

## EU-Chemikalienpolitik

**Hrsg.:** Dr. Henning Frieger, AWISTA – Gesellschaft für Abfallwirtschaft und Stadtreinigung mbH, Höherweg 100, D-40233 Düsseldorf (HFrieger@awista.de)

**Präambel.** Auf Grund der aktuellen Diskussion zu REACH, dem neuen Europäischen Chemikalienrecht, das Anfang 2006 die Schlussphase der fachlichen und politischen Auseinandersetzung in den Gremien der Europäischen Union erreicht, ist diesem Ereignis eine Beitragstrilogie gewidmet zu den folgenden Themen: 1. Toxikologische Kommentare, 2. SPORT (**S**trategic **P**artnership **o**n **REACH** **T**esting) und REACH (**R**egistration, **E**valuation and **A**uthorisation of Chemicals) im Testlauf, 3. Sicherheitsdatenblätter – Eine Anleitung zum sicheren Umgang? EU-Richtlinie 2001/58/EG (Sicherheitsdatenblatt-Richtlinie).

**Preamble.** Due to the present discussion on REACH, the new European Chemicals Policy, which, around the first quarter of 2006, is going to be consolidated in terms of the technical and political argumentation in the bodies of the European Union, three articles are devoted to this event: 1. Toxicological Comments on REACH, 2. SPORT (**S**trategic **P**artnership **o**n **REACH** **T**esting) and REACH (**R**egistration, **E**valuation and **A**uthorisation of Chemicals) in Testing Mode: Results and Recommendations, 3. Safety Data Sheets – A Guideline for the Safe Management of Chemicals? EU Guideline 2001/58/EG (Safety Data Sheet Guideline).

## Toxikologische Kommentare zur Diskussion über REACH

Helmut Greim\* und Ulrike Reuter

Technische Universität München, Hohenbachernstrasse 15-17, D-85350 Freising-Weißenstephan

\* Korrespondenzadresse (helmut.greim@lrz.tum.de)

**Schlagwörter:** Chemikalien; EU-Chemikalienverordnung; EU-Chemikalienrecht (REACH); Europäische Kommission; Europäische Union; REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals)

**Keywords:** Chemicals; EU Chemicals Policy REACH; EU Chemicals Regulation; European Commission; European Union; REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1065/uwsf2005.12.114>

### Einführung

Durch die Einführung von REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals) plant die Europäische Union Substanzen mit gefährlichen Eigenschaften zu identifizieren und das Risiko einer Exposition von Mensch und Umwelt zu bewerten.

Während der letzten Monate hat es eine kontroverse Diskussion gegeben, in welchem Ausmass in-vitro-Studien und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ausreichende Informationen liefern, um auf tierexperimentelle Studien mit wiederholter Exposition verzichten zu können ('waiving'). Die Industrie und verschiedene nicht-staatliche Organisationen unterstützen diesen Ansatz und schlagen vor, dass Studien mit wiederholter Verabreichung nur für Stoffe mit einem jährlichen Produktionsvolumen von über 100 t/a verlangt werden sollten. Vom toxikologischen Standpunkt aus gesehen muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass diese Diskussion primär die Reduktion von Kosten und den Tierschutz berücksichtigt, wogegen der Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt zweitrangig werden.

In-vitro-Studien erlauben nur die Identifizierung spezifischer gefährlicher Eigenschaften, die mit spezifischen Testsystemen erfasst werden können. Darüber hinausgehende erforderliche Informationen über die Dosis-Wirkungs-Beziehung adverser Effekte, die Identifizierung von Effektschwellen und Dosierungen ohne Effekt ('no observed effect level', NOEL), die für die Risikobeschreibung erforderlich sind, können aus solchen Studien nicht erhalten werden.

Folglich können alle relevanten gefährlichen Eigenschaften und Endpunkte adverser Effekte nur in intakten Tieren durch Studien mit wiederholter Verabreichung wie 28- oder 90-Tage-Studien erfasst werden. Liegen solche Informationen nicht vor, ist die Gefährdungsidentifizierung unvollständig und es gibt keine adäquate Grundlage für eine Risikoabschätzung der Exposition des Menschen. Daher beinhaltet jeder Verzicht auf tierexperimentelle Studien mit wiederholter Verabreichung die Wahrscheinlichkeit unvorhersehbarer Effekte im Falle akuter oder kontinuierlicher menschlicher Exposition.

Eine Gruppe europäischer Toxikologen hat kürzlich Stellung genommen [1] und kommt zu dem Schluss, dass die verfügbaren alternativen Methoden (in-vitro-Untersuchungen, quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen) gegenwärtig nicht geeignet sind, tierexperimentelle Untersuchungen zu ersetzen. Ihre Verwendbarkeit für die Risikoabschätzung wird sich nur langsam verbessern, da die Thematik sehr komplex ist. Die Forderung nach mehr Forschungsförderung auf diesem Gebiet wird sehr unterstützt, aber es wird darauf hingewiesen, dass dabei in absehbarer Zeit nur geringe Fortschritte erzielt werden können. Daraus ergeben sich nur zwei Möglichkeiten: 1. die Beurteilung von Gefährdungen und Risiken sehr substantiell zu reduzieren mit unvermeidbaren nachhaltigen Konsequenzen für die menschliche Gesundheit und den Umweltschutz, oder, 2. mit den bestehenden Methoden weiter zu arbeiten, bis ausreichend validierte neue Methoden verfügbar sind. Über Einzelheiten dieser Stellungnahme wird hier berichtet.

## 1 Generelle Kommentare zur Diskussion über REACH

Aus toxikologischer Sicht ist die Flexibilität des Verordnungsvorschlages über REACH [2], der in den Anhängen (insbesondere Anhänge VI–IX) dargestellt ist, ausreichend, um auf unnötige Tests, insbesondere auf tierexperimentelle Studien, verzichten zu können. Der Verordnungsvorschlag erscheint flexibel genug, um weitere Studien nachfordern zu können, wenn Hinweise auf substanzspezifische Gefährdungen vorliegen. Ein Konzept, um Prioritäten zu setzen für die Erfordernis weiterer Prüfungen und Risikoabschätzungen für bestimmte chemische Stoffe wird von der 'Agentur' entwickelt werden.

Es ist offensichtlich, dass die derzeit vorliegenden Informationen über adverse Substanzeigenschaften und über die Exposition zuerst gesammelt werden müssen. Ob zusätzliche Informationen erforderlich sind, hängt von der Qualität des vorliegenden Datenbestands ab. Um gefährliche Eigenschaften von Chemikalien identifizieren zu können, sind substanzspezifische Informationen zu den verschiedenen Endpunkten erforderlich. Mit zunehmender Information über alle relevanten Endpunkte können die gefährlichen Eigenschaften besser identifiziert werden. Andererseits, wenn nur ungenügende Informationen vorliegen, können keine zuverlässigen Aussagen getroffen werden. Folglich ist das derzeitige Konzept, das den Umfang an erforderlichen Informationen an der jährlichen Produktionsmenge definiert, eine Konvention mit nur geringer toxikologischer Rechtfertigung.

Informationen über physiko-chemische Eigenschaften, akute Toxizität, lokale Reiz- und Ätzwirkung, sensibilisierende Wirkung und bakterielle Mutagenität, die derzeit für Stoffe bis zu 10 t/a verlangt werden (Anhang V), erlauben nur eine Gefährdungsidentifizierung dieser spezifischen Endpunkte und eine entsprechende Kennzeichnung oder Klassifizierung. Organspezifität und andere sehr relevante Endpunkte wie Fertilität, prä- und postnatale Toxizität oder Kanzerogenität sind nicht abgedeckt und können nur mit adäquaten tierexperimentellen Studien mit wiederholter Verabreichung bewertet werden. Derzeit ist es nicht möglich, von in-vitro-Test oder von quantitativen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (QSAR) auf diese Endpunkte zu extrapolieren.

Auch wurde gefordert, dass unterschiedliche Expositionsszenarien wie private, gewerbliche oder industrielle Verwendungen die erforderlichen Informationen bestimmen könnten. Obwohl die Grösse der exponierten Population ein relevanter Parameter für die Prioritätensetzung und für das Risikomanagement darstellt, muss betont werden, dass sich aus toxikologischer Sicht diese Szenarien oft nur in der Expositionintensität und -dauer oder in der Möglichkeit der Vermeidung einer Exposition im industriellen oder gewerblichen Bereich durch Nutzung persönlicher Schutzmassnahmen oder Expositionsminderungsmaßnahmen unterscheiden. Die Expositionsszenarien sind daher wichtig für die Beurteilung der Exposition und für eine Prioritätensetzung für die Notwendigkeit weiterer Testungen und Risikobewertungen, aber sie sind nicht geeignet um das Ausmass an toxikologischen Untersuchungen zu bestimmen.

Des weiteren gibt es einen Vorschlag, zwischen Substanzen mit 'hoher' oder 'niedriger' Exposition zu unterscheiden und

hiervon den Umfang an erforderlichen Untersuchungen zu bestimmen. Dies ist ohne jede toxikologische Rechtfertigung, da sich die Stärken toxischer Wirkungen von Substanzen stark unterscheiden. 'Hohe' oder 'niedrige' Exposition kann nur über eine substanzspezifische Effektschwelle oder den NOAEL des relevanten toxischen Endpunktes definiert werden, aber nicht über die Exposition. Folglich beschreibt 'hohe' Exposition Konzentrationen oder Substanzmengen, die adverse toxische Effekte hervorrufen, wogegen 'niedrige' Exposition Konzentrationen oder Mengen ohne Effekt entspricht. Die Identifizierung der Wirkungsstärke wird durch den NOAEL beschrieben, der nur aus adäquaten Studien mit wiederholter Exposition (gewöhnlich 90-Tage-, mindestens 28-Tage-Studie) abgeleitet werden kann.

Im REACH-System ist eine stufenweise Registrierung vorgesehen. Meldeschluss für die Registrierung von Substanzen >1000 t/a (Anhang VIII) und für Substanzen mit kanzerogenen, mutagenen oder reproduktionstoxischen Eigenschaften (CMR) beträgt 3 Jahre; für Substanzen 100–1000 t/a (Anhang VII) 6 Jahre und für Substanzen 10–100 t/a (Anhang VI) sowie 1–10 t (Anhang V) 11 Jahre. Es gibt alternative Vorschläge für eine Prioritätensetzung der Registrierung, die auf dem Risiko für Mensch und Umwelt basieren. Jedoch, um Kenntnisse über das Risiko einer Substanz für Mensch und Umwelt zu bekommen, sind adäquate Daten über Exposition (Mensch und Umwelt) und das intrinsische Gefährdungspotential einer Substanz erforderlich. Wie die Erfahrung gezeigt hat, ist es sehr problematisch, zuverlässige Expositionsdaten zu erhalten. Andererseits können sich die vorhandenen Daten zu toxikologischen (oder ökotoxikologischen) Endpunkten in ihrem Umfang wesentlich unterscheiden. Für eine solche Prioritätensetzung können jedoch nur die vorhandenen Daten genutzt werden, und es wäre in vielen Fällen keine angemessene Identifizierung der Gefährdung möglich.

## 2 Stoffe, die in Mengen von 1 bis 10 Tonnen pro Jahr hergestellt oder eingeführt werden (Anhang V)

Für Substanzen, für welche die Bestimmungen von Anhang V gelten, sind toxikologische Daten zur Reizung oder Verätzung der Haut in-vitro, Reizung der Augen in-vitro, Sensibilisierung durch Hautkontakt und in-vitro-Genmutationsversuche an Bakterien erforderlich. Bei positivem Befund des Genmutationsversuchs sind weitere Prüfungen der Mutagenität in Betracht zu ziehen.

Nach Anhang V sind unter spezifischen Bedingungen keine Prüfungen auf Haut- und Augenreizung und Sensibilisierung erforderlich, wenn:

- der Stoff ätzend, eine starke Säure oder Base oder an der Luft bei Raumtemperatur entflammbar ist;
- andere bereits durchgeführte Tests keine Notwendigkeit der Durchführung des Test erkennen lassen (z.B. keine Hautreizwirkung in akuten dermalen Prüfungen);
- vorliegende Informationen ausreichend für die Einstufung sind (z. B. Hinweise auf Sensibilisierung durch Hautkontakt bei Mensch oder Tier).

Die Informationen, die für Substanzen von Anhang V geliefert werden müssen, sind sehr begrenzt und erlauben die

Bewertung der lokalen reizenden und ätzenden Wirkung an Haut und Auge, Sensibilisierung und bakterieller Mutagenität. Substanzspezifische systemische Effekte auf Organe sowie einschließlich Reproduktion und kumulative Effekte oder Effekte von Metaboliten sind nicht abgedeckt. Die in Anhang V geforderten Informationen erlauben daher keine Risikobeschreibung, sofern nicht weitere Daten aus tierexperimentellen Studien mit wiederholter Verabreichung vorliegen. Die Vorschläge für Bedingungen, unter denen auf Studien zur lokalen Reizwirkung und zur Sensibilisierung verzichtet werden kann, sind zu unterstützen.

Einige Mitgliedsstaaten haben ein Risiko-basiertes Testprogramm für Stoffe mit Produktionsvolumina zwischen 1 und 10 t/a verlangt, da die bisher verlangten Informationen als zu kostspielig kritisiert wurden. Statt dessen sollten für jede Substanz, basierend auf den vorliegenden Daten, individuell zugeschnittene Testprogramme erstellt werden. Zu unterstützen ist die Sammlung vorhandener Daten; jedoch, wenn die vorliegenden Informationen die geringen Anforderungen von Anhang V nicht übersteigen, ist eine Abschätzung der potentiellen Risiken einer Substanz nicht möglich. Hierfür sind Daten zur Exposition wie auch zu systemischen Effekten und den Dosis-Wirkungs-Beziehungen erforderlich, die nur aus tierexperimentellen Studien mit wiederholter Verabreichung erhalten werden können.

### 3 Stoffe, die in Mengen von 10 bis 100 Tonnen pro Jahr hergestellt oder eingeführt werden (Anhang VI)

Für Substanzen, für welche die Bestimmungen von Anhang VI gelten, sind die toxikologischen Daten aus Anhang V erforderlich. Zusätzlich sind weitere Daten erforderlich zur Reizung der Haut und der Augen *in vivo* (wenn nicht bereits die Ergebnisse der in Anhang V beschriebenen Prüfungen für die Einstufung des Stoffes ausreichend sind), zur Zytogenität und Mutagenität an Säugerzellen *in vitro*, zur akuten Toxizität, zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung (28 Tage) und zur Reproduktionstoxizität (Screeningtest der Reproduktions-/Entwicklungstoxizität, Entwicklungstoxizität). Auch sollte eine Bewertung des toxikokinetischen Verhaltens des Stoffes auf der Grundlage der vorliegenden einschlägigen Daten durchgeführt werden. Weisen vorliegende Studien auf eine spezifische Gefährdung hin bzw. sind bestimmte Expositionssituationen gegeben, sind weitergehende Prüfungen erforderlich (Gentoxizität *in vivo*, Zweigenerationen-Prüfung der Reproduktionstoxizität bzw. subchronische Toxizität über 90 Tage).

In Anhang VI werden Möglichkeiten aufgezeigt, wann bestimmte Prüfungen nicht erforderlich sind; z.B.:

- Auf Prüfungen zur Haut- und Augenreizung kann unter den in Anhang V bereits dargestellten Voraussetzungen verzichtet werden.
- Die *in-vitro*-Gentoxizitätstest an Säugerzellen sind nicht erforderlich, wenn ausreichende Daten aus entsprechenden *in-vivo*-Studien vorliegen. Der Zytogenitätsversuch ist nicht erforderlich, wenn der Stoff als Kanzerogen der Kategorie 1 oder 2 bekannt ist.
- Die Studien zur akuten Toxizität können entfallen, wenn der Stoff wegen seiner chemischen oder physikalischen

Eigenschaften nicht in genauer Dosierung verabreicht werden kann, wenn der Stoff ätzend ist, oder wenn der Stoff an Luft bei Raumtemperatur entflammbar ist.

- Die Prüfung der Kurzzeittoxizität (28 Tage) ist nicht erforderlich, wenn verlässliche Ergebnisse der subchronischen (90 Tage) oder chronischen Toxizität vorliegen und diese Prüfungen an einer geeigneten Art und auf einem geeigneten Verabreichungsweg vorgenommen wurde, wenn der Stoff sofort zerfällt und über die Zerfallsprodukte ausreichend Daten vorliegen, oder wenn eine (relevante)<sup>1</sup> Exposition von Menschen ausgeschlossen werden kann.
- Keine Prüfung auf Reproduktionstoxizität ist erforderlich, wenn der Stoff als gentoxisches Kanzerogen oder als Keimzellmutagen bekannt ist und ausreichende Massnahmen zum Risikomanagement getroffen worden sind, oder wenn eine (relevante)<sup>1</sup> Exposition von Menschen ausgeschlossen werden kann.

Die Informationen der Anhänge V und VI für Stoffe, die in Mengen von 10 bis 100 Tonnen pro Jahr hergestellt oder eingeführt werden, sind Basisangaben, die eine erste Bewertung der Toxizität erlauben. Wenn gefährliche Stoffeigenschaften aufgedeckt werden, ist der Verordnungsvorschlag ausreichend flexibel, um weitere Daten nachzufordern. Die Vorschläge für Bedingungen, unter denen auf Prüfungen verzichtet werden kann, sind zu unterstützen. Jedoch gibt es bisher keine Definition, unter welchen Bedingungen eine 'relevante' Exposition von Menschen ausgeschlossen werden kann. Dies beinhaltet die Situation, unter der es zu überhaupt keiner Exposition von Menschen kommt. Aus toxikologischer Sicht können dies auch Expositionsbedingungen mit geringer Konzentration einer Substanz sein, die keine adversen Effekte hervorrufen. Jedoch ist die Ableitung eines NOAEL für adverse Effekte bei Fehlen adäquater Daten zur wiederholten Toxizität nicht möglich.

Um weiter die Kosten für Prüfungen zu reduzieren, wurde auch vorgeschlagen, die 28-Tage-Toxizitätsstudie nur in einzelnen gut begründeten Fällen zu verlangen. Die 28-Tage-Toxizitätsstudie oder eine vergleichbare Studie mit wiederholter Verabreichung sind die Minimalanforderungen, um organspezifische Effekte einer Substanz bewerten, eine Dosis-Wirkungsbeziehung aufstellen und die Stärke der toxischen Wirkung einer Substanz beurteilen zu können. Ist diese Studie nicht verfügbar, ist die Bewertung der systemischen Effekte einer Substanz nicht möglich. Auch ist es nicht möglich zu entscheiden, ob weitergehende Prüfungen (z.B. auf Langzeittoxizität, Reproduktionstoxizität oder Kanzerogenität) erforderlich sind. Daher ist eine adäquate Studie auf wiederholte Toxizität, wie sie in Anhang VI verlangt wird, erforderlich. Der Verzicht auf diese Prüfung, insbesondere unter der Bedingung 'wenn eine (relevante)<sup>1</sup> Exposition von Menschen ausgeschlossen werden kann', muss sehr stringent gehandhabt werden. Der Grund für diesen expositionsbedingten Verzicht der Prüfung muss daher in jedem Einzelfall ausreichend begründet werden.

Unter der Bedingung 'wenn eine (relevante)<sup>1</sup> Exposition von Menschen ausgeschlossen werden kann' gibt es im Anhang

<sup>1</sup> Die deutsche Übersetzung ('wenn die Exposition von Menschen ausgeschlossen werden kann') entspricht nicht ganz dem englischen Original ('relevant human exposure can be excluded')

VI auch die Möglichkeit, auf Tests zur Reproduktionstoxizität (Screeningtest der Reproduktions-/Entwicklungstoxizität, Entwicklungstoxizität) zu verzichten. Liegen diese Daten nicht vor, ist es nicht möglich, Aussagen über Effekte auf die Reproduktion oder über die Entwicklungstoxizität zu treffen. Insbesondere im Falle der Entwicklungstoxizität kann bereits eine einzige Exposition pränatale toxische oder sogar teratogene Effekte induzieren. Wenn ein expositionsbedingter Verzicht auf diesen Test diskutiert wird, sollte die Expositionssituation wiederum sehr genau bewertet werden.

#### 4 Stoffe, die in Mengen von 100 bis 1000 Tonnen pro Jahr (Anhang VII) sowie in Mengen von über 1000 Tonnen pro Jahr (Anhang VIII) hergestellt oder eingeführt werden

Für Substanzen, für welche die Bestimmungen von **Anhang VII** gelten, sind die toxikologischen Daten aus den Anhängen Anhang V und VI erforderlich. Zusätzlich zur 28-Tage-Toxizitätsstudie sind eine subchronische 90-Tage-Toxizitätsstudie und Studien zur Reproduktionstoxizität (Entwicklungstoxizität, Zweigenerationen-Prüfung der Reproduktionstoxizität) erforderlich, falls diese Studien nicht schon als Teil von Anhang VI vorgelegt wurden. Unter besonderen Expositionsbedingungen und bei gefährlichen Stoffeigenschaften ist die Durchführung weitergehender Studien erforderlich. Im **Anhang VII** gibt es folgende Möglichkeiten, auf Prüfungen zu verzichten:

- Die Prüfung der subchronischen Toxizität (90 Tage) kann entfallen, wenn verlässliche Ergebnisse einer Prüfung der Kurzzeittoxizität (28 Tage) eine stark toxische Wirkung des Stoffes belegen, die die Einstufung in Gefahrenklasse R48 rechtfertigt, und wenn der beobachtete NOAEL (28 Tage) für denselben Expositionsweg auf den NOAEL (90 Tage) extrapoliert werden kann, wenn verlässliche Erkenntnisse über die chronische Toxizität vorliegen und diese an einer geeigneten Tierart und mit einem geeigneten Expositionsweg geprüft wurde, wenn der Stoff reaktionsunfähig, unlöslich und nicht inhalierbar ist, wenn es keine Hinweise auf eine Resorption gibt und ein 28-Tage-Limit-Test keine Toxizität erkennen lässt, insbesondere, wenn es darüber hinaus nur in geringem Masse zur Exposition von Menschen kommt.
- Prüfungen auf Reproduktionstoxizität sind nicht erforderlich, wenn der Stoff als gentoxisches Kanzerogen oder als Keimzellmutagen bekannt ist und ausreichende Massnahmen zum Risikomanagement getroffen worden sind.

Für Substanzen, die unter **Anhang VIII** fallen, sind die toxikologischen Daten aus den Anhängen Anhang V, VI und VII erforderlich sowie eine Zweigenerationen-Prüfung der Reproduktion, falls diese nicht bereits aufgrund der Anforderungen nach Anhang VII vorliegt. Zusätzlich können vom Registrierpflichtigen unter besonderen Expositionsbedingungen und bei gefährlichen Stoffeigenschaften eine Prüfung auf Langzeittoxizität ( $\geq 12$  Monate), eine Prüfung auf Kanzerogenität oder weitere Prüfungen vorgeschlagen werden. Im **Anhang VIII** gibt es folgende Möglichkeiten auf Prüfungen zu verzichten:

- Eine Zweigenerationen-Prüfung auf Reproduktionstoxizität ist nicht erforderlich, wenn der Stoff als gentoxisches Kanzerogen oder als Keimzellmutagen bekannt ist und ausreichende Massnahmen zum Risikomanage-

ment getroffen worden sind, wenn der Stoff geringe toxische Aktivität besitzt, wenn anhand toxikokinetischer Daten belegt werden kann, dass es auf den massgebenden Expositionswegen zu keiner systemischen Resorption kommt und wenn es zu geringer oder keiner Exposition von Menschen kommt.

Die Prüfungsanforderungen, die in den Anhängen VII und VIII dargelegt sind, können als ausreichend angesehen werden, um relevante Endpunkte der Toxizität identifizieren zu können. Ausgehend von toxikologischen Basisdaten (entsprechend Anhang VI) kann die Entscheidung über weitere Untersuchungen auf einer auf die Substanz zugeschnittenen Prüfstrategie basieren. Dies beinhaltet auch die Bewertung spezifischer Expositionsszenarien. Ein expositionsbasierter Verzicht auf Prüfungen findet sich in Annex VIII für die Zweigenerationen-Prüfung auf Reproduktion (siehe oben).

#### 5 Schlussfolgerungen

Es ist das oberste Ziel von REACH, Substanzen mit gefährlichen Stoffeigenschaften zu identifizieren und das Risiko einer Exposition von Mensch und Umwelt zu bewerten.

In-vitro-Studien erlauben die Identifizierung gefährlicher Stoffeigenschaften, die jedoch nur in spezifischen Testsystemen erfasst werden können. Auch wenn das In-vitro-Testsystem metabolische Kapazitäten besitzt, muss die Eignung durch Untersuchung am intakten Tier bestätigt werden. Folglich kann die Identifizierung aller relevanten Endpunkte mit adversen Effekten, ihre Dosis-Wirkungs-Beziehungen, die Effektschwellen und der NOAEL nur durch Untersuchungen an intakten Tieren wie den 28- oder 90-Tage-Toxizitätsstudie erfolgen, wobei die 90-Tage-Studie sensitiver ist und mehr Endpunkte abdeckt als die 28-Tage-Studie. Liegen diese Studien nicht vor, ist die Gefährdungsidentifizierung unvollständig, und ohne Informationen über die Dosis-Wirkungs-Beziehung, die aus diesen Studien erhalten werden, gibt es keine Grundlage für eine angemessene Risikoabschätzung der menschlichen Exposition. Daher beinhaltet das Konzept, in dem die Anzahl der zu untersuchenden Endpunkte abhängig sind von der Menge der hergestellten oder eingeführten Substanz, die Möglichkeit unvorhergesehener Effekte in Falle akuter oder kontinuierlicher Exposition des Menschen.

#### Literatur

- [1] Greim H, Arand M, Autrup H, Bolt HM, Bridges J, Dybing E, Foà V, Glomot R, Schulte-Hermann R (2005): Toxicological Comments to the Discussion About REACH. Archives of Toxicology (im Druck)
- [2] Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2003): Vorschlag für eine VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Agentur für chemische Stoffe sowie zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und der Verordnung (EG) (über persistente organische Schadstoffe); Vorschlag für eine RICHTLINIE DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES zur Änderung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates im Hinblick auf ihre Anpassung an die Verordnung (EG) des Europäischen Parlaments und des Rates über die Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe Brüssel, 30.10.2003 <[http://www.europa.eu.int/eur-lex/en/com/pdf/2003/com2003\\_0644en.html](http://www.europa.eu.int/eur-lex/en/com/pdf/2003/com2003_0644en.html)>

Eingegangen: 06. Dezember 2005  
Akzeptiert: 30. Dezember 2005  
**OnlineFirst: 31. Dezember 2005**