

Forschungs- und Entwicklungsvorhaben FKZ 363 01 274

**Arbeitsübersetzung  
der Leitlinie zur Umsetzung von  
REACH R 8  
Charakterisierung der  
Dosis[Konzentrations]-Wirkungs-Beziehung für  
die menschliche Gesundheit**

Umweltbundesamt

Bearbeitung:  
Dr. Oliver Licht  
Dr. Inge Mangelsdorf  
Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM  
Abteilung Chemikalienbewertung  
Nikolai-Fuchs-Straße 1  
30625 Hannover

in Zusammenarbeit mit:  
Dr. Jens-Uwe Voss, Müllheim, als freier Mitarbeiter des Fraunhofer ITEM

Hannover, Mai 2011

**Leitlinien zu  
Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung**

**Kapitel R.8: Charakterisierung der  
Dosis[Konzentrations]-Wirkungs-Beziehung  
für die menschliche Gesundheit**

**Mai 2008**

**Leitlinien zur Umsetzung von REACH**

## **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.

## VORWORT

In den vorliegenden Leitlinien werden die nach REACH erforderlichen Informationen über Stoffeigenschaften, Exposition, Verwendungen, Risikomanagementmaßnahmen und die Stoffsicherheitsbeurteilung beschrieben. Das vorliegende Dokument gehört zu einer Reihe von Leitlinien, die allen Beteiligten helfen sollen, ihre Verpflichtungen nach der REACH-Verordnung zu erfüllen. Sie enthalten ausführliche Anleitungen zu grundlegenden REACH-Verfahren sowie zu einigen spezifischen wissenschaftlichen und/oder technischen Methoden, die von Industrie und Behörden im Rahmen von REACH anzuwenden sind.

Die Leitlinien wurden in den REACH-Umsetzungsprojekten (RIP) unter Federführung der Dienststellen der Europäischen Kommission und mit Beteiligung aller Akteure – Mitgliedstaaten, Unternehmen und Nichtregierungsorganisationen – erarbeitet und zur Diskussion gestellt. Sie finden diese Leitlinien auf der Website der Europäischen Chemikalienagentur ([http://echa.europa.eu/reach\\_de.asp](http://echa.europa.eu/reach_de.asp)). Neue Leitlinien und aktualisierte Fassungen bestehender Leitlinien sollen ebenfalls auf dieser Website veröffentlicht werden.

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 der Kommission (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 Stoffen (REACH) aufgrund des Beitritts Bulgariens und Rumäniens (ABl. L 304 vom 22.11.2007, S. 1).

### Konvention für das Zitieren der REACH-Verordnung

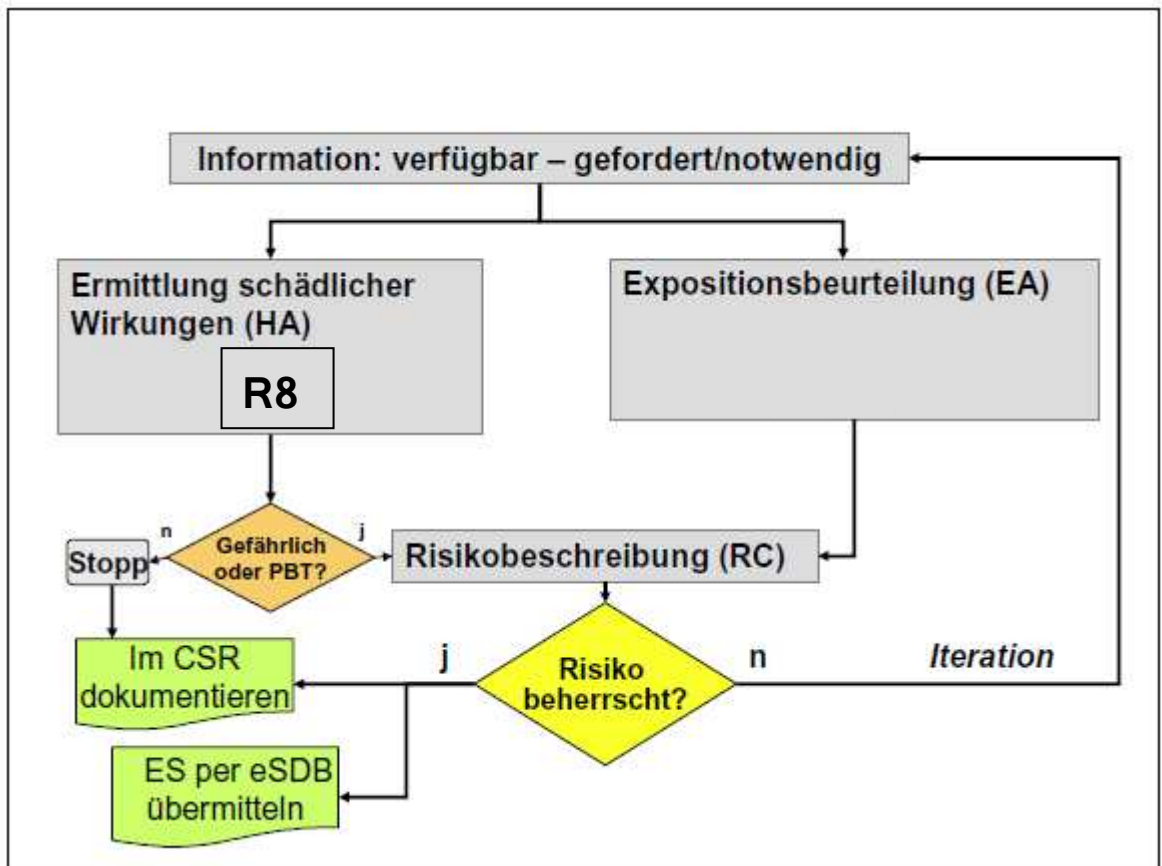
Wenn im vorliegenden Dokument die REACH-Verordnung wörtlich zitiert wird, ist der betreffende Text kursiv in Anführungszeichen gesetzt.

### Verzeichnis von Begriffen und Abkürzungen

Siehe Kapitel R.20.

### Wegweiser

Die folgende Abbildung zeigt die Position des Kapitels R.8 innerhalb der Leitlinien.



## R.8. Charakterisierung der Dosis/Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für die menschliche Gesundheit

### R.8-1 Einleitung

Dieser Abschnitt gibt einen kurzen Überblick

- über die Anforderungen an die Dosis/Konzentrations-Wirkungs-Beziehung im Hinblick auf das Einspeisen in die Risikocharakterisierung gemäß REACH,
- über Gesichtspunkte, die bei der Ableitung von DNELs (Derived No-Effect Levels) für Schwellenwerteffekte zu berücksichtigen sind,
- darüber, was zu tun ist, wenn kein DNEL abgeleitet werden kann, einschließlich, sofern es für einige Effekte ohne Schwellenwert möglich ist, der zu berücksichtigenden Gesichtspunkte bei der Ableitung von DMELs (Derived Minimal Effect Levels),
- über die bei diesem Prozess beteiligten Schritte.

Es ist klar, dass ein hohes Maß an Expertise erforderlich ist, um gemäß diesem Prozedere vorgehen zu können. Ausführliche Erläuterungen für jeden Schritt dieser Vorgehensweise finden sich in den folgenden Abschnitten R.8.2 bis R.8.7.

#### R.8.1.1 Übersicht über die gesetzlichen Anforderungen

Gemäß REACH sollten Hersteller, Importeure und nachgeschaltete Anwender sicherstellen, dass sie Stoffe auf eine Weise herstellen / auf den Markt bringen / einsetzen, dass sie die menschliche Gesundheit nicht nachteilig beeinflussen. Der Annex I in REACH führt aus, wie Hersteller und Importeure einschätzen und dokumentieren sollen, dass die Risiken, die von den hergestellten oder importierten Stoffe ausgehen, während der Herstellung und bei eigenem Gebrauch kontrolliert werden und dass andere, in der Lieferkette nachgeordnete die Risiken kontrollieren können. REACH (Annex I, 1.0.1) definiert einen "Derived No-Effect Level" (DNEL), d.h., eine Expositionshöhe, oberhalb derer Menschen nicht exponiert werden sollten. Bei der Charakterisierung des Risikos wird die Exposition für jede Bevölkerungsgruppe, von der bekannt oder wahrscheinlich ist, dass sie exponiert ist, mit dem dazugehörigen DNEL verglichen. Das Risiko für den Menschen kann als kontrolliert betrachtet werden, wenn die abgeschätzte Höhe der Exposition den dazugehörigen DNEL nicht überschreitet.

Wo es erforderlich ist, sollen DNEL(s), wenn möglich und unter Berücksichtigung der Datenverfügbarkeit, für alle Stoffe, die einer Registrierung unter-

liegen, abgeleitet werden, die in einer Menge von 10 Tonnen oder mehr pro Jahr hergestellt/importiert oder verwendet werden, und zwar als Teil des "chemical safety assessments" (CSA). DNEL(s)<sup>2</sup> sollen im "chemical safety report" (CSR) dokumentiert werden. Sofern eine Expositionsabschätzung und Risikobewertung erforderlich sind, soll der DNEL anschließend herangezogen werden:

- a. in dem Teil des CSA zur Risikobewertung, und
- b. für die "hazard communication" (Vermittlung von Gefahreninformationen) mittels eines erweiterten Sicherheitsdatenblatts (extended SDS).

Hinsichtlich der Ableitung von DNEL(s) führt REACH (Anhang I, 1.4.1) aus, dass

“für den Stoff ein oder mehrere DNEL-Werte bestimmt werden, wobei der wahrscheinlichste/die wahrscheinlichsten Expositionsweg(e) sowie die wahrscheinlichste Expositionsdauer und -häufigkeit berücksichtigt werden. Für einige Endpunkte, insbesondere Mutagenität und Karzinogenität, ist es unter Umständen nicht möglich, eine Schwelle und somit einen DNEL-Wert zu bestimmen. Sollte(n) das/die Expositionsszenario(s) dies rechtfertigen, kann ein einziger DNEL-Wert ausreichen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen und des/der Expositionsszenarios/en in Abschnitt 9 des Stoffsicherheitsberichts könnte es jedoch erforderlich sein, verschiedene DNEL-Werte für jede relevante Bevölkerungsgruppe (z.B. Arbeitnehmer, Verbraucher und Menschen, bei denen es indirekt über die Umwelt zu einer Exposition kommen könnte) und möglicherweise für bestimmte schutzbedürftige Bevölkerungsuntergruppen (z.B. Kinder, Schwangere) und für verschiedene Expositionswege zu ermitteln. Es ist eine vollständige Begründung anzugeben, die u.a. die Auswahl der verwendeten Informationen, den Expositionsweg (oral, durch die Haut, durch Inhalation) und die Dauer und Häufigkeit der Exposition gegenüber dem Stoff, für den der DNEL-Wert gilt, umfasst. Ist mehr als ein Expositionsweg wahrscheinlich, dann wird ein DNEL-Wert für jeden Expositionsweg und für die Kombination aller Expositionswege bestimmt. Bei der Bestimmung des DNEL-Werts werden u. a. folgende Faktoren berücksichtigt:

- a) die Unsicherheiten, die sich u.a. aus der Streuung der Versuchsinformationen und den Unterschieden innerhalb einer Tierart und zwischen verschiedenen Tierarten ergeben;
- b) die Art und Schwere der Wirkungen;
- c) die Empfindlichkeit der Bevölkerungs(unter)gruppe, auf die sich die quantitativen und qualitativen Angaben zur Exposition beziehen.

<sup>2</sup> Für Effekte ohne Schwellenwert kann möglicherweise kein DNEL abgeleitet werden (s. u.). DNELs müssen nicht notwendigerweise für bestimmte Verwendungszwecke außerhalb des Regelungsbereich von REACH abgeleitet werden, z. B. für Kosmetika.

Daraus folgt, dass der DNEL-Wert, basierend auf der Integration aller verfügbaren und relevanten Daten zur Gefährdung der menschlichen Gesundheit, als ein „Gesamt“-NAEL (No Adverse Effect Level) für eine gegebene Exposition (Pfad, Dauer, Häufigkeit) betrachtet werden kann, wobei die Unsicherheiten/Variabilität dieser Daten und der menschlichen Bevölkerung berücksichtigt sind. Während die frühere Gesetzgebung zu neuen und in Umlauf befindlichen Stoffen eine umfassende Risikoabschätzung und -Charakterisierung (RC) aller relevanten toxikologischen Wirkungen erforderte, fordert REACH eine RC für die maßgeblichen gesundheitlichen Wirkungen (d.h., die toxikologischen Wirkungen, die zu den DNEL führen, die am kritischsten sind) bei einem gegebenen Expositionsmuster (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung), die mit einem Expositionsszenario (ES) verbunden sind. Es ist festzuhalten, dass ein Expositionsmuster mehr als ein ES abdecken kann.

Für die Exposition am Arbeitsplatz können bereits Arbeitsplatzgrenzwerte (OEL: Occupational Exposure Limits) festgelegt worden sein. Unter bestimmten Voraussetzungen können OELs und die diesen bei der Festlegung zugrunde liegenden Daten verwendet werden, um DNEL abzuleiten. Siehe ANHANG R. 8-13 für weitere Leitlinien.

Der Expositions/DNEL-Vergleich (wie in REACH Anhang I, 6.3 und 6.4 vorgeschrieben) stellt prinzipiell ein einfaches Instrument zur RC dar, insbesondere für nachgeordnete Anwender, die nicht selbst über die Gefahrdaten verfügen. Für jedes Expositionsszenario kann von einem kontrollierten Risiko für den Menschen ausgegangen werden, wenn die Höhe der Exposition den entsprechenden DNEL nicht überschreitet (REACH Anhang I, 6.4).

Obwohl die Beurteilung der Kontrolle von Risiken für den Menschen nach REACH grundsätzlich auf dem Vergleich von Exposition und DNEL beruht, ist es nicht immer möglich, DNEL(s) für einen Endpunkt abzuleiten. Dies ist der Fall wenn:

<p>Ein Stoff seine Wirkung über eine Wirkungsweise über einen Schwellenwertmechanismus aus, die verfügbaren Daten aber keine verlässliche Identifizierung dieser Schwelle zulassen</p>	<p>Dies kann der Fall sein bei den Endpunkten Sensibilisierung und Reizung.</p>
<p>Ein Stoff übt seine Wirkung über einen Mechanismus ohne Schwellenwert aus. In einem solchen Fall wird als Standardannahme allgemein davon ausgegangen, dass selbst bei sehr niedriger Exposition ein verbleibendes Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. Folglich kann eine Dosis ohne mögliche Wirkungen nicht festgelegt werden.</p>	<p>Dies kann insbesondere bei den Endpunkten Mutagenität und Kanzerogenität der Fall sein, wenn ein Mechanismus ohne Schwellenwert beteiligt ist (REACH Anhang I, 1.4.1) (siehe Abschnitt R.7.7). Es ist zu beachten, dass als Folge der Unsicherheiten, eine Expositionshöhe festzulegen, die das Risiko für solche Stoffe ohne Schwellenwert angemessen zu kontrollieren, hinsichtlich Risikoabschätzung und -angabe als auch des Risikomanagements ein grundsätzlich anderer Ansatz erforderlich ist (siehe <u>Abschnitt R.8.5</u>). Es sollte beachtet werden, dass für Mutagene und Kanzerogene am Arbeitsplatz auch die Richtlinie über Karzinogene und Mutagene (2004/37/EC) anzuwenden ist, einschließlich der in dieser Richtlinie dargelegten Hierarchie im Risikomanagement.</p>
<p>Es fehlen Testdaten (für einen oder mehrere Endpunkte)</p>	<p>Es gibt 4 begründete Fälle, in denen keine Testdaten erforderlich sind. Diese sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.</p>

In den ersten beiden Fällen (Zeile eins und zwei) besteht nach wie vor Bedarf für eine qualitative/semiquantitative Sicherheitsbewertung gemäß REACH Anhang 1. Man beachte, dass eine auf einem DNEL basierende Bewertung nach wie vor für andere Endpunkte (mit DNEL) erforderlich sein kann, insbesondere, wenn dies andere Expositionspfade betrifft. Im dritten Fall hängen Art und Ausmaß der Sicherheitsbewertung von jeweiligen Fall ab und beinhalten Situationen, in denen;

<p>Untersuchungen könnten, basierend auf Argumenten zur Exposition, unterbleiben;</p>	<p>Dies bezieht sich auf REACH, Anhang XI-3 und Spalte 2 (besondere Regeln zur Anwendung von Spalte 1) in den Anhängen VIII – X. Detaillierte Leitlinien zum „Waiven“ auf Basis von Expositionsannahmen finden sich in Kapitel R.5. Man könnte die Auffassung vertreten, die Ableitung von DNEL sei überflüssig, da die Risikobewertung in jedem Fall ein vernachlässigbares Risiko ergeben wird. Für Stoffe im Tonnageband &gt; 10 t/a soll jedoch ein DNEL auf Basis der verfügbaren Daten festgelegt werden.</p>
<p>Untersuchungen könnten unterbleiben, da infolge der Stoffeigenschaften technisch nicht möglich;</p>	<p>Eigenschaften des Stoffs wie etwa hohe Flüchtigkeit/Reaktivität können Tests gefährlich oder unmöglich machen. In dieser Frage sollte auf die Leitlinien verwiesen werden (Anpassung von Tests/Testverfahren). Siehe auch Kapitel R.5.</p>
<p>Ein Stoff ist registriert als vor Ort isoliertes Zwischenprodukt;</p>	<p>Jede verfügbare vorhandene Information, z.B. zu gesundheitlichen Wirkungen, soll, ohne zusätzliches Tests, eingereicht werden. Wenn demnach keine oder unzureichende Daten vorliegen, kann möglicherweise kein DNEL abgeleitet werden<sup>3</sup>. Für vor Ort isolierte Intermediate wird jedoch eine strikte Kontrolle verlangt (REACH, Artikel 17). Wenn ein Stoff nur als Intermediat vor Ort verwendet und/oder als isoliertes Intermediat transportiert wird, ist kein DNEL erforderlich, selbst wenn Daten vorliegen, die die Ableitung ermöglichen würden. Der Registrant kann jedoch einen DNEL ableiten, um zusätzlich zu belegen, dass die streng kontrollierten Bedingungen ausreichen.</p>
<p>Ein Stoff ist registriert als transportiertes isoliertes Zwischenprodukt.</p>	<p>Jede verfügbare vorhandene Information, z.B. zu gesundheitlichen Wirkungen, soll eingereicht werden, einschließlich der in Anhang VII für transportierte isolierte Intermediate in Mengen von mehr als 1000 t/a spezifizierten Daten. Wenn demnach keine oder unzureichende Daten vorliegen, kann möglicherweise kein DNEL abgeleitet werden. Für transportierte isolierte Intermediate ist die Exposition der Allgemeinbevölkerung jedoch kein Gesichtspunkt. Unter der Voraussetzung, dass eine strikte Kontrolle erforderlich ist, ist lediglich eine sehr begrenzte Exposition an besonderen Arbeitsplätzen zu erwarten. (REACH, Artikel 18).</p>

Wenn es nicht möglich ist, einen DNEL abzuleiten, erfordert REACH (Anhang I), dass „dies klar darzulegen und zu begründen ist“ (Abschnitt 1.4.2) und das im Teil des CSA zur Risikocharakterisierung „eine qualitative Abschätzung der Wahrscheinlichkeit vorzunehmen ist, dass Wirkungen vermieden werden, wenn das Expositionsszenario umgesetzt wird“ (Abschnitt 6.5).

REACH (Anhang I, 1.1.2) verweist nur bei gesundheitlichen Wirkungen, für die kein DNEL abgeleitet werden kann (z. B. Kanzerogene ohne Schwellenwert, wie im obigen Fall 2 beschrieben), nur auf einen **qualitativen** oder **semiquantitativen Ansatz**.

<sup>3</sup> Man beachte, dass formal kein CSA/CSR (und somit keine DNEL-Ableitung) als Teil der Anmeldung von Intermediaten verlangt wird.

In einem strikt **qualitativen Ansatz** (z.B. für gentoxische Stoffe (d. h. Mutagene ohne Schwellenwert) ohne Daten zur Kanzerogenität *in vivo*) ist die Abschätzung von spezifischen Risikohöhen für ein gegebenes Expositionsmuster nicht möglich, und der Schwerpunkt wird darauf gelegt abzuschätzen, dass eine angemessene Kontrolle der Exposition der betreffenden Bevölkerung (z.B. am Arbeitsplatz, Verbraucher oder bei indirekter Exposition über die Umwelt) erfolgt. Dieser qualitative Ansatz zur Risikocharakterisierung, der zur Entwicklung von Expositionsszenarien mit angemessenen Risikomanagementmaßnahmen (RMMs) und Umgangsvoraussetzungen (Operational Conditions, OC) dient, bedient sich eher qualitativen Angaben zur Wirksamkeit des Stoffs.

Er basiert auf dem Prinzip, dass die RMMs/OCs umso strenger sein müssen, je schwerer die Natur der Gefahren ist. Dieser Ansatz, insbesondere für besonders gefährliche Stoffe, ähnelt in gewisser Hinsicht dem ALARA-Prinzip (*as low as reasonably achievable*), das ursprünglich im Strahlenschutz entwickelt wurde. Nähere Einzelheiten zu diesem Ansatz finden sich in den Abschnitten R.8.6 und E.3.4).

Es kann jedoch von Nutzen sein, in eine solche qualitative Bewertung ein zusätzliches **semiquantitatives** Element mit aufzunehmen, um die Wahrscheinlichkeit abzuschätzen, dass entsprechende Wirkungen vermieden werden können (wie in Anhang I, Abschnitt 6.5 gefordert). Kann kein DNEL abgeleitet werden, hat der Registrant somit eine „qualitative Bewertung der Wahrscheinlichkeit“ vorzunehmen, „dass Wirkungen vermieden werden, wenn das Expositionsszenario umgesetzt wird“ (REACH Anhang I, Abschnitt 6.5). Für Mutagene/Kanzerogene ohne Schwellenwert kann kein DNEL abgeleitet werden, da davon ausgegangen wird, dass für solche Stoffe keine Dosis ohne Wirkung ermittelt werden kann (entweder, weil es keinen Schwellenwert gibt oder weil dieser nicht bestimmt werden kann). In solchen Fällen und unter der Annahme, dass es Daten gibt, soll der Registrant einen **DMEL** (derived minimal effect level) ableiten, einen Risikoreferenzwert, bei dem von einer sehr geringen Besorgnis ausgegangen wird. Ein gemäß der Leitlinie abgeleiteter DMEL soll einer tolerablen Wirkung entsprechen, wobei zu beachten ist, dass dieser nicht eine Dosis darstellt, bei der keine möglichen Wirkungen vorherzusehen sind. Wird kein DMEL abgeleitet, soll der Registrant andere Mittel finden um „... die Wahrscheinlichkeit, dass Wirkungen vermieden werden, wenn das Expositionsszenario umgesetzt wird“ (Anhang I, Abschnitt 6.5) abzuschätzen oder zu beurteilen.

Obwohl es nach REACH nicht unbedingt erforderlich ist, wird, abhängig von der Verlässlichkeit und Qualität der verfügbaren Daten (aus epidemiologischen Studien, Tierversuchen und/oder alternativen Ansätzen wie Read-across) dringend empfohlen, einen DMEL abzuleiten, sofern Daten verfügbar sind, die dies erlauben.

Diese Leitlinie erläutert zwei (Standard)methoden, die zum Ableiten eines DMEL verwendet werden können. Für manche Stoffe mögen sehr detaillierte Daten vorliegen (z.B. genaue Angaben zu Kinetik und Mechanismus der Kanzerogenese oder detaillierte Dosis-Wirkungs-Daten). In solchen Fällen steht es dem Antragsteller natürlich frei, auf Basis einer ausführlichen Be-

gründung ausgefeiltere Modelle zu verwenden, die das Verhalten solcher Stoffe bei niedrigen Dosen beschreiben.

Es ist wichtig zu betonen, dass ein DMEL nicht einem DNEL äquivalent ist. Ein DNEL ist ein hergeleiteter Wert, unterhalb dessen die Exposition liegen soll – mit der zugrunde liegenden Annahme, dass solch eine Expositionshöhe unter einem No-effect-level liegt. Für Wirkungen ohne Schwellenwert besagt die zugrunde liegende Annahme, dass ein No-effect-level nicht aufgestellt werden kann, und ein DMEL spiegelt daher eine Expositionshöhe wieder, die einem dazu gehörenden, niedrigen und möglicherweise theoretischem Risiko entspricht.

Weiterhin sollte betont werden, dass bei Karzinogenen und Mutagenen die Richtlinie über Karzinogene und Mutagene (2004/37/EC) verlangt, dass eine Exposition am Arbeitsplatz soweit wie technisch möglich zu vermeiden/zu minimieren ist. Da REACH diese Richtlinie nicht außer Kraft setzt, hat der Ansatz zur Kontrolle der Exposition am Arbeitsplatz diesem Minimierungsgebot zu genügen.

Der DMEL-Ansatz ist nützlich bei der Abfassung der Stoffsicherheitsbewertung (CSA), um die übrige/verbleibende Wahrscheinlichkeit für Risiken (am Arbeitsplatz, bei Verbrauchern und über die Umwelt) zu beurteilen. Auf Basis einer solchen Beurteilung kann es für den Registranten erforderlich sein, die Art oder die Empfehlungen zur Verwendung des Stoffs zu verbessern, indem die entsprechenden vorläufigen Expositionsszenarios zum Gebrauch des Stoffs überarbeitet werden.

Im Gegensatz zur Risikobewertung für Schwellenwerteffekte kann für Mutagene und Kanzerogene ohne Schwellenwert eine Dosis ohne ein theoretisches Krebsrisiko per Definition nicht abgeleitet werden.

Die Festlegung eines Risikoreferenzwerts für den DMEL ist daher eindeutig eine des gesellschaftlichen Belangs und bedarf einer politischen Vorgabe. Obwohl es keine EU-Gesetzgebung gibt, die für die Gesellschaft solche "tolerablen Risiken" für Kanzerogene festlegt, sind Krebsrisiken festgelegt und in unterschiedlichem Zusammenhang verwendet worden (siehe ANHANG R. 8-14 für verschiedene Werte, die früher inner- und außerhalb der EU herangezogen wurden). Auf dieser Grundlage könnten Krebsrisiken von  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  als tolerable Risiken betrachtet werden, wenn DMELs am Arbeitsplatz bzw. die Allgemeinbevölkerung festgesetzt werden. Als Alternative kann eine Referenzexposition mit sehr geringer Besorgnis erhalten werden, indem auf einen geeigneten Startwert aus einer Langzeit-Krebsstudie an Nagern oder belastbaren epidemiologischen Untersuchungen am Menschen ein hoher Extrapolationsfaktor angewendet wird.

Zusammengefasst ist ein DNEL für Stoffe mit Schwellenwert eine Exposition, die nicht überschritten werden sollte und eine Kontrolle bezeugt. Bei Stoffen ohne Schwellenwert ist der DMEL ein risikobasierter Referenzwert, der verwendet werden sollte, um Risikomanagementmaßnahmen genauer zu planen. Expositionen unterhalb eines DMEL werden als sehr wenig besorgniserregend bewertet, da eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass

Wirkungen bei diesem bestimmten betrachteten Expositionsszenario vermieden werden.

### R.8.1.2 **Übersicht über die Aspekte, die bei der Ableitung von DNEL(s)/DMEL(s) zu berücksichtigen sind**

Gemäß den Anforderungen nach REACH (Annex I, Abschnitt 1.4.1) sind bei der Ableitung von DNEL(s) mehrere Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die im Folgenden behandelt werden. Es ist zu beachten, dass die meisten Gesichtspunkte (insbesondere hinsichtlich Unsicherheit/Variabilität, Bevölkerung und Expositionspfaden) auch bei der Ableitung von DMEL(s) zutreffen.

#### R.8.1.2.1 **Datenanforderungen**

Die Ableitung von DNELs ist für das "chemical safety assessment" (CSA) für Stoffe ab einer hergestellten/importierten/verwendeten Menge von 10 t/a aufwärts erforderlich. Für jede Tonnagemenge sind in REACH (Annex VII-X, in Verbindung mit Annex XI) Standardanforderungen an die Datensätze festgelegt, aber REACH verlangt auch, dass jegliche relevanten Gefahreninformationen, die verfügbar sind (z.B. zu anderen Endpunkten und/oder aus anderen Tests und Methoden), berücksichtigt werden. Selbst bei den niedrigeren Tonnagemengen beinhalten die Anforderungen an die Daten mehrere Studien, die die Ableitung einer quantitativen Abschätzung einer Dosis ohne adverse Wirkungen, d. h. eines NOAEL (z.B. 28/90-Tages-Studie mit wiederholter Verabreichung, Screening-Studie zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität), und damit die Ableitung eines DNEL ermöglichen sollen. Die Ableitung eines DNEL für Lebenszeitexposition aus dem Grunddatensatz, der für das Tonnageband von 10 – 100 t/a erforderlich ist, mithilfe von Standardextrapolationsfaktoren für mehrere Extrapolationsschritte, einschließlich der Zeitextrapolation, ist allerdings mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet. Mit zusätzlichen toxikologischen Daten, die mit jedem höheren Tonnagelevel verlangt oder in der wissenschaftlichen Literatur verfügbar werden, wird eine besser belastbare Abschätzung möglich. DNEL(s) sollten daher überprüft werden, wenn zusätzliche Informationen bei höheren Tonnagemengen verfügbar werden.

Zur Ableitung von DNELs sind alle verfügbaren Gefahreninformationen zu bewerten (siehe Kapitel R.7) und, sofern möglich, Dosisdeskriptoren (N(L)OAEL, benchmark dose usw.) zu ermitteln (siehe Abschnitt R.8.2). Es ist festzustellen, dass gemäß REACH die Daten aus Untersuchungen am Menschen (z.B. Fallberichte oder epidemiologische Studien), Tierversuchen, *In-vitro*-Studien und nicht-experimentellen Quellen ((Q)SAR, Analogien oder chemische Stoffgruppen) stammen können – siehe Kapitel R.6 und R.7.

### R.8.1.2.2 Unsicherheit/Variabilität

REACH verlangt, dass Unstimmigkeiten zwischen den Daten zur Abschätzung von Wirkungen und der realen Expositionssituation des Menschen unter Berücksichtigung der inter- und intraspezifischen Variabilität und Unsicherheit behandelt werden.

### R.8.1.2.3 Bevölkerungsgruppen

DNELs sind möglicherweise für Arbeiter und für die Allgemeinbevölkerung abzuleiten. Die Allgemeinbevölkerung schließt Verbraucher und die Exposition über die Umwelt ein, wobei die DNEL für Verbraucher und die Exposition über die Umwelt normalerweise identisch sind. Unter bestimmten Umständen kann es erforderlich sein, DNELs für bestimmte Bevölkerungsgruppen abzuleiten, d.h. eine besondere höhere Empfindlichkeit abzudecken (z.B. im Falle von Hinweisen auf eine höhere Empfindlichkeit von Kindern für bestimmte Endpunkte). Ein anderer Grund abzuschätzen, ob ein DNEL eine bestimmte Bevölkerungsgruppe mit abdeckt, liegt vor, wenn eine spezifische Exposition dieser Gruppe vorliegt, etwa eine Exposition von Kindern durch Spielzeug, was eine entsprechende spezifische Abschätzung erfordert.

Es ist nicht in jedem Fall erforderlich, für alle genannten Bevölkerungsgruppen DNELs abzuleiten. Je nach Art der Exposition sind nur DNEL für relevante Bevölkerungsgruppen abzuleiten. Dabei muss begründet werden, warum die ausgewählten Bevölkerungsgruppen als relevant angesehen werden (und andere nicht). Die DNELs sollten entsprechend benannt werden, z.B. *Arbeitsplatz-DNEL* oder *Allgemeinbevölkerung-DNEL* (siehe Tabelle R. 8-1 für Beispiele).

Wie bereits erwähnt liefert der Anhang R.8-13 weitere Anleitungen, wie die Situation zu bewerten ist, wenn bereits ein Arbeitsplatzgrenzwert (OEL: occupational exposure limit) vorliegt.

### R.8.1.2.4 Pfade

Angesichts der unterschiedlichen Expositionspfade für die verschiedenen Bevölkerungsgruppen müssen DNEL möglicherweise für orale (Verbraucher/Exposition über die Umwelt), inhalative (Arbeiter/Verbraucher/ Exposition über die Umwelt) und dermale Exposition (Arbeiter/Verbraucher und eventuell über die Umwelt, z.B. durch belastetes Erdreich) abgeleitet werden. Soweit erforderlich, ist auch eine kombinierte Exposition zu betrachten (siehe Abschnitt E.3.5).

Es ist nicht in jedem Fall erforderlich, für alle genannten Pfade DNEL abzuleiten. Je nach Art der Exposition sind nur DNEL für relevante Expositionspfade abzuleiten. Dabei muss begründet werden, warum die ausgewählten Expositionspfade als relevant angesehen werden (und andere nicht). Bei den DNELs sollte der betreffende Pfad am Ende der Bezeichnung angegeben werden, z.B. *Arbeitsplatz-DNEL-Langzeit für dermale Exposition*. (siehe Tabelle R. 8-1).

### R.8.1.2.5 Dauer der Exposition

Abhängig vom Expositionsszenario kann die Expositionsdauer variieren von einem einzelnen Ereignis hin zu einer Exposition über mehrere Tage/ Wochen/Monate im Jahr oder sogar kontinuierlich anhalten (wie z.B. bei einer Exposition über die Umwelt). Da die Dauer der Exposition oftmals einen Einfluss auf die auftretenden Wirkungen hat, sind DNELs ggf. für unterschiedliche Expositionszeiträume abzuleiten, wobei die Dauer der Exposition in der Toxizitätsstudie so genau wie möglich der Expositionsdauer im Expositionsszenario entsprechen soll.

Zwei Haupttypen von DNELs können unterschieden werden: DNEL<sub>Langzeit</sub> und DNEL<sub>akut</sub>.

Eine DNEL<sub>Langzeit</sub>, d.h. ein DNEL für Wirkungen, die nach wiederholter Exposition auftreten, soll in jedem Fall abgeleitet werden. Toxizitätsstudien, die Daten über solche möglichen "Langzeit"-Wirkungen eines Stoffs liefern, sind: Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung, Studien zur Reproduktionstoxizität (einschl. Entwicklungstoxizität) und Kanzerogenitätsstudien. Der Begriff "Langzeit" wird hier in einem allgemeineren Sinn verstanden und beinhaltet z.B. subchronische Studien (meist über 90 Tage) ebenso wie chronische (meist über 1,5 – 2 Jahre).

In Anbetracht dessen, dass N(L)OAELs in Toxizitätsstudien oft mit zunehmender Dauer der Exposition niedriger werden, wird ein DNEL, der auf einem N(L)OAEL aus einer chronischen Studie beruht, im Allgemeinen niedriger als ein DNEL ausfallen, der auf einem N(L)OAEL einer subchronischen, subakuten oder akuten Toxizitätsstudie beruht. Daher wird im Allgemeinen ein DNEL für chronische Exposition der niedrigste DNEL sein und kürzere als chronische Expositionszeiträume mit abdecken. Daher wird für die meisten Stoffe und Expositionsszenarien der DNEL<sub>Langzeit</sub> ausreichen, das Risiko zu kontrollieren. Bei der Definition des DNEL soll die Expositionsdauer gleich nach "DNEL" angegeben werden, also z.B. Arbeitsplatz-DNEL<sub>Langzeit</sub> für dermale Exposition.

Man beachte, dass die wiederholte Exposition, die sich aus einem bestimmten Expositionsszenario ergibt, als tatsächliche tägliche Dosis anzugeben ist, wobei zu berücksichtigen ist, dass für die Exposition am Arbeitsplatz 8 Stunden, über die Umwelt 24 Stunden und für Verbraucher (je nach Szenario, d.h. der Art des angewendeten Produkts) 1 – 24 Stunden anzusetzen sind. Die tatsächliche tägliche Dosis ist *unabhängig* von der Häufigkeit der Exposition. Das bedeutet, dass, wenn am Arbeitsplatz oder für Verbraucher z.B. nur eine Exposition an einigen Tagen im Jahr besteht, als Expositionsgröße die tatsächliche Dosis an den Tagen mit Exposition herangezogen wird und nicht die tägliche Dosis gemittelt über (und somit geteilt durch!) das gesamte Jahr.

Die Festsetzung eines DNEL für akute Toxizität, der für Wirkung nach einmaliger Exposition über wenige Minuten bis hin zu 24 Stunden gilt, ist nicht nur mühsam (es gibt kein allgemein anerkanntes Verfahren) und ressourcenintensiv, sondern wahrscheinlich unnötig, da der Langzeit-DNEL für gewöhnlich ausreicht, um sicherzustellen, dass derartige Wirkungen nicht auf-

treten. Es wird daher vorgeschlagen, dass, wenn eine akute toxische Gefährdung (die zur Klassifizierung und Einstufung führt) ausgemacht wurde, ein DNEL für akute Toxizität nur für die Wirkungen einer Spitzenbelastung abgeleitet wird, da solche Spitzen maßgeblich höher als die durchschnittliche tägliche Exposition ausfallen können und der Langzeit-DNEL (der *im Durchschnitt* über z.B. einen Arbeitstag einzuhalten ist) unzureichend sein kann, diese zu begrenzen. Allgemein sollte somit ein DNEL für akute Toxizität abgeleitet werden, wenn eine akute toxische Gefährdung (die zur Klassifizierung und Einstufung führt) ermittelt wurde und die Möglichkeit von hohen Spitzenexpositionen besteht, zum Beispiel bei Probenahmen oder dem Anschließen/Trennen von Behältern. In den meisten Fällen dürfte dies Arbeiter betreffen, die hohen Spitzenkonzentrationen flüchtiger und toxischer Stoffe ausgesetzt sind, in manchen Fällen kann dies aber auch Verbraucher betreffen. Hohe Spitzenexpositionen werden für gewöhnlich nur für den Inhalationspfad betrachtet, aus diesem Grund führt diese Leitlinie aus, wie DNELs für akute Toxizität für den Inhalationspfad aufgestellt werden.

Akute Toxizitätsstudien an Versuchstieren werden im Allgemeinen mit einmaliger oder dermaler Verabreichung oder einer inhalativen Exposition über 4 Stunden durchgeführt. Ein DNEL<sub>akut</sub> kann im Allgemeinen definiert werden als ein DNEL für Wirkungen, die nach kurzer Zeit auftreten (binnen Minuten bis wenigen Stunden). Das Potenzial für kurzzeitig hohe inhalative Spitzenbelastungen betrifft vor allem Arbeiter, und aus diesem Grund sollte die berufliche Expositionsabschätzung stets die Möglichkeit einer solchen Spitzenbelastung berücksichtigen, da diese Spitzen möglicherweise die typische (durchschnittliche tägliche) Exposition merklich überschreiten könnte. Wenn ein DNEL für akute inhalative Toxizität aufgestellt werden muss (auf Basis des toxikologischen Profils des betrachteten Stoffs), so sollte dies nur für einen genau festgelegten Teil der täglichen Expositionsdauer erfolgen (am Arbeitsplatz für gewöhnlich 15 min) (siehe Abschnitte R.7.4, R.8.2 und Anhang R. 8-8 für weitere Angaben zur Festlegung von DNELs für akute Toxizität).

Für die Spitzenbelastung gegenüber flüchtigen Stoffen sollten die verfügbaren Humandaten (z.B. Fallberichte) berücksichtigt werden. Informationen über Wirkungen nach Spitzenbelastungen können somit aus Humanbefunden und akute Toxizitätsstudien an Versuchstieren erhalten werden.

Es ist zu beachten, dass sich "akute" Wirkungen sofort, aber auch erst mit merklicher zeitlicher Verzögerung nach der Exposition bemerkbar machen können. Verwertbar können auch Wirkungen sein, die sich in manchen Studien zu organspezifischen Wirkungen zeitig nach Beginn der Exposition zeigen, z.B. in Untersuchungen zur Neurotoxizität, Reizung und Sensibilisierung oder Mutagenität, aber auch in Studien mit wiederholter Verabreichung und reproduktionstoxischen Studien (einschließlich Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität). Bei inhalativer Exposition über mehr als 15 Minuten sollte der DNEL für Langzeitwirkungen herangezogen werden.

Bei dermaler und oraler Exposition sollte die "Kurzzeitexposition" normalerweise anhand von DNEL für Langzeitwirkungen beurteilt werden. Für einige Stoffe kann es jedoch bedeutsam sein, einen DNEL<sub>akut</sub> für einmalige dermale und/oder orale Exposition abzuleiten, im Allgemeinen wie in den Grundsätzen, die im Anhang R. 8-8 dargelegt sind.

### R.8.1.2.6 Systemische und lokale Wirkungen

Je nach Art des Stoffs sind DNELs für systemische, lokale oder beide Wirkungen abzuleiten.

- Eine *lokale Wirkung* ist eine Wirkung, die am Ort des ersten Kontakts beobachtet wird, unabhängig davon, ob der Stoff systemisch verfügbar ist.

- eine *systemische Wirkung* ist definiert als eine Wirkung, die normalerweise entfernt vom Ort des ersten Kontakts beobachtet wird, d.h. nachdem der Stoff eine physiologische Schranke (die Mukosa des Gastrointestinal- oder Respirationstrakts oder die Haut) durchdrungen hat und systemisch verfügbar wird.

Es sollte jedoch beachtet werden, dass toxische Wirkungen auf oberflächlichen Epithelien auch indirekte Wirkungen widerspiegeln können infolge einer systemischen Toxizität oder sekundär nach der systemischen Verteilung des Stoffs oder seiner aktiven Metaboliten.

Ein DNEL sollte nach Möglichkeit sowohl systemische als auch lokale Wirkungen abdecken. DNELs für systemische Wirkungen können grundsätzlich auf allen Arten von Studien basieren, es sei denn, lokale Wirkungen bei niedriger Dosis ließen eine ausreichend hohe systemische Exposition nicht zu. Für DNELs, die lokale inhalative und lokale dermale Wirkungen abdecken, müssen jedoch pfadspezifische Daten vorhanden sein. Wenn DNELs für lokale und für systemische Wirkungen festgelegt werden, sind die DNELs durch den Zusatz "lokal" oder "systemisch" auszuweisen (z.B. Arbeitsplatz-DNEL-Langzeit für dermale Exposition-*systemisch*) (Tabelle R. 8-1).

### R.8.1.2.7 Einheiten

DNELs sollten im Allgemeinen als externe Dosis angegeben werden. Für Stoffe mit alleiniger oder hauptsächlich inhalativer Exposition sind externe Konzentrationen vorzuziehen, da diese im Compliance Assessment für die Anwendung leichter zu interpretieren sind, wenn hauptsächlich nur Abschätzungen der äußeren Exposition verfügbar sind. Darüber hinaus müssen für lokale Wirkungen, die per definitionem nicht als innere Dosis angegeben werden können, externe Dosen angegeben werden. Die Einheiten, die zu verwenden sind, sind in den Fußnoten der Tabelle R. 8-1 (unten) angegeben.

DNEL können jedoch auch als innere Biomarkerwerte angegeben werden, was aber nur auf eine begrenzte Zahl an Stoffen zutrifft, bei denen interne Werte, d.h. Biomonitoringdaten (z.B. Biomarker) vorliegen und in bekannter Weise mit Wirkungen assoziiert sind. Wenn sowohl Biomonitoring- als auch Monitoringdaten vorliegen und Daten zur Wirkung mit beiden Expositionsdaten korrespondieren, sollten im Allgemeinen die am besten geeigneten und/oder verlässlichen Daten/Methoden zur Festsetzung von DNEL herangezogen werden. Sofern ein DNEL auf Basis interner Biomarker abgeleitet wird, muss klar angegeben werden, dass es sich um einen solchen handelt, z.B. durch einen entsprechenden Zusatz ( $DNEL_{\text{Biomarker}}$ ). Das Körpergewicht, das in die Berechnungen eingeht, wird mit 60 bzw. 70 kg für die Allgemeinbevölkerung bzw. Arbeiter angesetzt.

Table 1 R. 8-1 DN(M)ELs, die möglicherweise abzuleiten sind, und Beispiele zu deren Benennung

Exposure pattern	DNEL/DMEL (appropriate unit)	
	Workers	General population <sup>3</sup>
Acute – inhalation, systemic effects <sup>1</sup>	worker-DNEL acute for inhalation route-systemic	General population-DNEL acute for inhalation route-systemic
Acute – dermal, local effects <sup>2</sup>	worker-DNEL acute for dermal route-local	General population-DNEL acute for dermal route-local
Acute – inhalation, local effects <sup>2</sup>	worker-DNEL acute for inhalation route-local	General population-DNEL acute for inhalation route-local
Long-term – dermal, systemic effects <sup>1</sup>	worker-DNEL long-term for dermal route-systemic	General population-DNEL long-term for dermal route-systemic
Long-term – inhalation, systemic effects <sup>1</sup>	worker-DNEL long-term for inhalation route-systemic	General population-DNEL long-term for inhalation route-systemic
Long-term – oral, systemic effects <sup>1</sup>	Not relevant	General population-DNEL long-term for oral route-systemic
Long-term – dermal, local effects <sup>2</sup>	worker-DNEL long-term for dermal route-local	General population-DNEL long-term for dermal route-local
Long-term – inhalation, local effects <sup>2</sup>	worker-DNEL long-term for inhalation route-local	General population-DNEL long-term for inhalation route-local

<sup>1</sup> Units for systemic exposure are mg/m<sup>3</sup> for inhalation, and mg/kg bw for oral and dermal exposure

<sup>2</sup> Units for local effects are mg/m<sup>3</sup> for inhalation; and for dermal exposure: mg/cm<sup>2</sup> skin, mg/person/day (e.g., calculated based on the deposited amount per cm<sup>2</sup> times the actually exposed body area), or a measure of concentration (% or ppm)

<sup>3</sup> General population includes consumers and humans via the environment. In rare cases it may also be relevant to derive a DNEL for specific subpopulations, such as children.

### R.8.1.3 Übersicht über die DNEL/DMEL-Ableitung, kritische DNERL(s)/DMEL, andere Maße für die Potenz

Der Prozess, um DNEL/DMEL abzuleiten und/oder zu anderen Maßen für die Potenz zu gelangen kann wie folgt dargelegt werden:

Schritt 1: Erfassung typischer Dosisdeskriptoren (z. B. N(L)OAEL, BMD, LD50, LC50, T25, BMD(L)10, OR, RR...) anhand aller verfügbaren und relevanten Studien über die unterschiedlichen gesundheitlichen Endpunkte (siehe Abschnitt R.8.2) und/oder Informationen zur Potenz, wenn kein Dosisdeskriptor verfügbar ist.

Schritt 2: Entscheidung über die Wirkungsweise (Schwellenwert oder kein Schwellenwert) und welches die nächsten Schritte sind (d. h. Schritt 3-1, 3-2 und/oder 3-3) (siehe Abschnitt R.8.3)

Schritt 3-1: Wenn möglich, DNEL(s) für Endpunkte mit Schwellenwert ableiten durch  
a) Auswahl der relevanten Dosisdeskriptoren für den betreffenden Endpunkt

- b) Modifizierung, wenn nötig, des relevanten Dosisdeskriptors pro Endpunkt auf den korrekten Startwert (d.h. die verwendete Einheit für die Exposition zu korrigieren)
- c) Anwendung, wenn erforderlich, von Extrapolationsfaktoren auf den richtigen Startwert, um endpunktspezifische DNEL(s) für das relevante Expositionsprofil zu erhalten (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung) (siehe Abschnitt R.8.4)

Schritt 3-2: Wenn möglich, DMEL(s) für Endpunkte ohne Schwellenwert ableiten durch

- a) Auswahl der relevanten Dosisdeskriptoren für den betreffenden Endpunkt
- b) Modifizierung, wenn nötig, des relevanten Dosisdeskriptors pro Endpunkt auf den korrekten Startwert (d.h. die verwendete Einheit für die Exposition zu korrigieren)
- c) Anwendung, wenn erforderlich, von Extrapolationsfaktoren/Hoch-zu-Niedrigisiko-Dosis-Extrapolationsfaktoren<sup>4</sup> auf den richtigen Startwert, um endpunktspezifische DMEL(s) für die relevanten Expositionsprofile zu erhalten (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung) (siehe Abschnitt R.8.5)

Schritt 3-3: Wenn kein Dosisdeskriptor vorliegt, einen eher qualitativen Ansatz verfolgen (siehe Abschnitt R.8.6)

Schritt 4: Den maßgeblichen gesundheitlichen Effekt oder Effekte und die entsprechenden DNEL, DMEL oder andere qualitative/semiquantitative Deskriptoren auswählen (siehe Abschnitt R.8.7)

## R.8-2

### **Schritt 1: Typische Dosisdeskriptoren und/oder andere Informationen zur Potenz erfassen**

Schritt 1: Erfassen typischer Dosisdeskriptoren (z.B. N(L)OAEL, BMD, LD50, LC50, T25, BMD(L)10, OR, RR....) anhand aller verfügbaren und relevanten Untersuchungen zu den unterschiedlichen gesundheitlichen Endpunkten und/oder Informationen zur Potenz, wenn kein Dosisdeskriptor vorhanden ist.

#### **Dosis-Wirkungs-Bewertung – Ableitung eines N(L)OAEL/BMD**

Es ist allgemein akzeptiert, dass viele der von Substanzen hervorgerufenen adversen gesundheitlichen Wirkungen nicht auftreten, bis die Substanz oder ein aktiver Metabolit eine Schwellenkonzentration in dem entsprechenden Organ erreicht. Ob diese Schwellenkonzentration erreicht wird oder nicht, hängt von der Höhe der Exposition des Organismus (Mensch oder Versuchstier) gegenüber der Substanz ab: Für einen bestimmten Expositions-

<sup>4</sup> Der Begriff "Extrapolationsfaktor" wird gebraucht, da es sich um einen neutralen Begriff handelt. Im DMEL-Ansatz können diese Faktoren aber auch als "Korrekturfaktoren" und "Unsicherheitsfaktoren" angesehen werden.

pfad gibt es eine Schwellenexposition, die erreicht werden muss, bevor Wirkungen hervorgerufen werden. Die Dosis oder Konzentration dieser Schwellenexposition kann für unterschiedliche Expositionspfade merklich verschieden sein; sie kann sich außerdem wegen Unterschieden in der Toxikokinetik auch für verschiedene Arten unterscheiden und möglicherweise wegen der Wirkungsmechanismen. Die beobachtete ("observed") Schwellendosis oder das Wirkungsniveau in einer Toxizitätsstudie wird von der Sensitivität des Testsystems beeinflusst werden und ist ein Surrogat für den wahren so genannten No Adverse Effect LEVEL (NAEL).

Der in einer bestimmten Untersuchung ermittelte No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) ist einfach die höchste Dosis oder Konzentration der eingesetzten Testsubstanz, bei der keine signifikanten adversen Wirkungen beobachtet werden konnten, d.h. es handelt sich um einen operativen Wert, der aus einem begrenzten Test abgeleitet wurde.

Wenn beispielsweise in einem Test Dosen von 200, 50, 10 und 5 mg/kg · d einer Substanz eingesetzt wurden und adverse Wirkungen bei 200 und bei 50 mg/kg · d, nicht aber bei 10 oder 5 mg/kg · d beobachtet wurden, beträgt der abgeleitete NOAEL 10 mg/kg · d. Somit werden der NOAEL und der LOAEL (lowest observed adverse effect level) in einer gegebenen Studie vom experimentellen Studiendesign abhängen, d.h. von der Wahl der Dosen und dem Abstand zwischen den Dosen.

Falls mehrere Studien vorliegen, die dieselben Wirkungen untersuchen und aus denen unterschiedliche NOAELs abgeleitet werden könnten, sollte normalerweise der niedrigste relevante Wert bei der DNEL-Ableitung verwendet werden. Wenn es nicht möglich ist, in einer Studie mit wiederholter Verabreichung einen NOAEL zu ermitteln, sollte der "lowest observed adverse effect level" (LOAEL) zur Risikocharakterisierung verwendet werden. Wenn später ein NOAEL aus einer anderen Untersuchung ermittelbar wird, sollte die Risikocharakterisierung überprüft und, falls erforderlich, im Licht der neuen Informationen revidiert werden.

Die Sensitivität einer Studie (die in Beziehung steht zu dem toxikologischen Endpunkt, der Potenz der toxischen Substanz, der Expositionsdauer und -häufigkeit, der Intraspeziesvariabilität, der Zahl der Dosisgruppen und der Zahl der Versuchstiere pro Dosisgruppe) kann die Genauigkeit begrenzen, mit der es möglich ist, einen verlässlichen NOAEL in einem bestimmten Test abzuleiten. In diesen Fällen, in denen es unmöglich ist, einen NOAEL abzuleiten, sollte zumindest ein LOAEL ermittelt werden.

Es ist bekannt, dass der NOAEL kein sehr genaues Maß für einen (unbekannten) wahren NAEL darstellt. Außerdem werden anstelle des kompletten Datensatzes nur die Daten einer Dosis (NOAEL) verwendet (Woutersen et al., 1997). Falls genügend Daten vorliegen, sollte die Form der Dosis-Wirkungs-Kurve berücksichtigt werden. Bei einem steilen Kurvenverlauf kann der abgeleitete NOAEL als verlässlicher angesehen werden (je stärker die Steigung, desto stärker die Verringerung als Folge der verringerten Dosis); bei einem flacheren Kurvenverlauf kann die Unsicherheit des abgeleiteten NOAEL größer sein, dies muss bei der DNEL-Ableitung berücksichtigt werden. Muss ein LOAEL herangezogen werden, so kann dieser nur bei ei-

ner sehr steilen Kurve als verlässlich angesehen werden. Angesichts der generellen Forderung, die Dosis-Wirkungs-Kurve als Ganzes für die Risikocharakterisierung zu berücksichtigen und nicht nur die Daten, die bei einer Dosis erhalten wurden, zu verwenden, wurden Alternativen zur Dosis-Wirkungs-Bewertung vorgeschlagen, z.B. das Benchmarkkonzept (BMD) (Crump, 1984; Gaylor, 1988; US EPA, 1995; Slob und Peters, 1998) und die kategorische Regression (Hertzberg, 1989).

Vorteile dieses Ansatzes im Vergleich zum NOAEL sind:

- Bei der Ableitung der Benchmarkdosis werden alle experimentellen Daten verwendet und somit die Dosis-Wirkungs-Beziehung besser wiedergegeben;
- die Benchmarkdosis ist unabhängig von vordefinierten Dosen und Dosisintervallen;
- die Benchmarkdosis berücksichtigt die Probengröße in angemessener Weise, wobei besseres Studiendesign zu höheren Benchmarkdosen führt.

Ein Nachteil dieser neuen Methode ist die Unsicherheit im Hinblick auf die Verlässlichkeit dieses Ansatzes für den Fall, dass die Ergebnisse aus Toxizitätsstudien stammen, die gemäß den Anforderungen gegenwärtig gültiger Guidelines (Annex V der Richtlinie 609/68/EEC Methoden<sup>5</sup>, OECD Guidelines) durchgeführt wurden. Für die Ableitung verlässlicher Dosis-Wirkungs-Beziehungen ist das klassische Studiendesign mit drei Dosisgruppen und einer Vehikelkontrollgruppe alles andere als ideal, besonders wenn man den ungünstigen Fall bedenkt, dass in einem Versuch adverse Wirkungen nur bei der höchsten Dosis beobachtet wurden.

Ein verbesserte Benchmarkanpassung wäre dann möglich, wenn die Zahl der Dosisgruppen erhöht würde, ohne dabei die Gesamtzahl der Tiere im Test zu verändern. Eine derartige Veränderung im Studiendesign würde im Allgemeinen jedoch keine geeignete Ableitung eines NOAEL mehr zulassen. Aus diesem Grund erscheinen der NOAEL- und der Benchmarkansatz in der Praxis nicht miteinander vereinbar.

Die BMD kann parallel zur Ableitung zur Ableitung eines NOAEL verwendet werden oder als Alternative für den Fall, dass es keinen vertrauenswürdigen NOAEL gibt. Außerdem ist die Benchmarkdosis (BMD), wenn möglich, der Extrapolation eines NOAEL aus einem LOAEL vorzuziehen (siehe auch US EPA, 1995; Barnes et al., 1995; Slob, 1999; Vermeire et al., 1999, zu weiteren Einzelheiten des BMD-Ansatzes).

Solange ein Schwellenwertmechanismus als Wirkungsweise nicht überzeugend dargelegt werden kann, entspricht es im Allgemeinen einem umsichtigen Vorgehen anzunehmen, dass in Zusammenhang mit Mutagenität, Gen-

<sup>5</sup> NB! Diese wird in der Zukunft durch eine neue Test Guideline Regulation aufgehoben werden.

toxizität und gentoxischer Kanzerogenität kein Schwellenwert ermittelt werden kann, auch wenn unter experimentelle Bedingungen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung gezeigt werden kann. Einzelheiten der Ableitung unterschiedlicher Dosisdeskriptoren (T25, BMD(L)10) für Kanzerogene ohne Schwellenwert auf der Basis tierexperimenteller Studien sind im Anhang R. 8-1 aufgeführt.

Möglicherweise liegen für einen ausgewählten Endpunkt Daten aus mehr als einer Studie vor (z.B. mit unterschiedlichen Arten, unterschiedlicher Versuchsdauer), wobei alle diese Studien relevant und geeignet sind (hinsichtlich der Durchführung, der Relevanz der Versuchstierart für den Menschen usw.). Der Dosisdeskriptor kann außerdem auch auf Basis von Erfahrungen mit toxischen Wirkungen beim Menschen festgelegt werden<sup>6</sup>. Da es nicht möglich ist, im Voraus zu wissen, welcher dieser Dosisdeskriptoren sich als kritisch für den endpunktspezifischen DNEL erweisen wird, kann es in manchen Fällen relevant sein, DN(M)EL für mehr als eine Studie pro Endpunkt abzuleiten. Insbesondere dann, wenn eine Exposition über mehrere Aufnahmepfade vorliegt, besteht die Notwendigkeit eines DNELs für jeden Pfad (siehe Abschnitt R.8.7). Die Wahl der Schlüsselstudie (key study) und die Ableitung der DN(M)ELs erfordern eine Expertenbeurteilung (expert judgement), wobei auch evidenz-basierte Bewertungsansätze (weight of evidence approach) herangezogen werden. In jedem Fall ist die Wahl eines oder mehrerer Dosisdeskriptoren zu begründen. Einige besondere Gesichtspunkte bei der Identifikation typischer Dosisdeskriptoren für einige dieser Endpunkte werden nachfolgend aufgeführt.

### **R.8.2.1 Dosisdeskriptoren für akute Toxizität, reizende/ätzende Wirkung, Hautsensibilisierung, Reproduktionstoxizität**

Im Vergleich zu der einfachen Ableitung von DNEL für die Toxizität bei wiederholter Verabreichung können für die Endpunkte akute Toxizität, reizende/ätzende Wirkung, Hautsensibilisierung und Reproduktionstoxizität (siehe Kapitel R.7) mehr Schwierigkeiten auftreten. Beispielsweise sollte der ideale Ausgangspunkt für die Ableitung eines DNEL für akute Toxizität der NOAEL oder LOAEL für subletale toxische Wirkungen sein, etwa eine durch Zytotoxizität bedingte lokale Atemwegsreizung oder lähmende Wirkung aus das ZNS, doch sind oftmals nur Daten aus "LD50-Studien" verfügbar. Ganz ähnlich gibt es für gewöhnlich keine eigentlichen NOAEL oder LOAEL aus Studien zur reizenden oder ätzenden Wirkung oder Sensibilisierung. Daher erfordert in vielen oder sogar den meisten Fällen das Fehlen von NOAEL(C), Dosis-Wirkungs-Beziehungen oder Angaben zur Wirkungsstärke (Potenz), dass nach einem eher qualitativen Ansatz vorgegangen wird (siehe Abschnitt R.8.6). In den Fällen, in denen – auf der Grundlage einer Einzelfallbewertung – eine gute Datenbasis (d.h. Dosisdeskriptoren) zur Verfügung stehen, die die Festlegung von DNELs für diesen Endpunkt zulassen, werden zusätzliche Hinweise zur Festlegung von DNELs in ANHANG R. 8-8 bis ANHANG R. 8-12 gegeben. In diesen Fällen muss der Registrant den Ansatz vor dem Hintergrund der verfügbaren Daten begründen. Für Endpunkte,

<sup>6</sup> Weitere Leitlinien zur Verwendung von Humandaten zur Festsetzung von DNELs sind in Vorbereitung.

die in den Anhängen nicht aufgeführt sind, sollte nach der herkömmlichen Leitlinie vorgegangen werden.

Im nächsten Schritt werden in einer Tabelle (siehe Tabelle R. 8-14 in Anhang R. 8-1) aus allen verfügbaren für die unterschiedlichen gesundheitlichen Endpunkte alle vorhandenen Dosisdeskriptoren zusammengestellt (oder, falls ein Dosisdeskriptor nicht ermittelt werden kann, andere Daten zur Potenz), wobei ggf. zwischen lokalen und systemischen Wirkungen unterschieden wird.

### R.8-3

#### **Schritt 2: Wirkungsweise (Schwellenwert oder kein Schwellenwert) feststellen und welche Schritte als nächstes erfolgen**

Bevor tatsächlich DNEL(s) oder DMEL(s) auf Basis der hergeleiteten Dosisdeskriptoren abgeleitet werden, ist es wichtig zu entscheiden, ob die Substanz ihre Wirkung über einen Mechanismus ohne Wirkungsschwelle entfaltet. Mit anderen Worten: Handelt es sich um ein Mutagen oder Karzinogen ohne Schwellenwert?

- Ist die Antwort NEIN, so übt die Substanz ihre Wirkung über einen Mechanismus mit Wirkungsschwelle aus. Prinzipiell sind DNELs für die unterschiedlichen Schwellenwertendpunkte auf Basis der Dosisdeskriptoren mit der höchsten Relevanz für diese Endpunkte abzuleiten (Schritt 3-1). Lassen die verfügbaren Daten keine verlässliche Bestimmung der Wirkungsschwelle zu und können somit keine quantitativen Dosisdeskriptoren und DNEL abgeleitet werden, muss ein eher qualitativer Bewertungsansatz verfolgt werden (Schritt 3-3).

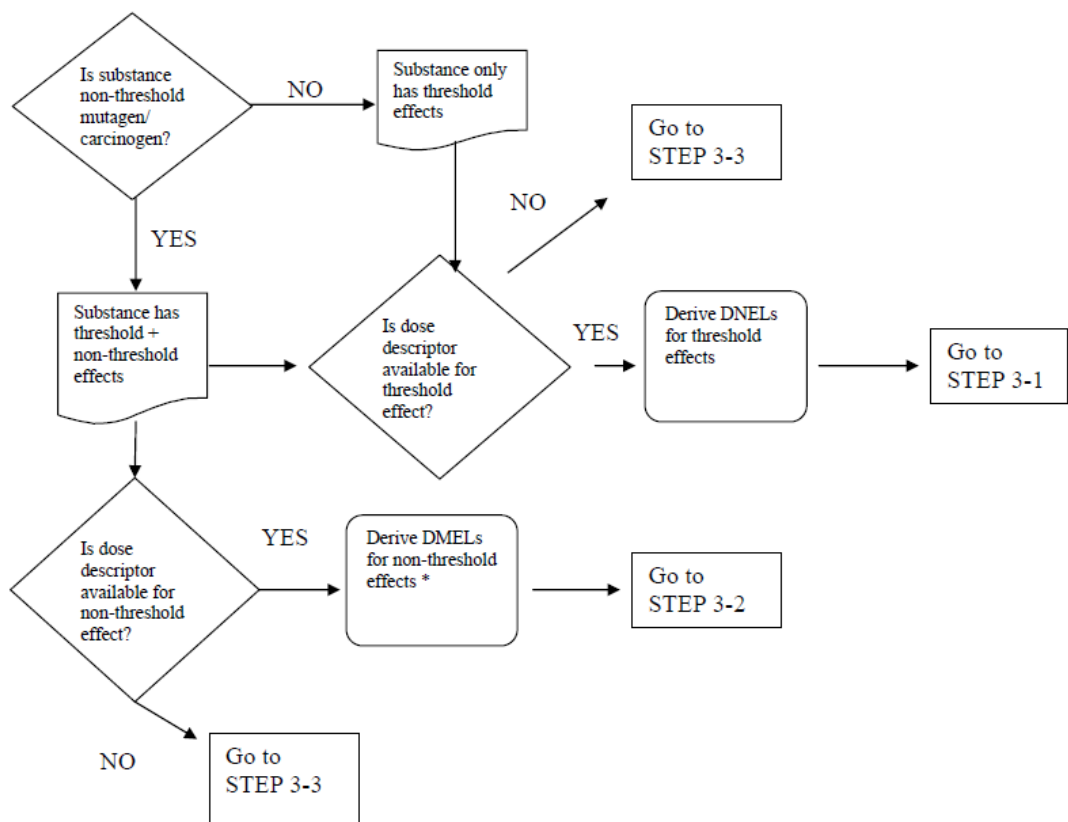
- Ist die Antwort JA, übt die Substanz ihre Wirkung ausschließlich oder zum Teil über einen Wirkungsmechanismus ohne Wirkungsschwelle auf (bei Mutagenität/Kanzerogenität). Darüber hinaus kann die Substanz ihre Wirkung zum Teil über einen Wirkungsmechanismus mit Wirkungsschwelle ausüben (bei anderen gesundheitlichen Endpunkten). Im Falle der Wirkungen ohne Schwellenwert birgt prinzipiell jede Expositionshöhe ein Risiko, und daher kann keine Dosis ohne Wirkung ermittelt werden (siehe auch Abschnitt R.8.1.1). Daten sollten für diese Wirkungen auf Basis der relevantesten Dosisdeskriptoren DMELs abgeleitet werden (sofern die Daten dies zulassen) (Schritt 3-2). Für die Substanzwirkungen mit Schwellenwert sind auf Basis der relevantesten Dosisdeskriptoren DNELs abzuleiten (Schritt 3-1). Wenn keine Dosisdeskriptoren vorliegen und somit für einen bestimmten Endpunkt kein DMEL/DNEL abgeleitet werden kann, muss ein eher qualitativer Bewertungsansatz verfolgt werden (Schritt 3-3).

Es ist zu beachten, dass die Entscheidung über einen Wirkungsmechanismus mit und ohne Wirkungsschwelle nicht immer leicht zu treffen ist, insbesondere dann, wenn, obwohl eine biologische Wirkungsschwelle vermutet werden kann, die Daten es nicht zulassen, diese zu bestimmen. Bei Unklarheiten wäre die Annahme eines Wirkungsmechanismus ohne Wirkungsschwelle die sinnvolle Entscheidung.

Für Mutagene/Karzinogene sollte betont werden, dass die Richtlinie über Karzinogene und Mutagene (2004/37/EC) verlangt, dass die berufliche Exposition soweit wie technisch möglich vermieden/minimiert wird. Da REACH die die Richtlinie über Karzinogene und Mutagene nicht außer Kraft setzt, sollte sich der Ansatz zur Kontrolle der Exposition am Arbeitsplatz somit diesem Minimierungsgebot unterwerfen.

Schritt 2 wird im folgenden Flussdiagramm verdeutlicht (Abbildung R.8-1).

**Abbildung R. 8-1 Erläuterung zur Abschätzung in Abhängigkeit vom Wirkungsmechanismus (Wirkungsschwelle und/oder keine Wirkungsschwelle)**



\* if relevant, apply Directive 2004/37/EC

DNELs sollten normalerweise parallel zum DMEL abgeleitet werden. Das kann insbesondere dann von Bedeutung sein, wenn DMEL und DNEL unterschiedliche Expositionspfade betreffen.

**R.8-4 Schritt 3-1: DNEL(s) für Endpunkte mit Schwellenwert ableiten**

Wie in [Abschnitt R8.1.3](#) erwähnt, werden DNELs für Endpunkte mit Schwellenwert nach einem Verfahren abgeleitet, das die folgenden Schritte beinhaltet:

- a. Auswahl relevanter Dosisdeskriptoren für die betreffenden Endpunkte (siehe im weiteren in [Abschnitt R.8.4.1](#))
- b. Modifizierung, wenn nötig, der relevanten Dosisdeskriptoren pro Endpunkt für die richtigen Startgrößen (d. h. korrigieren der Einheit für die Exposition) (siehe im Weiteren in [Abschnitt R.8.4.2](#))
- c. Anwendung, wenn nötig, von Extrapolationsfaktoren zur Korrektur des Ausgangswerts, um endpunktspezifische DNEL(s) für die relevanten Expositionsprofile zu erhalten (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerungsgruppe) (siehe im Weiteren in [Abschnitt R.8.4.3](#))

**R.8.4.1 a) Auswahl des relevanten Dosisdeskriptors für den betreffenden Endpunkt**

Für jeden gesundheitlichen Endpunkt mit Schwellenwert wurden in Schritt 1 (siehe [Abschnitt R.8.2](#)) aus den verfügbaren Daten ein oder mehrere Dosisdeskriptoren zusammengestellt. Wird mehr als ein Dosisdeskriptor ausgewählt, sind die Schritte b und c für jeden von ihnen für diesen Endpunkt zu betrachten.

**R.8.4.2 b) Modifizierung, wenn nötig, der relevanten Dosisdeskriptoren pro Endpunkt in die richtigen Startgrößen**

In einigen wenigen Situationen ist die Wirkungsabschätzung mit der Expositionsabschätzung hinsichtlich Expositionspfad, Einheiten und/oder Dimensionen nicht direkt vergleichbar. In solchen Situationen ist es erforderlich, die Dosisdeskriptoren für den Schwellenwerteffekt (z.B. N(L)OAEL, Benchmarkdosis, LD/LC50) in die richtige Startgröße umzurechnen (d.h. deren Einheit für die Exposition zu korrigieren, z.B. ein korrigierter N(L)OAEL). Dies betrifft die folgenden Fälle:

1. Wenn für einen bestimmten Expositionspfad beim Menschen ein Dosisdeskriptor für denselben Expositionspfad bei Versuchstieren vorliegt, dieser spezielle Expositionspfad aber bei der betrachteten Expositionshöhe Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen Versuchstieren und Menschen aufweist.
2. Wenn es für einen bestimmten Expositionspfad beim Menschen keinen Dosisdeskriptor (aus Tierversuchen oder beim Menschen) für den denselben Pfad gibt.
3. Unterschiede in den Expositionsbedingungen im Versuch und bei Menschen.

#### 4. Unterschiede im Atemvolumen zwischen Versuchstieren (in Ruhe) und Menschen (bei leichter körperlicher Tätigkeit).

Es sollte beachtet werden, dass eine Modifizierung in den Fällen nicht angebracht ist, in denen die Humanexposition auf Basis von Biomonitoringdaten bewertet wird. In solchen Fällen (Verfügbarkeit valider Biomonitoringdaten) kann die Berechnung von DNEL direkt erfolgen, wenn Untersuchungen an Versuchstieren oder dem Menschen vorliegen, die die Wirkung direkt oder indirekt mit den Biomonitoringbefunden verknüpfen. Eine Modifizierung ist im Allgemeinen auch dann nicht erforderlich, wenn der Dosisdeskriptor auf Humandaten basiert (z.B. bei Fallstudien).

##### Zu 1.

Die Standardvorgabe (default), wenn keine Daten vorliegen, geht für den betrachteten Expositionspfad von derselben Bioverfügbarkeit für Versuchstiere und Menschen aus. Wenn allerdings verfügbare Daten darauf hinweisen, dass bei der entsprechenden Expositionshöhe Menschen weniger (oder mehr) als Versuchstiere aufnehmen, muss der Dosisdeskriptor um diese Unterschiede in der Bioverfügbarkeit korrigiert werden.

##### Zu 2.

Wenn keine geeigneten experimentellen Daten für den betreffenden Expositionspfad für die betrachtete Bevölkerungsgruppe vorliegen, kann eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation als Alternative infrage kommen, allerdings nur bei systemischen Wirkungen, nicht bei lokalen (z.B. Reizung der Lunge nach Inhalation einer Substanz).

Selbst bei systemischen Wirkungen ist eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation aber nur unter bestimmten Voraussetzungen angebracht (z.B. wenn kein First-pass-Effekt vorliegt). Leitlinien zur Pfad-zu-Pfad-Extrapolation von Toxizitätsdaten bei der Bewertung gesundheitlicher Risiken durch Chemikalien sind z.B. von IGHERC (2006) vorgelegt worden. Wenn eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung als angebracht angesehen wird, sollten Korrekturen hinsichtlich Unterschieden in Kinetik und Metabolismus erfolgen. Im Allgemeinen ist es schwierig, Unterschiede im Metabolismus, in der Ausscheidung und der Verteilung zu quantifizieren, sodass praktisch nur Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Pfaden berücksichtigt werden können, die anhand der prozentualen Absorption in den Körperkreislauf bestimmt wurden.

Es ist zu beachten, dass eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation mit einem hohen Grad an Unsicherheit behaftet ist und nur mit Vorsicht und auf Basis einer Beurteilung durch Experten vorgenommen werden sollte (siehe [ANHANG R. 8-2](#)). Außerdem sollte eine entsprechende Bewertung des fraglichen Expositionspfads erwogen oder PBPK-Modelle herangezogen werden (siehe [Abschnitt R.8.4.3.2](#)).

Für die unterschiedlichen Expositionspfade sind Standardwerte zur Absorption vorgeschlagen worden (siehe Abschnitt R.7.12 zur Toxikokinetik), doch sind stoffspezifische Daten zur Absorption über die unterschiedlichen Pfade

vorzuziehen. Solche Informationen können zum Beispiel auf der Basis von Überlegungen zur chemischen Struktur erstellt werden.

Wenn weder für den "Start"- noch für den "Zielpfad" (der Pfad, auf den die Extrapolation ausgerichtet ist) Daten vorliegen, müssen Annahmen für den ungünstigsten Fall ("Worst-Case-Annahmen") getroffen werden. Diese ergeben sich im vorliegenden Fall bei Annahme einer begrenzten Absorption über den Startpfad und führen zu einem niedrigen (konservativen) internen NOAEL. Um einen konservativen externen NOAEL zu erreichen, sollte anschließend für den Zielpfad von einer maximalen Absorption ausgegangen werden, die zu einem niedrigen externen NOAEL führt. In Abwesenheit pfadspezifischer Daten für den Zielpfad wird daher vorgeschlagen, einen Standardfaktor von 2 im Falle einer Extrapolation vom oralen auf den inhalativen Pfad heranzuziehen (d.h. die prozentuale Absorption im Startpfad ist halb so hoch wie Zielpfad). Die Einbeziehung dieses Faktors 2 bedeutet zum Beispiel, dass von 50 % Absorption bei oraler Zufuhr (anstelle von 100 %) und von 100 % bei Inhalation ausgegangen wird. Man beachte, dass, wenn Daten zum Startpfad (oral) vorliegen, diese verwendet werden sollten, für den Zielpfad (Inhalation) aber nach wie vor Worst-case-Annahmen zugrunde gelegt werden sollten. Man beachte, dass dies nicht zutrifft, sofern es einen First-pass-Effekt gibt, keine Resorption erfolgt oder Boluseffekte auftreten.

Im Falle einer Extrapolation vom inhalativen auf den oralen Pfad sollten keine Standardfaktoren eingeführt werden (d.h. Faktor 1), weil eine im Vergleich zur inhalativen doppelt so hohe Absorption bei oraler Aufnahme durch empirische Befunde nicht gerechtfertigt wird.

Unter der Annahme, dass im Allgemeinen die dermale Absorption nicht höher als die orale sein wird, sollte bei Oral-zu-dermal-Pfadextrapolationen kein Standardfaktor (d.h. Faktor 1) eingeführt werden.

Bei anderen möglichen, jedoch weniger oft auftretenden Situationen mit Pfad-zu-Pfad-Extrapolation (d.h. Inhalation zu dermal und umgekehrt) sollte eine Einzelfallbetrachtung erfolgen.

Zu 3.

Die Expositionsbedingungen für die Versuchstiere in einer Toxizitätsstudie können sich von denen der Zielgruppe unterscheiden. Beispielsweise beträgt bei Inhalationsstudien mit wiederholter Exposition die Exposition normalerweise 6 Stunden pro Tag und unterscheidet sich damit von der bei Beschäftigten am Arbeitsplatz (Annahme: 8 Stunden pro Tag), der Bevölkerung über die Umgebung (Annahme: 24 Stunden am Tag) und Verbrauchern (Annahme: 1 – 24 Stunden pro Tag, abhängig vom Expositionsszenario). Sofern die toxische Wirkung von der (akkumulierten) Gesamtdosis oder von beidem, der Gesamtdosis und der Expositionskonzentration, bestimmt wird, sind Konzentrations-Zeit-Anpassungen (d. h. Zeitextrapolation) vorzunehmen. Eine Zeitextrapolation ist nicht angebracht, wenn die toxische Wirkung im Wesentlichen von der Expositionskonzentration bestimmt wird (wie bei Reizung). Ein nützliches Instrument zur Zeitextrapolation ist die modifizierte Habersche Regel ( $C^n \times t = k$ , wobei "C" für die Konzentration, "n" den Regressionskoeffizienten, "t" die Expositionszeit und "k" eine Konstante stehen)

(siehe Abschnitt R.7.4 und Anhang R. 8-8 für weitere Erläuterungen). Liegt zum Beispiel ein NOAEC aus einer 6 h/d-Inhalationsstudie an Ratten vor, so muss dieser NOAEC in den meisten Fällen für Beschäftigte um den Faktor 0,75 (6/8) korrigiert werden, für Menschen über die Umgebung um einen Faktor 0,25 (6/24) (In diesem Fall wurde n = 1 als am besten geeigneter Wert betrachtet). Es sollte aber auch berücksichtigt werden, dass ein auf 6 Stunden Exposition täglich basierendes Expositionsprofil auch 18 Stunden Erholung am Tag beinhaltet, während bei kontinuierlicher Exposition über 24 Stunden diese Erholung fehlt. Die obige Korrektur (mit einem Faktor 6/24) kann daher das Risiko bei kontinuierlicher Exposition unterschätzen.

Zu 4.

Im Falle einer inhalativen Exposition sollte das Prinzip des allometrischen Scalings beachtet werden, wenn es um die Inhalationsvolumina für Versuchstiere und Menschen geht. Das beinhaltet, dass sich die Standardatemvolumina (in l/min · kg KG) für Ratten und Menschen um den Faktor 4 unterscheiden (siehe auch Abschnitt R.8.4.3 und ANHANG R. 8-2, Teil 1). Die physiologischen Standardwerte sind in Tabelle R. 8-2 aufgeführt. In bestimmten Situationen können Abweichungen von diesen Annahmen notwendig sein, z. B. ist die Atemrate während 8 Stunden mit leichter körperlicher Aktivität höher als der Standardwert. Diese Abweichung ist vereinbar mit der Annahme eines Gesamatemvolumens von 10 m<sup>3</sup> während einer 8-stündigen Schicht mit leichter körperlicher Aktivität. Diese Unterschiede müssen korrigiert werden, um einen korrekten Ausgangswert zu erhalten. Es ist zu beachten, dass für ein und denselben Endpunkt diese Korrekturen zu einem korrigierten Startwert führen, der bei Beschäftigten nicht derselbe ist wie für die Allgemeinbevölkerung.

Table 2: R. 8-2 Physiologische Standardparameter gemäß den Grundlagen des allometrischen Scalings (siehe auch die entsprechende Tabelle in Abschnitt R.7.12)

Art/ Physiologischer Parameter	Ratte	Mensch
Körpergewicht	250 g	70 kg
Atemvolumen (Respirationsvolumen) (Standard; sRV)	0,2 l/min · Ratte  = allometrisches Scaling <sup>a</sup>  → 0,8 l/min · kg KG	0,2 l/min · kg KG
für relevante Dauer:		
6 h Exposition	0,29 m <sup>3</sup> /kg KG	5 m <sup>3</sup> /Person
8 h Exposition	0,38 m <sup>3</sup> /kg KG	6,7 m <sup>3</sup> /Person
24 h Exposition	1,15 m <sup>3</sup> /kg KG	20 m <sup>3</sup> /Person
Respirationsvolumen für Arbeiter bei leichter körperlicher Aktivität (wRV) 8 h Exposition		10 m <sup>3</sup> /Person

a: Unterschied zwischen Scaling nach Stoffwechselrate gegenüber dem nach Körpergewicht für Ratten und Menschen: 4 (siehe auch Tabelle R. 8-3)

Wie man einen richtigen Startwert herleitet

Abbildung R. 8-2 veranschaulicht, wie die Anpassung des Startwerts erfolgt, wenn N(L)OAEC aus einer 6 h/d-Inhalationsstudie an Ratten vorliegt und die Expositionsbedingungen für den Menschen unterschiedlich sind. Abbildung R. 8-3 veranschaulicht, wie die Anpassung des Startwerts in einer der am häufigsten anzutreffenden Fälle erfolgt, d. h. für einen oralen N(L)OAEL aus einer Studie an Ratten (in mg/kg KG · d), der herangezogen werden soll, um die inhalative Exposition des Menschen (in mg/m<sup>3</sup>) abzuschätzen. Eine ausführliche Leitlinie zur Anpassung des Startwerts für diese und andere Situationen wird im ANHANG R. 8-2, Teil 1-2, und in Abschnitt R.8.4.3.1 gegeben.

**Abbildung R. 8-2 Anpassung des Startwerts:**

Umwandlung eines inhalativen N(L)OAEC für die Ratte in einen korrigierten inhalativen N(L)OAEC im Falle von Unterschieden zwischen den experimentellen Expositionsbedingungen und denen des Menschen

$$\begin{aligned}
 \text{corrected N(L)OAEC} &= \text{inhalatory N(L)OAEC} * \frac{\text{exp. cond.}_{\text{rat}}}{\text{exp. cond.}_{\text{human}}} \\
 &= \text{inhalatory N(L)OAEC} * \frac{6 \text{ h/d}}{8 \text{ h/d}} * \frac{6.7 \text{ m}^3(8\text{h})}{10 \text{ m}^3(8\text{h})} \quad (\text{for workers, in case of 8h exposure/d}) \\
 &= \text{inhalatory N(L)OAEC} * \frac{6 \text{ h/d}}{24 \text{ h/d}} \quad (\text{for general population, in case of 24h exposure/d})
 \end{aligned}$$

**Abbildung R. 8-3 Anpassung des Startwerts:**

Umwandlung eines oralen N(L)OAEL für die Ratte in einen korrigierten inhalativen N(L)OAEC zur Abschätzung der inhalativen Exposition des Menschen.

For general population (in case of 24h exposure/d):

$$\begin{aligned}
 \text{corrected inhalatory N(L)OAEC} &= \text{oral N(L)OAEL} * \frac{1}{\text{sRV}_{\text{rat}}} * \frac{\text{ABS}_{\text{oral-rat}}}{\text{ABS}_{\text{inh-rat}}} * \frac{\text{ABS}_{\text{inh-rat}}}{\text{ABS}_{\text{inh-human}}} \\
 &= \text{oral N(L)OAEL} * \frac{1}{1.15 \text{ m}^3 / \text{kg} / \text{d}} * \frac{\text{ABS}_{\text{oral-rat}}}{\text{ABS}_{\text{inh-human}}}
 \end{aligned}$$

For workers (in case of 8h exposure/d):

$$\begin{aligned}
 \text{corrected inhalatory N(L)OAEC} &= \text{oral N(L)OAEL} * \frac{1}{\text{sRV}_{\text{rat}}} * \frac{\text{ABS}_{\text{oral-rat}}}{\text{ABS}_{\text{inh-human}}} * \frac{\text{sRV}_{\text{human}}}{\text{wRV}} \\
 &= \text{oral N(L)OAEL} * \frac{1}{0.38 \text{ m}^3 / \text{kg} / \text{d}} * \frac{\text{ABS}_{\text{oral-rat}}}{\text{ABS}_{\text{inh-human}}} * \frac{6.7 \text{ m}^3(8\text{h})}{10 \text{ m}^3(8\text{h})}
 \end{aligned}$$

ABS: Absorption; sRV: standard Respiratory Volume; wRV: worker Respiratory Volume

ANHANG R. 8-8 bis ANHANG R. 8-12 liefern weitere Anleitungen für endpunktspezifische Anpassungen der Dosisdeskriptoren für akute Toxizität, reizende/ätzende Wirkung, Sensibilisierung und Reproduktionstoxizität.

Nach der, falls nötigen, Anpassung der relevanten Dosisdeskriptoren für die verschiedenen Endpunkte mit Schwellenwert sollten die korrigierten Startwerte in jeweils einer Tabelle für jede exponierte Bevölkerungsgruppe zusammengefasst werden (siehe Tabelle R. 8-15 des ANHANGS R. 8-1).

### R.8.4.3

#### **c) Anwenden, falls erforderlich, von Extrapolationsfaktoren auf die richtigen Startgrößen**

##### **c) Anwenden, falls erforderlich, von Extrapolationsfaktoren auf die richtigen Startgrößen, um endpunktspezifische DNEL(s) für die relevanten Expositionsprofil (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung) zu erhalten**

Der nächste Schritt in der Berechnung eines DNEL besteht darin, unter Berücksichtigung von Variabilität und Unsicherheit die Unsicherheiten in der Extrapolation experimenteller Daten auf die tatsächliche Expositionssituation beim Menschen zu betrachten. Diese Unsicherheiten betreffen z.B. Unterschiede zwischen Versuchstieren und Menschen hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber der Toxizität der Substanz. Alle diese Unsicherheiten/Unterschiede werden einzeln für sich durch so genannte Extrapolationsfaktoren ("assessment factors" – AFs) berücksichtigt, die zusammen einen Gesamtextrapolationsfaktor ergeben, der auf den korrigierten Dosisdeskriptor angewandt wird, um all diesen Unsicherheiten Rechnung zu tragen. Im besten Fall basiert der Wert für jeden einzelnen Extrapolationsfaktor auf stoffspezifischen Daten. Obwohl das prinzipiell gut fundiert ist, hat dieser Ansatz in der Praxis seine Grenzen (Daten, insbesondere zur Toxikodynamik, sind oft spärlich, ebenso Humandaten), und deshalb müssen oft Standardextrapolationsfaktoren verwendet werden. Jeder Schritt in diesem Prozess, einschließlich der Wahl des Werts eines jeden Extrapolationsfaktors, ob substanzspezifisch oder Standardwert, sollte so nachvollziehbar wie möglich erläutert werden, mit einer kurzen Wiedergabe des Sachverhalts im Chemical Safety Report (CSR).

Die folgenden Abschnitte liefern eine Anleitung zu den wesentlichen Punkten, die bei der Ableitung des Gesamtextrapolationsfaktors einzubeziehen sind, die bei dem üblichen Bewertungsverfahren für Schwellenwertendpunkte herangezogen werden. Die einzelnen Faktoren, die zu dem Gesamtfaktor beitragen, werden separat in ABSCHNITT R.8.4.3.1 beschrieben. ABSCHNITT R.8.4.3.3 liefert Leitlinien, wie diese zu einem "Gesamtextrapolationsfaktor" zusammengefasst werden.

Zugleich weisen die Erläuterungen auf zahlreiche Fragen hin, die unter qualitativen Aspekten der Anwendbarkeit und Verlässlichkeit der Datengrundlage zu den Wirkungen zu berücksichtigen sind.

### *Extrapolationsfaktoren*

Extrapolationsfaktoren sind numerische Werte. Sie werden verwendet, um Unterschiede zwischen den experimentellen Daten und der Sachlage beim Menschen zu behandeln, wobei die Unsicherheiten im Extrapolationsverfahren und der verfügbaren Datenbasis berücksichtigt werden. Prinzipiell sind alle Daten, die zu dem bestimmten Stoff vorliegen, sorgfältig zu bewerten, damit soweit wie möglich stoffspezifische Angaben zur Festlegung angemessener Werte für die jeweiligen Extrapolationsfaktoren verwendet werden können. Wenn keine stoffspezifische Angaben vorliegen, sollten Angaben zu analogen Verbindungen, die dieselbe Wirkungsweise wie die betrachtete Substanz haben, berücksichtigt werden. Sollten jedoch die verfügbaren Daten keine Ableitung stoffspezifischer oder analogspezifischer Extrapolationsfaktoren zu lassen, sollten Standardextrapolationsfaktoren verwendet werden. Obwohl es oft erforderlich ist, sich auf diese zu stützen, stellen Standardextrapolationsfaktoren eher eine "Fall-Back-Position" als einen Startpunkt dar.

Über die Verwendung und/oder die Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren in der Risikobewertung für den Menschen liegen mehrere Veröffentlichungen vor. ANHANG R. 8-3 liefert zur Veranschaulichung einen kurzen Überblick von Standardwerten aus einigen dieser Veröffentlichungen. Für weiterführende Hintergrundgrundinformationen wird auf die Originalarbeiten verwiesen.

Bei den typischerweise für die Risikobewertung beim Menschen vorgeschlagenen Standardwerte handelt es sich um Punktschätzer. Außerdem sind auch Standardverteilungen für Extrapolationsfaktoren vorgeschlagen worden, wobei konstatiert wird, dass lognormale Verteilungen die Variabilität und Unsicherheit dieser Faktoren am besten beschreiben. Einige dieser Verteilungen basieren auf NOAEL-Verhältnissen, die aus umfangreichen toxikologischen Datenbasen hergeleitet wurden. Manche Risikobewerter zweifeln allerdings an der genügend tiefen Grundlage und Validität solchermaßen abgeleiteter Verteilungen.

ANHANG R. 8-3 verdeutlicht diese Situation anhand der breiten Variation der Ansätze. Es ist offensichtlich, dass ein harmonisierter Konsens schwierig wird, obwohl es interessanterweise einige Ähnlichkeiten bei den einzelnen und den Gesamtextrapulationsfaktoren gibt, die sich aus den unterschiedlichen Ansätzen ergeben (siehe die Tabelle in ANHANG R. 8-3). Dies, zusammen mit dem Wunsch, einen harmonisierten Satz von Standardfaktoren zu empfehlen, der zur Risikoabschätzung verwendet wird und somit ein transparentes Vorgehen sichert, hat zu den Standardfaktoren geführt, die in dieser Leitlinien empfohlen werden.

Es sei darauf hingewiesen, dass die Wahl eines Extrapolationsfaktors, ob stoffspezifisch oder Standardwert, im Stoffsicherheitsbericht (Chemical Safety Report) so transparent wie möglich erläutert werden sollte. Das Konzept, stoffspezifische Daten zu verwenden, um einen Teil oder alle der Standardfaktoren für Inter- und Intraspeziesunterschiede zu ersetzen (wie unten in Abschnitt R.8.4.3.1 beschrieben), ist in einer unlängst erschienenen Leitlinie des IPCS (WHO/IPCS, 2005) ausgeführt und exemplarisch an Fallbe-

richten erläutert, die zeigen, welche Daten besonders nützlich sind und wie diese verwendet werden können.

#### R.8.4.3.1 Extrapolationsfaktoren mit Bezug zum Extrapolationsverfahren

Die Extrapolation von experimentellen Daten auf die Situation beim Menschen beinhaltet, mehrere Aspekte, *inter alia*, die Variabilität der experimentellen Daten, die Intra- und Intraspeziesvariabilität, Art und Schwere des Effekts und die Empfindlichkeit der menschlichen (Sub)population (REACH Anhang I, Abschnitt 1.4.1). Diese Aspekte werden im Folgenden unter folgenden Überschriften diskutiert:

- Interspeziesunterschiede;
- Intraspeziesunterschiede;
- Unterschiede in der Expositionsdauer;
- Gesichtspunkte zur Dosis-Wirkungs-Beziehung;
- Qualität der gesamten Datengrundlage.

##### *Interspeziesunterschiede*

Den Startpunkt zur Risikocharakterisierung liefern typischerweise Daten aus Tierversuchen, und daher müssen Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen Versuchstieren und Menschen betrachtet werden, mit der Standardannahme, dass Menschen empfindlicher als Versuchstiere sind. Wo Humandaten als Startpunkt der Risikocharakterisierung verwendet werden, sind keine Extrapolation und keine Extrapolationsfaktoren für Interspeziesunterschiede in der Empfindlichkeit zu berücksichtigen.

Interspeziesunterschiede resultieren aus der Variation der Empfindlichkeit von Arten aufgrund von toxikokinetischen und toxikodynamischen Unterschieden. Einige dieser toxikokinetischen Unterschiede können durch Unterschiede im Körpergewicht (und damit zusammenhängenden Unterschieden in der basalen Stoffwechselrate) erklärt werden. Aufschluss über Interspeziesunterschiede können sich aus der toxikologischen Datenbasis zur Substanz ergeben oder auch der Verwendung von PBPK-Modellen (siehe ABSCHNITT R.8.4.3.2).

Sofern keine substanzspezifischen Daten vorliegen, wäre die Standardvorgehensweise für Schwellenwerteffekte eine Korrektur um die Unterschiede in der Stoffwechselrate (allometrisches Scaling) und die Anwendung eines zusätzlichen Faktors von 2,5 für andere Intraspeziesunterschiede, d.h. (zu einem kleinen Teil) für toxikokinetische Unterschiede, die nicht in Zusammenhang mit der Stoffwechselrate stehen, und (zum größeren Teil) für Unterschiede in der Toxikodynamik. Im Falle stoffspezifischer Informationen, die spezifische Empfindlichkeitsunterschiede zwischen den Spezies zeigen, die nicht mit Unterschieden in der basalen Stoffwechselrate zusammenhän-

gen, sollte der zusätzliche Faktor von 2,5 für "verbleibende Unterschiede" entsprechend modifiziert werden.

Worum handelt es sich beim allometrischen Scaling? Beim allometrischen Scaling werden Dosen entsprechend der Grundannahme extrapoliert, dass sich äquitoxische Dosen (angegeben in mg/kg KG · d) zum Körpergewicht in der Potenz 0,75 verhalten. Daraus ergeben sich unterschiedliche Standard-Scalingfaktoren, wenn unterschiedliche Tierarten mit dem Menschen verglichen werden. (siehe Tabelle R. 8-3). ANHANG R. 8-2 erläutert im Detail, wie ein allometrisches Scaling durchgeführt wird.

Table 3: R. 8-3 Faktoren für das allometrische Scaling (AS) für unterschiedliche Tierarten beim Vergleich mit dem Menschen<sup>a</sup>

Art	Körpergewicht (kg)	AS-Faktor
Ratte	0,250	4
Maus	0,03	7
Hamster	0,11	5
Meerschweinchen	0,8	3
Kaninchen	2	2,4
Affe	4	2
Hund	18	1,4

a) unter der Annahme von 70 kg Körpergewicht für den Menschen

b) nicht anwendbar beim Festlegen eines DNEL für Inhalation auf Basis einer Inhalationsstudie an Versuchstieren (siehe ANHANG R. 8-2)

Diese Faktoren werden anhand folgender Formel hergeleitet:

$$(KG_{\text{Mensch}}/KG_{\text{Tier}}) : (KG_{\text{Mensch}}/KG_{\text{Tier}})^{0,75} = (KG_{\text{Mensch}}/KG_{\text{Tier}})^{0,25}$$

Das allometrische Scaling beruht auf der Annahme, die ursprünglich mathematisch vorhergesagt und später durch empirische Untersuchungen untermauert wurde, dass Wirkungen von toxikologischer Bedeutung durch die basale Stoffwechselrate bedingt sind, da diese physiologische Prozesse wie Herzleistung, Blutfluss und Blutfluss durch Leber und Nieren beeinflusst und diese wiederum die Elimination/Clearance der meisten Stoffe.

Das allometrische Scaling ist ein empirischer Ansatz zur Intraspezies-extrapolation einer Reihe kinetischer Vorgänge, die in Bezug zur Toxizität stehen, und ist im Allgemeinen für Stoffe anwendbar, die hauptsächlich über die Niere ausgeschieden werden, nicht aber für Verbindungen, die im hohen Maße von der Leber aufgenommen und mit der Galle ausgeschieden wer-

den. Es scheint, dass Speziesunterschiede in der biliären Ausscheidung und Glukuronidierung unabhängig vom Grundumsatz sind (Walton et al., 2001).

Allometrisches Scaling nach Grundumsatz scheint für solche Stoffe am besten anwendbar zu sein, bei denen die relevante toxische Wirkung von der nicht metabolisierten Ausgangssubstanz oder einem stabilen Metaboliten ausgeht und die Clearance einer Kinetik 1. Ordnung folgt. Im Umkehrschluss ist die Anwendung des allometrischen Scalings weniger abgesichert, wenn die Toxizität Folge einer Exposition gegenüber einem sehr reaktiven Ausgangsstoff (oder Metabolit) ist, der nicht vom Ort seiner Bildung entfernt wird (USEPA, 1992).

Es sei darauf hingewiesen, dass ein allometrisches Scaling nicht vorgenommen werden sollte, wenn die Wirkungen nicht von der Stoffwechselrate oder der systemischen Absorption abhängig sind, also z. B. bei lokalen Wirkungen. Im Allgemeinen sollte, solange keine Pfad-zu-Pfad-Übertragung erfolgt, auch kein allometrisches Scaling in den Fällen erfolgen, in denen die Dosis im Tierversuch als Konzentration angegeben wird (z.B. in  $\text{mg}/\text{m}^3$  in Luft, ppm im Futter oder  $\text{mg}/\text{l}$  im Trinkwasser), da davon ausgegangen wird, dass dies bereits ein Scaling gemäß allometrischen Grundlagen beinhaltet, da die Atemrate und die Futteraufnahme direkt vom Grundumsatz abhängen. Sobald jedoch die Konzentration (z. B. ppm im Futter) in eine Dosis (z.B.  $\text{mg}/\text{kg KG} \cdot \text{d}$ ) umgerechnet wurde, sind allometrische Scalingfaktoren heranzuziehen. Es ist somit die Doseinheit (unverändert oder transformiert) und nicht der Expositionspfad (im Experiment), der die Notwendigkeit eines speziespezifischen Faktors für das allometrische Scaling bestimmt.

Ein allometrisches Scaling ist außerdem nicht angebracht bei akut letalen Wirkungen, die von sofortigen und intolerabel hohen Schädigungen kritischer homöostatischer Prozesse begleitet werden, da diese Wirkungen unabhängig vom Grundumsatz und damit zusammenhängenden physiologischen Prozessen sein können, die die Toxizität beeinflussen (USEPA, 2006).

Falls bei systemischen Wirkungen kein allometrisches Scaling anwendbar ist, sollten Extrapolationsfaktoren auf Basis stoffspezifischer Daten gut begründet werden und in einer Fall-zu-Fall-Betrachtung herangezogen werden.

Besondere Vorsicht ist angebracht, wenn Pfad-zu-Pfad-Übertragungen vorgenommen werden – siehe genaue Angaben dazu in ANHANG R. 8-2 und eine kurze Zusammenfassung in Tabelle R. 8-4, Teil 1 in ANHANG R. 8-2 zeigt, dass das allometrische Scaling zum Teil davon abhängt, wie die Pfad-zu-Pfad-Übertragung erfolgt und dass es zwei mögliche Ansätze gibt. Der bevorzugte Ansatz beinhaltet eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung innerhalb einer Spezies im ersten und eine Interspeziesextrapolation bei Beibehaltung des Pfads im zweiten Schritt. In dieser detaillierten Anleitung ist für den zu bevorzugenden Ansatz außerdem gezeigt, ob das allometrische Scaling mit Schritt c der DNEL-Ableitung erfolgen sollte oder ob Schritt b dies bereits einschloss. Tabelle R. 8-4 verdeutlicht die Anwendung des allometrischen Scalings in Schritt c, wenn dem zu bevorzugenden Ansatz gefolgt wird (rechte Seite im BEISPIEL R. 8-1 und BEISPIEL R. 8-2 im ANHANG R. 8-2, Teil1).

Table 4: R. 8-4 Anwendung von allometrischem Scaling (AS) in Schritt c

Human exposure route (unit)	Experimental animal effect parameter (unit)	Apply AS factor? <sup>a</sup>
Oral (mg/kg bw/day)	Oral (mg/kg bw/day)	Yes, see <a href="#">APPENDIX R. 8-2</a> , part 2 examples A1/B2
	Dermal (mg/kg bw/day)	Yes, see <a href="#">APPENDIX R. 8-2</a> , part 2 example B6
	Inhalatory (mg/m <sup>3</sup> )	Yes, see <a href="#">APPENDIX R. 8-2</a> , part 2 example B4
Dermal (mg/kg bw/day)	Oral (mg/kg bw/day)	Yes, see <a href="#">APPENDIX R. 8-2</a> , part 2 example B5
	Dermal (mg/kg bw/day)	Yes, see <a href="#">APPENDIX R. 8-2</a> , part 2 examples A1/B2
	Inhalatory (mg/m <sup>3</sup> )	Yes, see <a href="#">APPENDIX R. 8-2</a> , part 2 example B4
Inhalation (mg/m <sup>3</sup> )	Oral (mg/kg bw/day)	No, see <a href="#">APPENDIX R. 8-2</a> , part 2 example B3
	Dermal (mg/kg bw/day)	No, see <a href="#">APPENDIX R. 8-2</a> , part 2 example B3
	Inhalatory (mg/m <sup>3</sup> )	No, see <a href="#">APPENDIX R. 8-2</a> , part 2 examples A2/B1

<sup>a</sup> Es sollte beachtet werden, dass, wenn der Ansatz wie auf der linken Seite im [BEISPIEL R. 8.1](#) und [BEISPIEL R. 8-2](#) in [ANHANG R. 8-2](#) gewählt würde, die Antworten in der dritten Spalte anders ausfielen (Mit Ja-Antworten mit Ausnahme der drei Fälle mit inhalativer Exposition, d. h. in Zeile 3, 6 und 9, wo kein AS-Faktor notwendig ist).

### Lokale Wirkungen

Bei lokalen Wirkungen, d. h. Wirkungen an der Eintrittspforte (Haut, Augen, Atem- oder Gastrointestinaltrakt), sollten bei der Betrachtung von Interspeziesunterschieden verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Zunächst sollte beachtet werden, dass, da lokale Wirkungen unanhängig vom Grundumsatz sind, kein allometrisches Scaling vorgenommen werden sollte (Faktor für allometrisches Scaling: 1). Für die verbleibender Unsicherheiten hinsichtlich (zum kleineren Teil) kinetischer und (zum größeren Teil) dynamischer Interspeziesunterschiede ist der Wirkungsmechanismus ausschlagge-

bend, z.B. wenn die Wirkung schlicht auf einer Zerstörung von Membranen durch physikochemische Eigenschaften (z. B. pH) der betrachteten Chemikalie beruht im Gegensatz zu einem Mechanismus, der lokale Metabolisierung beinhaltet.

Zunächst gilt, wie bei systemischen Wirkungen, dass, wenn es Daten zu diesen verbleibenden Unsicherheiten gibt, diese verwendet werden sollten, um einen stoff- oder analogspezifischen Faktor herzuleiten. Liegen über diese verbleibenden Interspeziesunsicherheiten keine Angaben vor, muss ein Standardfaktor verwendet werden.

Sowohl unter kinetischen wie dynamischen Aspekten muss zwischen lokalen Wirkungen auf Haut, Auge oder Gastrointestinaltrakt (GI) und lokalen Wirkungen im Atemtrakt unterschieden werden.

Bei Wirkungen auf Haut, Auge und GI-Trakt, bei denen der Mechanismus auf der unmittelbaren chemischen/pH-Wirkung beruht, sind keine weiteren kinetischen Betrachtungen erforderlich. Weiterhin kann hinsichtlich der Toxikodynamik davon ausgegangen werden, dass Tiere und Menschen auf die Schädigung in derselben Weise reagieren. In diesem Fall kann der Standardfaktor für verbleibende Unsicherheiten von 2,5 auf 1 reduziert werden. Wo hingegen die Metabolisierung im Gewebe ein Faktor ist, sollten dieselben kinetischen und dynamischen Betrachtungen (d.h. ein stoffspezifischer Faktor für verbleibende Unsicherheiten oder ein Standardfaktor von 2,5) erfolgen wie z.B. im Falle von Nieren- oder Leberschäden infolge systemischer Metabolisierung. Wenn eine Metabolisierung im Gewebe beteiligt ist, die zur Bildung unterschiedlicher Metabolite mit unterschiedlicher Rate in unterschiedlichen Spezies führen könnte, lassen sich interspezifische dynamische Unterschiede darin, wie diese Metabolite mit spezifischen Zielen (die die letztendliche toxische Reaktion ausmachen) interagieren, nicht völlig ausschließen.

Bei Wirkungen im Atemtrakt, sei es, dass der Mechanismus darauf hindeutet, dass die beobachtete Wirkung einfach auf einer Zerstörung von Membranen durch die physikochemischen Eigenschaften (z.B. pH) der betrachteten Chemikalie beruht oder dass ein lokaler Metabolit beteiligt ist, sind weitere kinetische und dynamische Betrachtungen anzustellen.

Angesichts dessen, dass es bedeutsame quantitative Unterschiede in Deposition, Luftdurchströmung, Clearance-Raten und Schutzmechanismen zwischen Menschen und Tieren geben könnte und wenn es über diese Unsicherheit keine Daten gibt, erscheint es angemessen, davon auszugehen, dass Menschen hinsichtlich dieser Wirkungen im Atemtrakt empfindlicher reagieren können als Versuchstiere. In solchen Fällen sollten wie bei systemischen Wirkungen ein stoffspezifischer verbleibender Unsicherheitsfaktor oder ein Standardfaktor von 2,5 angesetzt werden.

#### *Intraspeziesunterschiede*

Menschen unterscheiden sich in ihrer Empfindlichkeit gegenüber einer toxischen Schädigung aufgrund einer Vielzahl biologischer Faktoren wie etwa genetischer Polymorphismen, die z.B. Toxikokinetik/Metabolismus beein-

flussen, sowie Alter, Geschlecht, Gesundheits- und Ernährungsstatus. Diese Unterschiede können das Ergebnis genetischer und/oder umweltbedingter Einflüsse sein. Die Intraspeziesvariabilität ist beim Menschen größer als bei den stärker ingezüchteten Versuchstierstämmen.

Wenn der Dosisdeskriptor (z.B. N(L)OAEL, Benchmarkdosis usw.) aus einem Tierversuch abgeleitet wurde, sind Intraspeziesvariabilität/-unterschiede bereits in einem gewissen Maß in den Dosisdeskriptor eingegangen. Im Idealfall sollte daher der Intraspeziesfaktor die *zusätzliche* Interspeziesvariabilität widerspiegeln, d.h. den Unterschied zwischen der Variabilität in der menschlichen Bevölkerung und der Variabilität in der Versuchstierpopulation. Die Variabilität innerhalb der Versuchstiere wird allerdings als gering betrachtet und ist darüber hinaus schwer zu quantifizieren. Aus diesem Grund sind die unten vorgeschlagenen Extrapolationsfaktoren nicht um die Variation bei Versuchstieren korrigiert.

Um in jedem Fall immer auch die empfindlichste Person, die gegenüber irgendeiner Chemikalie exponiert wird, zu schützen, wären sehr hohe Standardextrapolationsfaktoren erforderlich. Das ist naturgemäß nicht praktikabel, und man geht für gewöhnlich davon aus, dass ein Standardextrapolationsfaktor von 10 ausreicht, den größeren Teil der Bevölkerung einschließlich z.B. Kindern und Älteren zu schützen. Bei Schwellenwerteffekten stellt dieser Faktor von 10 den Standardwert dar, wenn es um die Exposition der Allgemeinbevölkerung geht. Bekanntermaßen bestehen zwischen Kindern (vor allem bei Babys in den ersten 6 Monaten) und Erwachsenen toxikokinetische und (besonders bei unterschiedlichen Entwicklungsstadien) toxikodynamische Unterschiede. Diese Unterschiede können zu einer geringeren oder höheren Empfindlichkeit von Kindern gegenüber den toxischen Wirkungen eines Stoffs führen. Ein höherer Intraspeziesfaktor für Kinder (USEPA, 1996, empfiehlt Werte von 10 bis 100 bei der Bewertung der Sicherheit von Pestiziden in Lebensmitteln) sollte dann in Betracht gezogen werden, wenn beide der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Es bestehen Hinweise, z.B. aus Studien an adulten Tieren, epidemiologischen Studien, *In-vitro*-Untersuchungen und/oder SAR (Structure activity relationships: Struktur-Wirkungs-Beziehungen), auf Wirkungen auf Organsysteme und -funktionen, die während der Entwicklung oder der Reifung in frühen Lebensabschnitten besonders empfindlich sind (insbesondere das Nervensystem, die Fortpflanzung sowie endokrines und Immunsystem, aber auch Stoffwechselwege), und
- es bestehen Datenlücken über derartige Wirkungen bei Jungtieren.

Diese Argumentationslinie und die Kriterien gelten natürlich ebenso für das ungeborene Kind, d.h. für schwangere Frauen.

Bei Beschäftigten mit Exposition am Arbeitsplatz ist in der Standardvorgehensweise für Schwellenwerteffekte ein Extrapolationsfaktor von 5 zu verwenden, der dadurch begründet wird, dass diese Subpopulation weder die ganz Jungen noch die ganz Alten oder die sehr Kranken umfasst.

Lokale Wirkungen

Daten über Intraspeziesvariabilität für lokale (konzentrationsabhängige) Wirkungen sind äußerst rar, daher wird nicht der Versuch unternommen, die Standardwerte für die Intraspeziesextrapolation, die für systemische Wirkungen verwendet werden, weiter anzupassen.

Für lokale Wirkungen sind daher als Extrapolationsfaktoren für Intraspeziesunterschiede dieselben Faktoren anzuwenden, die weiter oben für systemische Wirkungen vorgeschlagen wurden.

Es ist zu beachten, dass, wie im Falle der Interspeziesextrapolationsfaktoren, relevante substanzspezifische Daten zur Intraspeziesvariabilität in jedem Fall herangezogen werden sollten, um die Standardfaktoren anzupassen oder zu ersetzen (siehe z.B. WHO/IPCS, 2005).

*Unterschiede in der Dauer der Exposition*

Unterschiede in der Dauer der Exposition im Experiment und bei der Bevölkerung in dem betrachteten Szenario sind unter Beachtung folgender Punkte zu berücksichtigen: a) im Allgemeinen sinkt der NOAEL im Experiment mit zunehmender Dauer der Expositionszeit, und b) können bei zunehmender Expositionszeit andere, gravierendere adverse Wirkungen auftreten. Um den vorsichtigsten DNEL für die Toxizität bei wiederholter Verabreichung zu erhalten, stellt somit die chronische Exposition einen "Worst-Case" dar. Sofern eine geeignete chronische Toxizitätsstudie vorliegt, ist die der bevorzugte Ausgangspunkt, und es ist kein Extrapolationsfaktor für die Expositionsdauer erforderlich. Liegt nur eine subakute oder subchronische Studie vor, sind als Standardverfahren die folgenden Standardextrapolationsfaktoren anzuwenden (TABELLE R. 8-5):

Table 5: R. 8-5 Faktoren zur Extrapolation der Expositionsdauer

Dauer	Standardextrapolationsfaktor
subchronisch zu chronisch	2
subakut zu chronisch	6
subakut zu subchronisch	3

"subchronisch" bedeutet für gewöhnlich eine 90-Tages-Studie

"subakut" bedeutet für gewöhnlich eine 28-Tages-Studie

"chronisch" bedeutet für gewöhnlich eine 1½- bis 2-Jahres-Studie (bei Nagern)

Diese Standardextrapolationsfaktoren sollten für systemische Wirkungen herangezogen werden und, im Falle von inhalativen Toxizitätstests, für lokale Gewebeschäden im Atemtrakt (siehe dazu z.B. die experimentellen Hinweise in Kalberlah et al. (2002)).

Vorzuziehen sind jedoch stoffspezifische Daten und sollten, so verfügbar, herangezogen werden, um nach oben oder unten von den Standardwerten abzuweichen.

- Ein *niedrigerer* Faktor (Minimum 1) kann zum Beispiel verwendet werden, wenn es besondere Anhaltspunkte dafür gibt, dass die Häufigkeit oder die Schwere der adversen Wirkungen nicht mit zunehmender Expositionsdauer zunimmt. Dies trifft auf die meisten lokalen dermalen Wirkungen zu, aber auch bei bestimmten lokalen Wirkungen im Atemtrakt, bei denen kein merklicher Unterschied zwischen den N(L)OAEC für akute und subakute inhalative Exposition besteht (die Wirkungen können dann als konzentrations- anstatt dosisabhängig angesehen werden).
- Ein *höherer* Faktor kann zum Beispiel angebracht sein, wenn es Hinweise auf mögliche schwere chronische Wirkungen gibt, die möglicherweise in einer Kurzzeitstudie nicht erkannt werden können.

z.B. in Fällen, in denen *In-vitro*- oder QSAR-Daten derartige Wirkungen andeuten.

- Ein *höherer* Faktor kann auch dann angebracht sein, wenn es Hinweis auf eine mögliche Akkumulation gibt. Relevant ist dies z.B. bei lipophilen Stoffen, in diesem Fall muss die Datenbasis Angaben zur Eliminationsrate enthalten, um Rückschlüsse auf das Akkumulationspotential zu ziehen. Ist eine Akkumulation wahrscheinlich, muss die Toxizitätsstudie genügend lang sein, um die Akkumulationsphase abzudecken (z.B. bis zum Erreichen einer Steady-state-Konzentration). Ist die Datenlage zu diesen Gesichtspunkten begrenzt, muss der Risikobewerter berücksichtigen, ob die Datenbasis unzureichend ist und in welchem Maße dieser Mangel an Daten sich auf den Extrapolationsfaktor auswirken sollte. Im Falle einer Inhalation von Partikeln mit sehr geringer Löslichkeit kommt es mit der Zeit zu einer Akkumulation im Lungengewebe, die nach Langzeitexposition zu einer weiteren Zunahme der Toxizität führen kann (Morrow, 1992).

### *Dosis-Wirkungs-Beziehung*

Hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehung sollten die Unsicherheiten in den Dosisdeskriptoren (NOAEL, Benchmarkdosis...) als Stellvertreter für den wahren NAEL (No Adverse Effect Level) und der Extrapolation vom LOAEL auf den NAEL (wenn nur ein LOAEL vorliegt oder dieser als besser geeigneter Startpunkt angesehen wird) betrachtet werden.

Die Höhe des Extrapolationsfaktors sollte die Abstände der Dosishöhen im Experiment (in heutigen Studien im Allgemeinen 2 – 4fach) sowie Verlauf

und Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve berücksichtigen, außerdem Ausmaß und Schwere der Wirkung beim LOAEL.

Wenn ein LOAEL als Startpunkt für die Berechnung des DNEL dient, wird vorgeschlagen, einen Extrapolationsfaktor zwischen 3 (als Minimum/Mehrzahl der Fälle) und 10 (als Maximum/besondere Fälle) zu verwenden. Wenn möglich, ist jedoch der Ansatz mit Benchmarkdosis (BMD) einer LOAEL-NAEL-Extrapolation vorzuziehen (siehe Abschnitt R.8.2).

Eine BMD berechnet als unterer Vertrauensbereich der Dosis, die eine Reaktion von 5 % hervorruft (BMD5) ist als im Mittel vergleichbar mit einem NOAEL vorgeschlagen worden (WHO, 2000). Wenn andere BMD-Indikatoren wie z.B. BMD10 verwendet werden, sollte von Fall zu Fall entschieden werden, ob ein zusätzlicher Dosis-Wirkungs-Extrapolationsfaktor erforderlich ist.

Ist der Startpunkt für die Berechnung des DNEL ein NOAEL, ist der Standardextrapolationsfaktor als Standardvorgabe 1. Ein höherer Faktor kann in besonderen Fällen verwendet werden:

- Eine flache Dosis-Wirkungs-Kurve führt zu Unsicherheiten im Schätzwert für den NOAEL
- Außergewöhnliche Fälle schwerwiegender Wirkungen (z.B. irreversible Wirkungen, schwere Fehlbildungen, Letalität bei Föten oder Nachkommen) bei Dosen wenig über dem NOAEL auftreten (d.h. beim LOAEL) – dies geht mit einer sehr steilen Dosis-Wirkungs-Kurve einher
- Schlechte Qualität der Studie, aus der der NOAEL abgeleitet wurde (z.B. geringe Tierzahlen und inkonsistente Dosisabstände) führt ebenfalls zu Unsicherheiten im Schätzwert für den NOAEL
- Andere Bedenken hinsichtlich des abgeleiteten NOAEL; z.B. für Sensibilisierung (wie sicher ist der identifizierte NOAEL?) und Kanzerogenität (Ist die Wirkungsweise für ein vermutetes Schwellenwertkanzerogen gut verstanden?)

Es ist schwierig, für solche speziellen Situationen eine genaue Anleitung für die Höhe des Extrapolationsfaktors zu geben. Diese sollten in einer Einzelfallbetrachtung ermittelt werden. Der Registrant kann sich auch dafür entscheiden, diese Punkte qualitativ zu diskutieren.

In manchen Fällen kann weder ein NOAEL noch ein LOAEL identifiziert werden; dies kann z.B. der Fall sein, die akute Toxizität anhand von LD50- oder LC50-Werten bewertet wird. In solchen Fällen, in denen Dosen mit letaler Wirkung für die Berechnung des DNEL verwendet werden, sollten viel höhere Extrapolationsfaktoren angewendet werden, siehe ANHANG R.8-8.

### *Qualität der gesamten Datengrundlage*

Ein Extrapolationsfaktor für die Qualität der gesamten Datengrundlage sollte im begründeten Fall angewendet werden, um mögliche verbleibende Unsicherheiten des abgeleiteten DNEL auszugleichen.

Erstens sollte die Evaluation der gesamten toxikologischen Datengrundlage eine Einschätzung beinhalten, ob die verfügbaren Informationen als Ganzes den Datenanforderungen gemäß Tonnageband entsprechen, die nach REACH-Anforderungen zu erfüllen sind oder ob Datenlücken bestehen (Vollständigkeit der Datengrundlage).

Um Mängel im verfügbaren Datensatz zu berücksichtigen und deren Umfang zu erkennen, sollte der Risikobewerter berücksichtigen, welche Daten fehlen und welche vorhanden sind. Gibt es Defizite in den Toxizitätsstudien, die als kritisch im Hinblick auf zweckdienliche Angaben zur Ableitung des Startwerts angesehen werden, sollten die wissenschaftlichen Unsicherheiten in der Ableitung des Startwerts mit besonders großer Vorsicht betrachtet werden. Weiterhin sollte der Risikobewerter, um Datenlücken und Defizite im verfügbaren Datensatz zu bewerten und deren Ausmaß auszumachen, die Art und Weise der Wirkung berücksichtigen, die in den jeweiligen Organsystemen, Endpunkten und auch in unterschiedlichen Entwicklungsphasen zu verzeichnen ist.

Besondere Berücksichtigung sollten auch „alternative“ Daten erfahren, also z.B. *In-vitro*-Daten, (Q)SAR, Read-Across und chemische Kategorien. Die Anwendung alternativer Daten wird von REACH befördert und der Vorzug vor zusätzlichen Tierstudien gegeben, sofern dies als begründet angesehen wird. Die Verwendung dieser Daten in quantitativer Hinsicht (sofern überhaupt möglich) könnte jedoch, was den abgeleiteten Dosisdeskriptor betrifft, mit zusätzlichen Unsicherheiten verbunden sein. Diese sollte berücksichtigt werden.

Zweitens sollten die Daten zur Gefährdung (Hazard) auf Vertrauenswürdigkeit (Reliability) und Konsistenz zwischen den unterschiedlichen Studien und Endpunkten geprüft werden, wobei die Qualität der Untersuchungsmethode, Umfang und Power des Studiendesigns, biologische Plausibilität, Dosis-Wirkungs-Beziehungen und statistische Assoziationen (Eignung der Datengrundlage) zu berücksichtigen sind.

Ein Aspekt der Eignung ist die Verlässlichkeit (Reliability). Insbesondere für die Qualität des verwendeten Dosisdeskriptors (z.B. N(L)OAEL, BMDL) wird empfohlen, Fragen zu berücksichtigen wie die der statistischen Power der Studie, Veränderungen gegenüber den Kontrollwerten zu erfassen, und der Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve. Diese Gesichtspunkte sind bei den Extrapolationsfaktoren zur Dosis-Wirkungs-Beziehung zu behandeln (siehe oben).

Der andere Aspekt der Eignung ist die Konsistenz. Evidenz-basierte Bewertungsansätze („Weight of evidence approach“) sollten herangezogen werden, wenn die Konsistenz der gesamten Datengrundlage und insbesondere des Startwerts (z.B. N(L)OAEL, BMDL), der zur Risikocharakterisierung erör-

tert wird, beurteilt wird. Dieser Ansatz erfordert eine kritische Beurteilung des gesamten Satzes verfügbarer Daten im Hinblick auf Konsistenz und biologische Plausibilität. Potenziell relevante Studien sollten hinsichtlich ihrer Qualität bewertet und Studien mit hoher Qualität mehr Gewicht als solchen mit niedrigerer Qualität eingeräumt werden. Liegen sowohl epidemiologische als auch experimentelle Daten vor, sollte geprüft werden, inwieweit ähnliche Wirkungen bei Menschen und Versuchstieren beobachtet werden. Sind Mechanismus oder Wirkungsweise gut charakterisiert, werden diese Daten zur Beurteilung der bei Menschen bzw. Versuchstieren beobachteten Wirkungen herangezogen.

Der Standardextrapolationsfaktor, der bei guter/Standardqualität der Datenbasis unter Berücksichtigung von Vollständigkeit, Konsistenz und Standardanforderungen anzusetzen ist, beträgt 1. Ein höherer Faktor sollte, wenn erforderlich, angesetzt werden und in einer Einzelfallbetrachtung begründet werden.

#### *Endpunktspezifische Fragen der Extrapolationsfaktoren*

ANHANG R. 8-8 bis ANHANG R. 8-12 geben weitere Leitlinien zur endpunktspezifischen Anwendung von Extrapolationsfaktoren für akute Toxizität, reizende/ätzende Wirkung, Sensibilisierung und Reproduktionstoxizität.

#### **R.8.4.3.2 Verwendung von PBPK-Modellen zur Ableitung von Extrapolationsfaktoren**

Bereits in der Einleitung zu Abschnitt R.8.4.3 wurde darauf hingewiesen, dass die Höhe der unterschiedlichen Extrapolationsfaktoren möglichst auf stoffspezifischen Daten beruhen sollte. Ein Weg, solche stoffspezifischen Extrapolationsfaktoren zu erhalten, führt über physiologisch-basierte pharmakokinetische (PBPK-) Modelle, die auch bei der Pfad-zu-Pfad-Übertragung von großem Wert sein können.

Ein PBPK-Modell ist ein eigenständiges konstruktives mathematisches Modell, welches die Gewebe und Organe des Körpers beinhaltet, die jeweils durchströmt und über das Blutgefäßsystem miteinander verbunden sind. Das grundsätzliche Anwendungsgebiet von PBPK-Modellen liegt in der Vorhersage der Konzentration des Ausgangsstoffs oder seines reaktiven Metaboliten im Zielgewebe (*target tissue dose*). Die Berücksichtigung der Dosis des toxischen Anteils einer Chemikalie im Zielgewebe liefert für die Risikoberechnungen im Hinblick auf den beobachteten toxischen Effekt eine bessere Basis als die externe oder die zugeführte Expositionskonzentration des Ausgangsstoffs.

Die Vorhersage der Dosis im Zielgewebe bei unterschiedlichen Expositionsszenarien, -pfaden, -dosen und Spezies kann helfen, die Unsicherheiten zu vermindern, die mit der herkömmlichen Extrapolation verbunden sind. Die mechanistische und biologische Plausibilität der Modelle liefert dabei die Grundlage dafür, dass solchen Extrapolationen größeres Vertrauen entgegengebracht wird.

Die Komplexität und Anforderungen an die Datengrundlage führen jedoch in der Praxis dazu, dass solche PBPK-Modelle nur für einige wenige Stoffe einen realisierbaren Ansatz darstellen. Außerdem erfordert die Verwendung und Beurteilung dieser Modelle in der Risikoabschätzung und für Entscheidungsfindungen eine besondere Fachkompetenz. Leitlinien, wie die unterschiedlichen Extrapolationsprozesse, die bei der Risikoabschätzung beteiligt sind, mithilfe von PBPK-Modellen vorgenommen werden können, werden in ANHANG R. 8-4 gegeben.

**R.8.4.3.3 Gesamtextrapolationsfaktor und dessen Anwendung auf den richtigen Startwert**

Der Gesamtextrapolationsfaktor ergibt sich durch einfache Multiplikation der Einzelfaktoren, die in den vorgehenden Kapiteln diskutiert wurden. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass bei der Multiplikation der Einzelfaktoren nicht einzelne Aspekte doppelt berücksichtigt werden.

Tabelle R. 8-6 gibt einen Überblick über die einzelnen Extrapolationsfaktoren, die bei Abwesenheit entsprechender stoffspezifischer Daten verwendet werden sollten.

Table 6: R. 8-6 Standardextrapolationsfaktoren

Extrapolationsfaktor – zur Berücksichtigung von Unterschieden in:		Standardwert für systemische Effekte	Standardwert für lokale Effekte
Interspezies	- Korrektur für Unterschiede der Stoffwechselrate pro kg KG	AS <sup>a,b</sup>	-
	- verbleibende Unterschiede	2,5	1 <sup>f</sup> 2,5 <sup>g</sup>
Intraspezies	- Arbeiter	5	5
	- Allgemeinbevölkerung	10 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>
Expositions-dauer	- subakut zu subchronisch	3	3 <sup>h</sup>
	- subchronisch zu chronisch	2	2 <sup>h</sup>
	- subakut zu chronisch	6	6 <sup>h</sup>
Dosis-Wirkung	- Fragen, die die Verlässlichkeit der Dosis-Wirkung betreffen, inkl. LOAEL/NAEL-Extrapolation und Schwere des Effekts	1 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>
Qualität der gesamten Datenbasis	- Fragen, die Vollständigkeit und Konsistenz der vorliegenden Daten betreffen	1 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>
	- Fragen, die die Verlässlichkeit alternativer Daten betreffen	1 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>

- a AS = Faktor für allometrisches Scaling (siehe Tabelle R. 8-3)
- b Vorsicht ist angebracht, wenn der Ausgangspunkt eine Inhalations- oder Verfütterungsstudie ist
- c Deckt nicht in jedem Fall sehr kleine Kinder ab, siehe Text für Abweichungen vom Standard
- d siehe Text für Abweichungen vom Standard
- e Besondere Bewertung in Fall-zu-Fall-Betrachtung erforderlich
- f bei Wirkungen auf Haut, Auge und Gastrointestinaltrakt infolge einfacher Zerstörung von Membranen
- g bei Wirkungen auf Haut, Auge und Gastrointestinaltrakt infolge lokaler Metabolisierung; bei Wirkungen im Atemtrakt
- h bei Wirkungen im Atemtrakt

Um endpunktspezifische DNEL(s) für die entsprechenden Expositionsprofile (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung) abzuleiten, ist der

Gesamtfaktor unmittelbar auf den oder die (wenn nötig) korrigierten Dosisdeskriptoren in folgender Weise anzuwenden:

$$\text{Endpoint-specific DNEL} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{corr}}}{\text{AF}_1 \times \text{AF}_2 \times \dots \times \text{AF}_n} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{corr}}}{\text{Overall AF}}$$

Alle abgeleiteten endpunktspezifischen DNEL(s) für jeden Pfad sollten in jeweils einer Tabelle pro exponierter Bevölkerungsgruppe (siehe Tabelle R. 8-16 in ANHANG R. 8-1) zusammengefasst werden.

### R.8-5 **Schritt 3-2: Wenn möglich, Ableiten von DMEL(s) für Endpunkte ohne Schwellenwert**

Wie in Abschnitt R.8.1.3 erwähnt, werden DMELs in einem Verfahren gemäß folgenden Schritten abgeleitet:

- a. Auswahl entsprechender Dosisdeskriptoren für den betrachteten Endpunkt
- b. Modifizieren, wenn nötig, der entsprechenden Dosisdeskriptoren in den richtigen Startwert.
- c. Anwenden, wenn nötig, von Extrapolationsfaktoren/Hoch-zu-Niedrig-Dosis-Risikoextrapolationsfaktoren<sup>7</sup> auf den richtigen Startwert, um endpunktspezifische DMEL(s) für die entsprechenden Expositionsprofile (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung) zu erhalten. Der linearisierte Ansatz und der Ansatz des EFSA werden unten beschrieben, doch kann auch andere Ansätze, wenn sie begründet werden, verwendet werden.

#### R.8.5.1 **Ableiten eines DMEL für eine Kanzerogen ohne Schwellenwert, mit adäquaten Daten zur Kanzerogenität beim Menschen**

<Platzhalter: Weitere Leitlinien sind in Entwicklung.>

#### R.8.5.2 **Ableiten eines DMEL für eine Kanzerogen ohne Schwellenwert, mit adäquaten Daten zur Kanzerogenität bei Versuchstieren**

Im Wesentlichen kann zwei semiquantitativen Ansätzen der Risikoabschätzung gefolgt werden: Einer, der linearisierte Ansatz, führt im Wesentlichen

<sup>7</sup> Der Ausdruck „Assessment factor“ wird (im Englischen, a.d.Ü) verwendet, da er einen neutralen Begriff darstellt. Dieser Faktor kann aber im DMEL-Ansatz auch als „Korrekturfaktor“ und „Unsicherheitsfaktor“ betrachtet werden.

zu DMEL-Werten, die Expositionshöhen entsprechen, bei denen die Wahrscheinlichkeit, dass Wirkungen (abgeschätzt als Lebenszeit-Krebsrisiko) vermieden werden, genügend hoch ist und dementsprechend geringe Bedenken bestehen. Der andere Ansatz, als „Large Assessment Factor Approach“ bezeichnet, ist formal ähnlich wie der Ansatz mit Gesamtextrapolationsfaktor, der beim Ableiten von DNELs für Schwellenwirkungen verwendet wird, und führt zu DMEL-werten, die Expositionshöhen entsprechen, bei denen die Wahrscheinlichkeit, dass Wirkungen (Krebs) vermieden werden, genügend hoch ist und dementsprechend unter dem Gesichtspunkt des Gesundheitswesens geringe Bedenken bestehen (EFSA, 2005).

Beide Ansätze beruhen auf ähnlichen Grundelementen der Risikoextrapolation und -evaluation und verwenden als Dosisdeskriptoren entweder T25, BMD10 oder BMDL10. Eine Beschreibung dieser Dosisdeskriptoren, ihrer Ableitung und Unterschiede findet sich in [ANHANG R. 8-6](#).

Aufgrund von unterschiedlichen Sichtweisen der Unsicherheiten in der Risikoabschätzung und -bewertung und unterschiedlichen Ansätzen in der Risikokommunikation kann es Präferenzen geben, einem der beiden Ansätze und einem der Dosisdeskriptoren den Vorzug zu geben.

In [ANHANG R. 8-7](#) sind beide Ansätze und deren Ergebnisse Schritt für Schritt an einem hypothetischen Beispiel gegenübergestellt.

#### R.8.5.2.1 Der linearisierte Ansatz

Dieser Ansatz zur Ableitung eines DMEL geht in erster Linie von der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Tumorentstehung und Exposition aus und ist im Faktor der *Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation* in Schritt c) berücksichtigt. Dieser vorsichtige Ansatz kann jedoch in der Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation durch eine andere Dosis-Wirkungs-Beziehung (entweder supra- oder sublinear) ersetzt werden, wenn es ausreichend Daten gibt, die dies stützen.

##### a) Auswählen eines relevanten Dosisdeskriptors, d. h. T25 und BMD(L)10

Als Standard-Dosisdeskriptor in Bezug auf die lineare Extrapolation sollte der T25 verwendet werden. Der lineare Ansatz wird dann verwendet, wenn es keine ausreichenden Informationen zur Wirkungsweise gibt oder die Daten zur Wirkungsweise dafür sprechen, dass die Dosis-Wirkungs-Kurve bei niedriger Dosis linear ist oder als solche betrachtet werden kann. Die BMD10, d.h. die Benchmarkdosis, die einer Reaktion bei 10 % entspricht, sollte in bestimmten Fällen zusätzlich zur T25 herangezogen werden, wenn die Daten eine Modellierung zulassen. Somit wird auf der Basis der verfügbaren Daten eine Entscheidung getroffen, welcher Dosisdeskriptor verwendet werden soll. Beide Deskriptoren, ihre Ableitung, ein Vergleich und ihre Verwendung sind in [ANHANG R. 8-6](#) beschrieben.

##### b) Anpassen, wenn nötig, des entsprechenden Dosisdeskriptors an den richtigen Startpunkt

In einigen wenigen Fällen sind Wirkungs- und Expositionsabschätzung hinsichtlich des Expositionspfads, der Einheiten und/oder der Größenangaben nicht unmittelbar miteinander vergleichbar. In solchen Fällen ist es erforderlich, den Dosisdeskriptor für die Wirkung ohne Schwellenwert in den richtigen Startwert (d.h. einen korrigierten T25, BMD10 und BMDL10) umzuwandeln. Dies betrifft die folgenden Fälle:

1. Wenn es für eine gegebene Humanexposition einen Dosisdeskriptor aus Tierversuchen für denselben Pfad gibt, aber für diesen bestimmten Expositionspfad bei der entsprechenden Expositionshöhe Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen Versuchstieren und Menschen bestehen.
2. Wenn es für einen gegebenen Expositionspfad beim Menschen keinen Dosisdeskriptor für denselben Pfad gibt (bei Versuchstieren oder Menschen).
3. Unterschiede in den Expositionsbedingungen bei Menschen und Versuchstieren.
4. Unterschiede zwischen dem Atemvolumen zwischen Versuchstieren (in Ruhe) und Menschen (mit leichter körperlicher Aktivität).
5. Unterschiede zwischen beruflicher und Lebenszeitexposition.

Korrekturen für die Fälle 1 – 4 werden in derselben Weise vorgenommen wie in Abschnitt R.8.4.2 für die Ableitung von DNEL beschrieben.

Ad 5.

Bei Kanzerogenen ohne Schwellenwert ist das Lebenszeitrisiko für Verbraucher und Menschen mit indirekter Exposition über die Umwelt mit einer täglichen Exposition von 24 h (7 Tage die Woche) über 75 Jahre verknüpft. Diese Expositionsdauer wird als äquivalent angesehen zur Lebenszeitexposition in Tierversuchen über 1,5 – 2 Jahre, abhängig von Tierspezies und eingesetztem Tierstamm.

Für Beschäftigte mit beruflicher Exposition (Arbeiter) hingegen wird die Exposition mit 8 Stunden pro Tag, 5 Tage die Woche, 48 Wochen im Jahr für 40 Jahre angesetzt. Das beinhaltet, dass für Arbeiter ein Korrekturfaktor auf den Dosisdeskriptor angewendet werden sollte, der sich aus der Lebenszeitexposition der Versuchstiere ergibt. Als Standard wird für Studien mit oraler Verabreichung ein Faktor von 2,8 vorgeschlagen ( $7/5 \times 52/48 \times 75/40$ ), während für Inhalationsstudien (die für gewöhnlich 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche dauern) ein Faktor von 1,5 ( $6/8 \times 5/5 \times 52/48$ ) vorgeschlagen wird.

Diese Korrekturen gelten für systemische Tumoren und, bis zu einem gewissen Grad, auch für lokale Tumoren (d.h. Schritt 3 – 5).

Nach erfolgter Anpassung (falls erforderlich) sollten die korrigierten Startwerte für alle relevanten Dosisdeskriptoren für Endpunkte ohne Schwellenwert

in einer Tabelle zusammengefasst werden, jeweils eine für jede exponierte Bevölkerungsgruppe (siehe Tabelle R. 8-15 in ANHANG R. 8-1).

**c) Vom richtigen Startpunkt für jedes relevante Expositionsprofil einen DMEL ableiten, im Wesentlichen durch lineare Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation, sowie durch Anwendung von Extrapolationsfaktoren (falls erforderlich)**

Extrapolationsfaktoren

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden berücksichtigt (wie bei der Ableitung von DNEL):

- Interspeziesunterschiede;
- Intraspeziesunterschiede;
- Unterschiede in der Expositionsdauer;
- Gesichtspunkte zur Dosis-Wirkungs-Beziehung;
- Qualität der gesamten Datengrundlage.

Diese Extrapolationsfaktoren sind, wenn nicht im Weiteren anders ausgeführt, in derselben Weise zu berücksichtigen, wie bei der Ableitung von DNEL in Abschnitt R.8.4.3.1 beschrieben.

Es ist zu beachten, dass jede relevante stoffspezifische Information zu jedem Extrapolationsfaktor herangezogen werden sollte, um den hier genannten Standortfaktor anzupassen oder zu ersetzen (siehe z.B. WHO/IPCS, 2005).

*Interspeziesunterschiede*

Bei systemischen Wirkungen ohne Schwellenwert ist lediglich ein Extrapolationsfaktor für Unterschiede in den Stoffwechselraten (allometrisches Scaling, AS) anzusetzen. Dieser Faktor wird jedoch nicht benötigt für Wirkungen ohne Schwellenwert:

- die lokal am Eintrittsort hervorgerufen werden, oder
- eine Inhalationsstudie als Startpunkt zur Ableitung eines DMEL in Luft für den Menschen dient.

Es sollte beachtet werden, dass die Notwendigkeit eines speziesspezifischen Faktors für allometrisches Scaling von der (ursprünglichen oder transformierten) Doseinheit abhängt und nicht vom (experimentellen) Verabreichungsweg. Daraus ergibt sich beispielsweise, dass ein Faktor für AS auch in chronischen Studien erforderlich wird, sobald die Konzentration (z.B. ppm im Futter) in eine Körperdosis (mg/kg · d) umgerechnet wird, die dann für die Risikobewertung herangezogen wird.

Aus dem genannten ergibt sich, dass es hier, im Unterschied zu Schwellenwerteffekten, als Standardvorgabe keinen Extrapolationsfaktor für verbleibende Unsicherheit gibt, weder für systemische noch für lokale Wirkungen. Dies wird damit begründet, dass das lineare Modell, das zur Extrapolation von hohen auf niedrige Dosen über vier Größenordnungen (siehe den Teil unten zur *Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation*) verwendet wird, als ausreichend konservativ angesehen wird, um auch solche Unterschiede in der Interspeziesempfindlichkeit mit abzudecken.

#### *Intraspeziesunterschiede*

Anders als bei Schwellenwerteffekten ist bei diesem Extrapolationsschritt für Wirkungen ohne Schwellenwert kein Extrapolationsfaktor anzuwenden. Dies wird damit begründet, dass das lineare Modell, das zur Extrapolation von hohen auf niedrige Dosen über vier Größenordnungen (siehe den Teil unten zur *Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation*) verwendet wird, als ausreichend konservativ angesehen wird, um auch solche Unterschiede in der Interspeziesempfindlichkeit mit abzudecken.

#### *Unterschiede in der Expositionsdauer*

Anders als bei Schwellenwerteffekten ist bei diesem Extrapolationsschritt für Wirkungen ohne Schwellenwert kein Extrapolationsfaktor anzuwenden. Der Grund dafür ist, dass ein Korrekturfaktor für die Dauer der Exposition (und/oder der Beobachtungszeit) bereits zuvor bei der Ableitung des Dosisdeskriptors in Schritt a) vorgenommen wurde (siehe ANHANG R. 8-6). Falls die Exposition des Menschen allerdings nicht über die gesamte Lebenszeit oder in dieser Zeit bei weitem nicht kontinuierlich erfolgt, kann eine Korrektur des DMEL erforderlich sein, wie sie unter „zu Punkt 5“ von Schritt b) in diesem Ansatz beschrieben ist.

#### *Gesichtspunkte zur Dosis-Wirkungs-Beziehung*

Der Dosisdeskriptor für Wirkungen ohne Schwellenwert ist definitionsgemäß eine Dosishöhe, die eine beobachtbare und signifikante Wirkung repräsentiert. Diese Situation unterscheidet sich von der, die bei Schwellenwertwirkungen besteht, wo Dosisdeskriptoren, die tatsächliche Dosishöhe ohne Wirkung repräsentieren, abzuleiten sind und die unvermeidlich mit einer spezifischen Unsicherheit behaftet sind.

Unsicherheiten hinsichtlich des beobachtbaren Bereichs der Dosis-Wirkungs-Kurve für Wirkungen ohne Schwellenwert sind in ANHANG R. 8-6 für gentoxische Kanzerogene beschrieben. Die Dosisdeskriptoren T25, BMD10 und BMDL10 berücksichtigen in ihrer Abschätzung in dieser Reihenfolge zunehmend diese Unsicherheit. Wie erwähnt wird der T25 bevorzugt, es sei denn, die Dosis-Wirkungs-Kurve zeigt einen ausgesprochen supra- oder sublinearen Verlauf. Einen separaten Extrapolationsfaktor, um dies zu berücksichtigen, gibt es nicht.

Ein weiterer Gesichtspunkt, der die Dosis-Wirkungs-Beziehung betrifft und der insbesondere für Wirkungen ohne Schwellenwert relevant ist, ist der der

Extrapolation von hohen auf niedrige Dosen. Dieser Punkt wird weiter unten getrennt behandelt.

#### *Qualität der gesamten Datengrundlage*

Ein Extrapolationsfaktor für die Qualität der Datenbasis insgesamt sollte, wenn es gerechtfertigt ist, herangezogen werden, um mögliche verbleibende Unsicherheiten des abgeleiteten DMEL zu kompensieren.

Besondere Beachtung sollte dem Fall geschenkt werden, dass alternative Daten verwendet werden, z.B. (Q)SAR, „Read across“ oder chemische Kategorien oder auch subchronische Studien, um Surrogat-Dosisdeskriptoren abzuleiten (siehe ABSCHNITT R.8.5.3). Der Fall, dass keine stoffspezifischen Daten zur Kanzerogenität vorliegen, wird recht häufig vorkommen, auch deshalb, weil die Verwendung alternativer Daten von REACH befördert und gegenüber zusätzlichen Tierversuchen bevorzugt wird.

Die Verwendung solcher Daten in semi-quantitativer Hinsicht (in Fällen, in denen dies möglich erscheint) könnte jedoch mit einer zusätzlichen Unsicherheit der abgeleiteten Dosisdeskriptoren behaftet sein. Dies sollte zwar berücksichtigt werden, doch gibt es dafür kein Standardverfahren, sodass einer Expertenbewertung hier eine entscheidende Bedeutung zukommt.

Der Standardextrapolationsfaktor, der bei guter/Standardqualität der Datenbasis unter Berücksichtigung von Vollständigkeit und Konsistenz anzusetzen ist, beträgt 1. Ein höherer Faktor sollte in einer Einzelfallbetrachtung begründet werden, wenn die Daten nicht genannten Anforderungen entsprechen.

#### Extrapolationsfaktor zu Extrapolation von hohem zu niedrigem Risiko

Die vorherigen Schritte (Korrektur des Startwerts und Anwendung von Extrapolationsfaktoren) haben zu entsprechenden Tages-Humanäquivalentdosen für Lebenszeitexposition HT25 („Human T25“) oder auch HBMD10 („Human BMD10“) geführt, für die angenommen wird, dass sie eine tägliche Exposition des Menschen verkörpern, die mit einer Tumorzinzidenz von 25 % bzw. 10 % einhergeht. Diese Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation hat den Zweck, zu einem DMEL zu gelangen, d.h. einer Expositionshöhe, von der man annimmt, dass sie einer Risikohöhe entspricht, bei der die Wahrscheinlichkeit, dass Wirkungen (Krebs) vermieden werden, ausreichend hoch ist und die Bedenken sehr gering sind, wobei die Tatsache berücksichtigt wird, dass für Kanzerogene ohne Schwellenwert eine Dosis ohne jegliches verbleibendes Krebsrisiko nicht ausgemacht werden kann.

Diese Risikohöhe von sehr geringem Belang muss auf politischer Ebene festgelegt werden. Zwar gibt es kein EU-Recht, das solche „tolerablen“ Risiken für Kanzerogene in der Gesellschaft festlegt, doch wurden Krebsrisikohöhen in unterschiedlichem Zusammenhang festgesetzt und verwendet (Siehe ANHANG R. 8-14 für verschiedene Werte, die bereits früher inner- und außerhalb der EU herangezogen wurden). Vor diesem Hintergrund könnten Krebsrisiken von  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  als empfohlene tolerable Risiken angesehen werden, wenn DMELs für Beschäftigte bzw. die Allgemeinbevölkerung festgelegt werden.

*Wie wird dieser DMEL abgeleitet?*

Wie sollte diese Extrapolation von im Allgemeinen hohen Dosen, die mit hohen Krebsrisiken (d.h. 25 oder 10 %) assoziiert sind, auf die niedrigen Dosen einer Humanexposition erfolgen, die mit dieser Risikohöhe von sehr geringem Belang assoziiert sind?

Die Ermittlung von Dosen, die mit diesen niedrigen Risiken verbunden sind, und zwar in quantitativer Hinsicht, ist nicht möglich, da diese weder experimentell noch durch epidemiologische Studien nachgewiesen werden können. Für diese Zwecke sind mathematische Modelle entwickelt worden, um Risiken, die bei hohen Dosen, die im Allgemeinen in Kanzerogenitätsstudien an Versuchstieren eingesetzt (oder am Arbeitsplatz beobachtet) werden, in Risiken umzurechnen, die mit wesentlich niedrigeren Expositionshöhen assoziiert sind, die normalerweise beim Menschen auftreten. Wegen der geringen Anzahl an Dosen, die experimentell untersucht werden – meist nur 2 oder – ergeben fast alle Datensätze eine vergleichbar gute Anpassung an diese unterschiedlichen mathematischen Modelle, während sich bei der Berechnung im Niedrigdosisbereich wegen der unterschiedlichen theoretischen Annahmen Unterschiede um mehrere Größenordnungen ergeben können.

Diese Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation erfolgt heute im Allgemeinen in zwei Schritten; der Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Kurve für den fraglichen Tumor im beobachtbaren Bereich, um einen Dosisdeskriptor zu erhalten, der dann als Startpunkt für die Extrapolation in den Bereich niedrigerer Dosen dient.

Der Standardansatz verschiedener regulatorischer Behörden besteht darin, im Sinne eines vorsorglichen Ansatzes bis zu einer festgesetzten Risikohöhe von sehr geringem Belang oder der tatsächlichen Humanexposition eine gerade Linie zu verlängern, um das damit verbundene Risiko abzuschätzen<sup>8</sup>.

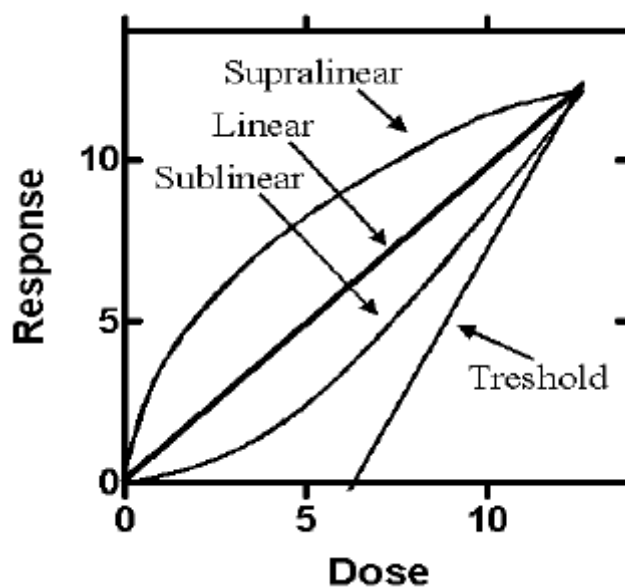
---

<sup>8</sup> Von regulatorischen Behörden in Europa und den USA sind drei verschiedene Methoden verwendet oder vorgeschlagen worden. Das „Linearised Multistage Model“ (LMS) wurde früher von der US EPA (1986) sehr häufig verwendet. Die „LED10-Methode“ wurde von der US EPA später vorgeschlagen, und die „T25-Methode“ wurde in Europa verwendet (Sanner et al., 2001). Die Ergebnisse, die mit diesen Extrapolationsverfahren erhalten werden, sind in den meisten Fällen praktisch nicht voneinander zu unterscheiden und viel kleiner als die, die für gewöhnlich beobachtet werden, wenn man unterschiedliche Tumoren oder Studien betrachtet. Es wird anerkannt, dass die lineare Extrapolation in einigen Fällen zu einer Überschätzung des Risikos bei niedrigen Dosen führen kann, doch erscheint dies vom Standpunkt des Vorsorgeprinzips her akzeptabel. Wenn die verfügbaren Daten auf eine Abweichung von der Linearität hinweisen, sollten diese berücksichtigt werden und zu einer Modifizierung des Standardansatzes führen. Es sollte beachtet werden, dass in den Fällen, in denen epidemiologische Daten hoher Qualität und Kanzerogenitätsstudien an Versuchstieren vorliegen, mit dem T25-Ansatz eine gute Übereinstimmung zwischen der epidemiologischen Gefahrenabschätzung und der auf Basis der Versuchstierdaten festgestellt wurde (Sanner und Dybing, 2005).

*Abweichungen vom Standardansatz mit Linearität*

Im Allgemeinen ist für diesen Schritt der Wirkungsabschätzung kein Extrapolation notwendig. Wenn jedoch die vorliegenden Daten für den betrachteten Tumor starke Hinweise dafür liefern, dass eine lineare Extrapolation von der Höhe des Dosisdeskriptors zu einer (sehr) niedrigen Dosis nicht angemessen ist, und vielmehr darauf hinweisen, dass die berechneten Risiken die tatsächlichen eindeutig unter- oder überschätzen (d. h. die Daten entweder für eine supra- oder sublineare Dosis-Wirkungs-Beziehung für diesen Teil der Kurve sprechen; siehe Abbildung R- 8-4), kann eine quantitative oder qualitative Bewertung erfolgen oder es können z.B. biologisch begründete Modelle oder andere, nicht-lineare Modelle herangezogen werden, vorausgesetzt, dies wird durch die verfügbaren Daten ausreichend gestützt. Dies sollte auf Basis einer Einzelfallbetrachtung erfolgen und erfordert offenkundig eine Bewertung durch Experten.

**Abbildung R. 8-4 Erläuterung der supra- und sublinearen Dosis-Wirkungs-Beziehung, auf die im Text Bezug genommen wurde, um die Unterscheidung von einer Dosis-Wirkungs-Kurve mit Schwellenwert.**

*Ableitung des DMEL*

Der DMEL wird abgeleitet durch Anwenden der oben genannten Extrapolationsfaktoren und des Faktors für die Hoch-zu-Niedrigisiko-Extrapolation auf den richtigen Startwert. Tabelle R. 8-7 gibt einen Überblick über die einzelnen Extrapolationsfaktoren, die in Abwesenheit entsprechender stoffspezifischer Daten für diesen Ansatz anzuwenden sind.

Table 7: R. 8-7 Faktoren des „linearisierten“ Ansatz zum Ableiten eines DMEL

<b>Extrapolationsfaktor (AF<sub>n</sub>)</b>		<b>Standardwert bei systemischen Tumoren</b>
Interspezies	- Korrektur für Unterschiede in der Stoffwechselrate pro Körpergewicht	AS <sup>a,b</sup>
	- verbleibende Unterschiede	1
Intraspezies	- Allgemeinbevölkerung	1
	- Beschäftigte am Arbeitsplatz	1
Unterschiede in der Expositionsdauer	- Lebenszeitexposition	1 <sup>c</sup>
Qualität der gesamten Datengrundlage	- stoffspezifische Daten	1
	- fehlende Daten	> 1
	- andere	Einzelfallbewertung
<b>Hoch-zu-Niedrigrisiko-Extrapolationsfaktor (HtLF)</b>		<b>Standardwert bei systemischen Tumoren</b>
Hoch-zu-Niedrigrisiko-Extrapolation	Im Falle von z. B.: 10 <sup>-5</sup> -Risiko 10 <sup>-6</sup> -Risiko	Für T25; für BMD10 25.000; 10.000 250.000; 100.000

<sup>a</sup>: AS = Faktor für allometrisches Scaling (siehe Tabelle R. 8-3)

<sup>b</sup>: Vorsicht ist angebracht, wenn der Ausgangspunkt eine Inhalations- oder Verfütterungsstudie ist

<sup>c</sup>: Bereits berücksichtigt in Schritt c (Ad 5.).

Es gibt zwei Sätze von Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolationsfaktoren (HtLF), je nachdem, ob der Startpunkt ein Krebsrisiko von 10 % oder 25 % repräsentiert. Außerdem hängt der HtLF davon ab, welches Krebsrisiko berechnet werden soll, wobei ein höherer Faktor zu einem niedrigeren Krebsrisiko führt (Referenz für den HtLF angeben).

Die Ableitung des DMEL (auf der Grundlage eines T25 als Startwert) für ein Krebsrisiko von z. B. 1 auf 100.000 Exponierte berechnet sich wie folgt:

$$\text{DMEL representing a } 10^{-5} \text{ risk} = \frac{T25_{\text{corr}}}{AF_1 \times \dots \times \text{HtLF}} = \frac{T25_{\text{corr}}}{AS \times 25.000}$$

Ein DMEL für dieselbe Risikohöhe auf Basis eines  $BMDL_{10_{corr}}$  wird in derselben Weise, aber mit einem HtLF von 10.000 errechnet. Mithilfe des „linearisierten“ Ansatzes können verschiedene DMEL-Werte berechnet werden, die unterschiedlichen Lebenszeitriskiken für Krebs entsprechen, z. B. einem Krebsrisiko von 1 auf 100.000 exponierte Personen ( $10^{-5}$ ).

Zwar gibt es kein EU-Recht, dass „tolerable“ Risiken für Kanzerogene in der Gesellschaft festlegt, doch wurden Krebsrisikohöhen in unterschiedlichem Zusammenhang festgesetzt und verwendet (Siehe ANHANG R. 8-14 für verschiedene Werte, die bereits früher inner- und außerhalb der EU herangezogen wurden). Vor diesem Hintergrund könnten Krebsrisiken von  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  als empfohlene tolerable Risiken angesehen werden, wenn DMELs für Beschäftigte bzw. die Allgemeinbevölkerung festgelegt werden.

Für Beschäftigte mit beruflicher Exposition sind die Anforderungen der Richtlinie über Karzinogene und Mutagene (2004/37/EC) einzuhalten. Dies erfordert die Einhaltung von Zielvorgaben zur Vermeidung der Exposition, den Ersatz von gefährlichen Chemikalien durch weniger gefährliche und, wenn dies technisch nicht möglich ist, die Minimierung der Exposition.

Alle DMEL(s) sollten jeweils für die exponierte Bevölkerung und den Expositionspfad in einer Tabelle zusammengestellt werden (siehe Tabelle R. 8-16 in ANHANG R. 8-1).

#### R.8.5.2.2 Der „Large Assessment Factor“-Ansatz („EFSA“-Ansatz)

Im vorherigen Abschnitt R.8.5.2.1 wurde der „linearisierte“ Ansatz beschrieben, d. h. die Ableitung eines DMEL, die eine Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation gemäß Schritt c) beinhaltet, die gemäß Standardvorgabe linear erfolgt. Ein anderer Ansatz, der verwendet werden könnte, um kanzerogene Risiken zu charakterisieren und zu bewerten, wurde kürzlich vom Wissenschaftliche Komitee (Scientific Committee) der Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA (EFSA SC) formuliert, als dieser Leitlinien zum Umgang mit Risiken durch Verunreinigungen in Nahrungsmitteln vorgelegt hat (EFSA, 2005). Im Wesentlichen erfolgen hier die gleichen Schritte wie im „linearisierten“ Ansatz.

##### a) Auswählen eines relevanten Dosisdeskriptors, d. h. T25 und BMD(L)10

Dieser Ansatz bedient sich des BMDL10 als bevorzugter Dosisdeskriptor, weil der BMD-Ansatz der bevorzugte Ansatz des EFSA SC ist und dieser Wert den niedrigsten statistisch signifikanten Anstieg darstellt, der in den meisten Studien erfasst werden kann und der normalerweise mit wenig oder keiner Extrapolation über den Bereich der experimentellen Daten hinaus verbunden ist.

In Fällen, in denen die Dosis-Wirkungs-Daten zur Ableitung einer Abschätzung des BMD10 oder BMDL10 nicht ausreichen, empfiehlt das EFSA SC T25 als Referenzwert, da dieser leicht zu ermitteln ist und in der EU bereits verwendet wird.

Falls der BMDL10 um mehr als eine Größenordnung vom zugehörigen BMD10 abweicht, sollte der T25 als Dosisdeskriptor verwendet werden. Diese Deskriptoren, deren Ableitung, ein Vergleich und ihre Verwendung sind in ANHANG R. 8-6 beschrieben.

### **b) Anpassen, wenn nötig, des entsprechenden Dosisdeskriptors an den richtigen Startpunkt**

Es sind, wenn nötig, dieselben Anpassungen vorzunehmen wie in Schritt b) für die Ableitung eines DMEL nach dem „linearisierten“ Ansatz beschrieben.

Nach dieser Anpassung, wenn nötig, aller wichtigsten Dosisdeskriptoren für Endpunkte ohne Schwellenwert sollten die korrigierten Startwerte in jeweils einer Tabelle pro exponierte Bevölkerung zusammengestellt werden (siehe Tabelle R. 8-15 in ANHANG R. 8-1).

### **c) Anwenden von Extrapolationsfaktoren auf den richtigen Startwert, um DMEL(s) für die entsprechenden Expositionsprofile zu erhalten (Pfad und exponierte Bevölkerung)**

In diesem Ansatz werden die folgenden Extrapolationsfaktoren berücksichtigt, um zu einer Expositionshöhe zu gelangen, die einer niedrigen Priorität für Maßnahmen im Rahmen des Risikomanagements entspricht (EFSA, 2005):

- Inter- und Intraspeziesunterschiede
- die Art des kanzerogenen Prozesses (interindividuelle Humanvariabilität in der Regulation des Zellzyklus und der DNA-Reparatur)
- der Bezugspunkt der Dosis-Wirkungs-Kurve im Tierversuch ist kein NOAEL.

#### *Inter- und Intraspeziesunterschiede*

Der übliche Standardfaktor von 100 für nicht-gentoxische Substanzen stellt das Produkt zweier Faktoren von je 10 dar. Einer um Interspeziesunterschiede zu berücksichtigen, der andere die Variabilität beim Menschen (WHO, 1987 und 1994). Diese Faktoren von 10 berücksichtigen physiologische und Stoffwechselunterschiede und wären auch für Substanzen relevant, die sowohl gentoxisch als auch kanzerogen sind. Diese Standardfaktoren von 10 können verringert oder vergrößert werden, wenn entsprechende

stoffspezifische Daten, wie etwa vom IPCS beschrieben, vorliegen (WHO/IPCS, 2005 und Webseite des IPCS <http://www.who.int/ipcs/en>).

Der Einfluss von Polymorphismen des Fremdstoffmetabolismus auf die Empfindlichkeit gegenüber Tumoren ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Genetische Polymorphismen in einem Stoffwechselweg können zu einem mehr als 10fachen Unterschied in der internen Dosis des Stoffs führen, doch stellt dies einen seltenen Fall dar, der nur auftritt, wenn es sich um einen funktionalen Polymorphismus im Hauptweg der Elimination handelt (Dorene und Renwick, 2005). Die allgemeine Schlussfolgerung, die aus einer von Laboruntersuchungen und epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien gezogen werden kann, ist die, dass genetische Variation bei Enzymen des Fremdstoffmetabolismus im Allgemeinen einen mäßigen Effekt auf das individuelle Krebsrisiko hat, dass mit einer Niedrigdosisexposition über die Umwelt einhergeht (Hirvonen et al., 1999; Tanager et al., 1999; Pavanello und Clanfero, 2000). Gestützt wird dies durch eine Meta-Analyse von Krebsrisiken in Fall-Kontroll-Studien, die für Bevölkerungsgruppen mit Genotypvarianten Odds Ratios von weniger als 2 ergaben (D'Errico et al., 1999).

Das EFSA SC nimmt an, dass dieselben physiologischen und metabolischen Unterschiede auch bei Stoffen zutreffen, die sowohl gentoxisch als auch kanzerogen sind; folglich wäre ein Unterschied zwischen dem Referenzwert und der Aufnahme beim Menschen von mindestens 100 ausreichend, um diese Inter- und Intraspeziesunterschiede abzudecken.

Es ist zu beachten, dass jede relevante stoff- oder stoffanalogspezifische Angabe zu diesen Extrapolationsfaktoren verwendet werden sollte, um die genannten Standardfaktoren anzupassen oder zu ersetzen.

*Die Art des kanzerogenen Prozesses (interindividuelle Humanvariabilität in der Regulation des Zellzyklus und der DNA-Reparatur)*

Die Wirkungsweise von Stoffen mit sowohl gentoxischer wie kanzerogener Wirkung beinhaltet irreversible Schritte wie die Fixierung von DNA-Schäden in permanente und vererbare Mutationen. Die Folgen dieser irreversiblen Schritte werden durch klonale Expansion einzelner mutierter Zellen, die Anhäufung genetischer Veränderungen und die Progression mutierter Zellen verstärkt.

Genetische Faktoren modulieren das individuelle Krebsrisiko, das mit der Exposition über die Umwelt einhergeht (Shiel und Harris, 2000). Die aus einer Exposition gegenüber exogenen oder endogenen gentoxischen Stoffen folgende Wahrscheinlichkeit für genetische Veränderungen an kritischen Zielen kann von der Wirksamkeit der Reparatur geschädigter DNA und der Kontrolle des Zellzyklus abhängen. Zu den Kandidaten für Gene, die das individuelle Krebsrisiko beeinflussen, indem sie einer Fixierung von DNA-Schäden in Mutationen entgegenwirken, zählen DNA-Reparaturgene, Immunfunktionsgene und Gene, die Zellzyklus und Apoptose kontrollieren (Brennan, 2002).

In den letzten Jahren hat sich das Augenmerk auf einen möglichen Zusammenhang zwischen DNA-Reparatur und Krebsrisiko gerichtet (Mohrenweiser und Jones, 1998; Hu et al., 2002). Die Empfindlichkeit gegenüber Mutagenen zeigt bei eineiigen Zwillingen im Vergleich zu zweieiigen und Geschwistern nur geringe Unterschiede, was auf eine genetische Basis der individuellen Empfindlichkeit gegenüber DNA-Schäden hinweist (Cloos et al., 1999; Tedeschi et al., 2004).

Die Mehrzahl der Untersuchungen zur Variation der DNA-Reparatur beim Menschen beinhaltet Vergleiche zwischen Krebspatienten und nicht an Krebs erkrankten Personen. Unterschiede könnten sich aus inhärenten Unterschieden der DNA-Reparatur innerhalb der menschlichen Bevölkerung ergeben, aber auch als Folge der Tumorentstehung auftreten. Im Sinne eines konservativen Bewertungsansatzes wird angenommen, dass die berichteten individuellen Unterschiede in der DNA-Reparatur innerhalb einer Population auftreten können, in der keine Krebsfälle vorliegen. Mohrenweiser (2004) hat unlängst Untersuchungen ausgewertet, in denen die DNA-Reparaturkapazität zwischen Krebspatienten und gesunden Kontrollpersonen verglichen wurde. Als Schlussfolgerung ergab sich, dass eine Verminderung der DNA-Reparaturkapazität um 25 – 30 % mit einem erhöhten Krebsrisiko in der Mehrzahl der Studien einherging, im Allgemeinen mit Odds Ratios im Bereich 3 – 6.

Auch Daten aus molekularepidemiologischen Studien sind mit einem Zusammenhang zwischen einigen Allelvarianten von DNA-Reparaturgenen und einem erhöhten Risiko für Lungen-, Brust- und Prostatakrebs konsistent (Goode et al., 2002).

Die meisten Gene, die eine Instabilität des Genoms verhindern, und die Gene, die die Zellteilung regulieren, sind in der menschlichen Bevölkerung polymorph, wobei Varianten mit niedriger Durchdringung häufig sind, die die Empfindlichkeit für Krebs beeinflussen könnten. Insbesondere Polymorphismen des TP53-Gens (das das Protein p53 bildet), *p21* und Cyclin D1 sind mit einer erhöhten Empfindlichkeit/schlechten Prognose für Brustkrebs (Powell et al., 2002), Blasenkrebs (Wang et al., 2002) und Lungenkrebs (Qiuling et al., 2003) in Verbindung gebracht worden, jeweils mit Odds Ratios von 2 – 3.

Nach *In-vitro*-Behandlung von Blutzellen gesunder Probanden mit gentoxischen Stoffen wurde eine Variation in der Reaktion im Bereich von etwa einer Größenordnung beobachtet (Gu et al., 1999), doch ist die Beteiligung individueller Allelvarianten von DNA-Reparaturgenen nur mäßig groß, weniger als der Faktor 2, obwohl der Einfluss von Polymorphismen mit niedriger Durchdringung theoretisch kaum nachweisbar sein kann (Mohrenweiser et al., 2003). Außerdem können Ernährung und Lebensweise die genetische Diversität überlagern, das Ausmaß der DNA-Schädigung verändern und zum individuellen DNA-Reparatur-Phänotyp beitragen (Collins, 2003; Palli et al., 2003; Wei et al., 2003). Die EFSA merkt an, dass die meisten dieser Untersuchungen *in vitro* durchgeführt wurden und die Relevanz für die Verhältnisse *in vivo* unklar bleiben.

Das EFSA SC hat den Schluss gezogen, dass ein Standardfaktor von 10 diesen Bereich der Unsicherheit abdeckt. Es ist zu beachten, dass jede relevante stoff- oder stoffanalogspezifische Angabe zu diesen Extrapolationsfaktoren verwendet werden sollte, um den genannten Standardfaktor anzupassen oder zu ersetzen.

*Der Bezugspunkt der Dosis-Wirkungs-Kurve im Tierversuch ist kein NOAEL.*

Wie oben diskutiert, sieht das EFSA SC den BMDL10 als am besten geeigneten Bezugswert an. Dieser Wert entspricht in der Dosis-Wirkungs-Kurve des Tierversuchs einer geringen, jedoch messbaren Reaktion und kann deshalb bei Stoffen, die sowohl gentoxisch als auch kanzerogen wirken, nicht als Ersatz für einen Schwellenwert betrachtet werden.

Zusätzliche Unsicherheit entsteht außerdem dadurch, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung unterhalb des Bezugswerts sowie die Dosis, bei deren Unterschreiten die Krebsinzidenz nicht mehr erhöht ist, nicht bekannt sind.

Das EFSA SC geht davon aus, dass ein Standardfaktor von 10 dieser Unsicherheit Rechnung trägt. Es ist zu beachten, dass jede relevante stoff- oder stoffanalogspezifische Angabe zu diesen Extrapolationsfaktoren verwendet werden sollte, um den genannten Standardfaktor anzupassen oder zu ersetzen.

Da der T25 weniger konservativ als der BMDL10 ist, ist dies zusätzlich zu berücksichtigen, wenn eine Expositionshöhe festgelegt wird, die einer niedrigen Priorität für Maßnahmen im Rahmen des Risikomanagements entspricht: In diesen Fällen ist ein zusätzlicher Faktor von 2,5 anzuwenden.

Diese unterschiedlichen Extrapolationsfaktoren können wie folgt zusammengefasst werden (Tabelle R. 8-8):

Table 8: R. 8-8 Standardextrapolationsfaktoren „Large Assessment Factor“-Ansatzes

<b>Extrapolationsfaktor (AF)</b>	<b>Standardwert bei systemischen Tumoren</b>
Interspezies	10
Intraspezies	10 5 <sup>a</sup>
Die Art des kanzerogenen Prozesses	10
Vergleichsbasis („BMD/T25 ist kein NOAEL“)	10

<sup>a</sup> Nicht von der EFSA behandelt; ein Wert von 5 wird für Beschäftigte mit beruflicher Exposition vorgeschlagen.

Die Ableitung eines DMEL für die Allgemeinbevölkerung erfolgt nach diesem Ansatz ausgehend von einem  $BMDL10_{corr}$  wie folgt:

$$DMEL = \frac{BMDL10_{corr}}{AF_1 \times AF_2 \times \dots \times AF_n} = \frac{BMDL10_{corr}}{10.000}$$

Ein DMEL auf Basis des T25 wird in derselben Weise abgeleitet, nur beträgt der Gesamtextrapulationsfaktor dann  $10.000 \times 2,5$ . Es ist zu beachten, dass der Wert eines BMDL10 und somit  $BMDL10_{corr}$  merklich vom BMD10 abweichen kann, d.h. abhängig vom Vertrauensbereich der verfügbaren Daten merklich niedriger sein kann. Aus diesem Grund ist nicht klar, inwieweit die mit dem „linearisierten“ bzw. dem „Large Assessment Factor“-Ansatz abgeleiteten DMEL miteinander vergleichbar sind.

Alle DMEL(s) für die jeweilige exponierte Bevölkerung und Pfad sollten in einer Tabelle zusammengestellt werden (siehe Tabelle R. 8-16 in ANHANG R. 8-1).

### R.8.5.2.3 Alternativen zum herkömmlichen Extrapolationsverfahren

PBPK-Modellierung ist eine Alternative zu den hier in ABSCHNITT R.8.5.2.1 und R.8.5.2.2 beschriebenen Ansätzen und kann für die Ableitung von DMEL eingesetzt werden, wenn entsprechende Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stehen. Nähere Einzelheiten, wie dies erfolgen kann, siehe ABSCHNITT R.8.4.3.2 und ANHANG R. 8-4.

### R.8.5.3 Ableiten eines DMEL für Kanzerogene/Mutagene ohne Schwellenwert, ohne adäquate Daten zur Kanzerogenität

In einigen Fällen ist eine Risikocharakterisierung wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben nicht möglich, und zwar dann, wenn Daten zur Kanzerogenität fehlen:

1. Die Teststrategie eröffnet die Möglichkeit, Substanzen mit mutagener Wirkung in somatischen Zellen als potenzielle gentoxische Kanzerogene zu betrachten, ohne eine Kanzerogenitätsstudie durchzuführen.

2. In einigen Fällen können Gruppen von Substanzen als einzelner Eintrag klassifiziert werden. Für die Zusammenfassung einer Gruppe von Substanzen gibt es oft gute Gründe, wobei die tatsächlichen Lebenszeit-Krebsrisiken der einzelnen Stoffe innerhalb der Gruppe Unterschiede aufweisen können. In solchen Fällen kann eine Risikocharakterisierung schwierig sein oder, ebenso, wenn vorliegende Daten zur Kanzerogenität nicht ausreichend oder schwierig zu bewerten sind:

3. Verfügbare Daten können von unzureichender Qualität sein.
4. Vorliegende Daten können aus gut durchgeführten Untersuchungen an transgenen Tieren stammen, von denen bekannt ist, dass sie eine größere Empfindlichkeit gegenüber kanzerogenen Stoffen aufweisen können.

In solchen Fällen können die folgenden Möglichkeiten zum Ableiten eines DMEL betrachtet werden:

- Read across
- Heranziehen subchronischer Studien
- Das Konzept der „Schwelle ohne toxikologische Besorgnis“ (Threshold of toxicological concern, TTC).

### **Read across**

Daten zur Kanzerogenität können für Stoffe vorliegen, die eine klare enge strukturelle Ähnlichkeit mit dem zu bewertenden Stoff aufweisen. Diese Daten können mithilfe des so genannten „Read across“ dahingehend ausgewertet werden, einen Surrogat-Dosisdeskriptor für den zu bewertenden Stoff abzuleiten. Im Wesentlichen bestehen hier zwei Möglichkeiten: Nämlich, dass Daten zur Kanzerogenität verfügbar sind

- Nur für einen einzelnen Vertreter (Analogansatz),
- Für mehrere andere Vertreter (kategorischer Ansatz) <sup>9</sup>

Im Idealfall bestünde die letzte Option mit verfügbaren Daten zu mehreren Vertretern der Stoffgruppe. In diesem Fall könnte der Wert des Surrogat-Dosisdeskriptors für den fraglichen Stoff durch eine Interpolation der Dosisdeskriptoren (für Kanzerogenität) für Vertreter mit vorliegenden Daten erhalten werden oder, falls das nicht möglich erscheint, durch eine angemessene Worst-Case-Annahme, z.B. des unteren 95 %-Vertrauensbereichs einer Verteilung der Werte vorliegender Dosisdeskriptoren.

Falls nur Daten für einen einzigen Vertreter der Stoffgruppe vorliegen, sollte klar begründet werden, warum und wie aus diesen Daten ein Wert für einen Surrogat-Dosisdeskriptor für den fraglichen Stoff abgeleitet werden kann. Kritisch ist dabei, auf welche Weise die Kategorie erstellt und strukturiert wird.

<sup>9</sup> Wie eine Stoffkategorie für eine bestimmte chemische Struktur festgelegt wird, ist an anderer Stelle beschrieben (siehe Abschnitt R.6.2), ebenso, wie die Informationen zu anderen Vertretern dieser Kategorie für das C & L sowie die Dosis-Wirkungs-Beurteilung herangezogen werden sollte.

Wenn es Stoffe mit enger struktureller Verwandtschaft gibt, jedoch für keinen von diesen Daten zur Kanzerogenität vorliegen, besteht die Möglichkeit, eine andere der unten beschriebenen Möglichkeiten zu nutzen, wenn auch für diese Ansätze bisher gar keine abgestimmte Leitlinie existiert.

### **Verwendung subchronischer Studien**

Gemäß diesem Ansatz kann eine Abschätzung des DMEL ersatzweise aus den vorliegenden Daten von Tierversuchen erfolgen: z.B. durch aus der minimalen toxischen Dosis in subchronischen Studien (wenn verfügbar, als Surrogatwert für den Dosisdeskriptor) und mittels eines hohen Extrapolationsfaktors; weitere Hinweise finden sich bei Gold et al. (2003). Es ist zu betonen, dass dazu in jedem Fall eine Expertenbewertung vorzunehmen ist, weitere Entwicklungen erfolgt und Übereinkunft der Interessenvertreter über diesen Ansatz erzielt werden muss, bevor Leitlinien gegeben werden können.

### **Threshold of Toxicological Concern**

Der Threshold of Toxicological Concern (TTC) ist eine Richtlinie, die sich auf die Möglichkeit bezieht, einen Schwellenwert für die Humanexposition aufzustellen, bei dessen Unterschreiten für jede von drei Strukturklassen bei Berücksichtigen einer in der Vergangenheit entwickelten umfangreichen Basis von Toxizitätsdaten (für den oralen Pfad) kein nennenswertes Risiko für die menschliche Gesundheit besteht. TTC-Werte sind daher nur bei oraler Aufnahme anwendbar.

Gegenwärtig wird das TTC-Konzept für regulatorische Zwecke der Risikobewertung von Aroma- und Nahrungsmittelzusatzstoffen verwendet<sup>10</sup>. Eine ausführlichere Beschreibung des TTC-Konzepts findet sich in Anhang R.7-1.

Offenkundig bedürfen alle Ansätze auf Basis des TTC-Konzepts oder der Daten subchronischer Studien weiterer (ständiger) Entwicklung und Übereinkunft, bevor Leitlinien gegeben werden können.

### **Transgene Tiere**

Falls nur Daten von transgenen Tieren zur Verfügung stehen, können natürlich, wenn diese als geeignet angesehen werden, die oben beschriebenen Ansätze herangezogen werden. Stattdessen kann aber auch der Dosisdeskriptor aus diesen Studien an transgenen Tieren verwendet werden, um einen Surrogat-DMEL abzuleiten (indem derselbe Ansatz wie bei Dosisdeskriptoren mit nicht-transgenen Tieren verfolgt wird). Abweichungen vom letzteren, z.B. wegen einer vermutlich höheren Empfindlichkeit der verwendeten Tiere, sollten klar dokumentiert und begründet werden.

<sup>10</sup> Das TTC-Konzept bildet die wissenschaftliche Basis des „Threshold of Regulation“ der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für Materialien, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen (Federal Register, 1993) und wurde auch vom Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) für dessen Bewertung von Aromastoffen übernommen (WHO, 1996). In seiner anfänglichen Analyse (für Aufnahme mit der Nahrung) kam die FDA zu dem Schluss, dass der festgelegte „Threshold of Regulation“ auch auf Kanzerogene anwendbar ist (Federal Register, 1993).

### R.8-6 **Schritt 3-3: Einen eher qualitativen Ansatz verfolgen, wenn kein Dosisdeskriptor für einen Endpunkt vorliegt**

Wenn für einen bestimmten Endpunkt kein verlässlicher Dosisdeskriptor festgelegt werden kann, muss ein eher qualitativer Ansatz gewählt werden. Dies kann der Fall sein bei akuter Toxizität, reizender/ätzender Wirkung, Sensibilisierung und Mutagenität/Kanzerogenität. Eine kurze Erläuterung, wann dies für die unterschiedlichen Endpunkte von Bedeutung sein kann, wird nachfolgend gegeben; ausführlichere Leitlinien zur qualitativen Risikocharakterisierung können in ANHANG R. 8-8 bis ANHANG R. 8-11 sowie in Abschnitt E.3.4 nachgeschlagen werden. Es ist zu beachten, dass u. U. nach wie vor DNEL/DMELs für andere Endpunkte oder Expositionspfade abgeleitet werden müssen. Dies wird in Abschnitt R.8.7 und in Teil E näher erläutert.

Eine qualitative Risikobewertung für **akute Toxizität** wird für Stoffe mit sehr hoher akuter Toxizität empfohlen (d.h. mit Kennzeichnung T oder T+ im gegenwärtigen C&L-System), unabhängig vom Expositionspfad, insbesondere dann, wenn auf Basis der vorhandenen Daten zur akuten Toxizität kein ausreichend verlässlicher DNEL festgelegt werden kann. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn die Daten zur Letalität für einen anderen Expositionspfad erhalten wurden als den, der für die Humanexposition relevant ist (siehe auch ANHANG R. 8-8 und Abschnitt E.3.4). Für solche Stoffe gelten sehr strenge Risikomanagementmaßnahmen (RMM) und Umgangsvoraussetzungen (Operational Conditions, OC) (z.B. geschlossene Systeme etc.), um eine Kontrolle zu gewährleisten. In erster Linie sollen die RMM/OC sicherstellen, dass Spitzenkonzentrationen, die den Langzeit-DNEL überschreiten, nicht auftreten (siehe auch ANHANG R. 8-8 und Abschnitt E.3.4).

Wenn kein DNEL für reizende/ätzende Wirkung abgeleitet werden kann, ist ein mehr qualitativer Ansatz zur Bewertung und Kontrolle dieser Risiken angemessen. Dies kann dann der Fall sein, wenn lediglich folgende Angaben vorliegen: pH, *In-vitro*-Daten zur Haut- und Augenreizung/-verätzung, *In-vivo*-Daten ohne Dosis-Wirkungs-Beziehung oder QSAR/Read across. Aus solchen Daten können nur qualitative Angaben (ja/nein) und manchmal die reizende oder korrosive Potenz abgeleitet werden (ANHANG R. 8-9 und Abschnitt E.3.4).

Im Falle der **Hautsensibilisierung** sollte der erste Schritt stets in einem qualitativen Ansatz zur Abschätzung und Kontrolle der Risiken bestehen, das Festsetzen eines DNEL (sofern möglich) könnte dann dazu dienen, die verbleibende/übrige Wahrscheinlichkeit eines Risikos zu bewerten. Sofern verfügbar, können Daten zur Potenz zur qualitativen Risikocharakterisierung und für Empfehlungen zum geeigneten RMM und OC verwendet werden. Für eine Klassifizierung von sensibilisierenden Stoffen gemäß ihrer Potenz im LLNA, dem Maximierungstest am Meerschweinchen (GPMT) oder dem Bühler-Test liegen Vorschläge vor (siehe ANHANG R. 8-10). Im Falle des LLNA wird die Potenz anhand des ECC3-Werts eingestuft, und im Falle des GPMT sowie des Bühler-Tests anhand des Prozentsatzes positiv reagierender Versuchstiere in Verbindung mit der Konzentration der Testsubstanz (siehe ANHANG R. 8-11 und Abschnitt E.3.4).

Da es gegenwärtig keine verfügbare Methode zur Bestimmung der Schwelle und zur Ableitung eines DNEL für die **respiratorische Hypersensitivität** gibt, kann für diesen Endpunkt nur eine qualitative Risikobewertung vorgenommen werden. Es gibt sowohl aus Tierversuchen wie auch Humandaten Hinweise darauf, dass eine wirksame Sensibilisierung der Atemwege aus dem Hautkontakt gegenüber dem chemischen Atemwegsallergen entstehen kann. Die Sichtweise, dass eine wirksame Prävention der Atemwegsensibilisierung sowohl einen geeigneten Schutz der Atemwege als auch der Haut erfordert, findet daher zunehmend Anklang. Der allgemeine Hinweis lautet daher, dass eine geeignete Strategie zur Minimierung des Risikos der Sensibilisierung durch chemische Allergene eine Betrachtung des Schutzes aller relevanten Expositionspfade erfordert (siehe ANHANG R. 8-11 und Abschnitt E.3.4).

Wenn für Kanzerogene und/oder Mutagene kein DNEL/DMEL abgeleitet werden kann, z.B. entweder wegen fehlender *In-vivo*-Daten oder fehlender quantitativer Dosisdeskriptoren aus *In-vivo*-Studien, muss eine eher qualitative Bewertung erfolgen.

Als Ergebnis dieses Schritts sollte eine qualitative Beschreibung der Schwere und Potenz dieser Wirkung erfolgen, einschließlich einer Einstufung und Kennzeichnung.

#### **R.8-7 Schritt 4: Auswahl der dominierenden gesundheitlichen Wirkung(en)**

**Schritt 4: Auswahl der dominierenden gesundheitlichen Wirkung(en) und der zugehörigen DNEL/DMEL und/oder anderer qualitativer/semi-quantitativer Deskriptoren**

##### **R.8.7.1 Auswahl des kritischen DN(M)EL**

Nach der Ableitung der endpunktspezifischen DN(M)ELs gemäß Schritt 3-1 bis 3-2, soweit erforderlich, sollten die dominierenden gesundheitlichen Wirkungen und die entsprechenden kritischen DN(M)EL für die relevanten Expositionprofile (d.h. die Kombinationen von Population/Pfad/Exposition) ausgewählt werden. Diese kritischen DN(M)EL(s), die für die Risikocharakterisierung verwendet werden, sollten die niedrigsten DN(M)EL für jedes Expositionprofil darstellen. Dies kann der Tabelle R. 8-16 in ANHANG R. 8-1 entnommen werden, in der alle verfügbaren endpunktspezifischen DNEL(s)/DMEL(s) (ob auf Basis stoffspezifischer Daten, Read across zu einem oder mehrerer Strukturanaloga oder anderer alternativer Daten) zusammengestellt sind. Man beachte, dass Bewertungen, die eine gleichzeitige Exposition über mehrere Pfade abdecken, voraussetzen, dass entsprechende DNELs für jeden Expositionspfad festgelegt werden (weitere Einzelheiten siehe Abschnitt E.3.5).

Grundsätzlich sollte Schritt 4 somit leicht und unkompliziert vorzunehmen sein, wenn endpunktspezifische DN(M)EL für die verschiedenen identifizierten Gefahren abgeleitet worden sind. Die niedrigsten DNEL oder DMEL können dann ausgewählt werden. Man beachte, dass es – abhängig von

den Expositionsprofilen – mehr als einen kritischen DN(M)EL geben kann (siehe [Abschnitt R.8.7.2](#)). Für die meisten Stoffe und Expositionsszenarien werden sich die kritischen DN(M)ELs auf wiederholte Exposition (d.h. DNEL<sub>Langzeit</sub>; siehe [Abschnitt R.8.1.2](#)) und nicht auf eine Exposition über kurze Zeit (d. h. DNEL<sub>akut</sub>; siehe [Abschnitt R.8.1.2](#)) beziehen.

In den Fällen, in denen jedoch eine Spitzenbelastung für ein bestimmtes Expositionsszenario nicht im Vorfeld ausgeschlossen werden kann, sollte die Bewertung **auch** eine spezielle Bewertung der „akuten“ Exposition beinhalten, d.h. 15minütiger Spitzenbelastungen. Diese Spitzenwerte sollten dann speziell mit dem entsprechendem DNEL<sub>akut</sub> verglichen werden, um sicherzustellen, dass der DNEL<sub>akut</sub> für den betrachteten Expositionspfad (in der Regel Inhalation) eingehalten wird, selbst wenn dieser DNEL<sub>akut</sub> weniger kritisch als der DNEL<sub>Langzeit</sub> ist. Systemische Wirkungen nach akuter oraler und dermaler Exposition sollten in einer ersten Bewertung anhand der entsprechenden Langzeit-DNEL beurteilt werden. Auf Basis einer Einzelfallbetrachtung kann es jedoch erforderlich sein, einen akuten DNEL für einmalige orale und/oder dermale Exposition festzulegen. [Tabelle R. 8-9](#) veranschaulicht, welche DN(M)ELs üblicherweise abgeleitet werden müssen.

Bei einer Exposition gegenüber Staub sollte berücksichtigt werden, ob der abgeleitete DNEL für Inhalation reduziert werden muss. Der allgemeine Staubgrenzwert von 10 mg/m<sup>3</sup> für die einatembare Fraktion und von 3 mg/m<sup>3</sup> für die thorakale Fraktion, die zur Festlegung von Arbeitsplatzwerten (OEL: Occupational Exposure Limits) in vielen Ländern dienen, sollten zusammen mit der Art des Staubs berücksichtigt werden. Dabei sollte Folgendes beachtet werden:

- Liegt bei unlöslichen inerten Stäuben der abgeleitete DNEL für Inhalation über diesen Staubgrenzwerten, sollte für Expositionsszenarien am Arbeitsplatz gegenüber Staubexposition der allgemeine Staubgrenzwert herangezogen werden
- Für Stäube mit nennenswerter Löslichkeit kann, wenn der abgeleitete DNEL für Inhalation darüber liegt, der allgemeine Staubgrenzwert herangezogen werden. Wird dieser nicht verwendet, sollte eine Begründung für jede Abweichung vom allgemeinen Staubgrenzwert geliefert werden.

Man beachte, dass DNELs, die auf Basis stoffspezifischer Daten abgeleitet wurden, niemals mit Bezug auf den allgemeinen Staubgrenzwert nach oben hin angepasst werden können und dass die Staubgrenzwerte nicht als Ersatz-DNEL verwendet werden können, wenn Daten zur Ableitung eines stoffspezifischen DNEL fehlen.

Table 9: R. 8-9 DN(M)ELs, die üblicherweise abgeleitet werden müssen

Expositionsprofil	DNEL/DMEL (dazugehörige Einheit)	
	Arbeitsplatz	Allgemeinbevölkerung <sup>3</sup>
Akut – Inhalation, systemische Wirkungen		
Akut – dermal, lokale Wirkungen <sup>2</sup> (z. B. für reizende/ätzende Wirkung, Sensibilisierung, sofern DNELs festgelegt werden können)		
Akut – Inhalation, lokale Wirkungen <sup>2</sup> (z. B. für reizende/ätzende Wirkung, Sensibilisierung, sofern DNELs festgelegt werden können)		
Langzeit – dermal, systemische Wirkungen <sup>1</sup>		
Langzeit – Inhalation, systemische Wirkungen <sup>1</sup>		
Langzeit – oral, systemische Wirkungen <sup>1</sup>	Nicht relevant	
Langzeit – dermal, lokale Wirkungen <sup>2</sup>		
Langzeit – Inhalation, lokale Wirkungen		

<sup>1</sup> Einheiten sind mg/m<sup>3</sup> bei Inhalation und mg/kg KG · d bei oraler und dermaler Exposition

<sup>2</sup> Einheiten sind mg/m<sup>3</sup> für Inhalation und mg/cm<sup>2</sup> oder ppm für dermale Exposition

<sup>3</sup> Die Allgemeinbevölkerung schließt Verbraucher und die Exposition über die Umwelt ein. In seltenen Fällen kann es erforderlich sein, einen DNEL für besondere Subpopulationen abzuleiten, z.B. für Kinder.

### R.8.7.2 Endpunkte, für die kein DNEL/DMEL abgeleitet werden kann

Schritt 4 ist jedoch nicht so unkompliziert, wenn für einige Endpunkte keine endpunktspezifischen DN(M)EL abgeleitet werden konnten. Dies kann der Fall sein für:

- a. (a) Mutagene ohne Schwellenwert und ohne Daten zur Kanzerogenität,
- b. (b) Kanzerogene ohne Schwellenwert ohne geeignete quantitative Daten,
- c. (c) atemwegsensibilisierende Stoffe,
- d. (d) hautsensibilisierende Stoffe,
- e. (e) haut- und augenreizende Stoffe und/oder

f. (f) andere Gruppen von Stoffen, die in Einzelfallbetrachtungen ausgemacht wurden, für die die experimentellen Daten die Ableitung einer Wirkungsschwelle nicht ermöglichen.

Für die Endpunkte sollte für die Risikocharakterisierung eine qualitative Beschreibung der Potenz gemäß Schritt 3.3 (siehe Abschnitt R.8.6) erfolgen. In Teil E ist erläutert, wie diese Risikocharakterisierung vorzunehmen ist, wenn sowohl Endpunkte ohne DNEL als auch kritische DNEL (oder DMEL) für ein betrachtetes Expositionsprofil vorliegen.

### R.8.7.3 Einsatz von DN(M)EL für Expositionsprofile

Die DNELs oder DMELs werden schließlich auf die entsprechenden Expositionsprofile angewendet, wie die Tabellen unten verdeutlichen (Tabelle R. 8-10 bis Tabelle R. 8-13). Die Tabellen gelten auch für DMELs, auch wenn diese aus Gründen der Vereinfachung nicht in den Tabellen aufgeführt sind.

Der niedrigste DN(M)EL<sub>Langzeit</sub> ist für gewöhnlich der Startpunkt für die RC (Risikocharakterisierung) und für gewöhnlich auf Basis von Studien mit wiederholter Verabreichung abgeleitet worden. Zu solchen Studien zählen 28- und 90-Tages-Studien, Studien zur Reproduktionstoxizität (einschließlich Entwicklungstoxizität) und chronische/Kanzerogenitätsstudien.

Bei **systemischen Langzeitwirkungen** werden DNELs für Beschäftigte im Allgemeinen für dermale und inhalative Exposition benötigt. In einer ersten Bewertung werden daher diese beiden Arbeitsplatz-DNELs (Tabelle R. 8-10) festgelegt und verwendet, um die berufliche Exposition zu beurteilen.

Table 10: R. 8-10 Im Allgemeinen benötigte Arbeitsplatz-Langzeit-DNEL

DNEL	Dauer und Expositionspfad für entsprechenden DNEL
Arbeitsplatz-DNEL-Langzeit dermal	Wiederholte dermale Exposition über mehr als einen Tag (diese Exposition wird meist anhand der dermalen täglichen Exposition in mg Substanz/cm <sup>2</sup> Haut modelliert)
Arbeitsplatz-DNEL-Langzeit inhalativ	Wiederholte inhalative Exposition über mehr als einen Tag (modelliert oder gemessen als tägliche Konzentration in Luft in mg Substanz/m <sup>3</sup> )

Außerdem können Langzeit-DNELs für die Allgemeinbevölkerung erforderlich sein, wenn der Stoff in Verbraucherprodukten enthalten ist oder in die

Umwelt freigesetzt wird und dort als Kontamination vorkommt (Tabelle R. 8-11). Die DNELs werden in folgenden Szenarios verwendet.

Table 11: R. 8-11 Langzeit-DNEL, die für die Allgemeinbevölkerung erforderlich sein können

<b>DNEL</b>	<b>Dauer und Expositionspfad für entsprechenden DNEL</b>
Allgemeinbevölkerung-DNEL-Langzeit oral	Wiederholte orale Exposition der Allgemeinbevölkerung (Verbraucher oder über die Umwelt, in mg/kg · d)
Allgemeinbevölkerung-DNEL-Langzeit dermal	Wiederholte dermale Exposition der Allgemeinbevölkerung (Verbraucher) (meist modelliert als dermale tägliche Exposition in mg Substanz/cm <sup>2</sup> Haut)
Allgemeinbevölkerung-DNEL-Langzeit inhalativ	Wiederholte inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung (Verbraucher oder über die Umwelt) (modelliert oder gemessen als tägliche Konzentration in Luft in mg Substanz/m <sup>3</sup> )

Für einige giftige Stoffe, bei denen Spitzenbelastungen auftreten können, müssen DNEL<sub>akut</sub> festgelegt werden und die Spitzenexposition in Bezug auf diese Werte betrachtet werden (Weiteres siehe ANHANG R. 8-8).

Die DNELs<sub>akut</sub> werden auf Basis von Studien mit sehr kurzer Expositionsdauer festgelegt (bei Inhalation in der Regel 15 min Spitzenexposition). Auch wenn eine Wirkung erst später – nach der „akuten“ Expositionsphase – eintritt, ist eine solche Wirkung äußerst relevant und sollte als Basis für den NOAEL/DNEL herangezogen werden. Von höchster Relevanz sind hier Studien zur akuten Toxizität, aber auch Humandaten, z. B. aus Fallberichten, müssen berücksichtigt werden. Liegen keine experimentellen Daten vor, kann der DNEL<sub>akut</sub> als Standardvorgabe als das 1 – 5fache des Langzeit-DNEL festgelegt werden.

Als Faustregel kann daher gelten, dass eine detaillierte Bewertung des akuten Risikos jedenfalls dann erfolgen muss, wenn die tatsächliche Spitzenbelastung gegenüber toxischen Stoffen den Langzeit-DNEL um ein Mehrfaches überschreitet.

Table 12: R. 8-12 Akut-DNEL, die erforderlich sein können

<b>DNEL</b>	<b>Dauer und Expositionspfad für entsprechenden DNEL</b>
Arbeitsplatz-DNEL akut inhalativ	Spitzenexposition am Arbeitsplatz
Allgemeinbevölkerung-DNEL akut inhalativ	Gelegentliche inhalative Exposition (Minuten – Stunden) der Allgemeinbevölkerung (Verbraucher oder über die Umwelt)

Selten und auf Basis einer Einzelfallentscheidung müssen möglicherweise auch andere Expositionspfade betrachtet werden (was eventuell erfordert, drei unterschiedliche DNELs aufzustellen). Dazu zählen eine systemischer DNEL<sub>akut-dermal</sub> für den Arbeitsplatz und die Allgemeinbevölkerung und ein systemischer DNEL für letztere, in beiden Fällen für eine einzelne Exposition. In einem ersten Ansatz sollten für die diese Szenarien aber die zugehörigen Langzeit-DNEL herangezogen werden.

Sowohl bei lokaler akuter als auch bei Langzeitexposition können vier der oben genannten Szenarien zu betrachten sein bei Stoffen mit reizender, ätzender oder sensibilisierender Wirkung, vorausgesetzt, die Daten lassen die Festlegung von DNEL zu (Tabelle R. 8-13). Akute und Langzeit-DNELs für dermale und inhalative Exposition können für Beschäftigte am Arbeitsplatz und für die Allgemeinbevölkerung erforderlich sein (der orale Pfad ist nicht relevant). Die entsprechenden Expositionssituationen wurden oben genannt, mit einem Vergleich der Höhe der äußeren Exposition mit externen DNELs.

Table 13: R. 8-13 Akut- und Langzeit-DNEL, die für lokale Wirkungen, z. B. reizende/ätzende Wirkung, Sensibilisierung festgelegt werden können

<b>DNEL</b>	<b>Dauer und Expositionspfad für entsprechenden DNEL</b>
Arbeitsplatz-DNEL akut dermal lokal	Arbeitsplatz, dermale einmalige Exposition
Arbeitsplatz-DNEL akut inhalativ lokal	Arbeitsplatz, inhalative Spitzenbelastung
Arbeitsplatz-DNEL Langzeit dermal lokal	Wiederholte dermale Exposition am Arbeitsplatz
Arbeitsplatz-DNEL Langzeit inhalativ lokal	Wiederholte inhalative Exposition am Arbeitsplatz

Man beachte, dass entsprechende DNELs evtl. auch für die Allgemeinbevölkerung festgelegt werden müssen.

Teil E erläutert, wie die Risikocharakterisierung vorgenommen wird.

### **Quellenangaben**

((S. S. 58 ff. des englischen Originals))

**R.8-8 Zusammenfassende Tabellen für Dosis-Wirkungs-Daten und DNELs(DMELs)**

Table 14: R. 8-14 Vorliegende Dosis-Deskriptoren pro Endpunkt als Ergebnis des "hazard assessments" oder, falls kein Dosis-Deskriptor ermittelt werden konnte, anderer Informationen zur Potenz

Endpunkt	Quantitativer Dosis-Deskriptor <sup>1</sup> (entsprechende Einheit) oder andere Information zur Potenz		Zugeordnete relevante Wirkung <sup>2</sup>	Anmerkungen zur Studie <sup>3</sup>
	Lokale Wirkung <sup>4</sup>	Systemische Wirkung <sup>5</sup>		
Akute Toxizität <sup>6</sup> oral dermal inhalativ				
Reizung/Ätzende Wirkung Haut Auge Atemtrakt		NZ <sup>7</sup> NZ NZ		
Sensibilisierung Haut Atemtrakt		NZ NZ		
Toxizität bei wiederholter Verabreichung <sup>8</sup> subakut/subchronisch/chronisch oral dermal inhalativ				
Mutagenität in vitro in vivo				
Kanzerogenität oral dermal inhalativ				
Reproduktionstoxizität Beeinträchtigung der Fertilität <sup>8</sup> oral dermal inhalativ Entwicklungstoxizität oral dermal inhalativ				

<sup>1</sup> NOAEL (NOAEC), LOAEL, T25, BDM(L)10 oder jeder andere Dosis-Deskriptor; Angabe, ob es sich um einen NOAEL oder LOAEL etc. handelt

<sup>2</sup> In dieser Spalte wird die relevante Wirkung angegeben, für die der Dosis-Deskriptor ermittelt wurde.

<sup>3</sup> Diese Spalte dient dazu anzugeben, ob Daten vorliegen, ob die Substanz entsprechend diesem Endpunkt klassifiziert ist, für kurze spezifische Angaben zur Studie (z.B. 28-Tages-Studie/Schlundsonde/, 5 d/Woche oder 2-Generationenstudie/ Verfütterung/Ratten, 7 d/Woche) und für Hinweise auf (zusätzliche) Unsicherheiten bei den vorliegenden Daten.

<sup>4</sup> Einheiten: mg/m<sup>3</sup> bei Inhalation, mg/cm<sup>2</sup> oder ppm bei dermalen Exposition

<sup>5</sup> Einheiten: mg/m<sup>3</sup> bei Inhalation, mg/kg KG · d bei oraler und dermalen Exposition

<sup>6</sup> Im Allgemeinen ist subletale Toxizität ein zweckmäßigerer Ausgangspunkt für akute Toxizität als Daten zur Mortalität; Informationen zur akuten Toxizität können auch z. B. aus Studien mit wiederholter Verabreichung oder reproduktionstoxischen Studien abgeleitet werden

<sup>7</sup> Nicht zutreffend

<sup>8</sup> Diese Studien mit wiederholter Verabreichung können auch relevante akut toxische Wirkungen der Testsubstanz aufzeigen; diese sollten unter dem Endpunkt "akute Toxizität" berücksichtigt werden

Table 15: R. 8-15 Umgerechnete Dosis-Deskriptoren pro Endpunkt für die relevanten Expositionsprofile für Beschäftigte/Verbraucher/umweltbedingte Exposition des Menschen<sup>1</sup>

Endpunkt	Maßgeblichster quantitativer Dosis-Deskriptor <sup>2</sup> (entsprechende Einheit)		Umgerechneter Dosis-Deskriptor (entsprechende Einheit)	
	Lokale Wirkung <sup>3</sup>	Systemische Wirkung <sup>4</sup>	Lokale Wirkung <sup>3</sup>	Systemische Wirkung <sup>4</sup>
Akute Toxizität oral dermal inhalativ				
Reizung/Ätzende Wirkung Haut Auge Atemtrakt		NZ <sup>5</sup> NZ NZ		
Sensibilisierung Haut Atemtrakt		NZ NZ		
Toxizität bei wiederholter Verabreichung subakut/subchronisch/chronisch oral dermal inhalativ				
Mutagenität in vitro in vivo				
Kanzerogenität oral dermal inhalativ				
Reproduktionstoxizität Beeinträchtigung der Fertilität oral dermal inhalativ Entwicklungstoxizität oral dermal inhalativ				

<sup>1</sup> Entsprechende Bevölkerungsgruppe auswählen

<sup>2</sup> NOAEL (NOAEC), LOAEL, T25, BDM(L)10 usw. oder jeder andere Dosis-Deskriptor; Angabe, ob es sich um einen NOAEL oder LOAEL etc. handelt.

<sup>3</sup> Einheiten: mg/m<sup>3</sup> bei Inhalation, mg/cm<sup>2</sup> oder ppm bei dermaler Exposition

<sup>4</sup> Einheiten: mg/m<sup>3</sup> bei Inhalation, mg/kg KG · d bei oraler und dermaler Exposition

<sup>5</sup> nicht zutreffend

Table 16: R. 8-16 Endpunktspezifische DNEL(s)/DMEL(s)

Für die relevanten Expositionsprofile für Beschäftigte/Verbraucher/umweltbedingte Exposition des Menschen<sup>1</sup>

Endpunkt	Umgerechneter Dosis-Deskriptor (entsprechende Einheit)		Gesamt- Extrapolationsfaktor	Endpunktspezifischer DNEL/DMEL (entsprechende Einheit)	
	Lokale Wirkung <sup>2</sup>	Systemische Wirkung <sup>3</sup>		Lokale Wirkung <sup>2</sup>	Systemische Wirkung <sup>3</sup>
Akute Toxizität <sup>6</sup> oral dermal inhalativ					
Reizung/Ätzende Wirkung Haut Auge Atemtrakt		NZ <sup>4</sup> NZ NZ			NZ <sup>4</sup> NZ NZ
Sensibilisierung Haut Atemtrakt		NZ NZ			NZ NZ
Toxizität bei wiederholter Ver- abreichung <sup>8</sup> subakut/subchronisch/chronisch oral dermal inhalativ					
Mutagenität in vitro in vivo					
Kanzerogenität oral dermal inhalativ					
Reproduktionstoxizität Beeinträchtigung der Fertilität <sup>8</sup> oral dermal inhalativ Entwicklungstoxizität oral dermal inhalativ					

<sup>1</sup> Entsprechende Bevölkerungsgruppe auswählen

<sup>2</sup> Einheiten: mg/m<sup>3</sup> bei Inhalation, mg/cm<sup>2</sup> oder ppm bei dermalen Exposition

<sup>3</sup> Einheiten: mg/m<sup>3</sup> bei Inhalation, mg/kg KG · d bei oraler und dermalen Exposition

<sup>4</sup> nicht zutreffend

## R.8-9 APPENDIX R. 8-2 Bioverfügbarkeit, Pfad-zu-Pfad-Übertragung und allometrisches Scaling

Beispiele, um zu erläutern, wie konsistente Ergebnisse erzielt werden

Wenn Befunde aus Tierversuchen auf den Menschen übertragen werden, muss darauf geachtet werden, dass für das maßgerechte Übertragen ("Scaling") sinnvolle physiologische Parameter als Bezugsgrößen herangezogen werden. Dieser Anhang verdeutlicht in Teil 1 eine Kernfragen, die damit zusammenhängen. Teil 2 gibt spezielle Leitlinien, wie mit Unterschieden in der Bioverfügbarkeit (die sich in der Praxis aus Unterschieden in der Absorption ergeben) verfahren und wie Pfad-Zu-Pfad-Übertragungen in Fällen vorgenommen werden, wie sie im [Abschnitt R.8.4.2](#) ermittelt wurden. Teil 3 fasst Standardparameter für Kanzerogenitätsstudien mit lebenslanger Exposition zusammen, die für die Ableitung konsistenter Dosisdeskriptoren von Bedeutung sind.

### Teil 1 – Fragen des Scalings

Sofern es um Daten zur Inhalation geht, sind die Konzentrationen in Luft bei der Exposition von Versuchstieren und Menschen im Allgemeinen vergleichbar. Wird dieser Ansatz gewählt, so setzt dies, was die Respirationsraten betrifft, eine Standardisierung der Angaben zur Inhalation voraus. Da die Respirationsraten unmittelbar vom Grundumsatz ("caloric demand") abhängen, bedeutet dies, dass die Ergebnisse von Inhalationsstudien implizit auf der Grundlage der Stoffwechselraten auf den Menschen extrapoliert werden (auch als "allometrisches Scaling" bezeichnet).

Orale Dosen werden für gewöhnlich als Dosis pro kg Körpergewicht angegeben. Ein direkter Vergleich dieser Daten würde somit bedeuten, dass das Körpergewicht als Bezugsgröße für das Scaling herangezogen würde. Wenn jedoch das allometrische Scaling für die Standardisierung verwendet werden soll, muss berücksichtigt werden, dass die Stoffwechselrate nicht direkt mit dem Körpergewicht korreliert, sondern mit dem Körpergewicht hoch 0,75 (Stoffwechselrate  $\sim KG^{0,75}$ ). Vor diesem Hintergrund müssen Daten von unterschiedlichen Spezies, die als Dosis pro kg Körpergewicht angegeben sind, entsprechend dem Grundumsatz adjustiert werden, bevor sie auf Basis der Stoffwechselrate verglichen werden können. Je nach dem unterschiedlichen durchschnittlichen Körpergewicht der verschiedenen Tierarten sind spezifische allometrische Scalingfaktoren für die jeweilige Art erforderlich, wenn Befunde mit oraler oder dermaler Verabreichung für den Menschen verglichen werden (siehe Tabelle R.8-4 in Abschnitt R.8.4.3.1).

Wenn orale Daten dazu verwendet werden, Situationen mit inhalativer Exposition zu beurteilen, und die oralen Daten auf Basis des Körpergewichts skaliert werden, müssen die Risikoprüfer sich der oben genannten Aspekte bewusst sein. Normalerweise werden die Respirationsraten bei Tieren und dem Menschen für die Dosisanpassung herangezogen. Um konsistente Er-

gebnisse zu erhalten, muss darauf geachtet werden, dass die Respirationsraten, die mit den betreffenden Körpergewichten verwendet werden, der allometrischen Gleichung entsprechen. Darüber hinaus liegt bei Arbeitern eine besondere Situation vor: Im Vergleich zum Grundumsatz in der Standardsituation ist bei Arbeitern für gewöhnlich von einer erhöhten körperlichen Aktivität mit höheren Respirationsraten auszugehen. Auch dies muss entsprechend kompensiert werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Vorgehensweise kurz darstellen. Die physiologischen Parameter, die in diesen Beispielen verwendet wurden, wurden der Tabelle R.8-2 im Abschnitt R.8.4.2 entnommen.

In den Beispielen R. 8.1 und R. 8.2 auf den folgenden Seiten wurden orale Daten von Ratten verwendet, um daraus für Menschen eine entsprechende Stoffkonzentration in Luft zu ermitteln. Vereinfachend wurde eine jeweils 100%ige orale und inhalative Absorption für Versuchstiere und den Menschen angenommen. Die Konzentration in Luft wird auf zwei unterschiedlichen Wegen berechnet.

Auf der rechten Seite der Beispiele, die den bevorzugten Weg darstellt, der auch in Tabelle R. 8-4 in Abschnitt R.8.4.3.1 erläutert wird, wird die orale Dosis für die Ratte mithilfe von Standardatemraten für die Ratte ( $1,15 \text{ m}^3/\text{kg}$  für 24-stündige Exposition der Allgemeinbevölkerung,  $0,38 \text{ m}^3/\text{kg}$  für 8 Stunden Exposition bei Arbeitern, siehe Tabelle R. 8-2 in Abschnitt R.8.4.2) in eine entsprechende Konzentration in Luft umgerechnet. Für Arbeiter muss die erhaltene Konzentration in Luft noch zusätzlich um die Unterschiede zwischen Grundumsatz und Stoffwechselrate bei leichter körperlicher Aktivität korrigiert werden.

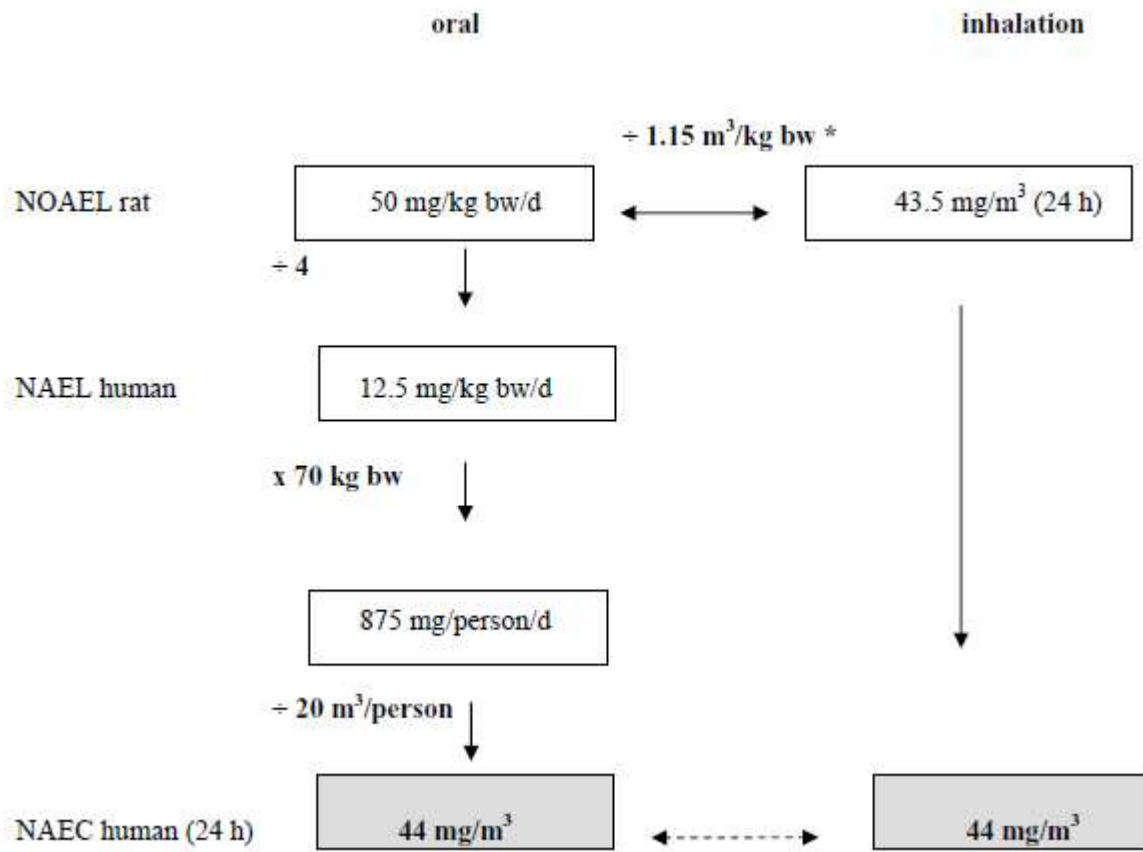
Dieser Korrekturfaktor ergibt sich aus dem Atemvolumen in 8 Stunden unter den jeweiligen Bedingungen ( $6,7 \text{ m}^3$  für die basale Rate,  $10 \text{ m}^3$  bei leichter Aktivität).

Auf der linken Seite der Beispiele, die den nicht bevorzugten Weg darstellt und daher auch nicht in Tabelle R. 8-4 in Abschnitt R.8.4.3.1 erläutert wird, wird der orale NOAEL für Ratten im ersten Schritt mit einem Faktor 4 für allometrisches Scaling auf den Menschen umgerechnet. Mithilfe des Standardkörpergewichts für Menschen ( $70 \text{ kg}$ ) und Standardannahmen zur Atemrate des Menschen unter den betreffenden Bedingungen (für die Allgemeinbevölkerung  $20 \text{ m}^3$  in 24 Stunden bei Grundumsatz,  $10 \text{ m}^3$  in 8 Stunden für Arbeiter bei leichter körperlicher Aktivität) wird diese Dosis dann in eine Konzentration in Luft umgerechnet.

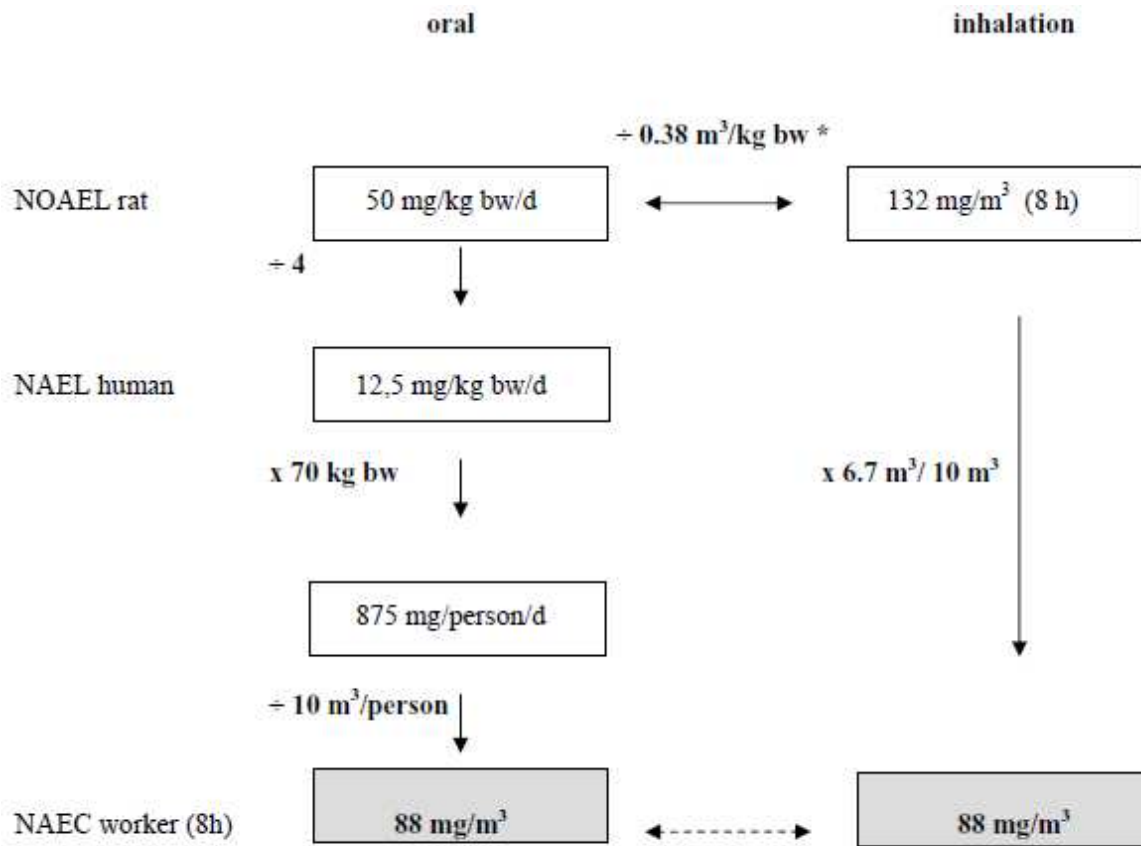
Wie man an den Ergebnissen sieht, führen diese zwei unterschiedlichen Berechnungsweisen zu demselben Ergebnis.

Beispiele (bei Annahme von 100 % Absorption für beide Pfade bei beiden Spezies)

**Beispiel R. 8-1 Allgemeinbevölkerung**



**Beispiel R. 8-2 Arbeiter**



\*: Siehe Tabelle R. 8-2 in Abschnitt R.8.4.2 für Erläuterungen zu diesem Faktor