

# Referenz-Beurteilungsmaßstäbe des Committee for Risk Assessment (RAC): Eine Übersicht

E. Nies, J. Püringer

Der aus rund 50 Fachleuten zusammengesetzte Ausschuss für Risikobeurteilung (Committee for Risk Assessment, RAC) beschließt im Auftrag der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) Stellungnahmen zu Risiken von Stoffen, Gemischen und Erzeugnissen für die menschliche Gesundheit und die Umwelt. Im Herbst 2012 kündigte er an, für einige besonders besorgniserregende Stoffe (Substances of Very High Concern, SVHC), die in der Europäischen Union einem Zulassungsverfahren unterworfen sind, bereits vor einem Antrag auf Zulassung Referenz-Beurteilungsmaßstäbe abzuleiten und zu veröffentlichen, um den

Antragstellenden eine Orientierung zu geben und den Prozess zu beschleunigen [1]. Dabei handelt es sich um

- DNEL-Werte (Derived No-Effect Levels), also Expositionshöhen, unterhalb derer der betreffende Stoff zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt und
- Expositions-Risiko-Beziehungen für Stoffe ohne bekannte toxikologische Wirkschwelle, in der Regel krebserzeugende Substanzen.

Allgemeine Regeln zur Ableitung von DNEL-Werten und einige Hinweise zu Expositions-Risiko-Beziehungen finden sich im Kapitel R.8 des ECHA-Leitfadens „Guidance on information requirements and chemical safety assessment“ [2].

Inzwischen hat der Ausschuss für Risikobeurteilung eine durchaus ansehnliche Zahl von Stoffen bearbeitet, teilweise auch unter Einbeziehung externer Auftragsinstitute. Über einzelne Ergebnisse wurde in früheren Ausgaben dieser Zeitschrift bereits ausführlicher berichtet [3 bis 5].

Mit dem vorliegenden Beitrag sollen die bisher vom RAC deduzierten Zahlen in übersichtlicher Form zusammengefasst werden (Tabellen 1 und 2).

**Dr. rer. nat. Eberhard Nies,**  
 Institut für Arbeitsschutz der Deutschen  
 Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA), Sankt Augustin.  
**Mag. Joe Püringer,**  
 Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA),  
 Wien, Österreich.

Tabelle 1. Referenz-DNEL-Werte des RAC.

Substanz [CAS-Nummer]	Inhalativ [mg/m <sup>3</sup> ]		Oral [mg/(kg KG x Tag)]		Dermal [mg/(kg KG x Tag)]		Jahr	Bem.
	Arbeitende	Allgemeinbevölkerung	Arbeitende	Allgemeinbevölkerung	Arbeitende	Allgemeinbevölkerung		
Benzylbutylphthalat [85-68-7]	9,9	1,7	–	0,5	28	10	2013	a
Bis(2-ethylhexyl)phthalat [117-81-7]	0,88	0,16	–	0,034	1,882	0,672	2013	b, c
Bis(2-methoxyethyl)ether [111-96-6]	1,68	0,30	0,24	0,09	0,24	0,09	2015	d
1-Brompropan [106-94-5]	6,2	1,1	–	0,32	9,0	3,2	2016	e
Chrom(VI)-Verbindungen (wasserlöslich)	0,043	0,011	–	0,017	0,043	0,022	2015	f, g
Chrom(VI)-Verbindungen (wasserlöslich)	0,085	0,015	–	0,026	0,093	0,034	2015	f, h
Dibutylphthalat [84-74-2]	0,13	0,02	–	0,007	0,19	0,07	2013	i
Diisopentylphthalat [605-50-5]	0,13	0,02	–	0,007	0,19	0,07	2016	j

Bemerkungen (letzte Spalte):

- a: DNELs zum Schutz vor Entwicklungstoxizität.
- b: DNELs zum Schutz vor Reproduktionstoxizität (kritischer Effekt: Hodenschädigungen in der Nachkommenschaft behandelter Ratten).
- c: Innerhalb der „Allgemeinbevölkerung“ wird zwischen Erwachsenen und Kindern differenziert. Hinsichtlich des inhalativen Aufnahmewegs wurde für Kinder ein niedrigerer DNEL berechnet (0,12 mg/m<sup>3</sup>).
- d: DNELs zum Schutz vor Fruchtbarkeitsbeeinträchtigungen (kritischer Effekt: Hodenschädigungen bei behandelten Ratten).
- e: DNELs zum Schutz vor Fruchtbarkeitsbeeinträchtigungen (kritischer Effekt: Hodenschädigungen bei behandelten Mäusen). Im Begründungsdokument wird vermerkt, dass es sich dabei um einen der empfindlichsten Endpunkte innerhalb des toxikologischen Wirkprofils von 1-Brompropan handelt. Ein DNEL für Entwicklungstoxizität, der nach den Ergebnissen der Tierexperimente wahrscheinlich höher läge, wurde nicht abgeleitet.
- f: DNELs abgeleitet für Natriumchromat [CAS-Nr. 7775-11-3], Natriumdichromat [10588-01-9 und 7789-12-0], Kaliumdichromat [7778-50-9] und Ammoniumchromat [7789-09-5]. Berechnet als Cr(VI).
- g: DNELs zum Schutz vor Fruchtbarkeitsbeeinträchtigungen. Chrom(VI)-Verbindungen sind krebserzeugend (zum Krebsrisiko siehe Tabelle 2).
- h: DNELs zum Schutz vor Entwicklungstoxizität. Chrom(VI)-Verbindungen sind krebserzeugend (zum Krebsrisiko siehe Tabelle 2).
- i: DNELs zum Schutz vor Entwicklungstoxizität. Laut Begründungsdokument handelt es sich dabei um den empfindlichsten bekannten toxikologischen Endpunkt.
- j: DNELs wurden in Analogie zu Dibutylphthalat festgelegt.

Tabelle 2. Normierte Werte des RAC für das Lebens(arbeits)zeit-Krebsrisiko.

Substanz [CAS-Nummer]	Inhalativ [pro µg/m³]		Oral [pro µg/(kg KG x Tag)]	Dermal [pro µg/(kg KG x Tag)]		Jahr	Bem.
	Arbeitende	Allgemein- bevölkerung	Allgemein- bevölkerung	Arbeitende	Allgemein- bevölkerung		
Arsenverbindungen (anorganisch)	1,4 x 10 <sup>-4</sup> (E-Staub)	1,1 x 10 <sup>-3</sup> (E-Staub)	1,7 x 10 <sup>-3</sup>	–	1,7 x 10 <sup>-5</sup>	2013	k, l, m
Chrom(VI)- Verbindungen	4 x 10 <sup>-3</sup> (A-Staub)	2,9 x 10 <sup>-2</sup> (A-Staub)	8 x 10 <sup>-4</sup>	–	–	2013	n, o, p
1,2-Dichlorethan [107-06-2]	6,0 x 10 <sup>-7</sup>	3,45 x 10 <sup>-6</sup>	1,2 x 10 <sup>-5</sup>	2,1 x 10 <sup>-6</sup>	6 x 10 <sup>-6</sup>	2015	
2,2'-Dichlor-4,4'- methyldianilin [101-14-4]	9,65 x 10 <sup>-6</sup>	5,43 x 10 <sup>-5</sup>	9,43 x 10 <sup>-5</sup>	3,38 x 10 <sup>-5</sup>	–	2015	
4,4'-Methylen- dianilin (techn.) [25214-70-4]	5,6 x 10 <sup>-6</sup>	3,2 x 10 <sup>-5</sup>	1,1 x 10 <sup>-4</sup>	1,9 x 10 <sup>-5</sup>	–	2015	
Trichlorethen [79-01-6]	1,2 x 10 <sup>-8</sup>	6 x 10 <sup>-8</sup>	4,3 x 10 <sup>-7</sup>	8,4 x 10 <sup>-8</sup>	1,9 x 10 <sup>-7</sup>	2014	q

Bemerkungen (letzte Spalte):

- k: Anhang XIV der REACH-Verordnung führt folgende Verbindungen auf: Diarsentrioxid [CAS-Nr. 1327-53-3], Diarsenpentoxid [1303-28-2] und Arsen(V)-säure [7778-39-4]. Exposition berechnet als As.
- l: In der für die Berechnung des Krebsrisikos bezüglich des oralen und dermalen Aufnahmewegs zugrunde liegenden epidemiologischen Trinkwasserstudie betrug die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 11,5 Jahre.
- m: Krebsrisiko für den dermalen Aufnahmeweg: Angegeben wird ein Risiko „for persons with dermal exposure“. Aus der Ableitungsmethode ergibt sich jedoch, dass sich dieses auf die Allgemeinbevölkerung bezieht.
- n: Oraler Aufnahmeweg (Arbeitende): 2 x 10<sup>-4</sup> pro µg/(kg KG x Tag).
- o: Alle Chrom(VI)-Verbindungen berechnet als Cr(VI).
- p: Krebsrisiko für den inhalativen Aufnahmeweg: Wenn der Anteil an A-Staub (Partikelgrößenverteilung) nicht bekannt ist, ist für die Abschätzung des Krebsrisikos die gesamte Massenkonzentration des eingeatmeten Staubes heranzuziehen.
- q: Nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die angegebenen normierten Werte gelten für Expositionen im niedrigen Expositionsbereich der modellierten Dosis-Wirkungs-Beziehung. Für Einzelheiten siehe das in [6] auffindbare Begründungsdokument des RAC.

Auf ihrer Internetseite mit praktischen Handreichungen für Unternehmen hat die ECHA unter der Rubrik „Evaluating Applications“ die entsprechenden Begründungsdokumente eingestellt [6]. Auch die zugrunde liegenden Gutachten vom RAC beauftragter Vertragsfirmen sind dort nachzulesen. Referenz-DNELs und Referenz-Dosis-Wirkungs-Beziehungen des RAC sind rechtlich nicht verbindlich. Weil sie in transparenter Weise abgeleitet wurden und aus zuverlässiger Quelle stammen, kämen sie – z. B. in Ermangelung einschlägiger nationaler Vorgaben – als Maßstäbe zur Gefährdungsbeurteilung infrage. Folgende Hinweise sollten beachtet werden:

- Nach Artikel 60 der europäischen Chemikalienverordnung REACH [7] wird im Zulassungsverfahren für besonders besorgniserregende Stoffe das Risiko beurteilt, „das sich aus der Verwendung des Stoffes aufgrund der in Anhang XIV aufgeführten inhärenten Eigenschaften ergibt“. Bei diesen „inhärenten Eigenschaften“ handelt es sich u. a. um Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität. Endpunkte, wie etwa Atemwegsreizung oder Blutdrucksenkung, die nicht im erwähnten Anhang genannt sind, müssen in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt werden. Dieser Umstand sollte auch bei der Interpretation von Referenz-DNELs bedacht werden: Die Einhaltung eines vom RAC beispielsweise hinsichtlich fruchtschädigender Eigenschaften abgeleiteten DNEL schützt nicht notwendigerweise vor Gesundheitsschäden aller Art.

- Wie von den beiden Autoren dieses Kurzberichts in der Vergangenheit wiederholt kritisiert [5; 5], verwendet der Ausschuss für Risikobeurteilung bei der DNEL-Berechnung zum Endpunkt „Entwicklungsschädigung“ für Arbeitende einen nur halb so hohen Intraspeziesfaktor wie für die Allgemeinbevölkerung. Der Intraspeziesfaktor soll individuellen Empfindlichkeitsunterschieden Rechnung tragen. Aus unserer Sicht erscheint es aber nicht plausibel anzunehmen, dass die Leibesfrucht einer Arbeiterin doppelt so widerstandsfähig gegen Chemikalien ist wie das Ungeborene einer Frau aus der „Allgemeinbevölkerung“; die so hergeleiteten DNEL-Werte für Arbeitende wären damit um den Faktor 2 zu hoch. Dies betrifft Bis(2-methoxyethyl)ether, Phthalsäureester sowie die DNEL-Werte für Chrom(VI)-Verbindungen zum Schutz vor Fruchtschädigung.

- Tabelle 2 enthält „Punktrisiken“, die auf eine lebenslange bzw. über die gesamte Lebensarbeitszeit anhaltende durchschnittliche Exposition gegen 1 µg/m<sup>3</sup> bzw. 1 µg pro Kilogramm Körpergewicht und Tag normiert sind. Die REACH-Verordnung kennt bezüglich einer Begrenzung der Belastung durch Kanzerogene keine Zielgrößen wie das Toleranz- oder Akzeptanzrisiko nach der deutschen Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 910 [8]. Die Leitlinien der ECHA empfehlen zwar eine risikobasierte Vorgehensweise, delegieren aber die Wahl eines hinnehmbaren Krebsrisikos an diejenigen, die z. B. Sicherheitsdatenblätter zu erstellen haben [9; 10]. Konzentrationen

oder Dosen, die einem Lebensarbeitszeit-Krebserkrankungsrisiko von 4 : 1 000 bzw. 4 : 100 000 entsprechen, lassen sich aus den Angaben in Tabelle 2 leicht durch Dreisatzrechnung ermitteln, da die vom RAC vorgeschlagenen Expositions-Risiko-Kurven in der Regel linear verlaufen.

Einzigste Ausnahme ist Trichlorethen, für das eine sub-lineare „Knickfunktion“ modelliert wurde, die mit dem vom deutschen Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) angewandten Schätzverfahren für diesen Stoff identisch ist [11].

**Literatur**

- [1] Setting DNELs and dose-response curves prior to the application for authorisation phase. RAC/22/2012/06. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland 2012. [https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/setting\\_dnel\\_and\\_dose-response\\_curves\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/setting_dnel_and_dose-response_curves_en.pdf)
- [2] Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland 2012. [https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf)
- [3] Nies, E.; Püringer, J.: Neue Referenz-Beurteilungsmaßstäbe des Committee for Risk Assessment für zulassungspflichtige Chemikalien. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 74 (2014) Nr. 9, S. 343-346.
- [4] Püringer, J.; Nies, E.: „Reference Dose Response Relationships“ für MOCA und technisches MDA. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 75 (2015) Nr. 7/8, S. 322.
- [5] Nies, E.; Püringer, J.: Referenz-Beurteilungsmaßstäbe des RAC für Bis(2-methoxyethyl)ether und 1,2-Dichlorethan. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 75 (2015) Nr. 10, S. 405-407.
- [6] Evaluating applications. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland. <https://echa.europa.eu/de/applying-for-authorisation/evaluating-applications>
- [7] Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH). ABl. EU (2006) Nr. L 396 vom 31. Dezember 2006, S. 1-851.
- [8] Technische Regel für Gefahrstoffe: Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen (TRGS 910). GMBL (2014) Nr. 12, S. 258-270; zul. geänd. GMBL (2016) Nr. 31, S. 606-609; berichtigt: GMBL (2016) Nr. 40, S. 791. [www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-910.html](http://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-910.html)
- [9] Püringer, J.: DMEL-Werte als Grenzwerte für Kanzerogene – Ein problematisches Konzept im Windschatten von REACH. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 70 (2010) Nr. 5, S. 175-182.
- [10] Püringer, J.: „Derived Minimal Effect Levels“ (DMEL): Defizite ein Jahr nach der REACH-Registrierungspflicht. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 71 (2011) Nr. 11/12, S. 471-480.
- [11] Begründung zur Expositions-Risiko-Beziehung für Trichlorethylen in BekGS 910. Hrsg.: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund. [www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-trichlorethen.pdf](http://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-trichlorethen.pdf)