufe kann ein abgeschätzter BCF verwendet werden. Wenn das PEC/PNEC-Verhältnis auf der Basis des BCF für den schlimmsten Fall oder BMF-Standardwerten auf mögliche Risiken auf einer beliebigen trophischen Ebene hinweist, kann der BCF/BMF nötigenfalls verfeinert werden. Für das Expertenurteil über die verfügbaren Daten und zur Entscheidung über die Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen kann die *Beweiskraft von Daten* verwendet werden (Abschnitt R.7.10.5).

### B.6.3.6 Terrestrische Bioakkumulation

Die Bioakkumulation aus dem Boden in terrestrische Spezies wird durch den Biota/Boden-Akkumulationsfaktor (BSAF) beschrieben, ähnlich dem Biota/Sediment-Akkumulationsfaktor für benthische Organismen. Alternativ dazu kann die Konzentration in dem Organismus durch Berechnen eines BCF [l/kg] mit der Konzentration im Boden-Porenwasser in Beziehung gesetzt werden. Diese Faktoren können verwendet werden, um die Konzentration einer Chemikalie in einem in kontaminiertem Boden lebenden Organismus abzuschätzen.

REACH fordert keine Informationen über die terrestrische Bioakkumulation, die Durchführung einer entsprechenden Studie kann aber, abhängig vom Ergebnis der CSA, von Nutzen sein.

Wenn ein Stoff eine nichtionisierbare organische Verbindung ist, können zur Gewinnung der erforderlichen terrestrischen BCF-Informationen Schätzmethode auf der Basis von  $K_{ow}$  verwendet werden. Wenn der abgeschätzte BCF-Wert auf ein Risiko hinweist, werden die Informationen über Bioakkumulation verfeinert. Wenn die CSA auf den Bedarf an weiteren Informationen zur terrestrischen Bioakkumulation hinweist, sind Prüfdaten aber im Allgemeinen nur für den Mengenbereich von 1 000 t/Jahr erforderlich. Zusätzliche Daten über das Risiko der Bioakkumulation könnten durch Feldbeobachtung gewonnen werden. (Siehe Abschnitt R.7.10.12)

### B.6.3.7 Langzeittoxizität für Vögel

Bei Toxizitätsstudien an Vögeln können subletale und letale Wirkungen einer kurzzeitigen oralen Exposition, subletale oder letale Wirkungen einer Exposition mittlerer Länge (bis mehrere Tage) und letale Wirkungen und Reproduktionswirkungen einer langzeitigen (bis 20 Wochen) Exposition über die Nahrung ermittelt werden. Aufgrund der schlechten Korrelation zwischen Kurz- und Langzeitwirkungen werden aber nur Langzeitstudien als für CSA-Zwecke geeignet angesehen.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Das Ziel einer Toxizitätsprüfung an Vögeln ist die Bereitstellung von Daten, die zur Bewertung der sekundären Vergiftung verwendet werden können, wenn die CSA den Bedarf an einer derartigen Studie zeigt (relevant für Stoffe mit einem Potenzial zur Bioakkumulation und hoher Säugertoxizität).

Daten aus Spezies, die in Standard-Prüfmethoden verwendet werden, werden als repräsentativ für alle Spezies angesehen. Ernährungsstudien sind bevorzugt, da sie für den betrachteten Expositionsweg am relevantesten sind. (Siehe Abschnitt R.7.10.18)

### B.6.3.8 Terrestrische Toxizität

Aufgrund der Komplexität und Vielfalt der terrestrischen Umwelt ist eine umfassende Beurteilung von Wirkungen auf das gesamte Kompartiment nur über einen Satz von beurteilten Endpunkten möglich, umfassend i) die verschiedenen Wege, auf denen terrestrische Organismen gegenüber Stoffen exponiert sein können (d. h. Luft, Futter, Porenwasser, Erdreich) und ii) die relevantesten taxonomischen und funktionellen Gruppen von terrestrischen Organismen (Mikroorganismen, Pflanzen, Wirbellose, Wirbeltiere), die möglicherweise betroffen sind.

Der Umfang der Beurteilung terrestrischer Wirkungen gemäß REACH ist auf Bodenorganismen im engen Sinn beschränkt, d. h. wirbellose Organismen, die den größten Teil ihres Lebens im Boden verbringen und über den Bodenweg gegenüber Stoffen exponiert werden, wie es der früheren Praxis der Umweltverträglichkeitsprüfung neuer und vorhandener Stoffe in der EU entspricht.

Informationen über Kurzzeittoxizität für Bodenorganismen werden für Stoffe mit  $\geq 100$  t/Jahr berücksichtigt, außer wenn direkte und indirekte Exposition unwahrscheinlich sind. Für Stoffe mit  $\geq 1\,000$  t/Jahr werden, abhängig vom Ergebnis der CSA, Informationen über die Langzeittoxizität berücksichtigt.

Informationen über die Toxizität für terrestrische Organismen werden nicht für die Einstufung und Kennzeichnung und auch nicht für die PBT-Beurteilung verwendet. Wenn eine relevante Exposition der terrestrischen Umwelt wahrscheinlich ist, wird dieses Kompartiment in der CSA berücksichtigt.

Bei der Beurteilung der terrestrischen Exposition und der daraus folgenden Toxizität für Bodenorganismen sind verschiedene Arten von Information relevant. Nützliche Informationen umfassen chemische und physikalische Eigenschaften von Stoffen und Prüfsystemen, verfügbare Prüfdaten (*in vitro* und *in vivo*) sowie Ergebnisse aus Methoden ohne Prüfverfahren, wie z. B. der Gleichgewichtsverteilungsmethode. (Siehe Abschnitt R.7.11)

## **B.7 ABLEITEN VON EFFEKT-KONZENTRATIONEN MIT SCHWELLENWERT UND OHNE SCHWELLENWERT**

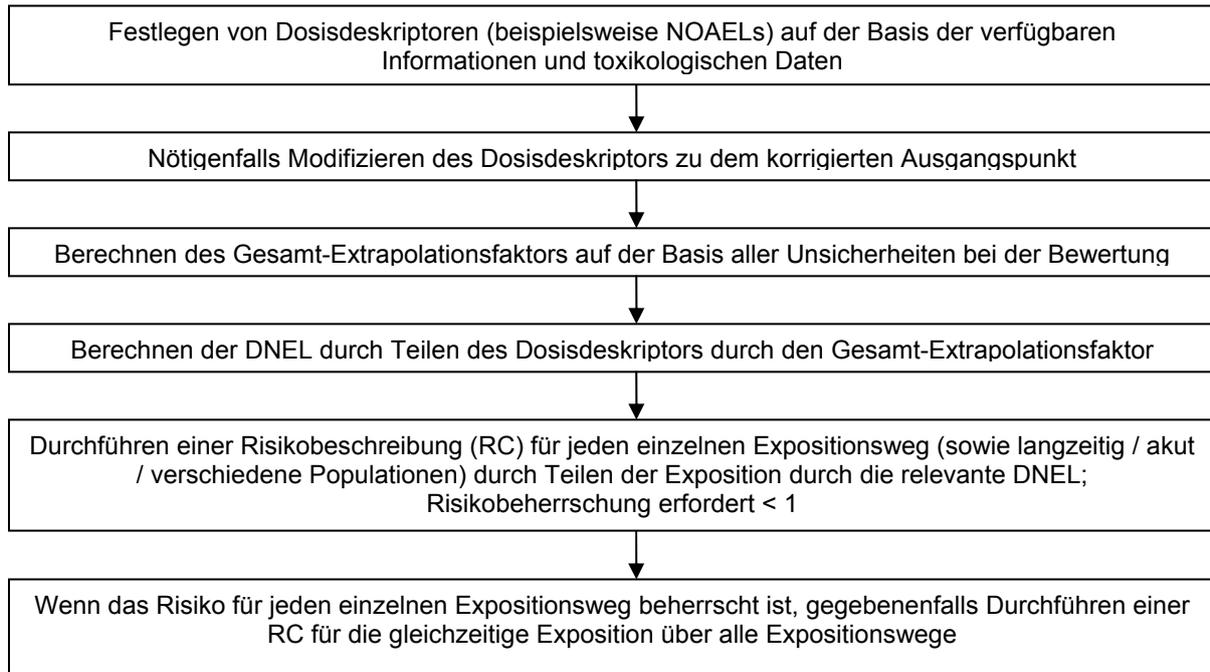
### **B.7.1 Charakterisierung der Dosis/Konzentrations-Antwort für die menschliche Gesundheit**

#### **B.7.1.1 Zielsetzung und wichtige Punkte**

Nach REACH müssen Hersteller, Importeure und nachgeschaltete Anwender sicherstellen, dass sie Stoffe auf eine solche Weise herstellen, in Verkehr bringen und verwenden, dass sie die menschliche Gesundheit nicht beeinträchtigen. Um dies zu beurteilen, muss die erwartete Exposition dem Potenzial für schädliche Wirkungen gegenübergestellt werden. Dieses Kapitel gibt eine kurze Übersicht, wie das Potenzial für schädliche Wirkungen, also die „Wirkungskraft“ des Stoffs, als Eingangsgröße der Risikobeschreibung charakterisiert wird (Teil E). Der Abschnitt soll dem nichtinformierten Leser Kenntnisse über den Vorgang und die Konzepte vermitteln; eine ausführlichere Beschreibung ist in Kapitel R.8 zu finden. Es wird darauf hingewiesen, dass zum Arbeiten mit den ausführlichen Leitlinien und zur Durchführung einer Sicherheitsbeurteilung toxikologisches Expertenwissen und erhebliche Erfahrung erforderlich sind.

Für eine umfassende Beurteilung von schädlichen Wirkungen und der Sicherheit sind Informationen über das Verhalten des Stoffs im Körper (Toxikokinetik, d. h. Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung) und folgende Endpunkte der menschlichen Gesundheit erforderlich: akute Toxizität, Reiz- und Ätzwirkung, Sensibilisierung, Toxizität bei wiederholter Aufnahme, Mutagenität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität, sowie alle anderen verfügbaren Informationen über die Toxizität des Stoffs. Es ist zu beachten, dass die Standardanforderungen für diese Endpunkte gemäß REACH mengenabhängig sind. Vor der Durchführung von Prüfungen zur Gewinnung derartiger Daten sind alle verfügbaren Informationen zusammenzutragen und zu bewerten, einschließlich geeignet gesammelter und beschriebener Humandaten (siehe Kapitel R.3 und R.4). Die Auswertung dieser Informationen über schädliche Wirkungen zielt auf das Ermitteln der NOAEL (Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung) (oder eines anderen Dosisdeskriptors) für die wichtigsten Wirkungen auf die Gesundheit und der Unsicherheiten im Umfeld der NOAEL. Anschließend wird eine DNEL (abgeleitete Expositionshöhe ohne Beeinträchtigung) abgeleitet, indem die NOAEL durch Extrapolationsfaktoren geteilt wird, die die Unsicherheiten (beispielsweise hinsichtlich einer Extrapolation zwischen Spezies und zwischen Menschen) wiedergeben. Die DNEL stellt eine Expositionshöhe dar, über welcher Menschen nicht exponiert werden dürfen. In Fällen, bei denen keine DNEL abgeleitet werden kann, schreibt REACH die Durchführung einer qualitativen Beurteilung vor. Für Endpunkte ohne Schwellenwert (beispielsweise Karzinogenität ohne Schwellenwert) kann die Entwicklung eines (halb)quantitativen Referenzwerts (DMEL=abgeleitete Expositionshöhe mit minimaler Beeinträchtigung) sinnvoll sein (siehe unten), sofern die Daten es erlauben. Abbildung B-7-1 zeigt die einzelnen Schritte des quantitativen DNEL-Verfahrens.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen



**Abbildung B-7-1: Darstellung der einzelnen Schritte der quantitativen Risikobeurteilung für die menschliche Gesundheit für Endpunkte mit Schwellenwert**

Anmerkung: die Abbildung bezieht sich nur auf die quantitative Risikobeschreibung. Nachstehend und in Teil E wird genauer beschrieben, wann und wie dies durch eine qualitative Risikobeschreibung ergänzt wird.

### **Schlüsse über die Einstufung und Kennzeichnung des Stoffs in Verbindung mit der Notwendigkeit einer Expositionsbeurteilung und Risikobeschreibung (RC)**

Ein Ziel der Ermittlung schädlicher Wirkungen für die menschliche Gesundheit ist die Einstufung und Kennzeichnung des Stoffs gemäß CLP-Verordnung. Aus den wie oben beschrieben ermittelten schädlichen Wirkungen für jeden Endpunkt der menschlichen Gesundheit kann geschlossen werden, ob der Stoff die Kriterien für eine der folgenden Gefahrenklassen oder Kategorien erfüllt, die in Artikel 14 Absatz 4 der REACH-Verordnung, geändert durch Artikel 58 Absatz 1 der CLP-Verordnung vom 1. Dezember 2010, aufgeführt sind:

- Gefahrenklassen 2.1 bis 2.4, 2.6 und 2.7, 2.8 Typen A und B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 Kategorien 1 und 2, 2.14 Kategorien 1 and 2, 2.15 Typen A bis F
- Gefahrenklassen 3.1 bis 3.6, 3.7 Beeinträchtigung der Sexualfunktion und Fruchtbarkeit sowie der Entwicklung, 3.8 ausgenommen narkotisierende Wirkungen, 3.9 und 3.10
- Gefahrenklasse 4.1
- Gefahrenklasse 5.1

Diese Klassen und Kategorien werden fortan (ausschließlich) als „Gefahrenklassen oder Kategorien gemäß Artikel 14 Absatz 4“ beschrieben (d. h., PBT- oder vPvB-Eigenschaften werden ausdrücklich ausgeschlossen).

Falls der Stoff eingestuft wird, sind eine Expositionsbeurteilung und eine Risikobeschreibung erforderlich, um sicherzustellen, dass die mit den abgeschätzten Expositionswerten (für alle realen

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Expositionsszenarien des Stoffs für die Herstellung, die identifizierten Verwendungen und daraus folgenden Lebenszyklusstadien) verbundenen Risiken beherrscht sind. Wenn möglich, werden auch für nicht eingestufte Stoffe DNELs abgeleitet.

### B.7.1.2 Rechtliche Bestimmungen zur Festlegung von DNELs

#### B.7.1.2.1 Ableitung der DNEL

Wenn möglich, werden für alle registrierungspflichtigen Stoffe, die in Mengen von 10 Tonnen oder mehr pro Jahr hergestellt/importiert/verwendet werden, als Teil der Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA) DNELs abgeleitet. DNELs werden im Stoffsicherheitsbericht (CSR) dokumentiert. Falls eine Expositionsbeurteilung und eine Risikobeschreibung erforderlich sind, wird die DNEL anschließend

- im Teil der Risikobeschreibung der CSA verwendet und
- als Teil des Sicherheitsdatenblatts (SDS) weitergegeben.

Zur Ableitung von DNELs schreibt REACH u. a. vor, dass es erforderlich sein kann, für jede relevante Bevölkerungsgruppe (beispielsweise Arbeitnehmer, Verbraucher und indirekt über die Umwelt exponierte Menschen) und möglicherweise für bestimmte, empfindliche Untergruppen (beispielsweise Kinder, Schwangere) und verschiedene Expositionswege (oral, dermal, durch Inhalation) und verschiedene Expositionsdauern jeweils eigene DNELs zu ermitteln. Bei der Ermittlung einer DNEL werden die Unsicherheiten bei der Beurteilung (beispielsweise hinsichtlich der Unterschiede zwischen Spezies, Unterschiede der Empfindlichkeit zwischen Menschen, Qualität der Datenbank) berücksichtigt. Die DNEL kann als „Gesamt“-Nicht-Effekt-Konzentration für eine gegebene Exposition (Weg, Dauer, Häufigkeit) angesehen werden, die Unsicherheiten/Variabilitäten dieser Daten und der exponierten Bevölkerungsgruppe berücksichtigt.

Für die Exposition am Arbeitsplatz können bereits Grenzwerte für die Exposition am Arbeitsplatz (OELs) vorliegen. Unter bestimmten Umständen können OELs und/oder die bei der Festlegung der OELs verwendeten zugrundeliegenden Informationen zum Ableiten von DNELs verwendet werden. Weitere Informationen sind in Anhang R.8-13 zu finden.

Die Gegenüberstellung von Exposition und DNEL für jedes Expositionsszenario ist im Prinzip ein einfaches Werkzeug der Risikobeschreibung, insbesondere für nachgeschaltete Anwender, die nicht über die Daten über schädliche Wirkungen verfügen. Bei jedem Expositionsszenario kann das Risiko für Menschen als angemessen beherrscht angesehen werden, wenn die Expositionshöhen die entsprechenden DNELs nicht überschreiten.

#### B.7.1.2.2 Wenn keine DNEL abgeleitet werden kann

Es ist nicht immer möglich, für einen gegebenen Endpunkt eine DNEL abzuleiten. Ein offensichtliches Beispiel ist das Fehlen von Prüfdaten, entweder weil auf der Basis von Expositionsargumenten keine Prüfung erforderlich ist (Einzelheiten in Kapitel R.5) oder weil die Prüfung als Folge der Eigenschaften eines Stoffs technisch nicht möglich ist.

Wichtiger ist aber, dass dies auch zutreffen kann, wenn

- ein Stoff seine Wirkung durch eine Wirkungsweise ohne Schwellenwert ausübt (beispielsweise Mutagene und genotoxische Karzinogene). In diesem Fall wird allgemein von der Standardannahme ausgegangen, dass auch bei sehr niedrigen Expositionshöhen ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden kann. Folglich kann keine Dosis ohne mögliche Wirkungen bestimmt werden,

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

- ein Stoff seine Wirkung durch eine Wirkungsweise mit Schwellenwert ausübt, die verfügbaren Daten aber keine zuverlässige Ermittlung des Schwellenwerts zulassen (beispielsweise Sensibilisierung und Reizwirkung).

Wenn keine DNEL abgeleitet werden kann, schreibt REACH vor, dass bei der Risikobeschreibung der CSA „eine qualitative Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, dass bei Anwendung des Expositionsszenariums Auswirkungen vermieden werden, vorgenommen“ wird.

Der **qualitative Ansatz** betont die Beurteilung der Angemessenheit der Expositionsbeherrschung gegenüber der betrachteten Bevölkerungsgruppe, wobei andere Informationen als eine DNEL zur qualitativen Beschreibung der Stärke der Auswirkung auf die Gesundheit verwendet werden, was dann zum Entwickeln von Expositionsszenarien mit Risikomanagementmaßnahmen und Verwendungsbedingungen zum Beherrschen von Expositionen und damit Risiken verwendet wird.

Bei Wirkungen ohne Schwellenwert (beispielsweise Karzinogene ohne Schwellenwert) kann es nützlich sein, bei dieser qualitativen Beurteilung ein **halbquantitatives** Element einzuschließen, um die Wahrscheinlichkeit, dass Auswirkungen vermieden werden, zu bewerten. In diesen Fällen, und unter der Voraussetzung, dass die verfügbaren Daten es erlauben, entwickelt der Registrant eine **DMEL** (abgeleitete Expositionshöhe mit minimaler Beeinträchtigung), d. h. ein Referenz-Risikoniveau, das für ein bestimmtes Expositionsszenario als sehr wenig besorgniserregend angesehen wird. Gemäß den Leitlinien abgeleitete DMEL-Werte werden als tolerierbares Niveau an Auswirkungen angesehen, wobei zu beachten ist, dass sie keine Expositionshöhe darstellen, bei der keine möglichen Auswirkungen vorhersehbar sind, sondern eine Expositionshöhe, die einem geringen, vielleicht theoretischen, Risiko entspricht. Eine DMEL ist ein risikobezogener Referenzwert, der zur besseren Ausrichtung von Risikomanagementmaßnahmen verwendet wird.

Es ist zu betonen, dass die Karzinogen-Richtlinie (2004/37/EG) vorschreibt, dass für Karzinogene und Mutagene die Exposition am Arbeitsplatz so weit, wie es technisch möglich ist, vermieden/minimiert wird. Da REACH die Karzinogen-Verordnung nicht außer Kraft setzt, muss der Ansatz zum Beherrschen der Exposition am Arbeitsplatz dieser Minimierungsbestimmung entsprechen. Der DMEL-Ansatz ist bei der Erstellung der Stoffsicherheitsbeurteilung von Nutzen, um die verbleibende Wahrscheinlichkeit bzw. Restwahrscheinlichkeit von Risiken zu beurteilen. Auf der Grundlage dieser Beurteilung muss der Registrant gegebenenfalls die Art, auf die er den Stoff verwendet oder zu verwenden empfiehlt, verfeinern, indem er die relevanten vorläufigen Expositionsszenarien für die Verwendung des Stoffs aktualisiert.

### B.7.1.3 Übersicht über Gesichtspunkte, die beim Ableiten von DNELs / DMELs zu beachten sind

Beim Ableiten von DNELs sind mehrere Gesichtspunkte gemäß den Bestimmungen von REACH zu beachten. Es ist anzumerken, dass hierfür Expertenwissen erforderlich ist.

**Datenanforderungen.** Das Ableiten von DNELs ist für die Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA) von Stoffen erforderlich, die in Mengen von 10 t/Jahr und mehr hergestellt/importiert/verwendet werden. Zum Ableiten von DNELs werden alle verfügbaren Informationen über schädliche Wirkungen ausgewertet und, wenn möglich, Dosisdeskriptoren (N(L)OAEL, Benchmark-Dosis usw.) ermittelt. Die Daten können aus Beobachtungen bei Studien an Menschen, Studien an Versuchstieren (beispielsweise 28/90-Tage-Studien der Toxizität bei wiederholter Aufnahme), *In-vitro*-Studien und Quellen ohne Prüfungsverfahren ((Q)SAR), Stoffgruppen- und Analogiekonzept) stammen. Da bei jedem höheren Mengenbereich weitere toxikologische Informationen erforderlich sind, die qualifiziertere Beurteilungen ermöglichen, werden DNELs bei jedem höheren Mengenbereich nachgeprüft. Das gleiche gilt, wenn relevante neue toxikologische Informationen verfügbar werden.

**Unsicherheit/Variabilität.** Nach REACH werden Unterschiede zwischen Toxizitätsdaten (oft aus Tierversuchen) und der realen Expositionssituation von Menschen berücksichtigt, wobei die Variabilität und Unsicherheit innerhalb von und zwischen Spezies berücksichtigt wird. Zur Berücksichtigung dieser Unterschiede werden Extrapolationsfaktoren (AF) angewendet. Die

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Extrapolationsfaktoren korrigieren nur Unsicherheiten/Variabilität in den Daten bezüglich der Wirkungen, nicht aber Unsicherheiten hinsichtlich der Exposition.

**Bevölkerungsgruppen und Wege.** DNELs werden gegebenenfalls für Arbeitnehmer (dermale und inhalative Exposition) und für die allgemeine Bevölkerung (Verbraucher und über die Umwelt exponierte Menschen; dermale, inhalative und/oder orale Exposition) abgeleitet. Falls relevant, werden gegebenenfalls auch kombinierte Exposition über verschiedene Wege berücksichtigt. Unter bestimmten Umständen kann es erforderlich sein, DNELs für bestimmte Untergruppen der Bevölkerung abzuleiten, insbesondere aufgrund der höheren Empfindlichkeit von Kindern.

**Dauer der Exposition.** Abhängig vom Expositionsszenario kann die Dauer der Exposition von einem Einzelereignis bis zu einer Exposition über mehrere Tage/Wochen/Monate pro Jahr variieren, oder sie könnte sogar kontinuierlich sein (wie es z. B. bei über die Umwelt exponierten Menschen der Fall ist). Da sich die Dauer der Exposition oft auf die entstehenden Wirkungen auswirkt, werden gegebenenfalls DNELs für verschiedene Expositionsdauern abgeleitet (DNEL<sub>langzeit</sub> und DNEL<sub>akut</sub>), wobei die Expositionsdauer bei der Toxizitätsstudie der Expositionsdauer im Expositionsszenario so eng wie möglich entsprechen soll.

**Systemische und lokale Wirkungen.** Abhängig von dem Stoff werden gegebenenfalls für systemische Wirkungen, lokale Wirkungen (dermal oder durch Inhalation) oder für beide jeweils eigene DNELs ermittelt.

**Einheiten.** Expositionsabschätzungen werden gewöhnlich als externe Werte angegeben (d. h. Stoffmenge auf der Haut oder Konzentration in der eingeatmeten Luft). Die DNEL wird daher standardmäßig in den entsprechenden externen Expositionswerten ausgedrückt. Relevante externe Dosisseinheiten der DNEL sind mg/Person/Tag (oder mg/cm<sup>2</sup> Körperoberfläche/Tag), mg/kg Körpergewicht/Tag und mg/m<sup>3</sup> für dermale, orale bzw. inhalative Exposition.

### B.7.1.4 Wie DNELs abgeleitet werden

#### B.7.1.4.1 Bestimmung von Dosisdeskriptoren und Entscheiden über die Wirkungsweise

Als Teil der Auswertung von Toxizitätsstudien werden für den betreffenden Endpunkt Dosisdeskriptoren bestimmt (beispielweise NOAEL, NOAEC, BMD, LD50, LC50, T25). Für einen bestimmten Endpunkt sind möglicherweise Daten aus mehr als einer relevanten und stichhaltigen Studie verfügbar (beispielsweise für verschiedene Spezies, mit verschiedener Dauer) und es wird mehr als ein Dosisdeskriptor für den Endpunkt bestimmt. Da zu Beginn nicht klar ist, welcher dieser Dosisdeskriptoren sich als der relevanteste für die endpunktspezifische DNEL erweisen wird, kann es manchmal günstig sein, DNELs für mehr als einen Dosisdeskriptor pro Endpunkt abzuleiten und dann die niedrigste DNEL für diesen Endpunkt auszuwählen. Dies wird vom Expertenurteil abhängen, einschließlich eines Ansatzes mit Beweiskraft von Daten. Die Betrachtung der Wirkungsweise ist ein integraler Teil dieses Schritts.

- Wenn der Stoff seine Wirkung durch eine Wirkungsweise mit einem Schwellenwert ausübt, wird für diesen Endpunkt eine DNEL auf der Basis des relevantesten Dosisdeskriptors abgeleitet. Wenn die verfügbaren Daten keine zuverlässige Bestimmung des Schwellenwerts zulassen und damit kein quantitativer Dosisdeskriptor und keine DNEL abgeleitet werden kann, muss ein qualitativer/halbquantitativer Ansatz gewählt werden (siehe [Abschnitt B.7.1.6](#)).
- Wenn der Stoff seine Wirkung durch eine Wirkungsweise ohne Schwellenwert ausübt (beispielsweise genotoxische Karzinogene), ist im Prinzip jede Expositionshöhe mit einem Risiko verbunden, so dass keine Dosis ohne Wirkung ermittelt werden kann. Wie in [Abschnitt B.7.1.2.2](#) erwähnt, werden für diese Wirkungen als Teil des qualitativen Ansatzes DMELs abgeleitet, sofern es die Daten erlauben.
- Wenn die Daten keine Festlegung einer DNEL oder DMEL erlauben, wird die streng qualitative Beurteilung angewendet, wie sie in [Abschnitt B.7.1.6](#) beschrieben wird.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Wenn ein Stoff sowohl Wirkungen mit Schwellenwert als auch solche ohne Schwellenwert aufweist, werden parallel zu dem qualitativen Ansatz auch DNELs abgeleitet.

### B.7.1.4.2 Modifizieren der relevanten Dosisdeskriptoren für einen Endpunkt zu einem korrigierten Ausgangspunkt

In manchen Fällen kann der Dosisdeskriptor dem Expositionsweg, den Einheiten und/oder Dimensionen der Expositionsbeurteilung nicht direkt gegenübergestellt werden. In diesen Fällen muss der Dosisdeskriptor für die Wirkung mit Schwellenwert (beispielsweise NOAEL) zu einem korrigierten Ausgangspunkt umgewandelt werden (beispielsweise korrigierte NOAEL) (Abschnitt R.8.4.2).

Die trifft zu, wenn

- 1) die Bioverfügbarkeit bei den Versuchstieren und dem Menschen unterschiedlich ist;
- 2) der Dosisdeskriptor für das Tier für einen anderen Expositionsweg als bei der Exposition des Menschen gilt (erfordert eine Weg-zu-Weg-Extrapolation);
- 3) die Expositionsbedingungen für den Menschen und bei dem Experiment unterschiedlich sind;
- 4) die Atemvolumina bei den Versuchstieren und Menschen unterschiedlich sind.

### B.7.1.4.3 Anwenden von Extrapolationsfaktoren auf den korrigierten Ausgangspunkt, um endpunktspezifische DNELs für das relevante Expositionsmuster zu erhalten

Der nächste Schritt bei der Berechnung einer DNEL ist die Berücksichtigung von Unsicherheiten bei der Extrapolation von experimentellen Daten auf die reale Expositionssituation des Menschen (Abschnitt R.8.4). All diese Unsicherheiten/Unterschiede werden einzeln durch Extrapolationsfaktoren (AFs) berücksichtigt. Im Idealfall steht der Wert jedes einzelnen Extrapolationsfaktors auf der Grundlage von stoffspezifischen Informationen. Oft müssen aber Standard-Extrapolationsfaktoren verwendet werden.

Der Standard-AF für **Interspezies-Unterschiede** berücksichtigt Unterschiede der Empfindlichkeit zwischen Versuchstieren und Menschen unter der Standardannahme einer höheren Empfindlichkeit von Menschen im Vergleich zu Versuchstieren. Dieser AF wird nicht benötigt, wenn Humandaten als Ausgangspunkt für die Risikobeschreibung verwendet werden.

Menschen unterscheiden sich aufgrund vielfältiger biologischer Faktoren wie genetischer Polymorphie, Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand und Ernährungszustand in ihrer Empfindlichkeit gegen toxische Angriffe. Diese **Intraspezies-Unterschiede** sind bei Menschen größer als bei den stärker der Inzucht unterworfenen Versuchstieren. Daher werden Extrapolationsfaktoren angewendet, die diese Unterschiede gegebenenfalls innerhalb einer **allgemeinen Bevölkerung** oder einer **Bevölkerungsgruppe von Arbeitnehmern** berücksichtigen.

Ferner wird ein Extrapolationsfaktor verwendet, der Unterschiede zwischen der experimentellen **Expositionsdauer** und der Dauer der Exposition für die betrachtete Bevölkerung und das betrachtete Szenario berücksichtigt, wobei zu beachten ist, dass a) im Allgemeinen die experimentelle NOAEL mit zunehmender Expositionsdauer abnimmt, und b) mit zunehmender Expositionsdauer andere und ernstere schädliche Wirkungen erscheinen können. Der AF für die **Dosis-Antwort-Beziehung** berücksichtigt den Dosierungsabstand in dem Experiment, die Form und den Anstieg der Dosis-Antwort-Kurve (sehr flache und sehr steile Kurven können einen AF rechtfertigen) und das Ausmaß und die Schwere der bei der LOAEL beobachteten Wirkung.

Ein Extrapolationsfaktor für die **Qualität der gesamten Datenmenge** wird, falls begründet, angewendet, um mögliche Restunsicherheiten in der abgeleiteten DNEL zu kompensieren. Besondere Aufmerksamkeit erfordern NOAEL-Werte (oder andere Dosisdeskriptoren), die aus

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

Alternativdaten abgeleitet sind, beispielsweise aus *In-vitro*-Daten, (Q)SAR, Stoffgruppen- und Analogieansätzen.

Der **Gesamt-Extrapolationsfaktor** wird durch einfache Multiplikation der einzelnen Extrapolationsfaktoren erhalten. Zum Ableiten endpunktspezifischer DNELs für das relevante Expositionsmuster (Dauer, Frequenz, Weg und exponierte Bevölkerungsgruppe) wird der Gesamt-Extrapolationsfaktor auf folgende Weise direkt auf die korrigierten Dosisdeskriptoren angewendet (unten am Beispiel der NOAEL als Dosisdeskriptor gezeigt):

$$\text{endpunktspezifische DNEL} = \frac{NOAEL_{\text{korr}}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{NOAEL_{\text{korr}}}{\text{Gesamt-} AF}$$

### B.7.1.5 Ableitung von DMELs für Endpunkte ohne Schwellenwert

Diese Leitlinien beschreiben zwei (Standard)methodologien, die zum Ableiten einer DMEL verwendet werden können (Abschnitt R.8.5). Der „linearisierte“ Ansatz führt im Wesentlichen zu DMEL-Werten, die einem als wenig besorgniserregend betrachteten Krebsrisiko über die gesamte Lebensdauer entsprechen. Der „großer-Extrapolationsfaktor“-Ansatz führt gleichfalls zu DMEL-Werten, die vom Standpunkt der Volksgesundheit aus wenig besorgniserregend sind. Wenn es die Daten erlauben, können auch ausgefeiltere Methoden zum Ableiten einer DMEL angewendet werden. Die Wahl derartiger Alternativmethoden ist zu begründen.

#### B.7.1.5.1 Der „linearisierte“ Ansatz

Dieser Ansatz zum Ableiten einer DMEL beruht im Wesentlichen auf der Annahme einer linearen Dosis-Antwort-Beziehung zwischen Tumorentstehung und Exposition. Dieses Element des linearisierten Ansatzes ist in dem *High-to-low-dose-extrapolation*-Extrapolationsfaktor enthalten. Die T25 (Dosis, die bei 25 % der Tiere Tumoren bewirkt) wird als Standard-Dosisdeskriptor als Ausgangspunkt der linearen Extrapolation verwendet. Nötigenfalls werden die relevanten Dosisdeskriptoren zu dem korrekten Ausgangspunkt modifiziert, wie oben für das Ableiten der DNEL beschrieben, allerdings unter zusätzlicher Berücksichtigung von Unterschieden zwischen berufsbedingter und lebenslanger Exposition. Extrapolationsfaktoren werden zwar im Prinzip wie oben beschrieben berücksichtigt, in der Praxis wird aber im Allgemeinen nur der Extrapolationsfaktor für Unterschiede der metabolischen Rate (allometrische Skalierung) angewendet (mit Ausnahme von lokalen Tumoren und der Verwendung einer Inhalationsstudie als Ausgangspunkt zum Ableiten einer Inhalations-DMEL, ausgedrückt als Konzentration in Luft).

Die vorangehenden Schritte (Korrektur des Ausgangspunkts und Anwendung von Extrapolationsfaktoren) führen zu der relevanten (hinsichtlich Weg und Absorption) humanäquivalenten Tagesdosis über die Lebenszeit, HT25 („humane HT25“). Die *High-to-low-dose*-Extrapolation ist der nächste Schritt zu einer DMEL, d. h. zu einer Expositionshöhe, die als wenig besorgniserregend angesehen wird (unter Berücksichtigung der Tatsache, dass für Karzinogene ohne Schwellenwert keine Dosis ohne Restrisiko für Krebs bestimmt werden kann). Wenn eine Benchmark-Dosis als Dosisdeskriptor verwendet wird (BMD10 – abgeleitete Dosis, von der angenommen wird, dass sie bei 10 % der Tiere Tumoren verursacht), muss ein etwas höherer Extrapolationsfaktor verwendet werden.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

**Tabelle B-7-1: High-to-low-dose-Extrapolationsfaktoren für das Ableiten einer DMEL**

High-to-low-dose-Extrapolationsfaktor (HtLF)		Standardwert für systemische Tumoren für T25 ; für BMD10
High-to-low-dose-Extrapolation	bei beispielsweise: - 10 <sup>-5</sup> Risiko - 10 <sup>-6</sup> Risiko	25 000 ; 10 000 250 000 ; 100 000

Die DMEL (auf der Grundlage einer T25 als Ausgangspunkt) beispielsweise für ein Krebsrisiko von 1 pro 100 000 exponierten Personen (10<sup>-5</sup>) wird folgendermaßen abgeleitet:

$$DMEL \text{ für } 10^{-5} - \text{Risiko} = \frac{T25_{korr}}{AF_1 \cdot HtLF} = \frac{T25_{korr}}{AS \cdot 25000}$$

wobei „AF“ die Abkürzung für Extrapolationsfaktor und „AS“ für allometrische Skalierung ist. Einzelheiten werden in Kapitel R.8 erklärt. Bei der Festlegung von DMELs für Arbeitnehmer und die allgemeine Bevölkerung können Krebsrisiken von 10<sup>-5</sup> und 10<sup>-6</sup> als indikative tolerierbare Risikohöhen angesehen werden.

### B.7.1.5.2 Der „großer-Extrapolationsfaktor“-Ansatz („EFSA“-Ansatz)

Dieser Ansatz zur Charakterisierung und Bewertung karzinogener Risiken umfasst die Anwendung mehrerer Extrapolationsfaktoren auf den Ausgangspunkt anstelle der linearen Extrapolation des Dosisdeskriptors und verwendet die BMDL10 (untere Konfidenzgrenze der BMD10) als bevorzugten Dosisdeskriptor. Der Dosisdeskriptor wird nötigenfalls modifiziert und der korrigierte Dosisdeskriptor durch einen Gesamt-Extrapolationsfaktor von 10 000 (für die allgemeine Bevölkerung) bzw. 5 000 (für Arbeitnehmer) geteilt.

Weitere Einzelheiten über die Ableitung dieser großen Gesamt-Extrapolationsfaktoren sind in Kapitel R.8 zu finden. Die DMEL für die allgemeine Bevölkerung wird mit diesem Verfahren folgendermaßen aus einer BMDL10<sub>korr</sub> erhalten:

$$DMEL = \frac{BMDL10_{korr}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{BMDL10_{korr}}{10000}$$

### B.7.1.6 Der qualitative Ansatz, wenn für einen Endpunkt kein Dosisdeskriptor verfügbar ist

Wenn für einen Endpunkt kein zuverlässiger Dosisdeskriptor festgelegt werden kann, muss ein qualitativerer Ansatz gewählt werden. Dies kann für akute Toxizität, Reiz- oder Ätzwirkung, Sensibilisierung und Mutagenität/Karzinogenität zutreffen. In dieser Situation werden zur Entwicklung von Expositionsszenarien mit Risikomanagementmaßnahmen (RMM) und Verwendungsbedingungen (OC) zur Beherrschung des Risikos qualitative Indikationen der Wirkungsstärke des Stoffs verwendet. In Teil E wird ein Ansatz beschrieben, der die Entwicklung des Expositionsszenarios auf proportionale Weise mit der Beschaffenheit und Schwere der schädlichen Wirkung verbindet. Dies fußt auf den Prinzipien, dass zum Management von Risiken, für die keine DNEL-Werte abgeleitet werden können, umso strengere Risikomanagementmaßnahmen umzusetzen sind, je höher die schädliche Wirkung ist (weitere Einzelheiten sind in Abschnitt R.8.6 und Teil E über Risikobeschreibung zu finden).

### B.7.1.7 Auswählen der bedeutendsten Auswirkungen auf die Gesundheit bei relevanten Expositionsmustern

Nach dem Ableiten von endpunktspezifischen DNELs oder DMELs und der qualitativen Beschreibung der Endpunkte, für die keine DNEL/DMEL festgelegt werden kann, werden die bedeutendsten Auswirkungen auf die Gesundheit und die entsprechenden kritischen DN(M)ELs ausgewählt und/oder es wird eine qualitative Beschreibung der Wirkungskraft erstellt (Abschnitt R.8.7 und Teil E).

Nachstehend wird das Auswählen kritischer DNEL/DMELs kurz angesprochen. Weitere Einzelheiten zur Berücksichtigung von Endpunkten, für die keine DNEL/DMEL abgeleitet werden kann, sind in Kapitel R.8 und Teil E zu finden.

Die kritische DN(M)EL, die für die (halb)quantitative Risikobeschreibung verwendet wird, ist die niedrigste DN(M)EL, die für die relevante Kombination von Bevölkerung, Weg und Expositionsmuster erhalten wird.

Die ausgewählten DNELs oder DMELs werden dann in Verbindung mit den Expositionen verwendet, die mit den Expositionsszenarien verbunden sind. Für **systemische Langzeitwirkungen** können fünf DN(M)ELs relevant sein (abhängig von Expositionswegen und exponierten Bevölkerungsgruppen). In den meisten Fällen werden Langzeit-DNELs für dermale und inhalative Expositionswegen bei Arbeitnehmern benötigt. Zusätzlich können drei Langzeit-DNELs für die allgemeine Bevölkerung erforderlich sein (dermal, oral, durch Inhalation), wenn der Stoff in für Verbraucher erhältlichen Produkten enthalten ist oder in die Umwelt freigesetzt wird und dort als Umweltkontamination vorhanden ist.

Bei manchen Stoffen, für die ein mögliches Risiko von Expositionsspitzen besteht, können die Langzeit-DNELs (die für den *Mittelwert* über beispielsweise einen Arbeitstag gelten) nicht für einen ausreichenden Schutz gegen akute systemische Wirkungen ausreichen, da kurzzeitige hohe Expositionen wesentlich über der Langzeit-DNEL liegen könnten. Als Daumenregel kann dies zutreffen, wenn die tatsächlichen Spitzenexpositionen die mittlere tägliche Exposition wesentlich übersteigen. In diesen Fällen wird eine DNEL<sub>akut</sub> festgelegt und in Verbindung mit den Spitzenexpositionen, die Menschen erfahren können, bewertet. Gewöhnlich wird dies eine Arbeitnehmer-DNEL<sub>akut</sub> für Inhalation umfassen, könnte aber auch für Verbraucher und theoretisch auch für andere Expositionswegen gelten.

Für Arbeitnehmer und die allgemeine Bevölkerung werden bei Exposition über die dermalen und inhalativen Wege gegebenenfalls **sowohl für akute Wirkungen als auch für Langzeitwirkungen** DNELs festgelegt (d. h. vier lokale DNELs).

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

**Tabelle B-7-2: Zusammenfassung der Ableitung einer endpunktspezifischen DNEL/DMEL**

Endpunkt	quantitativer Dosisdeskriptor <sup>1</sup> (geeignete Einheit) oder qualitative Bewertung		korrigierter Dosisdeskriptor (geeignete Einheit)		angewandeter Gesamt-AF	endpunktspezifische DNEL/DMEL (geeignete Einheit)	
	lokale Wirkung <sup>2</sup>	systemische Wirkung <sup>3</sup>	lokal <sup>2</sup>	systemisch <sup>3</sup>		lokal <sup>2</sup>	systemisch <sup>3</sup>
Endpunkt (.....Toxizität) - oral - dermal - Inhalation							

<sup>1</sup> Wählen Sie die relevante Bevölkerungsgruppe

<sup>2</sup> Einheiten: mg/m<sup>3</sup> für Inhalation; mg/cm<sup>2</sup> Haut, mg/Person/Tag (beispielsweise berechnet auf der Basis der abgeschiedenen Menge pro cm<sup>2</sup> mal der tatsächlich exponierten Körperfläche) oder ein Konzentrationsmaß für dermale Exposition

<sup>3</sup> Einheiten: mg/m<sup>3</sup> für Inhalation; mg/kg Körpergewicht/Tag für orale und dermale Exposition

Insgesamt umfasst das (halb)quantitative Verfahren also das Bestimmen eines Dosisdeskriptors auf der Grundlage der verfügbaren Studien (Spalte 2), Korrigieren auf die geeignete Einheit (Spalte 3), Berechnen des Gesamt-Extrapolationsfaktors (Spalte 4) und schließlich Teilen des Dosisdeskriptors durch den AF, um die DNEL/DMEL zu erhalten (Spalte 5). Dies wird für lokale und systemische Wirkungen und für die relevanten Expositionswege durchgeführt.

In Teil E wird ausführlich beschrieben, wie eine quantitative Risikobeschreibung auf der Grundlage von qualitativen und/oder (halb)quantitativen Dosis-Antwort-Informationen durchgeführt wird.

### B.7.2 Abgeschätzte Nicht-Effekt-Konzentration (PNEC) für die Umwelt

Dieser Abschnitt enthält einen einführenden Teil über die allgemeinen Prinzipien der Ableitung der PNEC (Abschnitt B.7.2.1), gefolgt von einem Teil für jede Art von PNEC-Wert, der abgeleitet werden kann (Abschnitte B.7.2.2 bis B.7.2.7).

#### B.7.2.1 Allgemeine Prinzipien der Ableitung von PNEC-Werten

##### Ziel

Ableiten einer abgeschätzten Nicht-Effekt-Konzentration für langzeitige und/oder kurzzeitige Exposition eines gegebenen Umweltkompartiments (PNEC<sub>Komp</sub>).

##### Hintergrund

Die PNEC ist die Konzentration einer Chemikalie in einem Kompartiment, unterhalb der bei langzeitiger oder kurzzeitiger Exposition sehr wahrscheinlich keine unannehmbaren Auswirkungen auf das aquatische Ökosystem und seine Organismen auftreten werden. Die PNEC wird idealerweise aus Toxizitätsdaten für in dem betrachteten Kompartiment lebende Organismen abgeleitet, die aus Laborprüfung oder prüfungsfreien Methoden stammen. Wenn keine experimentellen Daten für Organismen eines gegebenen Kompartiments (beispielsweise Boden) verfügbar sind, kann ein PNEC-Wert auf der Basis von Prüfergebnissen an aquatischen Organismen abgeschätzt werden.

Die verfügbaren Informationen über aquatische Toxizität hängen von der hergestellten oder importierten Menge des Stoffs ab. Typischerweise werden Daten über die Kurzzeittoxizität für Organismen aus 3 verschiedenen trophischen Ebenen/Gruppen von Organismen (Algen, Wirbellose, Fische) verfügbar sein, wenn ein Stoff in einer Menge von mehr als 10 und weniger als

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

100 t/Jahr hergestellt oder importiert wird, gelegentlich können aber auch Daten für andere Gruppen von Organismen oder über Langzeittoxizität verfügbar sein. Für höhere Mengenbereiche werden oftmals mehr Daten zur Verfügung stehen (vergleiche REACH Anhänge VII bis X).

Da die Diversität in Ökosystemen hoch ist, im Labor aber nur wenige Spezies verwendet werden, werden Ökosysteme sehr wahrscheinlich empfindlicher gegen Chemikalien sein als einzelne Organismen im Labor. Daher werden Prüfergebnisse nicht direkt für die Risikobeurteilung, sondern als Grundlage für die Extrapolation der PNEC verwendet.

Für die Abschätzung von PNEC-Werten für Chemikalien in aquatischen und terrestrischen Umgebungen wurden Extrapolationsmethoden entwickelt. Es stehen zwei Arten von Extrapolationsmethoden zur Verfügung: Extrapolationsfaktormethoden und Empfindlichkeitsverteilungsmethoden.

### *Extrapolationsfaktormethoden*

Das Grundprinzip dieser Methoden ist das Teilen des Ergebnisses einer Laborprüfung durch einen geeigneten Extrapolationsfaktor (AF). Je spärlicher die verfügbaren Daten sind, desto höher ist der Extrapolationsfaktor. PNECs werden durch Teilen des niedrigsten Werts für die Toxizität durch den relevanten Extrapolationsfaktor erhalten. Ergebnisse von Langzeitprüfungen (ausgedrückt als EC10/NOEC für einen subletalen Parameter) sind gegenüber solchen von Kurzzeitprüfungen (EC/LC<sub>50</sub>) bevorzugt, da diese Ergebnisse ein realistischeres Bild der Wirkungen auf die Organismen während ihres gesamten Lebenszyklus geben.

Bei der Bestimmung der Größe dieser Extrapolationsfaktoren wurden mehrere Gesichtspunkte berücksichtigt, um von Einzelspezies-Labordaten auf Multispezies-Ökosysteme zu extrapolieren. Dies umfasst:

- Intra- und Interlaborvariation von Toxizitätsdaten;
- Intra- und Interspeziesvariationen (biologische Varianz);
- Kurzzeit-zu-Langzeittoxizität-Extrapolation;
- Labordaten-zu-Feldauswirkung-Extrapolation.

### *Empfindlichkeitsverteilungsmethoden*

Wenn ausreichende Informationen für eine mathematische Beschreibung der Verteilung der Empfindlichkeiten verschiedener Spezies zur Verfügung stehen, können sie zum Abschätzen einer niedrigen Expositionskonzentration verwendet werden, bei der die große Mehrheit der Spezies in einem Ökosystem geschützt ist.

Empfindlichkeitsverteilungsmethoden beruhen auf statistischen Berechnungen und benötigen experimentell bestimmte NOEC-Werte aus mehreren Prüfungen (mindestens 10) an Spezies aus verschiedenen taxonomischen Gruppen (mindestens 8). Mit diesen Methoden soll eine Konzentration berechnet werden, bei der vermutlich ein bestimmter Anteil (beispielsweise 95 %) der Spezies des Ökosystems vor toxischen Wirkungen sicher ist.

Die Annahmen und Anforderungen für Empfindlichkeitsverteilungsmethoden werden in Abschnitt R.10.3.1.3 ausführlich beschrieben. Wenn die verfügbaren Daten diese Anforderungen nicht erfüllen (was meist der Fall ist), werden Extrapolationsfaktormethoden verwendet. Daher werden Extrapolationsfaktormethoden sehr häufig verwendet, so dass im vorliegenden Dokument nur diese Methoden beschrieben werden. Ausführliche Informationen über Empfindlichkeitsverteilungsmethoden sind in Abschnitt R.10.3.1.3 zu finden.

### Schritte zur Bewertung

Der typische Ansatz ist die Verwendung der AF-Methode. Dabei werden folgende Schritte zur Bewertung durchgeführt:

- Für das Umweltkompartiment werden für jede trophische Ebene/Gruppe von Organismen Schlüsselstudien ausgewählt.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

- Die empfindlichste trophische Ebene/Gruppe von Organismen wird identifiziert und innerhalb dieser Gruppe die Spezies mit der niedrigsten Effekt-Konzentration.
- Der geeignete Extrapolationsfaktor (AF) als Funktion der verfügbaren Informationen wird identifiziert.
- Die niedrigste Effekt-Konzentration wird durch den Extrapolationsfaktor geteilt, um die  $PNEC_{Komp}$  abzuleiten.

### Berechnung

Folgende allgemeine Gleichung kann zur Bestimmung der PNEC verwendet werden:

$$PNEC_{Komp} = \frac{\text{Min}\{EC_{Komp}\}}{AF}$$

### Eingabe

Parameter	Beschreibung	Quelle
Min{ $EC_{Komp}$ }	die niedrigste stichhaltige Effekt-Konzentration für Organismen in dem Kompartiment, d. h. EC50 oder LC50 für Kurzzeittoxizität oder EC10/NOEC für Langzeittoxizität, typischerweise in [mg/l] oder [mg/kg]	technisches Dossier [vgl. Artikel 10 Absatz a Ziffern vi und vii]
AF	Extrapolationsfaktor, dessen Größe von der Art und der Menge der verfügbaren Informationen zur Toxizität abhängen	Kapitel R.10.3.1

### Ergebnis

Parameter	Beschreibung	Verwendung
$PNEC_{Komp}$	abgeschätzte Nicht-Effekt-Konzentration für das betrachtete Kompartiment, typischerweise in [mg/l] oder [mg/kg]	Risikobeurteilung

### **B.7.2.2 Ableitung der PNEC für Süßwasser**

Abhängig von den verfügbaren Toxizitätsdaten für aquatische Organismen werden Extrapolationsfaktoren zum Extrapolieren von Einzelspezies-Toxizitätsprüfungen auf eine PNEC zum Schützen von Organismen, die in dem aquatischen Kompartiment leben, ausgewählt. Für das Süßwasser- und Seewasserkompartiment werden folgende trophische Ebenen unterschieden:

- Algen (primäre Produzenten);
- Wirbellose / *Daphnia* (primäre Konsumenten);
- Fische (sekundäre Konsumenten);
- andere Spezies (beispielsweise zersetzende Spezies).

Die spezifischen Extrapolationsfaktoren, die von den verfügbaren Ökotoxizitätsdaten abhängen, sind in Kapitel R.10.3.1 aufgeführt.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

### Beispiel:

Ein Dossier für einen Stoff, der in Mengen zwischen 10 und 100 Tonnen hergestellt wird (Bestimmungen gemäß Anhang VIII), enthält folgende Ökotoxizitätsdaten:

Algen:	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	EC50 (72 Stunden) = 10 mg/l
Wirbellose:	<i>Daphnia magna</i>	EC50 (48 Stunden) = 1 mg/l
Fische:	<i>Pimephales promelas</i>	EC50 (96 Stunden) = 0,8 mg/l

In diesem Fall stehen nur Kurzzeit-Ökotoxizitätsdaten zur Verfügung. Die empfindlichste trophische Ebene sind Fische mit einer EC50(96 Stunden) = 0,8 mg/l (=  $\min\{EC_{\text{Wasser}}\}$ ).

Gemäß Anhang R.10.3.1.2 ist der Extrapolationsfaktor (AF) 1 000 zu verwenden, wenn nur Kurzzeittoxizitätsdaten für die drei trophischen Ebenen verfügbar sind.

Somit ist die  $PNEC_{\text{Wasser}} = 0,8 / 1\,000 = 0,0008 \text{ mg/l} = 0,8 \text{ } \mu\text{g/l}$ .

Wenn für ein Stadium des Lebenszyklus intermittierende Freisetzung festgestellt wird, brauchen bei der Risikobeschreibung für dieses Stadium nur Kurzzeitwirkungen berücksichtigt zu werden (nur für das aquatische Kompartiment). Intermittierende Freisetzung ist als „intermittierend, aber nur selten wiederkehrend, d. h. weniger als einmal pro Monat und über nicht mehr als 24 Stunden“ definiert (Abschnitt R.16.2.1.5). Auf die verfügbaren Kurzzeit-Toxizitätsdaten sind spezifische Extrapolationsfaktoren, die in Abschnitt R.10.3.3 aufgeführt sind, anzuwenden.

### B.7.2.3 Ableitung der PNEC für Seewasser

Zur Ableitung der PNEC für Seewasser werden andere Extrapolationsfaktoren verwendet. Die im Vergleich zu Süßwasser größere Vielfalt an Taxa im marinen Kompartiment kann zu einer breiteren Verteilung der Empfindlichkeit der Spezies führen. In den Fällen, bei denen nur Daten für Süßwasser- oder Salzwasseralggen, Krustentiere und Fische zur Verfügung stehen, wird ein größerer Extrapolationsfaktor verwendet als bei der Ableitung der  $PNEC_{\text{Wasser}}$  für Süßwasser. Der größere Extrapolationsfaktor gibt die größere Unsicherheit bei der Extrapolation wieder. Wenn für weitere taxonomische Seewassergruppen Daten verfügbar sind, beispielsweise für Rädertierchen, Stachelhäuter oder Mollusken, sind die Unsicherheiten bei der Extrapolation geringer und es kann ein kleinerer Extrapolationsfaktor auf die Daten angewendet werden.

Die spezifischen Extrapolationsfaktoren, die anzuwenden sind, sind in Abschnitt R.10.3.2.3 aufgeführt.

### B.7.2.4 Ableitung der PNEC für Sedimente und Boden

Die  $PNEC_{\text{Sediment/Boden}}$  kann auf zwei Wegen aus den verfügbaren Daten abgeleitet werden.

- Ergebnisse von Prüfungen an sediment-/bodenbewohnenden Organismen
- Verwendung der Gleichgewichtsverteilungsmethode (EPM), wenn nur Toxizitätsdaten (Ergebnisse von Prüfungen oder prüfungsfreien Methoden) von aquatischen (pelagialen) Organismen zur Verfügung stehen.

Die  $PNEC_{\text{Sediment/Boden}}$  wird in den meisten Fällen zunächst unter Verwendung der EPM und von Toxizitätsdaten für aquatische Organismen abgeleitet, da Ergebnisse von Prüfungen an sediment-/bodenbewohnenden Organismen nur selten zur Verfügung stehen. Wenn nur Daten für aquatische Organismen verfügbar sind, wird die  $PNEC_{\text{Sediment/Boden}}$  auf der Grundlage der Annahme abgeschätzt, dass die Empfindlichkeit von pelagialen und sedimentbewohnenden Organismen vergleichbar ist, dass aber im Sediment/Boden die Verfügbarkeit des Stoffs aufgrund von Sorption an (das organische Material im) Sediment/ Boden verringert ist. Daraus folgt die Verwendung von

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

---

Verteilungsberechnungen unter der Annahme eines Gleichgewichts. Die Verfügbarkeit von Daten von sedimentbewohnenden Organismen entscheidet darüber, ob einer oder beide der Ansätze zu verwenden ist.

### Gleichgewichtsverteilung

Wenn nur Daten von aquatischen Organismen zur Verfügung stehen, wird die  $PNEC_{\text{Sediment/Boden}}$  durch Gleichgewichtsverteilung berechnet.

- Ermitteln der  $PNEC_{\text{Wasser}}$  oder, bei Meeressediment,  $PNEC_{\text{Salzwasser}}$
- Ermitteln von  $K_{oc}$  (Schlüsselstudie) gemäß
- Verwenden von Standard-Sedimentcharakteristika und Standardbedingungen
- Berechnen gemäß nachstehender Gleichung.

Zur Bestimmung der  $PNEC_{\text{Sediment}}$  für das Süßwasser- und Meereskompartiment wird folgende Gleichung verwendet:

$$PNEC_{\text{Sediment}} = (0,783 + 0,0217 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{Wasser}}$$

Die  $PNEC_{\text{Sediment}}$  gilt für Standardsediment auf der Grundlage frisch abgesetzter suspendierter Feststoffe mit 10 % Feststoffen und 10 % organischem Kohlenstoff.

Zur Bestimmung der  $PNEC_{\text{Boden}}$  wird folgende Gleichung verwendet:

$$PNEC_{\text{Boden}} = (0,174 + 0,0104 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{Wasser}}$$

Die  $PNEC_{\text{Boden}}$  gilt für Standardboden mit 60 % Feststoffen, 20 % Wasser und 20 % Luft, und mit 2 % organischem Kohlenstoff in den Bodenfeststoffen.

### Extrapolationsfaktormethode

Wenn Daten von sediment- oder bodenbewohnenden Organismen zur Verfügung stehen, ist der typische Ansatz die in Abschnitt [B.7.2.1](#) beschriebene Extrapolationsfaktormethode, wobei die in den Abschnitten R.10.5.2.2 für Sediment und R.10.6.2 für Boden aufgeführten Extrapolationsfaktoren verwendet werden.

### **B.7.2.5 Ableitung der PNEC für Kläranlagen (STP)**

Die  $PNEC_{\text{Mikroorganismen}}$  ist die Konzentration einer Chemikalie in Wasser, unterhalb der unannehmbare Auswirkungen auf die Mikroorganismen in Kläranlagen (STP) sehr wahrscheinlich auch bei kontinuierlicher (Langzeit-) Exposition nicht auftreten werden.

Die  $PNEC_{\text{Mikroorganismen}}$  wird gewöhnlich aus Toxizitätsdaten für Mikroorganismen in aktiviertem Schlamm abgeleitet, die durch Laborprüfung oder prüfungsfreie Methoden gewonnen wurden. Es wird angenommen, dass Ergebnisse aus einer Atmungshemmungsprüfung von aktiviertem Schlamm zur Verfügung stehen. Andere Daten können wie in R.10.4 beschrieben verfügbar sein.

Die zur Bestimmung der  $PNEC_{\text{Mikroorganismen}}$  verwendeten Extrapolationsfaktoren sind in Abschnitt R.10.4.2 aufgeführt.

### **B.7.2.6 Ableiten von PNECs für das Luftkompartiment**

Obwohl kein standardisiertes Verfahren zur Verfügung steht, gibt es mehrere Möglichkeiten zur Verwendung von Effektdaten für das Luftkompartiment (beispielsweise für die Exposition von Organismen durch gasförmige Stoffe), wobei sowohl biotische als auch abiotische Wirkungen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt R.10.7).

### B.7.2.7 Ableitung von PNECs für Prädatoren und Spitzenprädatoren

Bioakkumulierbare Stoffe mit einer geringen Abbaubarkeit können sich in Nahrungsketten akkumulieren und schließlich zu toxischen Wirkungen bei prädatorischen Fischen, Vögeln und Säugern (sogenannte (Spitzen-)Prädatoren) auf höheren Ebenen der Nahrungsketten, einschließlich Menschen, führen. Diese Erscheinung wird sekundäre Vergiftung genannt.

Insbesondere ist die Aufnahme über Nahrungsketten, die schließlich zu sekundärer Vergiftung führt, zu berücksichtigen. Dafür wurde eine Strategie zur Bewertung der sekundären Vergiftung entwickelt. Diese Strategie berücksichtigt die  $PEC_{Komp}$ , die direkte Aufnahme und die daraus folgende Konzentration in der Nahrung lebender Organismen, und die Säuger- und Vogeltoxizität der Chemikalie. Auf dieser Grundlage werden mögliche Auswirkungen auf Vögel und Säuger in der Umwelt über Aufnahme durch die Nahrungskette Wasser/Boden → lebende Organismen → Prädator → Spitzenprädatoren-Säuger oder -Vogel abgeschätzt. Die Länge der Nahrungskette hängt von dem betrachteten Kompartiment ab.

Wenn also ein Stoff ein Potenzial zur Bioakkumulation und eine geringe Abbaubarkeit zeigt, muss betrachtet werden, ob der Stoff auch ein Potenzial zum Verursachen toxischer Wirkungen bei Akkumulation in höheren Organismen aufweist. Diese Bewertung basiert auf Einstufungen auf der Basis von Säuger-Toxizitätsdaten, d. h. der Einstufung STOT (wiederholte Exposition) Kategorie 1 oder 2 (H372 „Schädigt die Organe bei längerer oder wiederholter Exposition“, H373 „Kann die Organe schädigen bei längerer oder wiederholter Exposition“) reproduktionstoxisch Kategorie 1A, 1B oder 2 (H361F „Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen“, H360D „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“, H361f „Kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen“, H361d „Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen“, H362 „Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen“). Wenn dies der Fall ist, ist eine ausführliche Beurteilung der sekundären Vergiftung durchzuführen.

Die Beurteilung der sekundären Vergiftung erfolgt in einem abgestuften Verfahren:

1. Bestimmen des Bioakkumulationspotenzials des Stoffs

Zusammentragen von Informationen über BCF oder  $\log K_{ow}$  und die Abbaubarkeit

Gegenüberstellen mit folgenden Kriterien:

- $\log K_{ow} \geq 3$ ; **oder**,
- $BCF \geq 100$
- **und** es gibt keine mildernde Eigenschaft wie leichte Bioabbaubarkeit oder Hydrolyse (Halbwertszeit kleiner als 12 Stunden).

Sind diese erfüllt, wird zum nächsten Schritt weitergegangen.

2. Berechnen der Nicht-Effekt-Konzentration in der Nahrung ( $PNEC_{oral,Prädator}$ )

Der typische Ansatz ist die Verwendung einer AF-Methode. Die üblichen Schritte der Bewertung umfassen also:

- Auswählen von Schlüsselstudien für das Umweltkompartiment unter verfügbaren oralen Toxizitätsdaten für Vögel oder Säuger (d. h. zusammengetragene Daten aus Toxizitätsstudien mit Exposition über die Nahrung und orale Exposition, vorzugsweise Langzeitstudien, die NOECs für beispielsweise Mortalität, Reproduktion oder Wachstum liefern).
- Falls Toxizitätsdaten nur als NOAEL gegeben werden, werden diese NOAELs mithilfe von Umwandlungsfaktoren, die von den untersuchten Säuger- oder Vogelspezies abhängen, zu NOECs umgewandelt. Die Umwandlungsfaktoren sind in Tabelle R.10-12 von Abschnitt R.10.8 aufgeführt.
- Identifizieren der Schlüsselstudie unter den Gruppen von Organismen mit der niedrigsten Effekt-Konzentration.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

- Identifizieren der Studie, die die niedrigste  $LC50_{\text{Vogel}}$ ,  $NOEC_{\text{Vogel}}$  oder  $NOEC_{\text{Säuger}}$  liefert. Dies ist  $TOX_{\text{oral}}$ .
- Identifizieren des entsprechenden Extrapolationsfaktors (AF) als Funktion der verfügbaren Informationen. Die Extrapolationsfaktoren sind in Abschnitt R.10.8 aufgeführt.
- Teilen der niedrigsten Effekt-Konzentration durch den Extrapolationsfaktor, um die  $PNEC_{\text{oral,Prädator}}$  zu erhalten.

Folgende Gleichungen können zum Ableiten der  $PNEC_{\text{oral,Prädator}}$  verwendet werden:

$$NOEC_{\text{oral,Prädator}} = NOAEL_{\text{oral,Prädator}} \cdot CONV_{\text{Prädator}}$$

$$PNEC_{\text{oral,Prädator}} = \frac{TOX_{\text{oral,Prädator}}}{AF_{\text{oral,Prädator}}}$$

### Eingabe

Parameter	Beschreibung	Quelle
$PEC_{\text{Komp}}$	abgeschätzte Konzentration in der wässrigen Phase	[Ergebnis von Expositionsabschätzungen]
$\log K_{ow}$	Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient	Dossier
$NOAEL_{\text{oral,Prädator}}$	die niedrigste stichhaltige Effekt-Konzentration aus Nahrungs- oder oralen Toxizitätsstudien an Vögeln oder Säugern, typischerweise in [mg/kg Körpergewicht/Tag]	Dossier
$NOEC_{\text{oral,Prädator}}$	die niedrigste stichhaltige Effekt-Konzentration aus Nahrungs- oder oralen Toxizitätsstudien an Vögeln oder Säugern, typischerweise in [mg/kg Nahrung]	Dossier [oder aus $NOAEL_{\text{Prädator}}$ berechnet]
$TOX_{\text{oral,Prädator}}$	die niedrigste $LC50_{\text{Vogel}}$ , $NOEC_{\text{Vogel}}$ oder $NOEC_{\text{Säuger}}$	Dossier [oder $NOEC_{\text{oral,Prädator}}$ von oben]
$AF_{\text{oral,Prädator}}$	Extrapolationsfaktor, dessen Größe von der Art und der Menge der verfügbaren Toxizitätsdaten abhängt	Tabelle R.10-13 in Abschnitt R.10.8.2

### Ergebnis

Parameter	Beschreibung	Verwendung
$PEC_{\text{oral}}$	abgeschätzte Konzentration in der Beute/Nahrung, typischerweise in [mg/kg]	Risikobeurteilung für sekundäre Vergiftung
$PEC_{\text{oral,Prädator}}$	abgeschätzte Nicht-Effekt-Konzentration in der Beute/Nahrung, typischerweise in [mg/kg]	Risikobeurteilung für das Bodenkompartment

## B.8 UMFANG DER EXPOSITIONSBEURTEILUNG

### B.8.1 Hintergrund und Ziel des Kapitels

Artikel 14 Absatz 1 und Absatz 4 von REACH schreiben die Durchführung einer Expositionsbeurteilung und einer anschließenden Risikobeschreibung für registrierungspflichtige Stoffe vor, die in einer Menge von 10 Tonnen/Jahr oder mehr hergestellt oder importiert werden und bei denen der Registrant nach der Ermittlung schädlicher Wirkungen zu dem Schluss kommt, dass der Stoff die Kriterien für die Einstufung in eine der folgenden Gefahrenklassen oder Kategorien erfüllt, die in Artikel 58 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP-Verordnung), geändert durch Artikel 14 Absatz 4 der REACH-Verordnung vom 1. Dezember 2010, aufgeführt sind:

- Gefahrenklassen 2.1 bis 2.4, 2.6 und 2.7, 2.8 Typen A und B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 Kategorien 1 und 2, 2.14 Kategorien 1 und 2, 2.15 Typen A bis F
- Gefahrenklassen 3.1 bis 3.6, 3.7 Beeinträchtigung der Sexualfunktion und Fruchtbarkeit sowie der Entwicklung, 3.8 ausgenommen narkotisierende Wirkungen, 3.9 und 3.10
- Gefahrenklasse 4.1
- Gefahrenklasse 5.1
- oder PBT-, vPvB-Eigenschaften

Diese Klassen, Kategorien und Eigenschaften werden fortan als „Gefahrenklassen, Kategorien oder Eigenschaften gemäß Artikel 14 Absatz 4“ beschrieben.

Wenn entschieden ist, ob für einen Stoff eine Expositionsbeurteilung und Risikobeschreibung erforderlich sind, wird auf dieser Basis im nächsten Schritt über den Umfang der Expositionsbeurteilung entschieden. Gemäß Anhang I von REACH muss die Expositionsbeurteilung **alle** schädlichen Wirkungen abdecken, die gemäß den Abschnitten 1 bis 4 des Anhangs I von REACH identifiziert worden sind. Aus Gründen der Klarheit wird angemerkt, dass identifizierte schädliche Wirkungen, die eine Expositionsbeurteilung erforderlich machen, zu drei Arten gehören:

- schädliche Wirkungen, für die es Einstufungskriterien gibt und Informationen vorliegen, denen zufolge der Stoff den Kriterien entspricht und daher eingestuft wird;
- schädliche Wirkungen, für die es Einstufungskriterien gibt und Informationen über diese Eigenschaften des Stoffs vorliegen, denen zufolge er zwar diese Eigenschaften aufweist, die Schwere der Wirkungen aber geringer als nach den Kriterien zur Einstufung ist, so dass der Stoff nicht eingestuft wird;
- schädliche Wirkungen, für die es gegenwärtig keine Einstufungskriterien gibt, über die aber Informationen vorliegen, dass der Stoff derartige gefährliche Eigenschaften aufweist.

Es ist sinnvoll, zur Verdeutlichung der Identifizierung schädlicher Wirkungen, insbesondere bei den nicht eingestuften Fällen, die OECD-Definition der Identifizierung schädlicher Wirkungen heranzuziehen: das Identifizieren schädlicher Wirkungen soll die verschiedenen „Arten und Beschaffenheiten schädlicher Wirkungen berücksichtigen, für die das Mittel eine inhärente Kapazität besitzt, sie in einem Organismus, System oder einer Bevölkerungs(unter)gruppe auszuüben“<sup>4</sup>. Schädliche Wirkung bedeutet „eine Veränderung von Morphologie, Physiologie,

---

<sup>4</sup> [http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/terminol\\_part-II.pdf](http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/terminol_part-II.pdf)

- OECD-Definition der

Identifizierung schädlicher Wirkungen.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

Wachstum, Entwicklung, Reproduktion oder Lebensdauer eines Organismus, eines Systems oder einer Bevölkerungs(unter)gruppe, die zu einer Beeinträchtigung der funktionellen Kapazität, einer Beeinträchtigung der Kapazität zum Ausgleichen zusätzlicher Belastung oder einer erhöhten Empfindlichkeit gegen andere Einflüsse führt“.<sup>5</sup>

Ferner schreibt REACH in Anhang I vor, dass die Expositionsbeurteilung alle Stufen des Lebenszyklus des Stoffs, die aus der Herstellung des Stoffs und den identifizierten Verwendungen folgen, berücksichtigt. Für jede Stufe des Lebenszyklus muss die Expositionsbeurteilung alle mit den **identifizierten Verwendungen** verbundenen Expositionen abdecken, die durch die oben beschriebene Ermittlung schädlicher Wirkungen als erster Teil der Stoffsicherheitsbeurteilung erfasst wurden.

Das Ziel der Expositionsbeurteilung ist die sichere Verwendung des Stoffs. Daher müssen die aus der Beurteilung entwickelten Expositionsszenarien die „Beherrschung der Risiken“, die aus allen identifizierten schädlichen Wirkungen folgen, gewährleisten.

Diese Leitlinien unterstützen den Registranten bei der Bestimmung des erforderlichen Umfangs der Expositionsbeurteilung, der auf dem Ergebnis der Ermittlung schädlicher Wirkungen für die menschliche Gesundheit und die Umwelt fußt. Sie beruhen auf den Prinzipien und Leitlinien, die in anderen Kapiteln der Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung (IR/CSA-Leitlinien) enthalten sind.

Die vorliegenden Leitlinien decken keine Themen ab, die bereits in anderen Leitliniendokumenten behandelt werden, wie z. B.:

- Expositionsargumente zur Entscheidung über das Auslösen oder Weglassen von Registrierungsdaten gemäß den Anhängen VIII bis X;
- Anforderungen der Expositionsbeurteilung für die stoffspezifische expositionsabhängige Prüfung zum Weglassen von Standard-Informationsanforderungen gemäß Anhang XI Abschnitt 3 (siehe Leitlinien, Kapitel R.5);
- den zusätzlichen Umfang der Expositionsbeurteilung für Stoffe mit PBT- oder vPvB-Eigenschaften (siehe Leitlinien, Kapitel R.11);
- die Darstellung der Risikomanagementmaßnahmen und der Risikobeschreibung für physikalisch-chemische schädliche Wirkungen im Stoffsicherheitsbericht (CSR), da die Bewertung dieser schädlichen Wirkungen anderen Prinzipien als die Expositionsbeurteilung toxikologischer und ökotoxikologischer schädlicher Wirkungen folgt. (Kapitel R.9 der Leitlinien wird gegenwärtig überarbeitet, um diesen Punkt anzusprechen.)

### B.8.2 Allgemeine Prinzipien

Die Ermittlung schädlicher Wirkungen für die **menschliche Gesundheit** und die **Umwelt** gemäß Anhang I von REACH umfasst folgende Schritte:

#### 1. Auswertung von Informationen

- Ermittlung schädlicher Wirkungen auf der Grundlage aller relevanten verfügbaren Informationen<sup>6</sup> und

---

<sup>5</sup> <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf> - OECD-Definition von schädlichen Wirkungen (IPCS RISK ASSESSMENT TERMINOLOGY, 2004).

<sup>6</sup> „Verfügbare Informationen“ sind Informationen, die dem Registranten zur Verfügung stehen, wenn er die Informationsanforderungen gemäß den Anhängen VI bis XI erfüllt und die Auswertung dieser Informationen durchgeführt hat. Es ist zu beachten, dass Betrachtungen zur Verwendung und Exposition bereits zum Erfüllen der Informationsanforderungen relevant sein können, beispielweise zur Bestimmung der wahrscheinlichen/unwahrscheinlichen Expositionswege für Menschen und ob eine Exposition von Boden/Sediment wahrscheinlich ist oder nicht. Betrachtungen zur Verwendung und Exposition können das Identifizieren von Verwendungen, die zu vermeiden sind, Verwendungsbedingungen, die zum Ausschließen von Exposition zu

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

- Erstellen einer quantitativen Dosis(Konzentration)-Antwort(Wirkung)-Beziehung oder, falls dies nicht möglich ist, halbquantitative oder qualitative Analyse;
2. Einstufung und Kennzeichnung;
  3. Ermitteln von PNECs und DNELs.

Unternehmen, die ein Registrierungsdossier erstellen und eine Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA) durchführen, müssen sich entscheiden, ob i) Expositionsbeurteilung und Risikobeschreibung erforderlich sind, und wenn ja, ii) was der erforderliche Umfang der Expositionsbeurteilung ist. Das Ergebnis der Ermittlung schädlicher Wirkungen kann also eines von folgenden Szenarien auslösen:

- der Stoff erfüllt **nicht** die Kriterien für **eine** der Gefahrenklassen, Kategorien oder Eigenschaften gemäß Artikel 14 Absatz 4<sup>7</sup>: in diesem Fall ist die Expositionsbeurteilung **nicht vorgeschrieben**;
- der Stoff erfüllt die Kriterien **für wenigstens eine** der Gefahrenklassen oder Kategorien (physikalisch; Gesundheit oder Umwelt) oder seine Bewertung hat ergeben, dass er eine der Eigenschaften gemäß Artikel 14 Absatz 4 der REACH-Verordnung besitzt: in diesem Fall ist eine Expositionsbeurteilung **vorgeschrieben** und ist für **alle** Standard-Expositionsabschätzungen, die in Tabelle B-8-1 aufgeführt sind, erforderlich.

Ferner ist zu beachten, dass bei der Anpassung der Standard-Informationsanforderungen auf der Grundlage von Expositions-betrachtungen gemäß Anhang XI Abschnitt 3 („stoffspezifische expositionsabhängige Prüfung“) durch den Registranten eine Expositionsbeurteilung die dort gegebenen Bedingungen erfüllen **muss**.

Wie in Abschnitt B.8.1 besprochen, ist die Expositionsbeurteilung nicht nur auf die einstuftbaren schädlichen Wirkungen und auf schädliche Wirkungen beschränkt, die bei Dosen/Konzentrationen, die zur Einstufung führen, beobachtet werden, sondern sie deckt alle schädlichen Wirkungen ab, die bei Schritt 1 der Ermittlung schädlicher Wirkungen (Auswertung von Informationen) identifiziert wurden. Es folgen Beispiele von Fällen, bei denen die Expositionsbeurteilung auch nichteingestufte gefährliche Eigenschaften abdecken wird:

- für eine bestimmte Art von schädlichen Wirkungen (beispielsweise schädliche Umweltwirkungen für Boden und Sediment oder Luft)<sup>8</sup> sind noch keine Einstufungskriterien definiert. Auch ohne Einstufungskriterien können aber schädliche Wirkungen identifiziert worden sein (beispielsweise durch Beobachtung von schädlichen Wirkungen für sedimentbewohnende oder bodenbewohnende Organismen);
- schädliche Wirkungen werden von Modellen vorhergesagt, beispielsweise durch die Gleichgewichtsverteilungsmethode zum Screening auf mögliches Risiko in den Sediment- oder Bodenkompartmenten auf der Grundlage aquatischer PNEC-Werte;
- Einstufungskriterien sind definiert (beispielsweise für aquatische Toxizität oder chronische Toxizität für die menschliche Gesundheit), auf der Grundlage von relevanten verfügbaren Informationen wird aber geschlossen, dass die Kriterien nicht erfüllt sind, so dass der Stoff nicht als gefährlich für einen bestimmten Endpunkt eingestuft wird (beispielsweise keine *spezifische Zielorgan-Toxizität* bei wiederholter Exposition [STOT-RE] bis zu 100 mg/kg/Tag bei einer 90-Tage-Oralstudie). Dennoch können bei den Ökotoxizitäts- oder Toxizitätsstudien

---

gewährleisten sind, und Risikomanagementmaßnahmen, die dem Kunden mitzuteilen sind, umfassen. Ferner kann die Quantifizierung von Freisetzung und Exposition erforderlich sein, um das Fehlen von Exposition zu begründen.

<sup>7</sup> In diesem Zusammenhang bezieht sich „Eigenschaften“ auf PBT und vPvB (siehe Abschnitt [B.8.1](#)).

<sup>8</sup> Siehe endpunktspezifische Leitlinien zu Boden- und Sedimentorganismen, über die Luft exponierten Pflanzen, STP-Organismen und über die Nahrungskette exponierten Prädatoren, Bewertung des Potenzials zur Ozonbildung, Eutrophierung und Versäuerung sowie anderen relevanten schädlichen Wirkungen für die Umwelt (IR/CSR-Leitlinien, Kapitel R.7).

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

schädliche Wirkungen bei höheren Konzentrationen oder Dosen beobachtet werden, als sie die Einstufung auslösen, und die dann bei der Ermittlung schädlicher Wirkungen zu berücksichtigen sind und zum Ableiten einer DNEL oder PNEC führen können.

Der Registrant kann auf der Grundlage der Identifizierung schädlicher Wirkungen, der zugeordneten Einstufung und abgeleiteten DN(M)EL und PNEC entscheiden, für welche toxikologischen Wirkungen, Expositionswege und Ziele des Umweltschutzes eine Expositionsbeurteilung erforderlich ist.

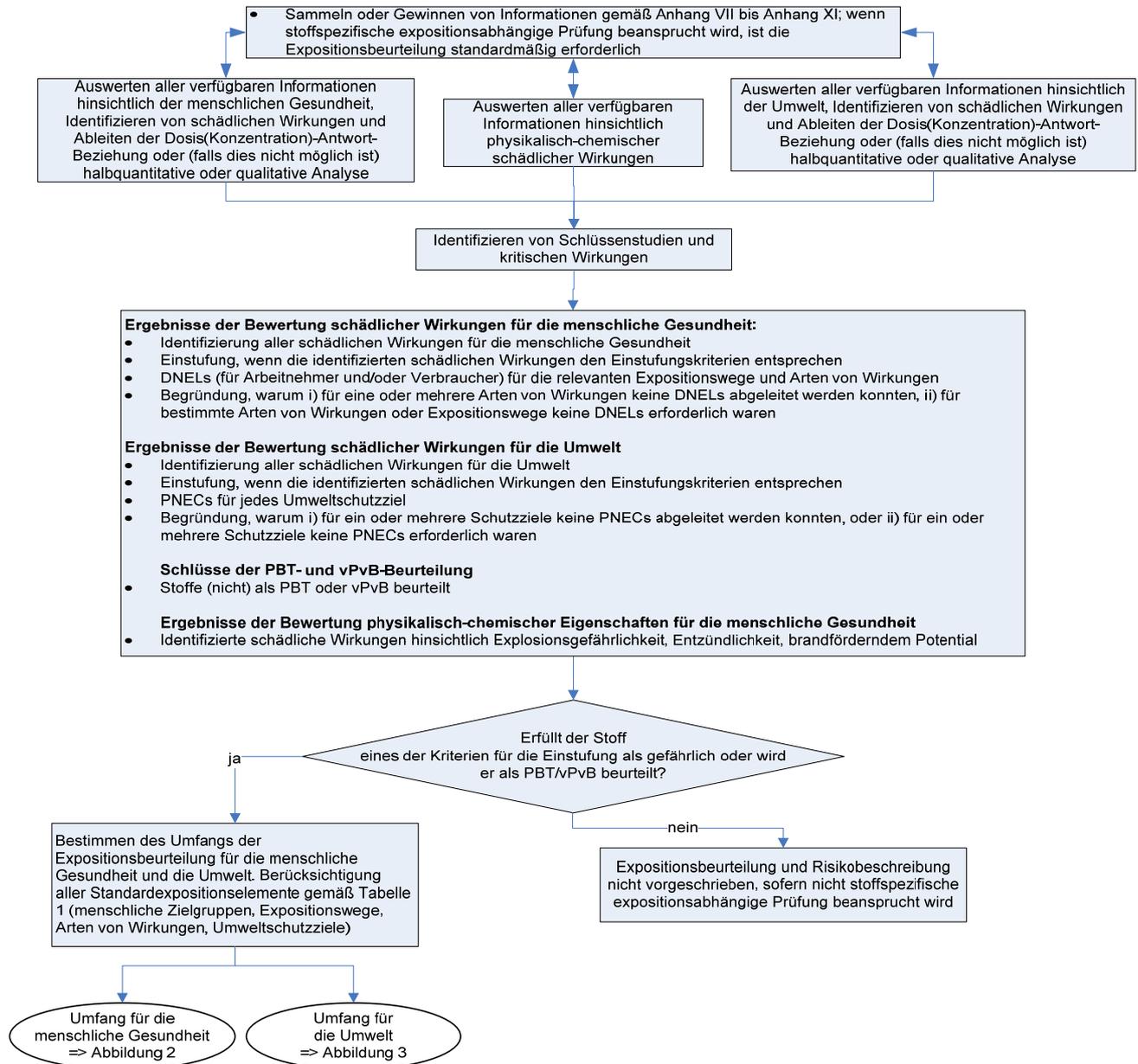
### B.8.3 Ermittlung, ob eine Expositionsbeurteilung erforderlich ist

[Abbildung B-8-1](#) gibt einen Überblick über den Ablauf der Entscheidungsfindung über die Notwendigkeit einer Expositionsbeurteilung auf der Grundlage verschiedener Ergebnisse der Ermittlung schädlicher Wirkungen. Wenn keines der Einstufungskriterien erfüllt ist und der Registrant belegt, dass der Stoff die Kriterien für PBT und vPvB nicht erfüllt, ist keine Expositionsbeurteilung erforderlich (d. h. sie ist nicht vorgeschrieben). Wenn die Kriterien für eine Gefahrenklasse, Kategorie oder Eigenschaft gemäß Artikel 14 Absatz 4<sup>9</sup> erfüllt sind, muss der Registrant den notwendigen Umfang der Expositionsbeurteilung für die menschliche Gesundheit und die Umwelt ermitteln.

---

<sup>9</sup> In diesem Zusammenhang bezieht sich „Eigenschaften“ auf PBT und vPvB (siehe Abschnitt [B.8.1](#)).

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen



**Abbildung B-8-1: Überblick über den Ablauf der Entscheidungsfindung über die Notwendigkeit der Durchführung einer Expositionsbeurteilung für die menschliche Gesundheit und die Umwelt**

### B.8.4 Umfang der Expositionsbeurteilung

Tabelle B-8-1 gibt einen Überblick über den Umfang einer Expositionsbeurteilung, wie sie in den Kapiteln R.8, R.10 und R.16 der IR/CSA-Leitlinien vorgeschlagen wird. Bei einer Standard-Expositionsbeurteilung können bis zu 35 Expositionsabschätzungen berücksichtigt werden: diese

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

sind in [Tabelle B-8-1](#) aufgeführt<sup>10</sup>. Der Registrant kann aber einige Arten von schädlichen Wirkungen oder Expositionswegen als für den Stoff nicht relevant beurteilen (beispielsweise Fehlen von akuten schädlichen Wirkungen auf allen Wegen), so dass die entsprechende Expositionsbeurteilung abhängig vom Ergebnis der Ermittlung schädlicher Wirkungen entfallen kann. Andere Expositionsbeurteilungen können weiter differenziert werden (beispielsweise empfindliche Arbeitnehmer- oder Verbraucher-Bevölkerungs(unter)gruppen).

**Tabelle B-8-1: Expositionsbeurteilung – Überblick**

Ermittlung schädlicher Wirkungen, Abschnitt	Zielgruppe	Expositionsweg oder Umweltkompartiment	Art der Wirkung	mögliche Zahl der Expositionsabschätzungen
menschliche Gesundheit	Arbeitnehmer	Inhalation	akut und chronisch, lokal und systemisch	4
		dermal		4
		Augen		1
	Verbraucher	Inhalation	akut und chronisch, lokal und systemisch	4
		dermal		4
		Augen		1
	Menschen über die Umwelt	oral	akut und chronisch, lokal und systemisch	4
		Inhalation	chronisch systemisch	1
Umwelt		oral (Nahrung und Trinkwasser)		1
		Wasser, pelagial (Süßwasser, Meer)		2
		Wassersedimente (Süßwasser, Meer)		2
		aquatische Nahrungskette (Süßwasserprädator, Meeresprädator, Meeres-Spitzenprädator)		3
		Kläranlagen		1
		Luft <sup>11</sup>		1
		Boden (landwirtschaftlich)		1
	Boden-Nahrungskette		1	
Anzahl der Standard-Expositionsabschätzungen für die Expositionsbeurteilung				35

Auf der Grundlage der Auswertung der verfügbaren Informationen über schädliche Wirkungen eines Stoffs kann entschieden werden, ob eine Expositionsbeurteilung für eine spezifische Zielgruppe, eine spezifische Wirkungsart und eine spezifische Expositionsdauer sowie eine anschließende Risikobeschreibung gemäß Anhang I von REACH erforderlich sind.

Die [Abbildungen B-8-2](#) und [B-8-3](#) zeigen den Arbeitsablauf zur systematischen Berücksichtigung der Erfordernisse der Expositionsbeurteilung auf der Grundlage des Ergebnisses der Ermittlung schädlicher Wirkungen für die menschliche Gesundheit und die Umwelt. Diese Abläufe beginnen bei den eingestuft schädlichen Wirkungen des Stoffs und der entsprechenden Expositionsbeurteilung. Zusätzlich sollte der Registrant beachten,

- ob schädliche Wirkungen in Studien beobachtet wurden, die mit der höchsten praktikablen und biologisch relevanten Konzentration für toxikologische Endpunkte durchgeführt wurden,

<sup>10</sup> Für die Umwelt wird die Liste der zu schützenden Ziele mit dem CSR-Format abgestimmt, das mit dem *Chemical Safety Assessment and Reporting Tool* (Chesar) der ECHA erzeugt wird. Expositionsabschätzungen für Grasland und Grundwasser (terrestrisches Ökosystem) werden hier nicht spezifisch genannt, da sie für sich keine Schutzziele darstellen sondern nur zum Abschätzen der Exposition des Menschen über die Umwelt benötigt werden.

<sup>11</sup> Dies betrifft beispielsweise Wirkungen auf höhere Pflanzen und Auswirkungen auf die Ozonschicht.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

beispielsweise gemäß OECD- und EU-Leitlinien (beispielsweise 1 000 mg/kg/Tag in den OECD-Leitlinien als Grenzprüfung für eine orale 90-Tage-Toxizitätsstudie);

- ob schädliche Wirkungen in Studien beobachtet wurden, die mit der höchsten praktikablen und biologisch relevanten Konzentration für Umwelttoxizität durchgeführt wurden, beispielsweise gemäß OECD- und EU-Leitlinien (beispielsweise 100 mg/l in den OECD-Leitlinien als Grenzprüfung für akute aquatische Toxizität), wobei die Eigenschaften des Stoffs, die das Umweltverhalten bestimmen, berücksichtigt werden.

Wenn in Studien mit Prüfung der höchsten empfohlenen Konzentrationen/Dosen keine schädlichen Wirkungen beobachtet wurden, bedeutet dies **normalerweise**, dass keine schädlichen Wirkungen identifiziert wurden und keine DNEL oder PNEC abgeleitet werden kann,<sup>12</sup> so dass keine Expositionsbeurteilung für diesen Expositionsweg, diese Art von Wirkung oder dieses Schutzziel erforderlich ist. Wenn die Studie nicht gemäß den EU- oder OECD-Standardleitlinien durchgeführt wurde und schädliche Wirkungen beobachtet werden (insbesondere wenn die Dosishöhen, bei denen Wirkungen beobachtet werden, nur geringfügig größer sind als die Grenzdosis in einer OECD-Leitlinie für diesen Endpunkt), gibt der Registrant entweder eine Begründung für die Nichtberücksichtigung der Wirkungen (beispielsweise weil sie nicht biologisch relevant sind) oder er führt eine Expositionsbeurteilung wie für jede andere identifizierte schädliche Wirkung durch.

### B.8.4.1 Umfang der Expositionsbeurteilung für toxikologische schädliche Wirkungen für die menschliche Gesundheit

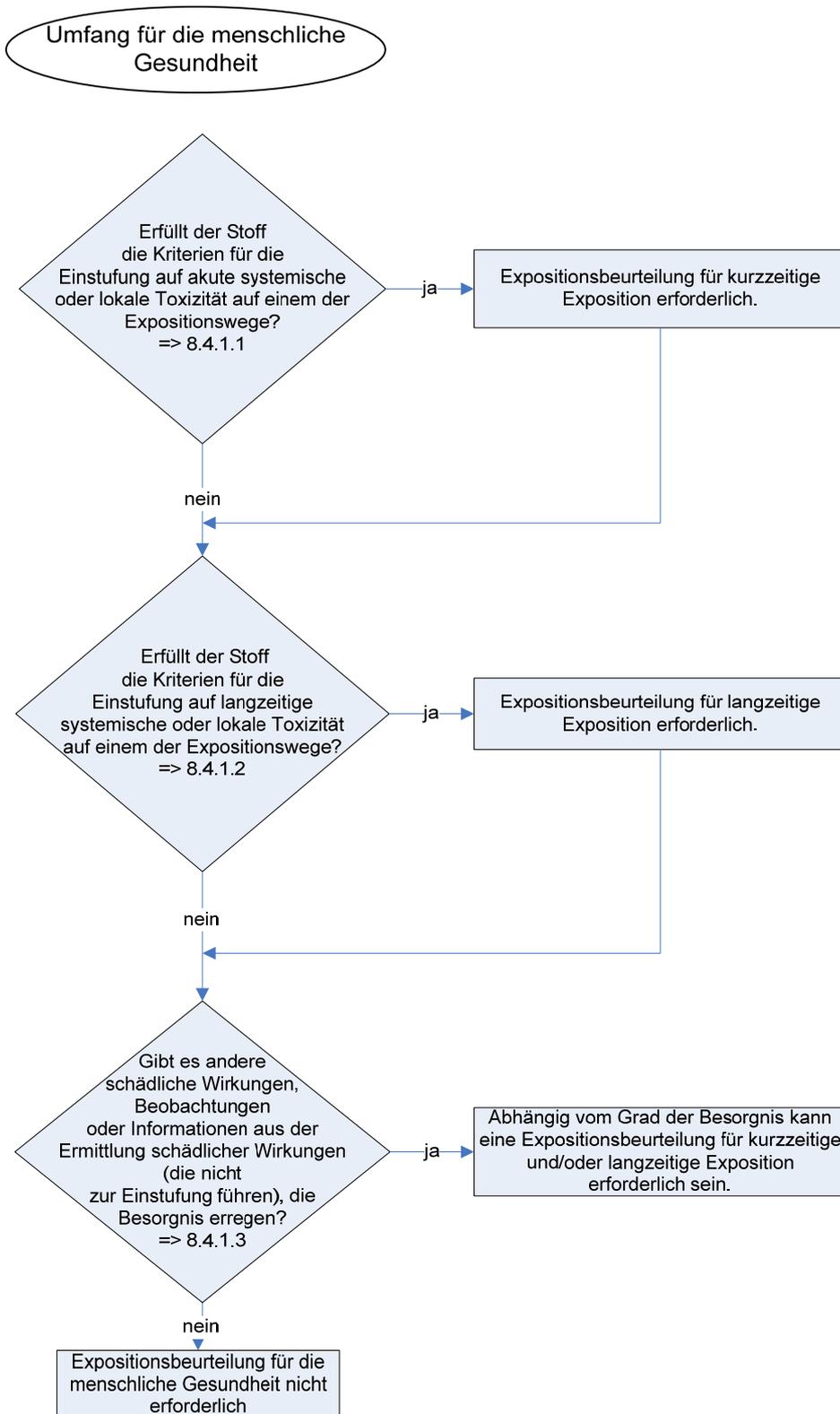
[Abbildung B-8-2](#) zeigt ein Schema zur systematischen Ermittlung der Notwendigkeit einer Expositionsbeurteilung für die verschiedenen menschlichen Bevölkerungsgruppen, Expositionswegen, Arten von Wirkungen und Expositionsdauern. Dies steht auf der Grundlage der in Teil E (Risikobeschreibung) und Kapitel R.8 (Dosis[Konzentration]-Antwort bezüglich der menschlichen Gesundheit) der IR/CSA-Leitlinien beschriebenen Prinzipien. **Bitte beachten Sie:** Für die Beschreibung des Risikos für den **Menschen über die Umwelt** sind Expositionsabschätzungen für die verschiedenen Umweltkompartimente systematisch erforderlich, wenn eine DNEL für systemische langzeitige Exposition über den inhalativen oder oralen Weg für die allgemeine Bevölkerung abgeleitet wurde.

Wenn für keinen der relevanten Endpunkte der menschlichen Gesundheit schädliche Wirkungen beobachtet wurden, müssen weder für Arbeitnehmer noch für Verbraucher Kurzzeit- oder Langzeit-Expositionsbeurteilungen durchgeführt werden. In diesem Fall kann auch die Beurteilung der Exposition des Menschen über die Umwelt (Nahrung, Trinkwasser und Umgebungsluft) entfallen.

---

<sup>12</sup> **Bitte beachten Sie:** Gilt nicht immer für schädliche Wirkungen für die Umwelt von Stoffen mit geringer Wasserlöslichkeit. Bitte beachten Sie auch, dass bei Beobachtung von schweren (öko)toxikologischen Wirkungen (beispielsweise Mortalität) nur leicht über der Grenzdosis ebenfalls eine Expositionsbeurteilung erforderlich ist.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen



**Abbildung B-8-2:** Überblick über den Ablauf der Entscheidungsfindung zum Ermitteln des erforderlichen Umfangs der Expositionsbeurteilung hinsichtlich der menschlichen Gesundheit

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

### B.8.4.1.1 Eingestufte akute schädliche Wirkungen

[Anhang 2](#) enthält eine Tabelle mit den Einstufungen, die eine Beurteilung der kurzzeitigen Exposition nötig machen können. Wenn eine Kurzzeit-DNEL zur Verfügung steht<sup>13</sup>, ist die entsprechende Kurzzeit-Expositionsbeurteilung unter Verwendung der gleichen Referenzperiode wie bei der DNEL (beispielsweise 15 min für Arbeitnehmer) durchzuführen, um quantitativ zu belegen, dass diese DNEL nicht überschritten werden wird. Wenn keine DNEL zur Verfügung steht, ist eine qualitative Risikobeschreibung erforderlich, die begründet, dass die in dem Expositionsszenario beschriebenen Risikomanagementmaßnahmen die kurzzeitige Exposition ausreichend minimieren/verhindern.

Besondere Beachtung verdienen mögliche irreversible/schwere schädliche Wirkungen durch eine kurzzeitige Exposition. Bei Reproduktionstoxizität kann sogar eine einzelne kurzzeitige Exposition irreversible Reproduktionsfehler verursachen. Besondere Besorgnis kann eingestufte oder nichteingestufte entwicklungstoxische Wirkungen betreffen, die mit einer kurzzeitigen Exposition verbunden sind oder davon verursacht werden. Eine einzige kurzzeitige Exposition während eines empfindlichen Zeitpunkts der embryonalen und/oder fötalen Entwicklung kann zu Missbildungen oder anderen schädlichen Wirkungen für die Entwicklung führen. Zur Beherrschung des Risikos durch diese schädlichen Wirkungen ist zu gewährleisten, dass die abgeschätzte oder gemessene kurzzeitige Exposition die tägliche DNEL für Reproduktionstoxizität nicht übersteigt. Daher wird empfohlen, dass in Fällen, bei denen eine Reproduktions-DNEL festgelegt wurde, die Expositionsbeurteilung sowohl kurzzeitige als auch langzeitige Exposition hinsichtlich Höhe und Frequenz der Exposition abdeckt.

### B. 8.4.1.2 Eingestufte langzeitige schädliche Wirkungen

[Anhang 3](#) enthält eine Tabelle mit Einstufungen, die eine Beurteilung der langzeitigen Exposition nötig machen. Wenn eine DNEL zur Verfügung steht, muss die Expositionsbeurteilung quantitativ belegen, dass die Langzeit-DNEL durch die mittlere Exposition über einen Arbeitstag (bei Arbeitnehmern) oder einen Verbrauchertag (bei Verbrauchern) nicht überschritten werden wird. Wenn keine DNEL zur Verfügung steht, ist eine qualitative Risikobeschreibung erforderlich, die begründet, dass die in dem Expositionsszenario beschriebenen Risikomanagementmaßnahmen die Exposition ausreichend minimieren/verhindern.

### B.8.4.1.3 Nicht eingestufte schädliche Wirkungen

Zusätzlich zu den eingestuften schädlichen Wirkungen sollte der Registrant auch schädliche Wirkungen betrachten, die nicht zur Einstufung führen. Wenn die Kriterien für die Einstufung der identifizierten schädlichen Wirkung nicht erfüllt sind, kann es dennoch möglich sein, eine DNEL abzuleiten, so dass eine Expositionsbeurteilung notwendig ist (siehe die unten beschriebenen Fälle c) und d)). Wenn ein Stoff die Kriterien für die Einstufung nicht erfüllt und keine DNEL abgeleitet werden kann, kann dennoch eine schädliche Wirkung bestehen, worauf der Registrant die Höhe und die Art der identifizierten schädlichen Wirkung betrachten und die im Expositionsszenario beschriebenen Verwendungsbedingungen in einer qualitativen Risikobeschreibung rechtfertigen muss (siehe die unten beschriebenen Fälle a) und b)). Es folgen Beispiele solcher Fälle, in der Praxis können aber auch andere auftreten:

- Fall a): Belege aus Humandaten, strukturelle Warnhinweise und/oder Einstufung auf Hautsensibilisierung können darauf hinweisen, dass der Stoff atemwegsensibilisierende Eigenschaften aufweisen könnte, die Informationen sind aber nicht eindeutig genug, um die Einstufungskriterien zu erfüllen. **Bitte beachten Sie:** Es können beschränkte Daten über Wirkungsarten vorliegen, für die es keine Standard-Informationsanforderungen gemäß REACH

---

<sup>13</sup> Gegebenenfalls werden verfügbare Grenzwerte für die Exposition am Arbeitsplatz (OELs) berücksichtigt.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

gibt. In diesen Fällen können die vorliegenden Daten zu dem Schluss führen, dass eine schädliche Wirkung besteht, so dass eine Expositionsbeurteilung erforderlich ist;

- Fall b): Hinweise, dass der Stoff schädliche Wirkungen im Atemtrakt ausüben kann, beispielsweise aus Akutstudien über lokale Reizwirkung, bei Fehlen von geeigneten Daten zur Inhalationstoxizität bei wiederholter Aufnahme, um diesen Endpunkt zu beurteilen;
- Fall c): beobachtete Wirkungen, die nicht zur Einstufung auf Toxizität bei wiederholter Aufnahme führen, aber dennoch als schädlich angesehen werden, wie z. B. schwere Wirkungen, die nur bei Expositionshöhen auftreten, die über dem Einstufungsgrenzwert für Toxizität bei wiederholter Aufnahme liegen;
- Fall d): Beobachtung anderer schädlicher Wirkungen, für die eine DNEL abgeleitet werden kann, die aber nicht zur Einstufung führen.

### B.8.4.2 Umfang der Expositionsbeurteilung hinsichtlich schädlicher Wirkungen für die Umwelt<sup>14</sup>

[Abbildung B-8-3](#) veranschaulicht den Ablauf der Entscheidungsfindung über die Notwendigkeit der Expositionsbeurteilung für Umweltschutzziele.

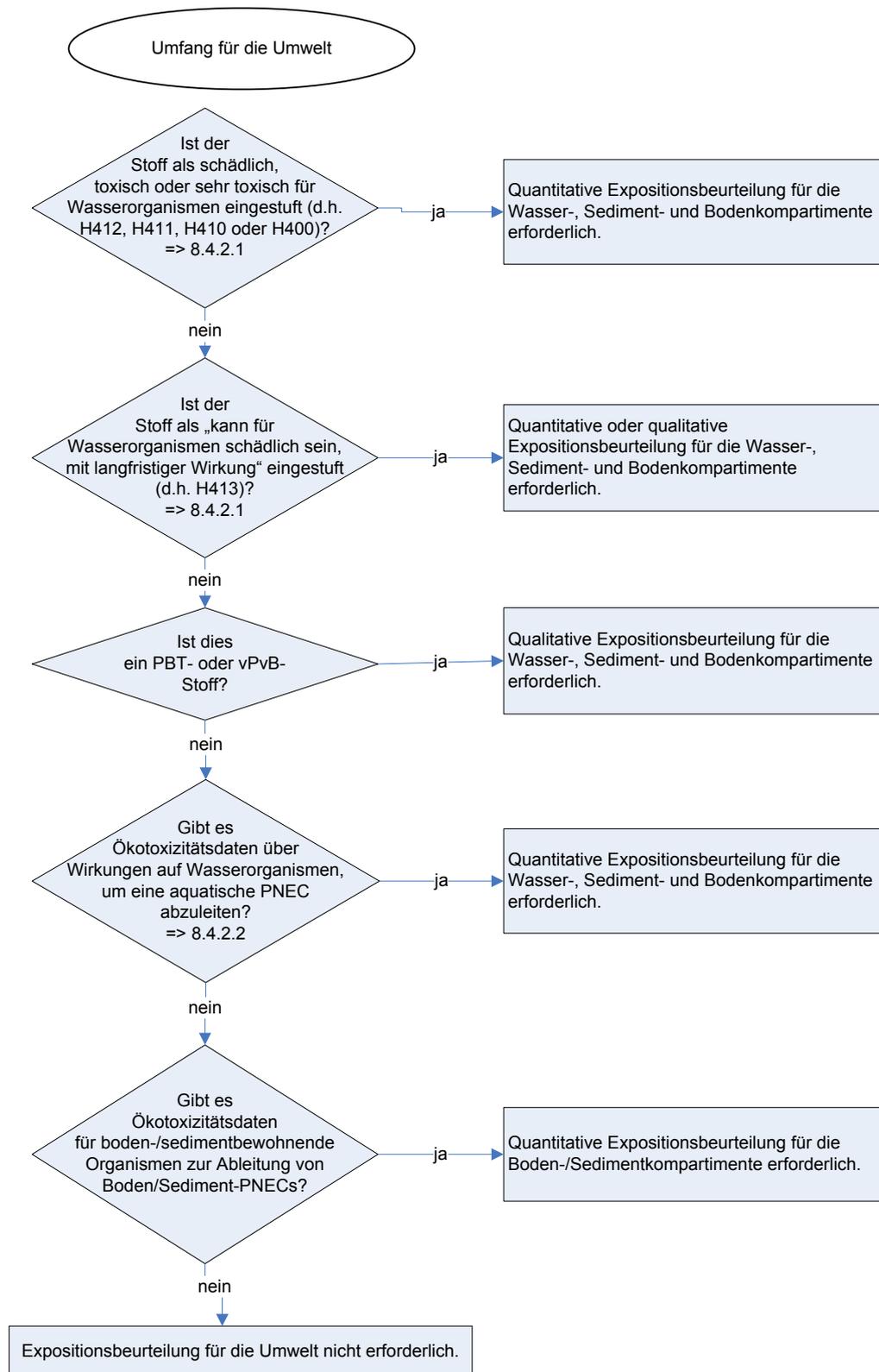
Bei ökotoxikologischen Eigenschaften beruht der Ablauf der Entscheidungsfindung, welche Umweltschutzziele bei der Expositionsbeurteilung zu berücksichtigen sind, auf den in den Kapiteln R.10 und R.16 der IR/CSA-Leitlinien definierten Prinzipien. Bei der Betrachtung der Notwendigkeit einer Expositionsbeurteilung hinsichtlich sekundärer Vergiftung können die Kriterien in Abschnitt B.7.2.7 der IR/CSA-Leitlinien angewendet werden.

Der folgende Abschnitt legt einen spezifischen Schwerpunkt auf die Expositionsbeurteilung und Risikobeschreibung für schlecht wasserlösliche Stoffe. Es wird auf die in den integrierten Prüfstrategien für Wasser, Boden und Sedimente, beschrieben in Kapitel 7b und 7c der IR/CSA-Leitlinien, definierten Prinzipien und Arbeitsabläufe Bezug genommen.

---

<sup>14</sup> Bitte beachten Sie: diese Leitlinien gelten nicht für Metalle.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen



### Anmerkungen:

1. Auswirkungen auf Kläranlagen können gewöhnlich zusammen mit der Risikobeschreibung für Wasser beurteilt werden.
2. Es wird Fälle geben, bei denen eine Expositionsbeurteilung unter anderen Bedingungen erforderlich ist, beispielsweise zur Beurteilung der sekundären Vergiftung oder für Stoffe mit schädlichen Wirkungen für die Luft. Darüber entscheidet der Risikobewerter auf Einzelfallbasis.

**Abbildung B-8-3: Überblick über den Ablauf der Entscheidungsfindung zum Ermitteln des erforderlichen Umfangs der Expositionsbeurteilung hinsichtlich der Umwelt**

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

### B.8.4.2.1 Eingestufte schädliche Wirkungen

[Anhang 4](#) enthält eine Tabelle mit den Einstufungen, die die Beurteilung der Umweltexposition notwendig machen.

Für Stoffe, die als schädlich, toxisch oder sehr toxisch für das aquatische Leben eingestuft sind (d. h. H412, H411, H410 und H400), kann eine aquatische PNEC abgeleitet werden. In diesen Fällen gibt es nicht eingestufte schädliche Wirkungen für die Sediment- und Bodenkompimente, da Toxizität für aquatische Organismen ein Besorgnisindikator hinsichtlich Sediment- und Bodenorganismen ist, so dass über eine Screening-Risikobeschreibung mithilfe der Gleichgewichtsverteilungsmethode (EPM)<sup>15</sup> PNECs für Sediment und Boden abgeleitet werden. Somit ist eine quantitative Expositionsbeurteilung, d. h. Ableitung von PECs, für die Wasser-, Sediment- und Boden-Umweltkompartimente vorgeschrieben.

Stoffe mit der nur umweltbezogenen Einstufung „Kann für Wasserorganismen schädlich sein, mit langfristiger Wirkung“ (d. h. H413) haben sich auf der Grundlage von Prüfdaten oder anderen Daten als persistent in der aquatischen Umwelt und möglicherweise bioakkumulierbar erwiesen. Ferner bestehen bei diesen Stoffen mögliche schädliche Wirkungen für die Sediment- und Bodenkompimente, da sie in allen Organismen möglicherweise bioakkumulierbar und möglicherweise persistent in Sediment und Boden sind. Somit ist eine Expositionsbeurteilung für die Wasser-, Sediment- und Boden-Umweltkompartimente vorgeschrieben, die je nach Fall quantitativ oder qualitativ sein kann.

PBT- und vPvB-Stoffe haben sich als persistent und bioakkumulierbar (die Erstgenannten auch als toxisch) in der Umwelt insgesamt erwiesen. Daher ist eine qualitative Expositionsbeurteilung für die Wasser-, Sediment- und Boden-Umweltkompartimente vorgeschrieben.

### B.8.4.2.2 Nicht eingestufte schädliche Wirkungen

Wenn Ökotoxizitätsdaten Auswirkungen auf aquatische Organismen zeigen, der Stoff aber nicht als gefährlich für die aquatische Umwelt eingestuft ist, kann dennoch eine aquatische PNEC abgeleitet werden, die auf eine schädliche Wirkung für die aquatische Umwelt hinweist. In diesen Fällen gibt es nicht eingestufte schädliche Wirkungen für die Sediment- und Bodenkompimente, da Toxizität für aquatische Organismen ein Besorgnisindikator hinsichtlich Sediment- und Bodenorganismen ist, so dass über eine Screening-Risikobeschreibung mithilfe der Gleichgewichtsverteilungsmethode (EPM)<sup>16</sup> PNECs für Sediment und Boden abgeleitet werden. Somit ist eine quantitative Expositionsbeurteilung, d. h. Ableitung von PECs, für die Wasser-, Sediment- und Boden-Umweltkompartimente vorgeschrieben.

Wenn Ökotoxizitätsdaten Auswirkungen auf Sedimentorganismen zeigen, kann eine Sediment-PNEC abgeleitet werden und es besteht eine schädliche Wirkung für dieses Kompartiment. Daher ist eine Expositionsbeurteilung für Sediment vorgeschrieben.

Wenn Ökotoxizitätsdaten Auswirkungen auf Bodenorganismen zeigen, kann eine Boden-PNEC abgeleitet werden und es besteht eine schädliche Wirkung für dieses Kompartiment. Daher ist eine Expositionsbeurteilung für Boden vorgeschrieben.

Auswirkungen auf Kläranlagen können gewöhnlich zusammen mit der Risikobeurteilung für Wasser beurteilt werden.

---

<sup>15</sup> Bei Fehlen von Informationen aus Boden- und Sedimentstudien können PNECs für diese Schutzziele aus Informationen über aquatische Toxizität auf der Basis der Gleichgewichtsverteilungsmethode abgeleitet werden (siehe Kapitel R.10.5.2.1 und R.10.6.1 der IR/CSA-Leitlinien). Die Gleichgewichtsverteilungsmethode ist unter folgenden Bedingungen anwendbar: es gibt keine spezifische Wirkungsweise, von der die Adsorption an Sedimente abhängt; der Stoff ist nicht hochgradig adsorbierend; die Adsorption hängt von keinen anderen Faktoren als log Kow ab; es sind keine experimentellen Boden- und Sedimentstudien verfügbar, die zeigen, dass keine Auswirkungen zu erwarten sind; hinsichtlich der Anwendung des EPM für Stoffe mit einem log Pow >5, siehe IR/CSA-Leitlinien, Teil E.4.3.3.

<sup>16</sup> Siehe Fußnote 12.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

Es wird auch Fälle geben, bei denen eine Expositionsbeurteilung unter anderen Bedingungen erforderlich ist, beispielsweise zur Bewertung der sekundären Vergiftung oder für Stoffe mit einer schädlichen Wirkung für die Luft. Über diese entscheidet der Risikobewerter auf Einzelfallbasis.

### B.8.5 Arten der Expositionsbeurteilung und der Risikobeschreibung

Das Ergebnis der Ermittlung schädlicher Wirkungen bestimmt die Art der Expositionsbeurteilung und der Risikobeschreibung.

#### B.8.5.1 Menschliche Gesundheit

In [Tabelle B-8-2](#) werden die Arten von Expositionsbeurteilungen zusammengefasst, die für die menschliche Gesundheit erforderlich sein können, um den Zusammenhang von Umfang der Expositionsbeurteilung mit der Risikobeschreibung und dem Risikomanagement zu verdeutlichen (weitere Informationen sind in den IR/CSA-Leitlinien zu finden). Die Tabelle kombiniert den Umfang der Expositionsbeurteilung (d. h. Expositionswege und Arten von Wirkungen) mit der Art der erforderlichen Risikobeschreibung (d. h. quantitativ oder qualitativ) und dem Ziel des entsprechenden Risikomanagements (d. h. Beschränken der Exposition auf  $RCR < 1$  oder Minimieren der Exposition).

Die linke Spalte von [Tabelle B-8-2](#) gibt an, ob auf der Grundlage beobachteter Wirkungen eine schädliche Wirkung identifiziert wurde. Die nächsten beiden Spalten differenzieren zwischen verschiedenen Arten von einzustufenden Wirkungen und der Ableitbarkeit von DNELs. Ein „nein“ in der DNEL-Spalte bedeutet, dass für die beobachtete Wirkung die verfügbaren Daten oder die Beschaffenheit der Wirkung keine Bestimmung eines Dosisdeskriptors zulassen, so dass keine „Konzentration-ohne-Wirkung“ abgeleitet werden kann.

Dieses Ergebnis bestimmt dann die Art der Risikobeschreibung (d. h. quantitativ oder qualitativ), das Ziel des Risikomanagements (d. h. Beschränken der Exposition auf eine Konzentration ohne Wirkung oder Minimieren der Exposition) und die Art der Expositionsabschätzung (d. h. mittlere Exposition über einen Tag und/oder kurzzeitige Exposition während eines Einzelereignisses), die erforderlich sind. Wenn keine DNEL abgeleitet werden kann, können dennoch (halb)quantitative Bewertungselemente erforderlich sein. Beispielsweise kann eine abgeleitete Dosishöhe mit minimaler Beeinträchtigung (DMEL) verfügbar sein, die Expositionsabschätzungen, die eine „minimierte Exposition“ beschreiben, gegenübergestellt werden können. Bei Fehlen einer DMEL stellt der Registrant dennoch Expositionsabschätzungen als unterstützende Belege für die Wirksamkeit der in dem Expositionsszenario beschriebenen Risikomanagementmaßnahmen bereit.

**Tabelle B-8-2: Arten der Expositionsbeurteilung und Risikobeschreibung für die menschliche Gesundheit**

identifizierte schädliche Wirkungen	erfüllte Einstufungskriterien <sup>17</sup>	DNEL kann abgeleitet werden	Ziel des Risikomanagements	Expositionsabschätzung	Art der Risikobeschreibung
ja	akut lokal	ja	Beschränken der Exposition über den spezifischen Weg auf $RCR < 1$	für kurzzeitige Exposition erforderlich	quantitativ
ja	akut lokal	nein	Minimieren der Exposition über den spezifischen Weg	unterstützende Belege möglicherweise erforderlich	qualitativ oder halbquantitativ

<sup>17</sup> Siehe Gefahrensätze, die auf akute lokale und systemische Wirkungen (Anhang 2) und chronische Wirkungen (Anhang 3) hinweisen.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

identifizierte schädliche Wirkungen	erfüllte Einstufungskriterien <sup>17</sup>	DNEL kann abgeleitet werden	Ziel des Risikomanagements	Expositionsabschätzung	Art der Risikobeschreibung
ja	akut systemisch	ja	Beschränken der kombinierten Exposition auf RCR < 1	für kurzzeitige Exposition erforderlich	quantitativ
ja	akut systemisch	nein	Minimieren der Exposition über alle Wege	unterstützende Belege möglicherweise erforderlich	qualitativ oder halbquantitativ
ja	chronisch lokal	ja	Beschränken der Exposition über den spezifischen Weg auf RCR < 1	für die mittlere Exposition pro Tag erforderlich	quantitativ
ja	chronisch lokal	nein	Minimieren der Exposition über den spezifischen Weg	unterstützende Belege möglicherweise erforderlich	qualitativ oder halbquantitativ
ja	chronisch systemisch	ja	Beschränken der kombinierten Exposition auf RCR < 1	für die mittlere Exposition pro Tag erforderlich	quantitativ
ja	chronisch systemisch	nein	Minimieren der Exposition über alle Wege	unterstützende Belege möglicherweise erforderlich	qualitativ oder halbquantitativ
ja	nein	ja	Wenn die identifizierten schädlichen Wirkungen nicht zu einer Einstufung führen, werden die gleichen Differenzierungen zwischen Arten von Wirkungen und Expositionswegen wie in den vorstehenden Zeilen durchgeführt.		
ja	nein	nein			
nein	nein	nein	Für den entsprechenden Weg und die Art der Wirkung ist keine Expositionsbeurteilung erforderlich. Bitte beachten Sie: Wenn ein Registrant Informationsanforderungen auf der Grundlage von Expositionsbeurteilungen gemäß Anhang XI Abschnitt 3 („stoffspezifische expositionsabhängige Prüfung“) anpasst, ist dies mit einer Expositionsbeurteilung zu begründen. Eine derartige Expositionsbeurteilung enthält immer Expositionsabschätzungen.		

Es ist zu beachten, dass für die menschliche Gesundheit:

- lokale und systemische Wirkungen im Hinblick auf die Zielsetzung von Risikomanagementmaßnahmen und das Ableiten entsprechender Risikobeschreibungen für einzelne Expositionswege eines gegebenen Stoffs (lokale Wirkung) oder kombinierte Expositionswege für einen gegebenen Stoff (systemische Wirkungen) differenziert werden müssen. Nachdem die Notwendigkeit von Risikomanagementmaßnahmen für jeden Expositionsweg ermittelt ist, werden die tatsächlichen Maßnahmen zum Beschränken oder Minimieren der Exposition vorzugsweise an der Quelle der Exposition getroffen (d. h. Behälter und technische Maßnahmen sind gegenüber persönlicher Schutzausrüstung bevorzugt);
- Kurzzeit- und Langzeitwirkungen im Hinblick auf die Zielsetzung von Risikomanagementmaßnahmen und die möglicherweise erforderlichen Expositionsabschätzungen für Spitzen- oder Vorfallexpositionen differenziert werden müssen;
- bei der Differenzierung in verschiedene Arten von lokalen Wirkungen, die beobachtet werden, und die entsprechenden Expositionswege die unten genannten Anforderungen zu beachten sind. Wenn dermale Wirkungen beobachtet werden, löst dies gewöhnlich Betrachtungen über mögliche Wirkungen auf die Atemwege aus (wenn nicht ausreichende Informationen über Wirkungen für den Atemtrakt vorhanden sind). Ferner wird empfohlen, dass die Beobachtung bestimmter akuter lokaler Wirkungen Betrachtungen auslöst, ob es mechanistisch ähnliche Langzeitwirkungen gibt. Ein Beispiel dafür ist Reizung von Haut oder Augen, die Besorgnis nicht nur hinsichtlich akuter, sondern auch Langzeit-Atemwegreizung auslösen kann. Offensichtlich ist die Wirkung auf den Atemtrakt nur relevant, wenn der Stoff einen ausreichend

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

hohen Dampfdruck aufweist oder unter vorhersehbaren Verwendungsbedingungen ein Aerosol oder einen Staub bildet;

- die Verfügbarkeit eines Dosisdeskriptors (und damit das mögliche Ableiten einer DNEL) von der Situation unterschieden werden muss, in der für die beobachteten Wirkungen keine DNEL abgeleitet werden kann. Wenn keine DNEL zur Verfügung steht, werden die Risikomanagementmaßnahmen auf das Minimieren der Exposition zielen und die Risiken werden auf qualitative Weise charakterisiert. In dieser Situation werden die Expositionsabschätzungen anstelle einer quantitativen Risikobeschreibung den Nachweis der Wirksamkeit der Risikomanagementmaßnahmen stützen.

### B.8.5.2 Umwelt

Die Art der Expositionsbeurteilung, die für die Umwelt erforderlich sein kann, kann quantitativ oder qualitativ sein. Sie kann für verschiedene Umweltkompartimente, beispielsweise Sediment oder Boden, verschieden sein. Das Schutzziel in der Umwelt kann zwischen Kompartimenten variieren. Ferner können auf Einzelfallbasis auch andere Arten von Expositionsbeurteilungen für die Risikobeschreibung erforderlich sein, beispielsweise zur Beurteilung der sekundären Vergiftung oder Auswirkungen auf die Luft. Auswirkungen auf Kläranlagen können gewöhnlich zusammen mit der Risikobeschreibung für Wasser beurteilt werden.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

### Anhang 1 Gefahrenklassen in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008

Gefahrenklasse	
2	Physikalische Gefahren
3.1	Akute Toxizität
3.2	Ätz-/Reizwirkung auf die Haut
3.3	Schwere Augenschädigung/Augenreizung
3.4	Sensibilisierung der Atemwege oder der Haut
3.5	Keimzellmutagenität
3.6	Karzinogenität
3.7	Reproduktionstoxizität: schädliche Wirkungen auf die Sexualfunktion und Fruchtbarkeit oder auf die Entwicklung
3.8	Spezifische Zielorgan-Toxizität – einmalige Exposition (mit der Ausnahme von narkotisierenden Wirkungen)
3.9	Spezifische Zielorgan-Toxizität – wiederholte Exposition
3.10	Aspirationsgefahr
4.1	Gewässergefährdend
5.1	Die Ozonschicht schädigend

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

1

### Anhang 2 Einstufung für Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit nach kurzzeitiger Exposition

Bei der Ermittlung schädlicher Wirkungen wird der Schluss gezogen, ob gemäß den Kriterien der CLP-Verordnung einer der folgenden Sätze zugeordnet werden muss. Wenn derartige Sätze zugeordnet werden müssen, kann die Beurteilung für kurzzeitige Exposition (systemisch und/oder lokal) auf einem oder mehreren Expositionswegen erforderlich sein.

Akute Toxizität 1 und 2 H300, H310, H330

Akute Toxizität 3 H301, H311, H331

Akute Toxizität 4 H302, H312, H332

Spezifische Zielorgan-Toxizität nach einmaliger Exposition (STOT SE):

- Organschädigung H370, H371
- Reizung der Atemwege H335
- Schläfrigkeit und Benommenheit H336

Aspirationsgefahr H304

Ätzwirkung auf die Atemwege EUH071

Giftig bei Berührung mit den Augen EUH070

Ätz-/Reizwirkung auf die Haut H314, H315,

Schwere Augenschädigung/Augenreizung H318, H319

Sensibilisierung der Atemwege oder der Haut H334, H317

Reproduktionstoxizität H360, H361

Keimzellmutagenität H340, H341

**Anmerkung:** Für Reproduktionstoxine und Keimzellmutagene kann auch die Beurteilung der kurzzeitigen Exposition relevant sein, da ein einziges kurzzeitiges Expositionseignis zu schädlichen Wirkungen führen kann.

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

1

### Anhang 3 Einstufung für Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit nach langzeitiger Exposition

Bei der Ermittlung schädlicher Wirkungen wird der Schluss gezogen, ob gemäß den Kriterien der CLP-Verordnung einer der folgenden Sätze zugeordnet werden muss. Wenn derartige Sätze zugeordnet werden müssen, kann die Beurteilung für langzeitige Exposition auf einem oder mehreren Expositionswegen erforderlich sein.

Spezifische Zielorgan-Toxizität nach wiederholter Exposition (STOT RE): Organschädigung H372, H373

Spezifische Zielorgan-Toxizität nach einmaliger Exposition (STOT SE): Reizung der Atemwege H335

Hautrisse EUH066

Ätzwirkung auf die Atemwege EUH071

Sensibilisierung der Atemwege oder der Haut H334, H317

Keimzellmutagenität H340, H341

Karzinogenität H350, H351

Reproduktionstoxizität H360, H361, H362

## Teil B: Ermittlung schädlicher Wirkungen

### Anhang 4 Einstufung für Auswirkungen auf die Umwelt

#### Wasser, Sedimente, Boden und Mikroorganismen

Bei der Ermittlung schädlicher Wirkungen wird der Schluss gezogen, ob gemäß den Kriterien der CLP-Verordnung einer der folgenden Sätze zugeordnet werden muss. In diesem Fall ist eine Beurteilung der Umweltexposition erforderlich.

- H400 Sehr giftig für Wasserorganismen
- H410 Sehr giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung
- H411 Giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung
- H412 Schädlich für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung
- H413 Kann für Wasserorganismen schädlich sein mit langfristiger Wirkung

#### Sekundäre Vergiftung

Bei der Ermittlung schädlicher Wirkungen wird der Schluss gezogen, ob gemäß den Kriterien der CLP-Verordnung einer der folgenden Sätze zugeordnet werden muss. Wenn derartige Sätze für die menschliche Gesundheit zugeordnet werden müssen, kann eine Expositionsbeurteilung hinsichtlich sekundärer Vergiftung erforderlich sein, wenn der Stoff einen  $\log K_{ow} \geq 3$  oder BCF  $\geq 100$  aufweist und nicht leicht bioabbaubar ist.

- H373: Schädigt die Organe bei längerer oder wiederholter Exposition (Kat 2)
- H372: Schädigt die Organe bei längerer oder wiederholter Exposition (Kat 1)
- H360: Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen oder das Kind im Mutterleib schädigen (Kat 1A oder 1B)
- H361: Kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen oder das Kind im Mutterleib schädigen (Kat 2)
- H362: Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen

**European Chemicals Agency**  
P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki  
<http://echa.europa.eu>