

Neue Referenz-Beurteilungsmaßstäbe des Committee for Risk Assessment (RAC) für zulassungspflichtige Chemikalien

E. Nies, J. Püringer

Zusammenfassung Der Ausschuss für Risikobeurteilung der Europäischen Chemikalienagentur hat damit begonnen, „Referenz-DNELs“ (Derived No-Effect Levels) bzw. „Referenz-Expositions-Risiko-Beziehungen“ für zulassungspflichtige Stoffe zu veröffentlichen. Letztere wurden für krebserzeugende Chrom(VI)- und Arsenverbindungen sowie Trichlorethen modelliert. Die offengelegte Ableitung der bislang aufgestellten Referenz-DNELs für drei reproduktionstoxische Phthalsäureester begründet Zweifel an der Zweckmäßigkeit bestimmter Extrapolationsfaktoren, die in der ECHA-Leitlinie zur Umsetzung der REACH-Verordnung empfohlen werden.

New reference assessment values of the Committee for Risk Assessment (RAC) for chemicals subject to authorisation

Abstract The Committee for Risk Assessment of the European Chemicals Agency has commenced publishing “Reference DNELs” (Derived No-Effect Levels) and “Reference Dose Response Relationships” for chemicals subject to authorisation. Reference Dose Response Relationships were modelled for chromium(VI) and arsenic compounds as well as for trichloroethylene. The published reasoning of the hitherto derived three Reference DNELs for reprotoxic phthalates raises concern with respect to certain assessment factors recommended in the relevant guidance document released by ECHA to help registrants fulfil the REACH obligations.

1 Besonders besorgniserregende Stoffe

Nach der europäischen Chemikalienverordnung REACH [1] müssen besonders besorgniserregende Stoffe (Substances of Very High Concern, SVHC) streng reguliert werden. Ein Zulassungsverfahren soll sicherstellen, dass die von den SVHC ausgehenden Risiken beherrscht und diese Stoffe möglichst durch geeignete Alternativen ersetzt werden. Für gentoxische Stoffe, die zurzeit nicht substituiert werden können, setzt eine Zulassung den Nachweis voraus, dass der sozio-ökonomische Nutzen die Risiken übersteigt, die sich aus der Verwendung der Stoffe ergeben.

Als SVHC kommen Substanzen mit folgenden gefährlichen Eigenschaften infrage:

- Stoffe, die gemäß der CLP-Verordnung [2] die Kriterien für die Einstufung als kanzerogen, mutagen oder reproduktionstoxisch der Kategorien 1A oder 1B erfüllen (CMR-Stoffe),

- Stoffe, die gemäß REACH-Verordnung (Anhang XIII) persistent, bioakkumulierbar und toxisch (PBT) oder sehr persistent und sehr bioakkumulierbar (vPvB) sind,
- in Einzelfällen weitere Stoffe, die nach wissenschaftlichen Erkenntnissen schwerwiegende Wirkungen erwarten lassen, die ebenso besorgniserregend wie diejenigen der CMR- oder PBT- bzw. vPvB-Stoffe sind. Dazu gehören beispielsweise Stoffe mit endokriner Wirksamkeit. Die Praxis der Auswahl von SVHC-Stoffen durch die ECHA-Gremien hat ergeben, dass auch Stoffe mit erheblichem sensibilisierendem Potenzial dieses Kriterium erfüllen: Inzwischen wurden beispielsweise mehrere Hexahydrophthalsäureanhydride und Diazen-1,2-dicarboxamid in die „Kandidatenliste“ aufgenommen.

Nach einem aus vielen Schritten bestehenden Regulierungsprozess können SVHC in den Anhang XIV der REACH-Verordnung (Verzeichnis der zulassungspflichtigen Stoffe) aufgenommen und deren Verwendungen damit zulassungspflichtig werden. Diese Stoffe dürfen ab einem bestimmten Datum nicht mehr in Verkehr gebracht oder nicht mehr verwendet werden – es sei denn, eine bestimmte Verwendung ist von der Zulassungspflicht ausgenommen oder es wurde auf Antrag der Hersteller, Importeure oder nachgeschalteten Anwender eine verwendungsspezifische Zulassung erteilt. Das Verzeichnis zulassungspflichtiger Stoffe enthält derzeit (Stand: Juli 2014) 22 Einträge, darunter mehrere Chrom(VI)- und Arsenverbindungen sowie Phthalsäureester.

Gemäß REACH-Verordnung sind alle Registrierungspflichtigen gehalten, bei der Registrierung eines gefährlichen Stoffes auch einen „Derived No-Effect Level“ (DNEL) anzugeben. Ein DNEL ist als „*abgeleitete Expositionshöhe, unterhalb deren der Stoff zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt*“, definiert (Anhang I Nr. 1.0.1 der REACH-Verordnung). DNELs sind somit als gesundheitsbasierte Grenzwerte konzipiert [3]. Die Aufstellung eines DNEL-Werts setzt quantitative Daten über eine toxikologische Wirksamkeit voraus. Kann eine solche nicht angegeben werden, wie im Fall vieler krebserzeugender Stoffe, sieht Anhang I Nr. 6.5 der REACH-Verordnung „*eine qualitative Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, dass bei Anwendung des Expositionsszenarios Auswirkungen vermieden werden*“ vor. Nicht die REACH-Verordnung, sondern einige begleitende Leitlinien empfehlen den Registrierungspflichtigen in diesem Zusammenhang die Ableitung von risikobasierten DMEL-Werten (DMEL: Derived Minimal Effect Levels) [4; 5]. Dazu müssen – ebenso wie beim deutschen Risikokonzept für krebserzeugende Stoffe – Expositions-Risiko-Beziehungen modelliert werden.

Beantragt ein Hersteller, Importeur oder nachgeschalteter Anwender eine Genehmigung für eine bestimmte Verwendung eines in REACH-Anhang XIV gelisteten Stoffes, so muss für diese Verwendung sowie für die nachfolgenden Phasen

Dr. rer. nat. Eberhard Nies

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA), Sankt Augustin.

Mag. Joe Püringer,

Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA), Hauptstelle, Wien, Österreich.

Referenz-DNELs für Arbeitnehmer und andere Bevölkerungsgruppen (Langzeitinhalation, systemische Wirkung) im Vergleich zu den deutschen Arbeitsplatzgrenzwerten und den entsprechenden Einträgen der Registrierungspflichtigen im ECHA-Registrierungsportal (Stand: Juli 2014).

Stoff [CAS-Nr.]	Referenz-DNEL in mg/m ³ <i>Workers</i>	Registranten- DNEL in mg/m ³ <i>Workers</i>	AGW (Deutschland) in mg/m ³ ^{a)}	Referenz-DNEL in mg/m ³ <i>General Population</i>	Referenz-DNEL in mg/m ³ <i>Children</i>	Registranten- DNEL in mg/m ³ <i>General Population</i>
Dibutylphthalat [84-74-2]	0,13	4,17 0,13 ^{b)}	0,58	0,02	0,02	0,62 0,02 ^{b)}
Bis(2-ethylhexyl)phthalat [117-81-7]	0,88	1,6	10	0,16	0,12	0,13
Benzylbutylphthalat [85-68-7]	9,9	4,36	–	1,7	–	0,78

^{a)} TRGS 900

^{b)} Referenz-DNEL nachträglich im Registrierungseintrag ergänzt

des Lebenszyklus des Stoffes ein Expositionsszenarium vorliegen (Anhang I Nr. 5.1.2 und Artikel 62 der REACH-Verordnung). Ein Expositionsszenarium ist eine Zusammenstellung von Bedingungen einschließlich der Verwendungsbedingungen und Risikomanagementmaßnahmen, aus denen hervorgeht, wie der Stoff hergestellt oder während seines Lebenszyklus verwendet wird und wie der Hersteller oder Importeur die Exposition von Mensch und Umwelt beherrscht oder den nachgeschalteten Anwendern zu beherrschen empfiehlt (REACH Artikel 3 Nr. 37).

Der Ausschuss für Risikobeurteilung (Committee for Risk Assessment, RAC) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) hat damit begonnen, „Referenz-DNELs“ bzw. „Referenz-Expositions-Risiko-Beziehungen“ für zulassungspflichtige Stoffe zu veröffentlichen. Dieser Ausschuss setzt sich aus etwa 40 unabhängigen Fachleuten zusammen, die der ECHA-Verwaltungsrat nach Vorschlägen der EU-Mitgliedstaaten beruft. Dabei müssen die Mitgliedstaaten nicht notwendigerweise eigene Staatsbürger oder -bürgerinnen nominieren.

2 Referenz-DNELs

In einem Grundsatzpapier vom September 2012 [6] gibt das RAC drei Gründe dafür an, Referenz-DNELs (engl.: Reference DNELs) bereits vor Beginn der Antragsphase zur Zulassung der jeweiligen SVHC-Stoffe vorzuschlagen:

- Es würde zu einer größeren Konsistenz führen, wenn die Zulassungswerber für Verwendungen der betreffenden Chemikalie ihren Antrag auf den Referenz-DNEL gründen.
- Mit Kenntnis des Referenz-DNELs könnten sich die Antragsteller stärker auf Expositionsszenarien, Suche nach Alternativen und erforderlichenfalls sozioökonomische Überlegungen konzentrieren, was der Qualität des Antrags zugute käme.
- Das RAC könnte während der relativ kurzen Überprüfungsphase mehr Zeit zur Bewertung anderer wichtiger Bestandteile des Antrags verwenden.

Die ECHA betont jedoch, dass die Referenz-Beurteilungsmaßstäbe nicht als verpflichtende Vorgaben für die Antragsteller aufzufassen und rechtlich nicht bindend sind.

Die **Tabelle** enthält die drei ersten SVHC-Stoffe mit Referenz-DNELs [7 bis 9]. Es handelt sich ausschließlich um reproduktionstoxische Phthalate. Zusätzlich zu den in der Tabelle aufgeführten Referenz-DNELs für systemische Wirkungen aufgrund inhalativer Langzeitexposition hat das

RAC auch DNEL-Werte für die orale und dermale Langzeitexposition verabschiedet.

Ein Blick auf die Tabelle zeigt, dass die Referenz-DNELs teilweise deutlich von denjenigen abweichen, die Hersteller und Importeure selbst abgeleitet und in die Registrierungsdatenbank der ECHA eingetragen haben. Auch die an deutschen Arbeitsplätzen verbindlichen Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) entsprechen nicht annähernd den Referenz-DNELs. In Deutschland hat sich der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) dazu verpflichtet, diejenigen AGW erneut zu überprüfen, für die es wesentlich niedrigere DNEL-Werte gibt, und diese Arbeit kürzlich aufgenommen.

Interessant ist, dass für das Dibutylphthalat im öffentlich zugänglichen Registrierungseintrag der Hersteller und Importeure auf der Internetseite der ECHA [10] die Referenz-DNELs inzwischen nachgetragen wurden und nun kurioserweise vom federführenden Registranten (Lead Registrant) gleichberechtigt neben den ursprünglich registrierten DNELs ausgewiesen sind. Die Registranten von Bis(2-ethylhexyl)phthalat und Benzylbutylphthalat haben auf die Referenz-DNELs nicht reagiert. In den Stoffdatenblättern der GESTIS-DNEL-Datenbank [11] und ihrer DNEL-Liste sind Referenz-DNELs besonders gekennzeichnet.

3 Referenz-Dosis-Risiko-Beziehungen

Referenz-Dosis-Risiko-Beziehungen (Reference Dose Response Relationships) existieren bisher für krebserzeugende anorganische Arsenverbindungen [12], Chrom(VI)-Verbindungen [13] und Trichlorethen [14]. Wie aus der über die ECHA-Internetseite zugänglichen wissenschaftlichen Dokumentation hervorgeht, wurden stoffspezifische Expositions-Risiko-Modelle anderer Fachgremien miteinander verglichen und bewertet. Dabei finden neben der Inhalation weitere relevante Aufnahmepfade Berücksichtigung. Es gehört nicht zu den Aufgaben des RAC, Grenzkonzentrationen oder -dosen anzugeben, die als sozioökonomisch oder ethisch „tolerabel“ bzw. „akzeptabel“ betrachtet werden.

Im Fall der Expositions-Risiko-Beziehung für Trichlorethen schließt sich das RAC ausdrücklich der deutschen Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 910 [15] mit folgender Begründung an: „*the sublinear approach concluded by AGS [...] is considered to be the most scientifically justified*“.

Für Chrom(VI)-Verbindungen gibt es keinen Eintrag in der TRGS 910. Der Unterausschuss III „Gefahrstoffbewertung“ des AGS hat jedoch eine dem Lebenszeitarbeitszeit-Krebs-

risiko 4 : 1 000 entsprechende „Toleranzkonzentration“ von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ abgeschätzt, die nach einem AGS-Beschluss als Orientierungsmaßstab in eine kommende Metall-TRGS einfließen soll. Bei angenommenem linearen Dosis-Wirkungsverlauf passt dieser Wert exakt zur Berechnung des RAC, wonach bei einer zehnfach tieferen Expositionskonzentration von $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ von einem zehnfach geringeren Lungenkrebsrisiko (4 : 10 000) auszugehen ist.

Für Arsenverbindungen kommt der RAC zu einem etwas anderen Ergebnis als der Unterausschuss III des AGS: Während Letzterer eine 40-jährige Arbeitsplatzexposition in Höhe von $0,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mit einem zusätzlichen Krebsrisiko von 4 : 10 000 verknüpft, rechnet das RAC erst ab $2,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mit einem Risiko in dieser Höhe. Der AGS wird dieser Diskrepanz nachgehen.

4 Bewertung

Es ist erfreulich, dass die ECHA die wissenschaftlichen Begründungen für die Referenzwerte über das Internet dem Fachpublikum zur Verfügung stellt. Diese Transparenz könnte Herstellern und Importeuren von Chemikalien als Vorbild dienen.

Als Hintergrund dieser neuen Dienstleistung des RAC ist die oftmals unbefriedigende Qualität von Stoffsicherheitsberichten (einschließlich der darin enthaltenen DNELs und Expositionsszenarien) im Rahmen der Stoffregistrierung zu vermuten, welche die ECHA in den letzten Jahren beobachten musste [16; 17]. Insofern ist die Veröffentlichung von „Muster-DNELs“ durch das RAC selbst interessant, weil diese geeignet sind, die von der ECHA angedachte Vorgehensweise der DNEL-Ableitung zu illustrieren.

Es bleibt zu hoffen, dass das RAC diese Arbeit fortsetzen wird und damit zu einer Harmonisierung der Ableitung von DNEL-Werten und Expositions-Risiko-Beziehungen auch seitens der Inverkehrbringer arbeitsplatzrelevanter Chemikalien beiträgt.

Mit Blick auf den kritischen toxikologischen Effekt der drei mit einem Referenz-DNEL versehenen Phthalate muss zum Schluss noch auf ein besonderes Problem hingewiesen werden, auf das man bei aufmerksamem Studium des Kapitels R.8 der ECHA-Leitlinie „Guidance on information requirements and chemical safety assessment“ [18] stößt. Dort werden „Intraspeziesfaktoren“, die individuellen Empfindlichkeitsunterschieden innerhalb der menschlichen Bevölkerung Rechnung tragen sollen, von 5 für „Workers“ und 10 für „General Population“ empfohlen. Die Anwendung dieser Faktoren führt – noch ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Expositionsdauern – zu DNEL-Werten für Beschäftigte, die doppelt so hoch liegen wie die entsprechenden Beurteilungsmaßstäbe für die Allgemeinbevölkerung. Dies wird damit begründet, dass die Allgemeinbevölkerung besonders sensitive Untergruppen einschließt, speziell Kinder, Alte oder Kranke.

Nicht nachvollziehbar ist, dass diese Differenzierung auch im Zusammenhang mit entwicklungsschädigenden Substanzen vorgenommen wird, wie es das RAC bei der Referenz-DNEL-Ableitung für die drei reproduktionstoxischen Phthalsäureester unter Bezugnahme auf die Leitlinie R.8 getan hat. Es erscheint nämlich keineswegs plausibel, dass die Leibesfrucht einer im Arbeitsprozess stehenden Frau gegenüber reproduktionstoxischen Gefahrstoffen doppelt so resistent ist wie diejenige einer schwangeren Hausfrau. Ein mög-

licher Verweis auf die Expositions-karenz im Rahmen von Mutterschutzbestimmungen würde nicht überzeugen, da werdende Mütter oft mehrere Wochen keine Gewissheit über die Schwangerschaft haben. Hier wären eine Klarstellung durch die ECHA und eine Präzisierung der genannten Leitlinie dringend erforderlich.

Literatur

- [1] Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH). ABl. EU (2006) Nr. L 396, S. 1-851.
- [2] 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. ABl. EU (2008) Nr. L 353, S. 1-1355.
- [3] Nies, E.; Musanke, U.; Püringer, J.; Rühl, R.; Arnone, M.: DNELs for workplaces – observations from an inspection of the DGUV DNEL list. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 73 (2013) Nr. 11/12, S. 455-462.
- [4] Püringer, J.: DMEL-Werte als Grenzwerte für Kanzerogene – Ein problematisches Konzept im Windschatten von REACH. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 70 (2010) Nr. 5, S. 175-182.
- [5] Püringer, J.: „Derived Minimal Effect Levels“ (DMEL): Defizite ein Jahr nach der REACH-Registrierungspflicht. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 71 (2011) Nr. 11/12, S. 471-480.
- [6] Setting DNELs and dose-response curves prior to the application for authorisation phase. RAC/22/2012/06 vom 6. September 2012. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/documents/10162/13579/setting_dnels_and_dose-response_curves_en.pdf
- [7] Authorisation – Establishing reference DNELs for DBP. RAC/24/2013/09_rev 2 vom 12. April 2013. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_24_dnel_dbp_comments_en.pdf
- [8] Authorisation, establishing reference DNELs for DEHP. RAC/24/2013/08 rev. 2 vom 12. April 2013. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_24_dnel_dehp_comments_en.pdf
- [9] Application for authorisation: Establishing reference DNELs for BBP. RAC/26/2013/07 Rev.1 vom 12. September 2013. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_26_reference_dnels_bbp_en.pdf
- [10] Information on chemicals – registered substances. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>
- [11] GESTIS-DNEL-Datenbank. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV). Hrsg.: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin. www.dguv.de/ifa, Webcode: d145542.
- [12] Application for authorisation: Establishing a reference dose response relationship for carcinogenicity of inorganic arsenic

- compounds. RAC/27/2013/07 Rev. 1 vom 4. Dezember 2013. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_carcinogenicity_dose_response_as_en.pdf
- [13] Application for authorisation: Establishing a reference dose response relationship for carcinogenicity of hexavalent chromium. RAC/27/2013/06 Rev. 1 vom 4. Dezember 2013. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_carcinogenicity_dose_response_crvi_en.pdf
- [14] Application for Authorisation: Establishing a reference dose response relationship for carcinogenicity of trichloroethylene. RAC/28/2014/07 rev 2 vom 10. April 2014. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/documents/10162/13641/carcinogenicity_dose_response_tce_en.pdf
- [15] Technische Regeln für Gefahrstoffe: Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen (TRGS 910). Ausg. 2/2014. GMBL (2014) Nr. 12, S. 258-270.
- [16] *Bräutigam, T.*: Working towards the REACH dossier evaluation goal. ECHA Newsletter (2013) Nr. 4. http://newsletter.echa.europa.eu/en/home/-/newsletter/entry/4_13_working-towards-the-reach-dossier-evaluation-goal
- [17] Workshop on Compliance Check 2014–2018 – contributing to high quality information for the safe manufacture and use of chemicals (31 March to 1 April 2014). Proceedings. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/documents/10162/13628/cch_workshop_en.pdf
- [18] Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf