



Nanomaterialien und REACH

Hintergrundpapier zur Position
der deutschen Bundesbehörden

Nanomaterialien und REACH – Hintergrundpapier zur Position der deutschen Bundesbehörden

Inhaltsverzeichnis

Nanomaterialien und REACH

1	Einleitung	3
2	Definitionsempfehlung Nanomaterialien (NM)	3
3	Regelungsnotwendigkeit in REACH	4
3.1	Nanomaterialien im Sinne der Definitionsempfehlung	4
3.2	Feinstäube und Fasern	5
4	Bulkmaterial und Nano	6
5	Verschiedenheit von NM	7
6	Mengenschwellen	7
7	Verzicht auf Prüfungen von NM	8
8	Prüfprogramm nach Anhang XVIII REACH-VO	9
9	Weitere Konsequenzen	12
10	Problematik der oberflächenbehandelten NM (Coating)	14

Anlagen

Anlage I	DE Position Nano und REACH 2011
Anlage II	Kriterien für Screening und Waiving
Anlage III	Datenanforderungen PC
Anlage IV	Datenanforderungen Toxikologie
Anlage V	Datenanforderungen Umwelt
Anlage VI	Oberflächenbehandlung von NM
Anlage VII	Entwurf Anhang XVIII

Nanomaterialien und REACH

1 Einleitung

Das vorliegende Hintergrundpapier gibt die Position der deutschen Bundesbehörden zur Regelung von Nanomaterialien (NM) unter REACH wieder. Es soll als Grundlage dienen, um Entscheidungswege für politische Prozesse und Antworten auf Anfragen von Außenstehenden (z. B. Abgeordneten oder NGOs) vorzubereiten. Bei den anstehenden Verhandlungen zur Regelung der NM unter REACH in der EU dient es der Erläuterung und Begründung der Position der deutschen zuständigen Behörden. Dieses Papier behandelt auch den Regulierungsbedarf bei ultrafeinen Fasern und Stäuben.

Bei Bedarf wird das Dokument an die aktuellen Diskussionen und Erkenntnisse angepasst.

2 Definitionsempfehlung Nanomaterialien (NM)

Die Definitionsempfehlung der Europäischen Kommission¹ umfasst natürliche, in Prozessen anfallende und gezielt hergestellte NM einschließlich ihrer Aggregate und Agglomerate. Mindestens 50% der anzahlbasierten Primärpartikelgrößenverteilung muss im Bereich 1 - 100 nm liegen. Die Definition eröffnet die Möglichkeit, in rechtlichen Regelungen einen Schwellenwert zwischen 1 % und 50 % für die Anzahlgrößenverteilung zu verwenden, wenn dies Umwelt-, Gesundheits-, Sicherheits- oder Wettbewerbserwägungen rechtfertigen.

Abweichend von der Definition gelten auch einige ausdrücklich aufgezählte Materialien (Fullerene, Graphenfloken und einwandige Kohlenstoff-Nanoröhrchen – SWCNT), deren Abmessungen < 1 nm sind, als NM. Ergänzend kann in Regelungen vorgesehen werden, dass Materialien mit einer volumenbasierten spezifischen Oberfläche von > 60 m²/cm³ als NM angesehen werden.

Zusätzlich soll die Empfehlung – insbesondere die Grenze der Anzahlgrößenverteilung – bis Dezember 2014 darauf hin überprüft werden, ob sie aufgrund der gewonnenen Erfahrungen und der wissenschaftlichen und technischen Entwicklung einer Änderung bedarf.

Der Definitionsvorschlag wird begrüßt. Probleme hinsichtlich der Umsetzbarkeit der Definition bestehen jedoch darin, dass bisher noch keine allgemein anerkannten, standardisierten Methoden zur Verfügung stehen, um die notwendigen Parameter zu bestimmen; dies könnte z. B. zu Problemen im Vollzug führen. Die BAuA arbeitet in Kooperation mit der Universität Magdeburg an einem automatisierten Bilderkennungs- und Zählverfahren für Primärpartikel in Arbeitsplatzproben, eine Pilotversion soll bis 2014 zur Verfügung stehen. Im Erfolgsfall kann dieses Verfahren in Verbindung mit Einrichtungen zur Bestimmung des Verstaubungsverhaltens von Feststoffen, z. B. dem BAuA Shaker-Verfahren², für den Vollzug der o.g. Definition dienen und einer Standardisierung zugeführt werden.

¹EMPFEHLUNG DER KOMMISSION vom 18. Oktober 2011 zur Definition von Nanomaterialien (2011/696/EU) (ABl. EU Nr. L 275 S. 38 vom 20.10.2011)

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:DE:PDF>

²Kuhlbusch et al. Particle and Fibre Toxicology 2011, 8:22, <http://www.particleandfibretoxicology.com/content/8/1/22>

3.1 **Nanomaterialien im Sinne der Definitionsempfehlung**

Die Herstellung, der Import und die Verwendung von Stoffen werden in der Europäischen Chemikalienverordnung REACH geregelt. Diese beruht auf dem Vorsorgeprinzip.

NM sind eine Herausforderung für das Stoffrecht. Auch wenn sie als Stoffe grundsätzlich unter REACH fallen, werden die bestehenden Regelungen ihren Spezifika nicht ausreichend gerecht. Es gibt einige Besonderheiten, die bei der Regulierung beachtet werden müssen. Für NM spielen vermutlich Oberflächeneigenschaften gegenüber den Volumeneigenschaften der Materialien eine größere Rolle; außerdem müssen insbesondere im unteren Nanometerbereich quantenphysikalische und -chemische Effekte berücksichtigt werden. Ihr mögliches Schädigungspotenzial liegt darin, dass sie sich wegen ihrer geringen Größe und ihrer Eigenschaften deutlich anders verhalten können als Bulkmaterialien. Deshalb muss man davon ausgehen, dass sie auch besondere toxikologische und ökotoxikologische Effekte hervorrufen können. Diese Effekte können, abhängig von bestimmten Parametern, auch innerhalb des Nanobereiches teilweise erheblich variieren. Aus diesem Grund kann einem Bulkmaterial im Einzelfall eine größere Anzahl von chemisch identischen NM zugeordnet werden (s.u. Kapitel 5).

NM sind im Sinne der heutigen REACH-Regeln grundsätzlich keine eigenständigen Stoffe, sondern Stoffe in einer bestimmten Form (s.u. Kapitel 4). Deshalb werden Nanoformen, bei denen eine zugehörige Bulkform existiert, gemeinsam mit dieser registriert.

Es ist allgemein anerkannt, dass REACH in seiner Konzeption, seinen Werkzeugen und Methoden (Prüfungen zur Gefahrenermittlung, Risikoabschätzung und Risikomanagementmaßnahmen) den passenden Rahmen zur sicheren Handhabung auch von Stoffen in Nanoform liefert. Darüber hinaus halten viele Experten die unter REACH gültigen Prüfanforderungen, Prüfstrategien und Prüfmethoden, unter Vorbehalt methodischer Anpassungen, für nanoskalige Stoffe in den meisten Fällen für anwendbar. Die wissenschaftliche Grundlage für diese Anpassungen, z. B. von Prüfmethoden und des Leitfadens zur Risikobewertung, werden von der OECD^{3,4} und von anderer Seite fortschreitend erarbeitet.

Allerdings fehlt es an klaren Vorgaben hinsichtlich Datenforderungen und Darstellung innerhalb des Registrierungsdossiers. In diesen Punkten muss die REACH-Verordnung angepasst und erweitert werden. Einige Stakeholder sind hingegen der Meinung, dass eine Änderung der bestehenden Gesetze nicht notwendig sei. REACH decke bereits jetzt nanoskalige Stoffe dadurch hinreichend ab, dass die Verwendung aller Stoffe sicher sein muss. Ein wichtiger Aspekt wird dabei jedoch nicht berücksichtigt: In REACH fehlt der Auslöser, der das Konzept der Verordnung unter Berücksichtigung nano-spezifischer Eigenschaften in vollem Umfang auch für nanoskalige Stoffe rechtlich verpflichtend macht.

Im Sinne der Rechtsklarheit, der Gleichbehandlung und zur Erfüllung des Vorsorgeprinzips ist es erforderlich, die Anforderungen an NM in REACH eindeutig festzulegen. Die Instrumente der REACH-VO (Dossierbewertung, Stoffbewertung, Zulassung, Beschränkung, Sicherheitsdatenblatt etc.) müssen dabei eine spezifische Behandlung von NM erlauben.

Im Rahmen einer zu schaffenden Regelung für NM muss insbesondere geklärt werden, welche besonderen Prüfpflichten für NM gefordert werden soll, welche Tonnagegrenzen für NM gelten sollen und in welcher Weise oberflächenbehandelte NM zu betrachten sind.

³OECD No. 14 – ENV/JM/MONO(2009)20 Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD's Sponsorship Programme.

⁴OECD No. 15 – ENV/JM/MONO(2009)21 Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials.

3.2 Feinstäube und Fasern

Viele Erscheinungsformen von NM weisen morphologische Ähnlichkeiten zu bereits bekannten und untersuchten, insbesondere faserförmigen Materialien auf. In der Wissenschaft wird deshalb vielfach die Möglichkeit erwogen, Erkenntnisse aus dem Bereich der Fasertoxikologie auf die Nanotoxikologie zu übertragen. Über die unter 3.1 genannte „nanospezifische“ Besorgnis hinaus werden in diesem Zusammenhang Risiken für Mensch und Umwelt diskutiert, die zwar an die Eigenschaft Partikelfreisetzung, aber nicht zwingend an die in der Definition von NM genannten Größendimensionen ($< 100\text{ nm}$) gebunden sind. Hierzu zählen

1. Faserförmige Materialien, die alveolengängige, biobeständige Faserstäube freisetzen können. Als alveolengängig werden nach internationaler Konvention⁵ sog. WHO-Fasern bezeichnet, die einen Durchmesser von weniger als $3\text{ }\mu\text{m}$, eine Länge größer als $5\text{ }\mu\text{m}$ und ein Länge zu Durchmesser-Verhältnis („aspect ratio“) von größer 3 aufweisen.
2. Materialien, die alveolengängige, biobeständige granuläre Stäube freisetzen können. Als alveolengängig werden Stäube bezeichnet, die der Konvention zur Abscheidecharakteristik nach EN 481 genügen. Bei einem aerodynamischen Partikeldurchmesser von $4,0\text{ }\mu\text{m}$ werden 50,0 % aller luftgetragenen Schwebstoffe mit diesem Partikeldurchmesser abgeschieden (entspricht 55,9 % der einatembaren Fraktion).
3. Materialien, die explosionsfähige Stäube freisetzen können. Nach EN 14034-1 sind dies üblicherweise Stäube mit Partikeldurchmessern unter $500\text{ }\mu\text{m}$, die bei Entzündung exotherm mit Luft reagieren.

Auch diese Materialien bedingen spezifische Informations- und Prüfanforderungen, die unter REACH ebenfalls noch nicht in erforderlichem Umfang abgebildet sind. Die zur Identifizierung von NM notwendige morphologische Charakterisierung sollte auch auf Feinstäube und Fasern angewandt werden, um diese Regelungslücken zu schließen und eine aus regulatorischer Sicht zu vermeidende Fehllenkung von Innovationen, z. B. bei faserförmigen NM in Richtung auf Fasern mit Dicken über 100 nm , zu vermeiden. Die Regelungen zum Schutz vor Risiken durch die genannten Stäube finden sich derzeit vor allem in den nicht-harmonisierten Vorschriften zum Arbeitsschutz (Art. 153 AEUV). Die Festlegungen zur Einstufung von Asbest, Mineralwolle und Keramikfasern in der CLP-Verordnung sowie bestehende Normen zur Beurteilung des Verstaubungsverhaltens von Feststoffen bieten den notwendigen Ausgangspunkt für eine zukünftige Regelung zur rechtssicheren und vollziehbaren Identifizierung entsprechender Materialien unter REACH. Die Standardisierung und Validierung dieser Verfahren sind daher ein zentraler Bestandteil im deutschen Beitrag zum Call „Regulatory Testing of Nanomaterials“ im 7. EU-Forschungsrahmenprogramm. Hinsichtlich möglicher toxikologischer Prüfanforderungen für Fasermaterialien kann auf die im Technischen Regelwerk für Gefahrstoffe verankerten Verfahren zur Prüfung der Biolöslichkeit (TRGS 905) Bezug genommen werden (s. Anlage IV). Weitere notwendige Prüfanforderungen in diesem Kontext sind ebenfalls in dieser Anlage skizziert.

⁵Begründungen des Ausschusses für Gefahrstoffe zur Bewertung von Stoffen, Tätigkeiten und Verfahren als krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend – Anorganische Fasern unter <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrundungen-905-906.html>

Auf EU-Ebene wird seit einiger Zeit darüber diskutiert, ob Größe, Form und Gestalt eines Nanomaterials als sogenannte ‚*identifier*‘ oder als ‚*characteriser*‘ zu sehen sind. Der Unterschied zwischen beiden Begriffen besteht darin, dass im ersten Fall die Form, Größe, Gestalt eines Stoffes als Kriterien für dessen Definition betrachtet werden (‚*identifier*‘), während sie im zweiten Fall (nur) die charakteristischen Merkmale des Stoffes beschreiben (‚*characteriser*‘). Eine Festlegung auf ‚*identifier*‘ hätte die eigenständige Erfüllung des Stoffbegriffs und damit eine gesonderte Registrierungspflicht des Nanomaterials zur Folge. Der Vorschlag, einen Stoff in seiner/seinen Bulk- als auch Nanoform/Nanoformen gemeinsam in einer Registrierung zu beschreiben, folgt hingegen dem Konzept, Form, Größe, Gestalt als spezifische Eigenschaften einer Erscheinungsform des Stoffes anzusehen (‚*characteriser*‘).

In der Regel wird die Stoffidentität für einen gut definierten Stoff unter REACH allein durch die Molekülstruktur und die chemische Zusammensetzung definiert. Bulk- und Nanomaterial sind chemisch identisch.⁶ Daraus ergibt sich, dass für einen Stoff, der sowohl als Bulkmaterial als auch nanoskalig auftritt, ein gemeinsames Registrierungsdossier erforderlich ist, also dem ‚*characteriser*‘-Ansatz gefolgt wird.

Auch wenn Deutschland anerkennt, dass es gute Gründe gibt, die oben genannten Eigenschaften als ‚*identifier*‘ zu behandeln, sieht es deutliche Vorteile für die Behandlung als ‚*characteriser*‘ (siehe Anlage I). Für Nanoform und Bulkform sollen aber in der Regel unterschiedliche Informationsanforderungen bestehen. Die Datenanforderungen, Stoffsicherheitsbeurteilung, der Stoffsicherheitsbericht, die Verwendungsbedingungen usw. müssen jeweils das Bulk- und die Nanoform(en) einzeln berücksichtigen. Dabei sind Gruppierungen der Nanoformen denkbar. Es besteht diesbezüglich jedoch noch Klärungsbedarf bei der Abgrenzung zwischen verschiedenen Nanoformen innerhalb eines Stoffes.

Verglichen mit Stoffen in Bulkform, zu denen Daten in der Regel aus Laborversuchen *in vitro* und *in vivo* vorliegen sowie gelegentlich aus arbeitsmedizinischen Fallstudien, aus epidemiologischen Erhebungen und aus, sind Daten zu NM meist nur spärlich vorhanden. Dies trifft auch für NM zu, welche vergleichsweise gut untersucht sind, da diese Studien häufig eine unzureichende oder gänzlich fehlende Charakterisierung des Probenmaterials aufweisen und selten eine geeignete Probenaufbereitung vorgenommen wurde. Als Folge sind diese Studien nur schlecht oder nicht vergleichbar mit Daten zu den Stoffen in Bulkform sowie mit anderen NM.

Daher müssen die Informationsanforderungen unter REACH angepasst werden, um mögliche Gefährdungen durch NM zu erfassen und nachfolgende Maßnahmen zur Risikominderung zu ermöglichen. Die wichtigsten Parameter, die Nanoformen von Stoffen in Bulkform unterscheiden, sind morphologische Eigenschaften, Wasserlöslichkeit und Oberflächeneigenschaften. Entsprechendes gilt für alveolengängige granuläre und faserige Stäube.

Wenn sich die Eigenschaften eines Materials von denen eines anderen in relevanter Weise unterscheiden, sind ggf. zusätzliche Prüfungen notwendig. Dies ist eines der Grundkonzepte von REACH und gilt sowohl für konventionelle als auch für nanoskalige Stoffe. Informationsanforderungen, die diese zusätzlichen Prüfungen beschreiben, sind in den Anhängen von REACH zu ergänzen. Für NM ist ein separater Anhang XVIII vorgesehen. Die erforderlichen Informationen hierzu sind vom Registranten vorzulegen und im Fall des Verzichts auf Prüfungen wissenschaftlich zu begründen.

⁶Ausnahmen hiervon stellen z.B. Fullerene und CNTs dar.

5 Verschiedenheit von NM

Bei der Ausgestaltung der Pflichten für NM muss der Verschiedenheit der einzelnen Nanoformen eines Stoffes untereinander Rechnung getragen werden. Die Pluralität der Nanoformen eines Stoffes kann sich ggf. auch in unterschiedlichen Prüfpflichten niederschlagen.

Folgende Parameter werden als Kriterien zur Abgrenzung verschiedener NM sowie zur Charakterisierung von alveolengängigen granulären und faserigen Stäuben innerhalb einer Stoffidentität als wichtig eingeschätzt:

- morphologische Charakterisierung: Größe
Kristallstruktur
Geometrie/Form
Steifigkeit
Beständigkeit
- Wasserlöslichkeit
- Oberflächeneigenschaften: Oberflächenladung
Hydrophobie
(photo-)katalytische Eigenschaften
Absorption/Adsorption oder Bindung von (bestimmten)
Molekülen
funktionelle Gruppen
Agglomerationsverhalten
Volumenspezifische Oberfläche (auch für trockene Stäube)

Die Daten dieser Abgrenzungsmerkmale sollen in einem ersten Schritt für alle Nanoformen sowie für alle alveolengängigen granulären und faserigen Stäube (> 100 kg/a) ermittelt werden, um dann zu entscheiden, ob verschiedene Nanoformen gleicher Identität für das Prüfprogramm zusammengefasst oder getrennt betrachtet werden sollen/müssen (Screening). Beispielsweise können verschiedene Formen wie Kugeln, Stäbchen oder Fasern zu unterschiedlichen Prüfanforderungen führen. Des Weiteren kann eine geringe Wasserlöslichkeit (< 100 mg/L) als Auslöser für ein spezifisches Prüfprogramm dienen. Wie diese Screening-Parameter – einzeln oder auch in bestimmten Kombinationen – im Detail zur Unterscheidung verschiedener Nanoformen verwendet werden, und unter welchen Umständen sie ein gesondertes Prüfprogramm für ein Nanomaterial auslösen, muss noch geklärt werden. Ein mögliches Modell wird in der Anlage II vorgestellt.

6 Mengenschwellen

Für NM ab 100 kg/a (Gesamtherstellungs- bzw. Gesamtimportmenge aller Nanoformen eines Stoffes) sollte eine vereinfachte Registrierungspflicht eingeführt werden.⁷ Diese sollte neben Angaben zur Stoffidentität eine Grundcharakterisierung der unterschiedlichen Nanoformen, sowie Angaben zur deren Verwendungen enthalten. Dabei ist die Einführung einer Bagatellgrenze zu erwägen. Darüber hinaus sind alle dem Registranten vorliegenden Daten zu den unterschiedlichen Nanoformen vorzulegen.

Wenn bei einer Gesamtmenge aller Nanoformen des Stoffes ab 100 kg/a keine einzelne Nanoform 100 kg/a erreicht, ist zumindest für ein NM die vollständige Grundcharakterisierung vorzunehmen. Für die anderen Nanoformen ist darzulegen, wie sie sich von diesem Material unterscheiden.

⁷Soweit eine Registrierung des Stoffes erfolgt, sind die Daten der vereinfachten Registrierung im Rahmen dieser Registrierung einzureichen.

Für NM ab 1 t/a (Gesamtmenge aller Nanoformen eines Stoffes) gelten die Datenanforderungen eines in REACH neu zu implementierenden Anhangs XVIII (s.u. Kapitel 8). Daneben ist eine Stoffsicherheitsbewertung für alle Nanoformen des Stoffes vorzunehmen. Diese Stoffsicherheitsbewertungen sind in einem Stoffsicherheitsbericht zu dokumentieren (s.u. Kapitel 9).

Die Datenanforderungen sind für alle Nanoformen gemäß dem Mengenband der jeweiligen Nanoform zu erfüllen. Wenn keine der Nanoformen im Mengenband der Gesamtmenge aller Nanoformen des Stoffes liegt, ist für die relevanteste Nanoform die Datenanforderung gemäß dem Mengenband der Gesamtmenge aller Nanoformen des Stoffes zu erfüllen.⁸ Kriterien für diese Relevanzentscheidung müssen noch entwickelt werden (z. B. mengenmäßig bedeutendste Form, funktional wichtigste Form, mit der Herstellung intendierte Form, voraussichtlich größte toxikologische Relevanz, o.ä.).

Dies würde zum Beispiel bedeuten: Wenn für einen Stoff vier verschiedene Nanoformen mit einer Gesamtmenge von 200 t/a vorliegen und von allen Nanoformen jeweils weniger als 100 t/a hergestellt werden, sind für die relevanteste Form die Datenanforderungen für 100 t/a nach dem vorgeschlagenen Anhang XVIII zu erfüllen. Der Registrant muss außerdem darlegen, warum es sich hier um die relevanteste Nanoform handelt. Für die drei anderen Nanoformen müssen die Datenanforderungen gemäß der jeweiligen Menge (> 10 t/a) gemäß dem vorgeschlagenen Anhang XVIII erfüllt werden.

7 Verzicht auf Prüfungen von NM

Es besteht die Möglichkeit, begründet auf Prüfungen verzichten zu können (engl.: waiving). Die REACH-Verordnung sieht in Spalte 2 der Anhänge VII-X, sowie in Anhang XI verschiedene Möglichkeiten vor, begründet auf Tests zu verzichten. Zu den Informationsanforderungen für NM sind ebenfalls diesbezügliche Vorgaben zu machen. Grundsätzlich sind drei Möglichkeiten des Waivings denkbar (vgl. Anlage II):

1. Nutzung von Daten durch Übertragbarkeit zwischen Bulk- und Nanoform eines Stoffes,
2. Nutzung von Daten durch Übertragbarkeit zwischen verschiedenen Nanoformen eines Stoffes,
3. Nutzung von Daten für Stoffen mit unterschiedlicher chemischer Identität (dabei ggf. verschiedene Bulk- und Nanoformen), (Q)SAR.

Die Details zur Anwendung der o.g. Waiving-Möglichkeiten, sollten in einem REACH-Leitfaden beschrieben werden. Der Vorteil hierbei liegt darin, dass sich dieser mit geringerem Aufwand an den wissenschaftlichen Fortschritt anpassen lassen als ein Gesetzestext.

Grundlegende Kriterien als Hilfestellung für die Abgrenzung mehrerer Nanoformen untereinander sollten jedoch in der REACH-Verordnung selbst mit aufgenommen werden, da sich hieraus tiefgreifende Belastungen für Unternehmen ergeben könnten, die eine rechtsverbindliche Grundlage erfordern und u.U. den Rahmen eines Leitfadens übersteigen.

Das vorgeschlagene Prüfprogramm sieht spezifische Prüfungen von NM vor.

Auf der Basis geeigneter Daten (des Bulkmaterials oder anderer Nanoformen) und der Bestimmungen im auszugestaltenden Leitfaden kann durch Einzelfallentscheidung auf Prüfungen verzichtet werden. Zum jetzigen Zeitpunkt wird dies selten möglich sein, da Prüfmethode und Leitfaden zur Prüfung von NM überarbeitet bzw. erstellt werden müssen.⁹ In dem Maße, wie Erkenntnisse zur Toxikokinetik und systemischen Wirkungen von NM gewonnen werden, können Prüfverzichte begründet werden und zunehmen.

⁸Damit werden Fehlanreize für eine künstliche Auftrennung in verschiedene Nanoformen vermieden und es wird sichergestellt, dass eine Basis an Daten zu den Nanoformen des Stoffes vorliegt.

⁹OECD WPMN SG4, Arbeitsziele für 2012: NM in TG403, TG412, TG413 und TG436

Grundsätzlich gilt auch für NM nach Anhang XI Absatz 3 a ii, dass ein Prüfverzicht auf einen 90-Tage-Test unzulässig ist, auch wenn ein 28-Tage-Test vorliegt.¹⁰ Umgekehrt ist auch für NM ein Prüfverzicht auf einen 28-Tage-Test möglich, wenn ein 90-Tage-Test vorliegt. Subchronische oder chronische Prüfungen (90 bzw. 365 Tage) sind bei NM unerlässlich, um die notwendigen Erkenntnisse zur systemischen Verfügbarkeit und Toxikokinetik verschiedener NM zu gewinnen, da sich Nanopartikel (< 100 nm) im Gegensatz zu größeren Partikeln (300 nm) in Geweben anreichern können und dort organotoxisch wirken und Entzündungsreaktionen induzieren können.^{11,12}

Im Einzelfall kann ein Verzicht auf Prüfungen möglich sein, wenn eine Einstufung des Bulkmaterials in der höchsten Kategorie vorliegt und diese Einstufung auf das NM übertragen wird. Ein genereller Prüfverzicht bei Übertragung einer solchen Maximaleinstufung ist nicht möglich, da ausreichend (quantitative) Daten für eine Risikobewertung von NM vorliegen müssen.

Ein Prüfverzicht kann nicht auf der Basis vorliegender Prüfungen zum Bulkmaterial, die zur Nicht-Einstufungen geführt haben, erfolgen. Es ist davon auszugehen, dass die systemische Verteilung und/oder veränderte Wasserlöslichkeit des NM und des Bulkmaterials abweichen und zu anderen und/oder schwerwiegenden adversen Effekten führen kann.

Eine besondere Herausforderung ist die Frage zum Umgang mit oberflächenbehandelten NM. Ein möglicher Ansatz hierfür ist unter Kapitel 10 und Anlage VI aufgeführt.

8 Prüfprogramm nach Anhang XVIII REACH-VO

Ausgehend von den Standarddatenanforderungen der Anhänge VII-X beschreibt der Anhang XVIII die mengenabhängigen, spezifischen Datenanforderungen für NM (s. Anlage VII).

Physikalisch-chemische Daten:

Die Prüfanforderungen sind in Anlage III dargestellt. Sie gelten für Nanomaterialien im Sinne der Definition der Kommission sowie für alle alveolengängigen granulären und faserigen Stäube (siehe 3.2).

Die Anforderungen sind ggf. weiterzuentwickeln.

¹⁰Verordnung (EG) Nr. 134/2009 der Kommission vom 16. Februar 2009 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) hinsichtlich Anhang XI

¹¹Im Blut zirkulierende Silber-Nanopartikel (100 nm) passieren die Blut-Hirn-Schranke und reichern sich in Hirn, Lunge, Leber und Milz an. Die Aktivität von *natural killer cells* ist stark vermindert bei 100 nm- und 20 nm-Partikelgabe und deutet auf Immunotoxizität hin. De Jong 2012, Conference on Nano-Silver February 9th 2012, <http://www.bfr.bund.de/cm/349/toxicokinetics-and-toxicity-of-nanosilver.pdf>

¹²Silber-Partikel von 22, 42 und 71 nm Größe konnten nach oraler Gabe (14d) in Hirn, Lunge, Leber, Nieren und Hoden nachgewiesen werden, und hatten Einfluss auf das Verhältnis von Immunzellen (CD4+/CD8+), jedoch nicht Partikel von 323nm Größe. Durch Gabe von 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg oder 1,0 mg/kg von Ag-Nanopartikeln von 42 nm Durchmesser traten adverse Effekte in Leber und Nieren auf. Park-EJ et al, Env. Toxicol. Pharmacol 30 (2010) 162-168.

Toxikologische Daten (s. Anlage IV):

- Ab 1 t/a gelten die Standarddatenanforderungen entsprechend Anhang VII, mit den folgenden Anpassungen: Für die Prüfung auf akute Toxizität von NM ist der Verabreichungsweg Inhalation anstelle des i.d.R. gewählten oralen Verabreichungsweges zu wählen. Über den nach Anhang VII vorgesehenen Standardtest zur *in vitro* Genotoxizität an Bakterien hinaus werden zusätzlich zwei Prüfungen auf Genotoxizität mit Säugetierzellen *in vitro* erforderlich. Diese vorgezogenen Tests sind für Bulkmaterialien erst im nächsthöheren Tonnageband (Anhang VIII) vorgesehen.
- Ab 10 t/a ist für NM, wie auch für Bulkmaterial nach Anhang VIII, eine 28-Tage-Studie vorgesehen. Für diese Studie ist ein inhalativer Verabreichungsweg zu wählen. Abweichend von den Ausführungen der OECD TG 412 und der Testmethodenverordnung B.8 sind für NM eine 28-tägige expositionsfreie Nachbeobachtungsphase und zusätzliche Untersuchungsparameter erforderlich. Wie im Anhang VIII ist eine zweite Prüfung auf akute Toxizität erforderlich. Für NM erfolgt diese Prüfung i.d.R. mittels oraler Gabe (anstelle von Inhalation für Bulkmaterial).
- Ab 100 t/a ist in Analogie zum Anhang IX auch für NM eine 90-Tage-Studie erforderlich. Die Studie ist i.d.R. mittels inhalativer Verabreichung durchzuführen. Abweichend von den Ausführungen der OECD TG 413 und der Testmethodenverordnung B.29 (nur Nagetiere) sind für NM eine 90-tägige expositionsfreie Nachbeobachtungsphase und zusätzliche Untersuchungsparameter erforderlich. Die Bestimmungen aus Anhang XI Absatz 3 a ii erlauben nicht auf Basis der Ergebnisse einer 28-Tage-Studie auf die Durchführung einer 90-Tage-Studie zu verzichten¹³ (siehe Kapitel 7 „Verzicht auf Prüfungen von NM“).
In diesem Mengenband sind die Prüfungen von NM auf Entwicklungstoxizität und Reproduktionstoxizität i.d.R. mittels Inhalation als Verabreichungsweg durchzuführen.
- Bei 1000 t/a gelten zunächst die in Anhang X dargelegten Bedingungen für die Prüfanforderung zur Durchführung von Studien zur chronischen Toxizität und Karzinogenität. Abweichend von Anhang X für Bulkmaterial ist für NM die Verabreichung mittels Inhalation zu bevorzugen. Die Notwendigkeit einer Nachbeobachtungszeit ist zu prüfen und in Abhängigkeit von der Expositionsdauer und der Lebenserwartung der verwendeten Tierart bzw. -stamms anzupassen.¹³ Unter Berücksichtigung der in 28- und 90-Tage-Studien zusätzlich gewählten Untersuchungsparameter und aller vorliegenden Daten zum NM ist eine Anpassung des Prüfdesigns und ggf. erweiterte Untersuchungsparameter für die chronischen bzw. Karzinogenitätsstudien in Betracht zu ziehen.
- Zusätzliche Prüfforderung für alveolengängige biobeständige faserige NM:
Bei Vorliegen faserartiger Materialien ist weiter zu belegen, dass keine biobeständigen nanoskaligen Fasern asbestartiger Dimension (WHO-Fasern) vorliegen. Entsprechende Prüfvorschriften liegen aus den Erfahrungen mit Asbest und künstlichen Mineralfasern vor und können auch für Fasern aus NM angewendet werden (WHO-Faser-Dimension > 5 µm, Durchmesser < 3 µm, Verhältnis Länge zu Durchmesser > 3:1). Aus den Ergebnissen dieser Prüfungen kann für WHO-Fasern eine Einstufung hinsichtlich der Karzinogenität abgeleitet werden.

¹³siehe OECD Guidance Document No 116

Ökotoxikologische Daten (s. Anlage V):

Die nachfolgenden Anforderungen gelten nur für NM im Sinne der Definition der EU-Kommission (siehe 3.1).

- Ab 1 t/a gilt das Prüfprogramm nach Anhang VII+VIII. Der akute Daphnientest entfällt wegen des chronischen Daphnientests aus Anhang IX. Auf Grund des Verhaltens von NM tendenziell zu agglomerieren und sedimentieren, wird das Sediment als besonders relevanter Expositionspfad gesehen. Daher sind bereits bei niedrigen Tonnagen diesbezüglich mehr Informationen erforderlich. Für die Untersuchung von Fischen ist ein chronischer Test anstatt eines akuten Tests in Betracht zu ziehen (Ausgestaltung in Spalte 2).
- Die zu den Tests bisher ausgestalteten Waivingkriterien in Spalte 2 der Anhänge VII-X lassen sich so nicht auf NM anwenden. Insbesondere die sehr geringe Wasserlöslichkeit als einziges Ausschlusskriterium für ökotoxikologische Tests kann bei NM keinen Testverzicht begründen. Vielmehr muss zusätzlich begründet werden, dass das NM von Organismen nicht aufgenommen wird und nicht in der Lage ist, biologische Membranen zu durchdringen. Allerdings kann eine gute Wasserlöslichkeit eines Stoffes ($> 100 \text{ mg/L}$), bei Vorliegen eines Tests für die Bulkform, einen Verzicht auf Tests der Nanoform begründen. Eine Erläuterung zu dem Hinweis „wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass aquatische/mikrobiologische Toxizität unwahrscheinlich ist“ ist in den Vorbemerkungen zu Anhang XVIII oder in Anhang XI einzufügen.
- Ab 10 t/a gilt zusätzlich das Prüfprogramm des Anhang IX sowie ergänzend der chronische Sedimenttest aus Anhang X. Die Identifizierung der Abbauprodukte verbleibt bei 100 t/a, da hier kein NM-spezifisches Problem zu erwarten ist und der Abbau (außer in speziellen Fällen von Oberflächenbehandlung) in der Regel keine entscheidende Rolle für NM spielt. Der Kurzzeittest für terrestrische Pflanzen bleibt bei 100 t/a. Bei Bioakkumulation ist statt des BCF-Tests eine *fish-feeding-study* zu bevorzugen, da der BCF-Test häufig kein realistisches Bild des Akkumulationsverhaltens von NM wiedergibt.
- Ab 100 t/a gilt zusätzlich das Prüfprogramm des Anhangs X. Der chronische Pflanzentest und der Reproduktionstest Vogel verbleiben bei 1000 t/a.
- Ab 1000 t/a ist auch ein chronischer Pflanzentest und ein Reproduktionstest Vogel durchzuführen.

Stoffsicherheitsbericht ab 1 t/a

Der Stoffsicherheitsbericht ist zentrales Element in REACH. Der Registrant dokumentiert darin die Stoffsicherheitsbeurteilung nach Anhang I der REACH-VO. Zu klären ist der Umgang mit dem Stoffsicherheitsbericht, wenn sowohl Bulk- als auch Nanoform eines Stoffes vorliegen. Denkbar wäre es, dies in mehreren Stoffsicherheitsberichten jeweils getrennt zu dokumentieren oder zusammengefasst in einem Stoffsicherheitsbericht. Ein gemeinsamer Stoffsicherheitsbericht für die Nanoformen des Stoffes und für die Bulkform scheint vorteilhaft, da er direkte Vergleiche zwischen den verschiedenen Formen des Stoffes ermöglicht. Dies ist aber nicht möglich, wenn für NM und Bulkmaterial unterschiedliche Mengenschwellen (1 t/a - 10 t/a) die Pflicht zur Erstellung eines Stoffsicherheitsberichts auslösen. In jedem Fall sind verschiedene Nanoformen in einem Stoffsicherheitsbericht aber einzeln zu betrachten, ohne dass damit bezüglich bestimmter Aspekte eine gemeinsame Betrachtung ausgeschlossen ist.

Pflichten nachgeschalteter Anwender

Es ist darauf zu achten, dass nachgeschaltete Anwender, die Nanoformen aus Bulkmaterial herstellen/produzieren (z. B. durch Zermahlen), erweiterten Pflichten gegenüber denen eines nachgeschalteten Anwenders von Bulkmaterialien unterliegen. Hier bieten sich zwei Möglichkeiten:

Alternative 1: Aus der Regelungssystematik folgend und aufgrund der Entscheidung, die Größe als „Characteriser“ zu betrachten, wäre ein „Nano-Produzent“, der nicht selbst Stoffhersteller ist, als nachgeschalteter Anwender anzusehen. Die bestehenden Regelungen, insbesondere über die Pflicht des nachgeschalteten Anwenders zur Erstellung eines Stoffsicherheitsberichts, sind allerdings nicht ausreichend, um diese Situation angemessen zu regeln. Sie wären dadurch zu ergänzen, dass ein eigener „Nano-Stoffsicherheitsbericht“ des „Nano-Produzenten“ erforderlich ist, der – ggf. verbunden mit eigenen Studien – bei der ECHA einzureichen wäre und auch einer Bewertung unterläge. Die entsprechenden Datenanforderungen wären mit denen eines Stoffherstellers, der unmittelbar NM herstellt, abzugleichen. Grundsätzlich sollte aber bei dieser Alternative – wie generell bei nachgeschalteten Anwendern – die Möglichkeit bestehen, die Verwendung „NM-Produktion“ dem vorgeschalteten Anwender in der Lieferkette zu melden, verbunden mit der Möglichkeit, dass der Hersteller/Lieferant selbst die Bewertung der NM-Produktion in seinem Dossier und ggf. Stoffsicherheitsbericht abdeckt.

Alternative 2: Ein Betrieb, der NM durch physikalische Verfahren (Zerkleinerung des Bulk-Materials) gewinnt, hat Pflichten wie ein Hersteller im Sinne der REACH-VO.¹⁴ Je nach Ausgestaltung der Regelung zu oberflächenbehandelten NM ist dies auch für chemische Modifikationen analog auszugestalten. Von dieser Pflicht kann er befreit werden, wenn der Lieferant des Ausgangsmaterials die Herstellung und das Ergebnis des Herstellungsprozesses in seinem Registrierungsossier vollständig abdeckt.

¹⁴Die Pflichten eines nachgeschalteten Anwenders nach Art. 37 i.V.m. Anhang XII sichern keine umfassende Bewertung des Materials ab.

Anpassungen bei den Titeln Zulassung und Beschränkung

Grundsätzlich sollten Zulassungen und Beschränkungen den Stoff insgesamt abdecken. Wenn aber nur eine Beschränkung/Zulassungspflicht für ausgewählte Formen oder nur für Bulk oder NM erforderlich ist, sollte dies möglich sein. Entsprechendes gilt für alle alveolengängigen granulären und faserigen Stäube.

Dies ist für Beschränkungen bereits heute ohne Zweifel möglich. Für Zulassungen ist dies evtl. im Rahmen der Auslegung der Regelung auch als möglich anzusehen. Allerdings ist dort evtl. eine klarstellende Änderung erforderlich.

Stoffbewertung nach Titel VI

Grundsätzlich umfasst die Stoffbewertung den Stoff als solchen. Es sollte aber analog zu den Überlegungen bei Zulassung/Beschränkung vorgesehen werden, dass man sich dabei auch auf das NM oder bestimmte Nanoformen oder alveolengängige granuläre und faserige Stäube beschränken kann. Hier scheint eine Anpassung der Verordnung wünschenswert, auch um klar auszugestalten, wer eventuelle Informationspflichten, die aus der Stoffbewertung folgen, erfüllen muss.

Anpassungen in Anhang II/Art. 31

Es sollte im Anhang II (ergänzend im entsprechenden Leitfaden) beschrieben werden, welche nanospezifischen Angaben im Sicherheitsdatenblatt erforderlich sind. Dazu kann auf Aktivitäten der ISO zurückgegriffen werden¹⁵, daneben auf ein Papier von Australien für das ECOSOC Sub-Committee of Experts on the GHSST/SG/AC.10/C.4/2010/19 – (Australia) Information relating to nanomaterials for inclusion on the guidance on the preparation of Safety Data Sheets (SDS) sowie den schweizerischen Bericht „Sicherheitsdatenblatt (SDB): Leitfaden für synthetische Nanomaterialien“ (http://www.arbeitsinspektion.gv.at/NR/rdonlyres/8ED7A8DD-4F25-46C8-A939-5B544BE8922E/0/CH_Nano_SDB_Leitfaden_Bez_2010.pdf).

Im Kern geht es darum, dass im SDB transparent wird, ob es sich um ein NM beziehungsweise um alveolengängige granuläre und faserige Stäube handelt und welche Daten für das NM vorliegen. Bei den Informationen zur Identität sind hinreichende Informationen zu geben, um das tatsächliche Material zu beschreiben. Im Regelfall sollte ein Sicherheitsdatenblatt für die Nanoform getrennt vom Sicherheitsdatenblatt der Bulkform erstellt werden. Dies gilt entsprechend für verschiedene Nanoformen sowie alle alveolengängigen granulären und faserigen Stäube.

Zu prüfen ist, ob man Angaben zur Nanoform auch vorsieht, wenn diese nicht als gefährlich eingestuft ist. Dadurch könnte die von vielen Seiten gewünschte Transparenz erreicht werden, ohne dass neue Instrumente entwickelt werden müssten.

¹⁵Das ISO Technical Committee (TC 229) arbeitet an einen technischen Report (ISO/DTR 13329, Nanomaterials – Preparation of Material Safety Data Sheet (MSDS)) zur Erstellung von Sicherheitsdatenblättern für NM.

Die oberflächenbehandelten NM werden als eine besondere Nanoform des behandelten Ausgangsmaterials angesehen. Dies ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Oberflächenbehandlung nicht die grundsätzliche Stoffidentität mit dem Ausgangsmaterial in Frage stellt. Im Sinne der Stoffidentität könnte dies grundsätzlich dann anzunehmen sein, wenn z. B. 80 % (w/w) des nicht modifizierten Eduktes verbleiben. Konkretere Kriterien sind noch zu entwickeln. Dabei ist das oberflächenbehandelte NM im Rahmen der Registrierung des Ausgangsmaterials abzudecken. Es gilt die Vorgehensweise wie unter Kapitel 5 dargestellt. Sollte überwiegend ein anderer Stoff vorliegen, muss er als neues Material behandelt werden. Zur genauen Abgrenzung besteht noch weiterer Klärungsbedarf. Eine mögliche Vorgehensweise, wie mit oberflächenbehandelten NM umgegangen werden könnte, ist in Anlage VI beschrieben.

Bundesstelle für Chemikalien

Friedrich-Henkel-Weg 1–25
44149 Dortmund

Dr. Frauke Schröder

Tel: 0231 9071 2279

Fax: 0231 9071 2679

E-Mail: chemg@baua.bund.de

Dortmund, 12.05.2011

**Integration von Nanomaterialien in die REACH-Verordnung -
Überlegungen der deutschen CA**

Es ist allgemein anerkannt, dass REACH auf Grund seiner Konzeption, seinen Werkzeugen und Methoden bereits einen geeigneten übergeordneten Rahmen zur sicheren Handhabung von Stoffen in Nanoform liefert: Prüfungen zur Gefahrenermittlung, Risikoabschätzung und Risikomanagementmaßnahmen. Die unter REACH gültigen Prüfanforderungen, Prüfstrategien und Prüfmethoden halten die meisten Experten auch für nanoskalige Stoffe grundsätzlich für geeignet. Nanomaterialien haben jedoch einige besondere Eigenschaften, die bei der Anpassung von REACH und Nanomaterialien berücksichtigt werden müssen.

Mögliche nano-spezifische Anpassungen und Erweiterungen von REACH werden auf EU-Ebene in der CASG Nano und den drei in naher Zukunft beendeten RiPoN-Projekten adressiert.

Speziell das Projekt RiPoN 1 befasste sich mit der Frage, ob Nanomaterialien eines Stoffes und das entsprechende Bulkmaterial als identische Stoffe betrachtet werden sollen oder nicht. Es sollte zudem der Leitfaden zur Stoffidentität überprüft und Kapitel identifiziert werden, die einer Anpassung an Nanomaterialien bedürfen.

Dazu wurden 4 Fallstudien mit verschiedenen Nanomaterialien (einschließlich verschiedener Nanoformen) entwickelt und der bestehende Leitfaden auf seine Anwendbarkeit geprüft. Es wurde festgestellt, dass der Leitfaden grundsätzlich auch für Nanomaterialien angewendet werden könnte; es konnte jedoch keine Einigkeit in der Frage erzielt werden, welche Parameter notwendig sind, um die Identität eines Nanomaterials zu bestimmen.

Im Allgemeinen wird die Stoffidentität für einen gut definierten Stoff unter REACH allein durch die Molekülstruktur und die chemische Zusammensetzung bestimmt. Bei Nanomaterialien, darin sind sich die Experten einig, haben Partikelgröße, Form und Oberflächeneigenschaften Einfluss auf die physikalisch-chemischen sowie auf gefährliche Eigenschaften des Materials. Daher wird die Frage diskutiert, ob diese Parameter als "characteriser" oder als "identifizier" behandelt werden soll, und damit möglicherweise zum entscheidenden Kriterium für die Ableitung eines Stoffes unter REACH werden könnte.

Da in Deutschland die gleiche Diskussion geführt wird, möchten wir unsere derzeitigen Überlegungen und Schlussfolgerungen sowie die noch offenen Fragestellungen mit den anderen Mitgliedstaaten teilen:

Es ist eindeutig anerkannt, dass die Größe eines Nanomaterials ein entscheidender Faktor für die Änderung von bestimmten Stoffeigenschaften ist. Diese Tatsache führt jedoch nicht zwangsläufig zu der Schlussfolgerung, dass es sich bei Nanomaterialien um neue chemische Stoffe handelt.

Nach Ansicht der deutschen CA haben ein Bulkmaterial und das entsprechende Nanomaterial die gleiche chemische Zusammensetzung und sind daher als chemisch identisch zu betrachten. Das bedeutet, dass sie gemeinsam in einem Registrierungsdossier abgedeckt werden sollten, wobei die Größe sowie andere nano-spezifische Charakteristika wichtige Charakterisierungsparameter sind, die weitere Untersuchungen auslösen.

Dies bedeutet, dass für Bulkmaterial und Nanomaterialien unterschiedliche Informationsanforderungen gelten, und dementsprechend auch eine separate Stoffsicherheitsbewertung und separate Risikomanagementmaßnahmen durchgeführt werden sollten. Dies hat zur Konsequenz, dass die verschiedenen Instrumente von REACH in geeigneter Weise anzupassen sind. Nanomaterialien sollten mit Hilfe von Parametern wie Größe, Form, Aggregationspotential, etc. sorgfältig charakterisiert werden. Basierend auf dieser Charakterisierung sollte ein relevantes nano-spezifisches Prüfprogramm durchgeführt werden, um eine angemessene Stoffsicherheitsbewertung getrennt für Bulk- und Nanomaterial durchführen zu können. "Read-across" zwischen Bulkmaterial und Nanomaterial sowie "Waiving" sollten generell möglich sein, wie für andere Stoffe auch, unter der Bedingung einer sorgfältigen Begründung und Dokumentation. Ein nano-spezifisches Testprogramm, gegebenenfalls unter Berücksichtigung verschiedener Nanoformen, muss noch entwickelt werden. Gleiches gilt für Kriterien zur Entscheidung in welchen Fällen "read-across" zwischen verschiedenen Nanomaterialien (und dem Bulkmaterial) anwendbar ist.

Folgende weiteren Fragestellungen werden derzeit noch national diskutiert:

- eine niedrigere Tonnagegrenze für die Registrierung von Nanomaterialien;
- die mögliche Einführung einer Bagatellmenge unterhalb der Nanomaterialien gar nicht gemeldet werden müssen;
- die Entwicklung eines nano-spezifischen Prüfprogramms;
- Kriterien für die Unterscheidung zwischen bzw. Gruppierung von verschiedenen Nanomaterialien, die gegebenenfalls getrennt bzw. zusammen getestet werden müssen;
- die Einordnung von oberflächenbehandelten Nanomaterialien.

Ich hoffe, dies ist ein hilfreicher Beitrag für die weitere Diskussion auf EU-Ebene.

i.A.

Frauke Schröder

Anlage II – Überlegungen zu Kriterien für die übergreifende Verwendung von Daten zwischen verschiedenen Nanoformen

Stand: 22.09.2011

A. Vorüberlegungen

Das deutsche Konzept zur Regelung der Anforderungen an NM unter REACH sieht vor, eine Regelung zu schaffen, unter der NM keine eigenen Stoffe sind, aber bezüglich verschiedener Anforderungen unter REACH gesondert betrachtet werden können. Ziel ist es, NM innerhalb der gemeinsamen Stoffregistrierung einer nanospezifischen Prüfanforderung und Risikobewertung zuzuführen.

Die Besonderheiten in der Toxikokinetik und dem Umweltverhalten, zusammen mit den vorhandenen Unsicherheiten sowie bekannten Besonderheiten auf der Wirkseite, bedürfen Anforderungen, die über die bisher in REACH implementierten hinausgehen. Z.B. besitzen NM im Vergleich zu Bulkmaterialien eine deutlich größere spezifische Oberfläche, welche für eine Reaktion mit anderen Stoffen oder für eine Interaktion mit biologischen Systemen zur Verfügung steht. Dies kann mit den üblichen Dosis/Wirkungsbeziehungen nur unzureichend bewertet werden.

Folgerichtig sind für NM bereits bei niedrigeren Tonnagen mehr Daten und Tests zu fordern. In der Konsequenz bedeutet dies, dass auch eine Anpassung der sonstigen Pflichten anzustreben ist.

Das Verhalten und (öko-)toxikologische Effekte nanoskaliger Stoffe werden sowohl von deren chemischen als auch morphologischen Eigenschaften in bedeutender Weise beeinflusst. Deshalb müsste die Änderung eines dieser Parameter zu eigenständigen nanospezifischen Prüfanforderungen für jede Form führen. Aus Gründen der Verhältnismäßigkeit und Praktikabilität führt dies aber zu unzumutbarem Prüfaufwand und ist zu vermeiden.

Im Regelfall wird davon ausgegangen, dass der Registrant nur wenige verschiedene Nanoformen eines Stoffes herstellt. Es kann aber Einzelfälle geben, in denen eine Vielzahl verschiedener Nanoformen für verschiedene Anwendungszwecke hergestellt werden. Insbesondere dann sind Konzepte der Gruppierung und des Waiving wichtig, um unnötige Tierversuche sowie Testkosten zu vermeiden und trotzdem ein hinreichendes Schutzniveau zu erreichen.

Aus diesem Grund ist hinsichtlich der Prüfanforderungen zu überlegen, ob und mit welchen Kriterien man bestimmte Nanoformen bzw. Nanoformen und Bulkform eines Stoffes als vergleichbar betrachten kann, damit Daten gemeinsam verwendet werden können. Dies ist in einem sogenannten Screening zu prüfen. Hierfür gilt es, Kriterien zu entwickeln, die es dem Registranten ermöglichen, die Vergleichbarkeit der verschiedenen Formen eines Stoffes zu prüfen.

Eine schematische Darstellung der Registrierung und des Screenings zur Entwicklung des Prüfprogramms für verschiedene Nanoformen eines Stoffes ist in Abbildung 2 zu finden.

Anschließend daran kann der Registrant zusätzlich auf das Konzept des Waiving zurückgreifen. Die REACH-VO beschreibt in der Spalte 2 der Anhänge VII-X sowie in Anhang XI verschiedene Möglichkeiten, auf Tests zu verzichten. Im geplanten Anhang XVIII sowie einer ggf. vorzunehmenden Anpassung des Anhangs XI könnten die Besonderheiten hinsichtlich Nanomaterialien dargelegt werden.

Grundsätzlich sind dabei drei Fallgruppen zu beachten:

1. Nutzung von Daten zwischen Bulk- und Nanoform.
2. Nutzung von Daten zwischen verschiedenen Nanoformen eines Stoffes.
3. Nutzung von Daten zwischen verschiedenen Stoffen (dabei ggf. verschiedene Nanoformen/Bulkform).

Der Anhang XI kennt dabei verschiedene Begründungen für einen Testverzicht:

- Prüfung ist wissenschaftlich nicht notwendig [Nr. 1]
 - o Nutzung vorhandener Daten
 - o Gesamtbild von vorliegenden Daten
 - o (Q)SAR
 - o In-vitro-Prüfungen
 - o Stoffgruppen- und Analogiekonzepte
- Prüfung ist technisch nicht möglich [Nr. 2]
- Stoffspezifische expositionsabhängige Prüfung [Nr. 3]

Für Nanomaterialien gibt es bisher ein deutlich geringeres Wissen als bei konventionellen Chemikalien, um diese Methoden anzuwenden. Aber es gibt zunehmend Aktivitäten, um im Bereich (Q)SAR¹ und Stoffgruppen/Analogiekonzepte² Fortschritte zu erzielen.

Die im Folgenden vorgestellten Eckpunkte sind jeweils an den wissenschaftlichen Fortschritt anzupassen.

B. Eckpunkte

Charakterisierung des Nanomaterials

Die einzelnen Nanoformen eines Stoffes müssen hinreichend charakterisiert werden. Dies ist die Voraussetzung, um verschiedene Nanoformen vergleichen zu können und um Aussagen treffen zu können, welche Materialien vergleichbare Eigenschaften haben dürften. Es ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren dazu noch zahlreiche zusätzliche Erkenntnisse erarbeitet werden³.

Für die Charakterisierung von NM im Kontext der Risikobewertung bzw. der dazu nötigen Prüfungen findet sich ein Grundkanon, über den zunehmend Konsens besteht:⁴ Die MinChar-Parameterliste (<http://characterizationmatters.org/parameters/>) listet relevante Faktoren auf. Allerdings stehen bisher noch nicht für alle Parameter standardisierte Routinemethoden zur Verfügung.

Die Erkenntnisse aus der Materialcharakterisierung sollten herangezogen werden, um Aussagen zur Vergleichbarkeit verschiedener Formen bzw. deren (öko)-toxikologischen Eigenschaften treffen zu können.

Bei der Vergleichbarkeit verschiedener Formen kann man zwischen zwei Fällen unterscheiden:

1. Verschiedene Nanoformen (und ggf. die Bulkform) sind so vergleichbar, dass diese insgesamt gemeinsam betrachtet werden können und die Tests einer Form repräsentativ für eine andere Form sind.

¹ Darstellungen zu Ansätzen finden sich z.B. bei Burello et al. „QSAR modeling of nanomaterials; *Nanomed. Nanobiotechnol.* **2011**, Puzyn et al. „Toward the Development of “Nano-QSAR”: Advances and Challenges”, *small* **2009**, 5, 2494-2509

² Im Rahmen der OECD wird geprüft ob bei der Weiterentwicklung der „Guidance on Grouping Chemicals“ [ENV/JM/MONO(2007)28] auch NM aufgegriffen werden können. Vgl. im Papier ENV/JM/HA(2011)4 den Punkt „Applying the concept of chemical categories and analogue approach to manufactured nanomaterials“

³ Darstellungen zu Ansätzen finden sich z.B. bei Burello et al. „QSAR modeling of nanomaterials; *Nanomed. Nanobiotechnol.* **2011**, Puzyn et al. „Toward the Development of “Nano-QSAR”: Advances and Challenges”, *small* **2009**, 5, 2494-2509

⁴ Oberdörster „Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy“ *Particle and Fibre Toxicology* **2005** 2:8; Stone et al. „Nanomaterials for environmental studies: Classification, reference material issues, and strategies for physico-chemical characterisation“ *Science of the Total Environment* **2010**, 408, 1745–1754; Berube et al. „Characteristics and classification of nanoparticles: Expert Delphi survey“ *Nanotoxicology*, **2011**; 5, 236-243

2. Eine Nanoform (und ggf. die Bulkform) deckt einzelne Bereiche bzw. einzelne Tests für eine andere Form ab. Die Formen können dahingehend partiell gemeinsam betrachtet werden. Eine generelle Übertragung der Aussagen ist allerdings nicht möglich.⁵

Bisher sind gesicherte Annahmen weder hinsichtlich der Auswahl des vermutlich kritischsten Materials auf der Wirkseite möglich, noch Vorhersagen hinsichtlich des Umweltverhaltens und der Exposition.

Dabei ist noch zu beachten, dass man bei der Gesamtbelastung in vielen Fällen die Gesamtexposition der verschiedenen Nanoformen eines Stoffes in Betracht ziehen muss.

Im Folgenden wird zwischen dem Screening-Schritt, in dem die verschiedenen Nanoformen ggf. zusammengefasst werden können, und dem Waiving für die einzelnen Tests/Studien zu einzelnen Endpunkte unterschieden.

Screening Schritt

Grundsätzlich können Formen, die sich hinsichtlich der Grundparameter nicht relevant unterscheiden, als vergleichbar angesehen werden.

Eindeutig als verschieden anzusehen sind Materialien mit relevanten Unterschieden bei PC-Daten und Reaktivität.

Belastbare Informationen, welche Schwankungen bei einzelnen Parametern akzeptiert werden können, liegen bisher kaum vor. In vielen Fällen wird es eine Einzelfallentscheidung bleiben. Wünschenswert ist es, ggf. entsprechende Screeningtests zu entwickeln, die Aussagen zur Vergleichbarkeit erlauben.

Für die Abgrenzung verschiedener Nanoformen sind chemische und morphologische Parameter heranzuziehen. Folgende erste Kriterien und deren Eignung für eine mögliche Gruppierung verschiedener Nanoformen eines Stoffes sind zu diskutieren und ggf. zu ergänzen.

Als Maßstab für die Beurteilung der Vergleichbarkeit der verschiedenen Nanoformen gilt die Änderung der im Folgenden genannten Parameter und Eigenschaften bzw. deren Einfluss auf das Verhalten der jeweiligen Nanoform sowie Effekte durch die jeweilige Nanoform in der Umwelt.

Chemische Parameter

Die chemische Zusammensetzung beeinflusst die Stoffidentität, deren Ergebnisse bereits in die Bestimmung der Stoffidentität einfließen. Im Moment bleibt noch offen, ob die Frage der Oberflächenbehandlung auf der Ebene der Stoffidentität oder im Screening-Schritt zum Tragen kommt.

Morphologische Parameter

Primärpartikelgröße

Mit abnehmender Partikelgröße nehmen die nanospezifischen Besonderheiten zu. Daneben beeinflusst die Partikelgröße die Stabilität und das Umweltverhalten sowie die Möglichkeit der Aufnahme in den Organismus und die einzelne Zelle. Bei sehr geringen Partikelgrößen schwächt sich außerdem der Kristallcharakter gegenüber einem steigenden Molekülcharakter ab.

Wenn die Primärpartikelgrößenverteilungen weitgehend übereinstimmen, können Nanoformen grundsätzlich zusammengefasst werden. Bei relevanten Unterschieden werden Nanoformen getrennt betrachtet. Die späteren Möglichkeiten der Gruppierung und des Waiving bleiben davon unberührt.

⁵ Das Einstufung und Kennzeichnungsrecht erlaubt keine beliebige Überkennzeichnung. Bei klaren Hinweisen, dass ein Material deutlich unkritischer ist, kann dies nicht beliebig mit abgedeckt werden. Dagegen ist ein solcher Ansatz hinsichtlich der Risikobewertung und der Risikomanagementmaßnahmen grundsätzlich möglich. Der Umgang hinsichtlich Einstufung und Kennzeichnung ist zu klären. (Insbesondere wegen Anhang XI der im Regelfall verlangt, dass die Vorgehen eine Einstufung und Kennzeichnung erlaubt.)

Als Parameter für den Vergleich verschiedener Nanoformen können die anzahlbasierte Größenverteilungsfunktion ($Q_3(d) = \int q_3(d) \cdot d(d)$) der Primärpartikel bzw. ihr Wendepunkt (d_{50}) und Anstieg im Wendepunkt (Breite der Verteilung) dienen (Abbildung 1). Als Entscheidungsgrundlage sind die Lage des d_{50} (z.B.: <100nm, <30nm, <10nm), die Breite der Verteilung bzw. der Anteil der Fraktion unterhalb einer bestimmter Primärpartikelgröße (z.B.: <100nm, <30nm, <10nm) der verschiedenen Nanoformen heranzuziehen.

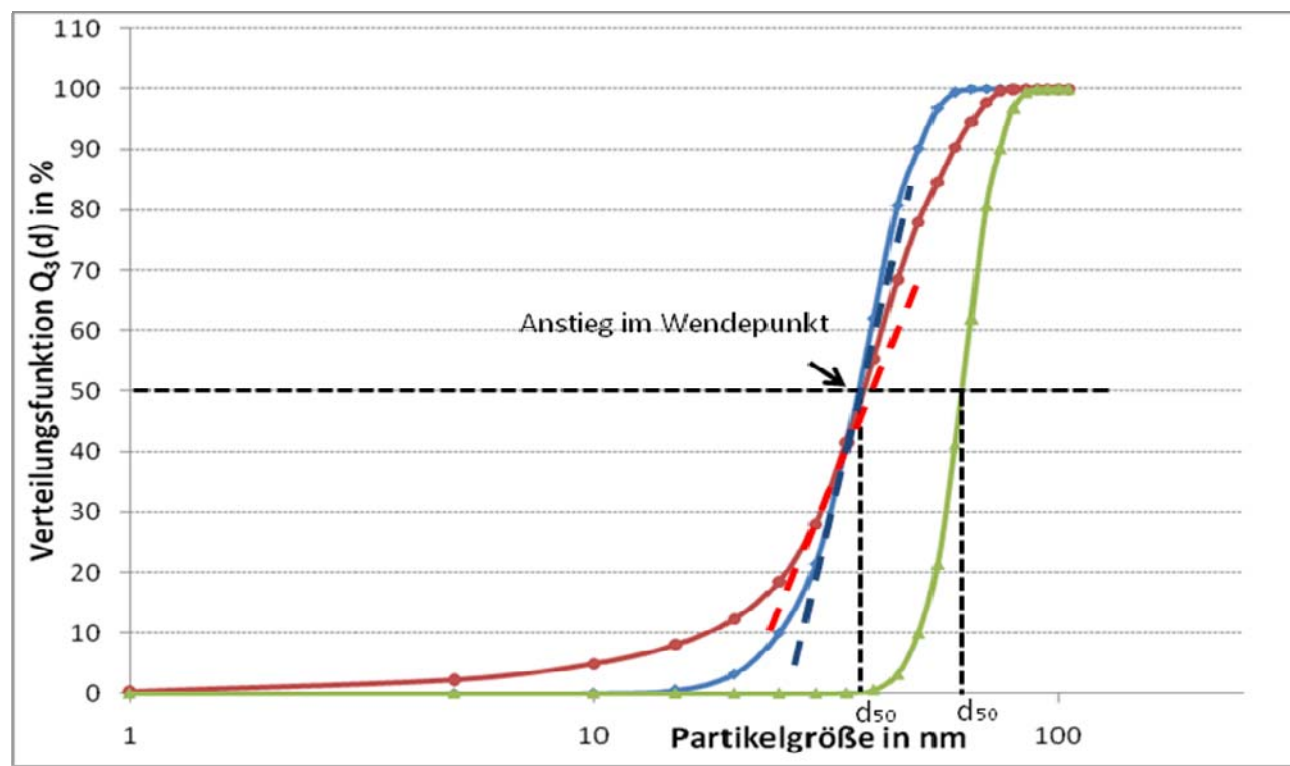


Abbildung 1: Anzahlbasierte Größenverteilungsfunktion für verschiedene Nanoformen

Kristallstruktur

Unterschiedliche Kristallstrukturen führen in der Regel dazu, Nanoformen getrennt zu betrachten. Die späteren Möglichkeiten der Gruppierung und des Waiving bleiben davon unberührt.

Die Stabilität der Kristallstruktur ist zum einen durch die Partikelgröße bestimmt. So treten bestimmte Kristallstrukturen bei einigen Stoffen bevorzugt nur in bestimmten Größenbereichen auf.⁶ Zum anderen bestimmt die Kristallstruktur die Geometrie, Löslichkeit, Oberflächeneigenschaften der NM und das Bruchverhalten insbesondere von faserförmigen NM.

Geometrie (Form)

Die Geometrie kann die Stabilität, die Aufnahme und das Verhalten von Nanopartikeln beeinflussen. Insbesondere Partikel in Faserform können große toxikologische Bedeutung haben.

Bei relevanten Unterschieden in der Geometrie werden Nanoformen getrennt betrachtet. Die späteren Möglichkeiten der Gruppierung und des Waiving bleiben davon unberührt.

⁶ Mendive et al. „Adsorption of oxalate on anatase (100) and rutile (110) surfaces in aqueous systems: experimental results vs. theoretical predictions“ Physical Chemistry Chemical Physics **2009**, 11, 1794–1808

Zu unterscheiden ist zwischen sphärischen, stäbchenförmigen, kubischen und komplexen (z.B. verzweigten) Nanoformen. Bei stäbchenförmigen Nanoformen ist dabei insbesondere auch auf das Aspektverhältnis (Verhältnis Länge ; Durchmesser) einzugehen.

Welche weiteren Unterscheidungskriterien noch eine Rolle spielen, hängt vom Einzelfall ab. Für CNTs z.B. kommen daneben noch Unterscheidungskriterien wie Anzahl der Kohlenstoffwände und Steifigkeit (Liegen CNTs starr oder als Knäuel vor?) hinzu.

Wasserlöslichkeit

Bei einer hinreichenden Wasserlöslichkeit können verschiedene Nanoformen gemeinsam betrachtet werden. Tests können dann in der Regel auch von der Bulk- auf die Nanoform übertragen werden.

Bei der Bestimmung der Löslichkeit ist sicherzustellen, dass die erreichte Konzentration im Löslichkeitstest nicht nur auf Teilfraktionen des untersuchten Stoffes bzw. dessen Formen zurückzuführen ist. Da die Wasserlöslichkeit mit abnehmender Primärpartikelgröße zunimmt⁷, kann aus der Wasserlöslichkeit von sehr kleinen Nanoformen nicht auf die Wasserlöslichkeit größerer Nanoformen bzw. der Bulkform geschlossen werden. Es ist ggf. auch eine pH-Anhängigkeit zu beachten. Es ist aufzuzeigen, dass unterhalb der Löslichkeitsschwelle tatsächlich keine Nanopartikel verbleiben.

Unter diesen Voraussetzungen kann eine Wasserlöslichkeit von 100 mg/l⁸ als hinreichende Wasserlöslichkeit im o.g. Sinne verstanden werden.

Eine hohe Wasserlöslichkeit kann außerdem dazu führen, dass verschiedene Kristallstrukturen zusammengefasst werden können.

Zu beachten ist, dass Oberflächenbehandlungen ggf. die Stabilität des NM im Wasser beeinflussen können. Deshalb kann in diesen Fällen nicht ohne Weiteres von der Wasserlöslichkeit des chemischen Stoffes ausgegangen werden.

Oberflächeneigenschaften

Da NM über eine sehr große spezifische Oberfläche verfügen, bestimmen auch Oberflächeneigenschaften in starkem Maße ihr Verhalten. Die Wechselwirkungen mit biologischen Systemen und Molekülen finden an der Oberfläche statt. Veränderungen an der Oberfläche beeinflussen das Verhalten. Deshalb sind Oberflächeneigenschaften von zentraler Bedeutung bei der Beurteilung von NM. Zu den Oberflächeneigenschaften zählt eine ganze Reihe von Parametern.

Verschiedene Oberflächeneigenschaften führen vorläufig dazu, dass im Screening-Schritt Nanoformen nicht zusammengefasst werden können.

Darüber hinaus deuten Änderungen im Agglomerationsverhalten an, dass sich die Oberflächeneigenschaften des NM geändert haben. Relevante Unterschiede im Agglomerationsverhalten führen dazu, dass Nanoformen getrennt zu betrachten sind. Die späteren Möglichkeiten der Gruppierung und des Waiving bleiben davon unberührt.

Wichtige Oberflächeneigenschaften, die für den Vergleich verschiedener Nanoformen betrachtet werden sollten, sind:

- Oberflächenladung
- Hydrophobizität
- (photo-)katalytische Eigenschaften
- Absorption/Adsorption oder Bindung von (bestimmten) Molekülen

⁷ Fan et al. „Relationship between solubility and solubility product: The role of crystal size and crystallographic direction“ *Geochimica et Cosmochimica Acta* **2006**; 70, 3820-3829

⁸ Denkbar ist es, dass weitere Erkenntnisse hier später eine Absenkung auf 10 mg/l erlauben könnten.

- funktionelle Gruppen (z.B. –OH; ggf. durch Oberflächenbehandlung)
- Agglomerationsverhalten (daraus resultierend).

Zu betrachten sind qualitative Änderungen (eine bestimmte Eigenschaft tritt erstmals auf) als auch quantitative Änderungen (eine Eigenschaft ändert sich signifikant) der Oberflächeneigenschaften. Weitere Überlegungen zu oberflächenbehandelten NM finden sich in Anlage VI.

Implementierung in REACH

Um generelle Aussagen zur gemeinsamen Betrachtung verschiedener Nanoformen treffen zu können, fehlen bisher hinreichende Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen den physikalisch-chemischen Parametern und den (öko-)toxikologischen Eigenschaften. Ansätze werden aber zurzeit in der Literatur diskutiert.⁹

Im Artikelteil der REACH-VO wäre zu beschreiben, dass Nanoformen, die sich relevant in ihren chemischen und morphologischen Parametern unterscheiden, eigenständigen Prüfanforderungen gemäß einem neuen Anhang XVIII unterliegen. In einem Anhang könnten dann die dabei zu berücksichtigenden Parameter aufgeführt werden, z.B. als Abschnitt 2.4 im Anhang VI „Beschreibung der Nanoform“ (oder im Anhang XVIII).

Auf Leitfadenebene ist dann zu beschreiben, welche Unterschiede als relevant angesehen werden. Der abstrakte Maßstab dazu sollte auch in einem Erwägungsgrund der Änderungsverordnung und ggf. im Anhang XVIII beschrieben werden.

Waiving und Gruppenansätze

Selbst wenn man im Screening-Schritt noch eine getrennte Prüfung der verschiedenen Nanoformen als notwendig abgeleitet hat, bedeutet dies nicht, dass für jede Nanoform dann das vollständige Prüfprogramm durchgeführt werden muss. Die Möglichkeit des Waivings steht weiterhin offen und kann und soll genutzt werden. Insbesondere kann man letztlich ein maßgeschneidertes Prüfprogramm entwickeln, welches unter Nutzung des Waiving die Prüfanforderungen der einzelnen Nanoformen oder Stoffgruppen zusammenführt.

Um auf Tests verzichten und Daten gemeinsam nutzen zu können, muss die Verwendbarkeit in der Risikobewertung Maßstab sein. Dies bedeutet, dass man mögliche Unterschiede hinsichtlich des Umweltverhaltens, der Toxikokinetik und der Wirkungen betrachten muss. Wie im Screening-Schritt sind auch hierfür die chemischen Parameter, morphologischen Parameter, Löslichkeit und Oberflächeneigenschaften der Nanoformen ausschlaggebend. Für die Entscheidung können auch QSAR-Daten und *in vitro*-Testsysteme eine Rolle spielen. Es liegt in der Verantwortung des Registranten¹⁰ zu entscheiden und plausibel darzulegen, ob die geänderten Parameter oder Eigenschaften einer Nanoform relevant für einzelne Tests sind oder ob auf den Test verzichtet werden kann, weil er durch die Prüfung einer anderen Form abgedeckt ist. Darüber hinaus kann geprüft werden, inwiefern eine realistic worst case-Betrachtung der verschiedenen Nanoformen möglich ist.

Dabei sind die Ausführungen im Anhang XI und die zu entwickelnden Ausführungen in Spalte 2 des geplanten Anhangs XVIII die Basis. Diese sind dann auf Leitfadenebene weiter zu konkretisieren.

Im Anhang XI sollte in den Vorbemerkungen ein Absatz zu NM eingefügt werden, der in etwa folgende Aussage hat:

Der Anhang XVIII enthält Informationsanforderungen für alle Nanoformen von Stoffen in Abhängigkeit von der Menge, in der sie hergestellt oder eingeführt werden. Ein Registrant kann nach den besonderen Bestimmungen in Spalte 2 des Anhangs XVIII sowie nach den allgemeinen

⁹ ,Vgl. z.B.. Fubini et al.; „Physico-chemical features of engineered nanoparticles relevant to their toxicity“ *Nanotoxicology* **2010**, *4*, 347-363

¹⁰ Die Entscheidung des Registranten ist ggf. im Rahmen der Dossierbewertung etc. durch die ECHA zu prüfen.

Bestimmungen in Abschnitt 1 des vorliegenden Anhangs vom Standardprüfprogramm abweichen. Solche Abweichungen können von der Agentur im Rahmen der Beurteilung des Dossiers überprüft werden.

Soweit mehrere Nanoformen eines Stoffes bei den Prüfungen zu berücksichtigen sind, kann der Registrant statt der Prüfung aller Nanoformen auch die wahrscheinlich kritischste Form prüfen. Die Auswahl ist zu begründen. Es ist unter Einhaltung der Kriterien unter Nr. 1 (Anhang XI) auch möglich Daten zwischen Bulk- und Nanoform oder zwischen verschiedenen Nanoformen eines Stoffes zu teilen.

[Weitere Anpassungen unter Anhang XI Nr. 1-3 sind zu prüfen. Dies ist im Zusammenhang mit der weiteren Ausgestaltung des Anhangs XVIII vorzunehmen.]

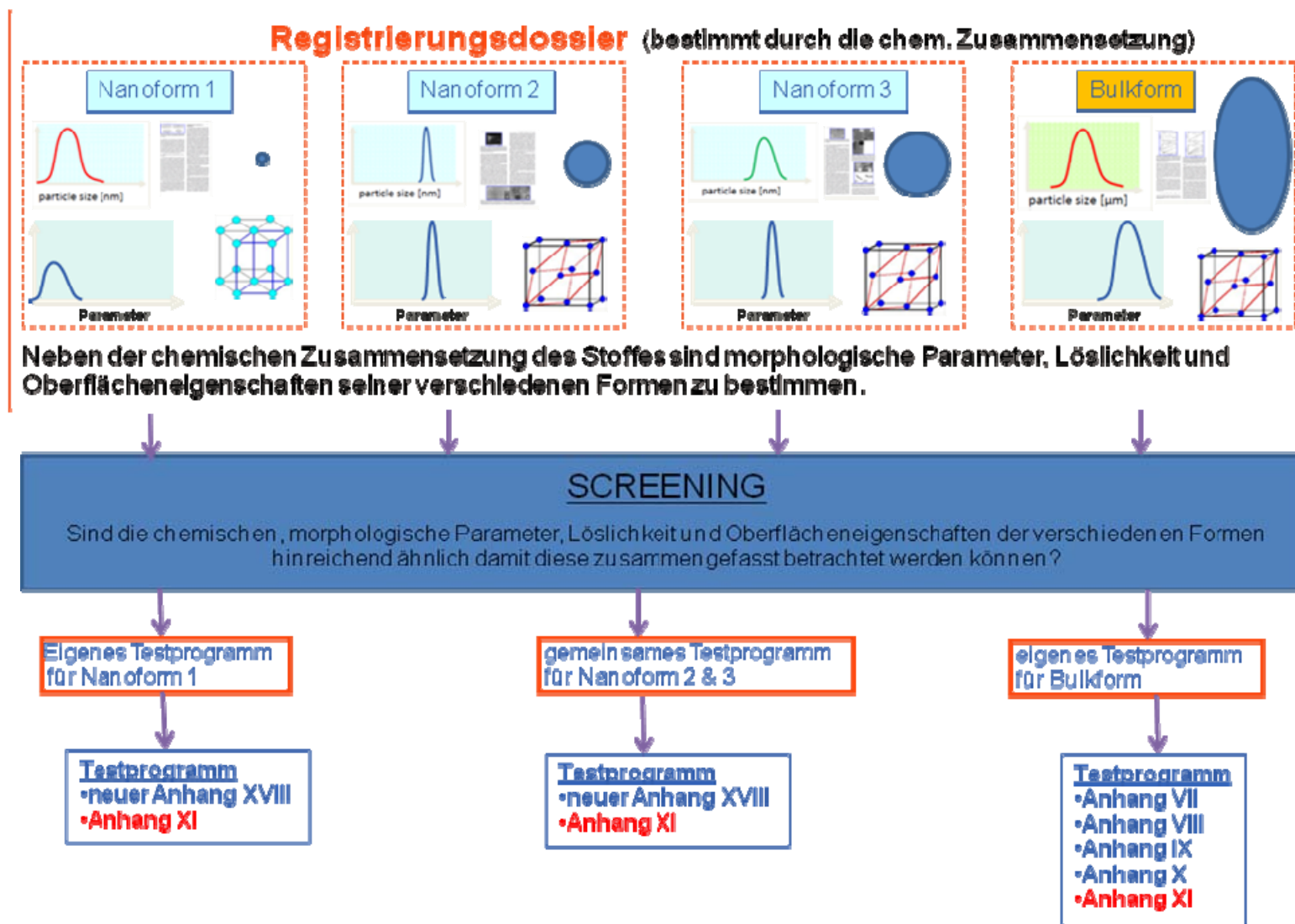


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Registrierung und des Screenings zur Entwicklung des Prüfprogramms für verschiedene Nanoformen eines Stoffes

Anlage III – Charakterisierung und physikalisch-chemische Prüfanforderungen an Nanomaterialien

Stand: 22.08.2011

Vor der Charakterisierung ist eine ausreichende Identifizierung (Ausgangsmaterial, Herstellungsweg, ...) des Nanomaterials vorzunehmen.

Relevante Prüfungen zur Charakterisierung von Nanomaterialien

Im Folgenden werden lediglich beispielhaft einige Methoden aufgeführt, die zur Charakterisierung des Nanomaterials herangezogen werden können. Letztendlich muss bei unterschiedlichen Nanomaterialien immer eine Fall zu Fall-Entscheidung getroffen werden, bei welcher z.B. das Ausgangsmaterial und die einzelne Form berücksichtigt werden müssen.

Charakterisierung / Bestimmung	Methode (Beispielhaft)
Äußere Gestalt (Form, Verhältnis Länge: Breite)	Rasterkraftmikroskopie (AFM) Transmissionselektronenspektroskopie (TEM) /Rasterelektronenmikroskopie (REM) Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXS) UV-VIS Spektrum Raman-Spektroskopie
Aggregations- und Agglomerationsverhalten	Dynamic Light Scattering (DLS) ¹ Brunauer-Emmett-Teller-Methode (BET) Transmissionselektronenspektroskopie (TEM) Neutronenkleinwinkelstreuung (SANS)
Größenverteilung	Dynamische Lichtstreuung (DLS) ¹ Scanning Mobility Particle Sizer (SMPS) ¹ Feldflussfraktionierung (FFF) Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXS) Nanopartikelspuranalyse (NTA) Ultrazentrifugation
Spezifische Oberfläche	Brunauer-Emmett-Teller-Methode (BET) NMR ² Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXS) Ultrazentrifugation ³
Oberflächenaktivität	Auger-Elektronen-Spektroskopie Ultraviolett-Photoelektronenspektroskopie (UPS) FT-IR Chemisorption
Oberflächenladung (Zeta-Potential)	Isoelektrischer Punkt (IEP) Particle charge sizer (PCS) Dynamic Light Scattering (DLS) ¹ Elektrophoretische Mobilität (EPM)
UV/VIS Spektrum	
Kristallstruktur bzw. -modifikation	Röntgenstreuung (XRD) TEM+FT

¹ Vor allem geeignet für annähernd sphärische Partikel, bei anderen Nanoformen, wie z.B. Stäbchen, ist das ermittelte Ergebnis fehlerbehaftet

² Abhängig von der Zusammensetzung des NM ggf. nur mit speziellen NMR-Geräten möglich

³ Anwendbar, sofern die spezifische Oberfläche einen messbaren Einfluss auf das Verteilungsverhalten des NM hat

Physikalisch-chemische Prüfungen, basierend auf den Anforderungen aus Anhang VII der REACH Verordnung (EG) Nr. 1907/2006

ERFORDERLICHE STANDARD-DATEN-ANFORDERUNGEN	MÖGLICHE PROBLEME BEI DER ADAPTIERUNG / ANMERKUNGEN
7.1. Aggregatzustand bei 20°C und 101,3 kPa	
7.2. Schmelz-/Gefrierpunkt	In unterschiedlichen Veröffentlichungen zur physikalisch-chemischen Prüfung von NM wird erklärt, dass der Schmelzpunkt Partikelgrößen-abhängig ist (je kleiner der Partikel, desto niedriger die Schmelztemperatur).
7.3. Siedepunkt	Nicht notwendig, wenn Information von dem bulk Material vorliegt, da die Schmelze, welche bereits kein Nanomaterial mehr darstellt, in den gasförmigen Zustand überführt wird.
7.4. Relative Dichte	
7.5. Dampfdruck	In der Regel nicht notwendig, da: • bei sehr hohen Schmelz- und Siedepunkten der Dampfdruck nicht signifikant ist • oftmals die Schmelze, welche bereits kein Nanomaterial mehr darstellt verdampft wird (dynamische Methode), bzw. durch Aerosolbildung der Dampfdruck überschätzt wird.
7.6. Oberflächenspannung	Nur notwendig, wenn eine ausreichend hohe Wasserlöslichkeit gegeben ist und keine Information zu dem bulk Material vorliegt. Ansonsten kann der Wert, welcher für das bulk Material bestimmt wurde, übernommen werden, da es sich um die Betrachtung von gelöstem Material handelt, welches bereits kein Nanomaterial mehr darstellt.
7.7. Wasserlöslichkeit	
7.8. Verteilungskoeffizient n-Oktanol/Wasser	Nur notwendig, wenn eine ausreichend hohe Wasserlöslichkeit gegeben ist. Hier kann dann der für das bulk Material bestimmte Wert übernommen werden, da es sich um die Betrachtung von gelöstem Material handelt, welches bereits kein Nanomaterial mehr darstellt.
Technische Charakteristika: - o Dispergierbarkeit/-Stabilität - o Staubungsverhalten	
7.9. Flammpunkt	Methoden sollten angepasst werden (z.B. auf geringere Mengen Testsubstanz)
7.10. Entzündlichkeit	
7.11. Explosionsfähigkeit	
7.12. Selbstentzündungstemperatur	
7.13. Brandfördernde Eigenschaften	

Anlage IV, Prüfprogramm Toxikologie

Zur Ermittlung der intrinsischen toxischen Eigenschaften von NM sind spezifisch angepasste (engl. *tailored*) Untersuchungen erforderlich, die wie die Standarddatenanforderungen der Anhänge VII-X für Bulkmaterial mengenabhängig sind.

Es ist vorgesehen, die REACH-Verordnung um einen Anhang XVIII zu erweitern, der die Standarddatenanforderungen für NM beschreibt.

Dieser Anhang XVIII basiert auf den Anhängen VII–X für Bulkmaterial. Die erforderlichen Modifikationen sind in Kapitel 8 „Prüfprogramm“ des Begleitpapiers beschrieben und werden als notwendige Standarddatenanforderungen für NM angesehen.

Der folgende Text gibt Erläuterungen zu den unter Kapitel 8 „Prüfprogramm“ genannten toxikologischen Prüfanforderungen für NM. Die Vorschläge zum toxikologischen Prüfprogramm zu Nanomaterialien unter REACH sind in Anlage VII dargestellt.

Generelle Empfehlungen:

Für alle toxikologischen Prüfungen ist es unerlässlich, dass das Prüfmateriel entsprechend des Anhang XVIII charakterisiert wird und seine physikalische Form während des Experimentes überwacht wird. Dies ist Voraussetzung für die toxikologische Bewertung und Risikobewertung von NM, und für mögliche Prüfverzichte z.B. durch Gruppenbildung von NM (siehe Kapitel 6 „Prüfverzichte“)

Genotoxizität

Über den nach Anhang VII vorgesehenen Standardtest zur in vitro Genotoxizität an Bakterien hinaus werden ab 1 t/a zusätzlich zwei Prüfungen auf Genotoxizität mit Säugetierzellen in vitro erforderlich.

Der Standard-Test zur Ermittlung genotoxischer Wirkung im Hinblick auf mutagenes Potenzial ist der Ames-Test, welcher Bakterien vom Stamm *Salmonella typhimurium* einsetzt. Deren bakterielle Zellwand kann mit der Passage von NM in die Zelle hinein interferieren, so dass eine große Zahl falsch-negativer Ergebnisse bei diesem eigentlich sehr spezifischen Test zu erwarten ist. In einer Veröffentlichung der OECD¹ wird empfohlen, NM stets mit einer Testbatterie aus drei in vitro Prüfungen auf Genotoxizität hin zu untersuchen: dem bakteriellen Genmutations Assay von Ames, einem Säugetierzellen-basierten Genmutations Assay (HPRT), und einem Säugetierzellen-basierten Zytogenitätstest oder Mikrokern-Test. Mit Ausnahme des Ames-Tests sind diese Prüfungen nach Anhang VIII für Stoffe in Bulk-Form ab 10 t/a erforderlich. Die drei Prüfungen sind vollständig validiert und nicht zeitaufwändig. Positive Ergebnisse sind vorrangig aus den Testsystemen mit Säugetierzellen zu erwarten; trotzdem sollte der Ames-Test in der Testbatterie enthalten sein, da ein positives Ergebnis dieses sehr spezifischen Tests ein starkes Indiz für mutagene Effekte ist.

Standardverabreichungsweg

Für die erste Prüfung auf akute Toxizität und alle Prüfungen mit wiederholter Verabreichung ist für NM der Verabreichungsweg Inhalation anstelle des i.d.R. für Bulkmaterial verwendeten oralen Verabreichungsweges zu wählen.

Für nicht-lösliche NM stellt die inhalative Exposition die Art der Verabreichung mit höchster Relevanz dar, da die Mehrzahl von NM einatembare bzw. alveolengängige Fraktionen beinhalten. Orale und dermale Exposition gegenüber Industriechemikalien in Nanoform sind grundsätzlich möglich, im Vergleich zur Inhalation jedoch i.d.R. von nachrangiger Bedeutung. Daher wird empfohlen, unter

¹ Das Environment Directorate der OECD empfiehlt eine Prüfung von Nanomaterialien auf Genotoxizität mittels einer Test-Batterie der drei etablierten *in-vitro*-Tests (TG 471, 474 und 476), da diskutiert wird, welcher Test trotz prinzipieller Brauchbarkeit nicht nano-spezifische Falschaussagen erzielt [OECD2009]. OECD No. 15 - ENV/JM/MONO(2009)21 Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials

Berücksichtigung der wahrscheinlichsten Expositionsart, die Standard-Route der Verabreichung von der oralen Gabe auf inhalative Verabreichung zu ändern. Dies gilt für Prüfungen auf akute Toxizität und subakute (28 Tage), subchronische (90 Tage) und chronische (2 Jahre) Prüfungen mit wiederholter Gabe, sowie alle Prüfungen auf Reproduktionstoxizität und Karzinogenität.

Verlängerte Nachbeobachtungszeit

Abweichend von den Ausführungen der OECD-Prüfmethoden und der Testmethodenverordnung zu Prüfungen mit wiederholter Verabreichung sind für NM verlängerte expositionsfreie Nachbeobachtungsphasen erforderlich.

Verlängerte Nachbeobachtungszeiten dienen einer Erkennung von verzögert auftretender oder vom Bulkmaterial abweichender Verteilung in Organen und im Organismus, und der Erkennung einer möglichen Partikelpersistenz. Sie dienen ebenso der Erkennung von zunehmender Wirkstärke oder verzögert auftretenden schädlichen Wirkungen, die NM im Atemtrakt oder aufgrund ihres Translokations- und Anreicherungsverhaltens in anderen Organen erzeugen können.

Subakute Prüfungen zu NM sollen eine verlängerte Nachbeobachtungszeit von 28 (anstelle von 14) Tagen beinhalten; bei subchronischen Prüfungen sollen dies 90 (anstelle von 28) Tagen sein. Für chronische Studien ist eine Nachbeobachtungszeit in Betracht zu ziehen. Hierbei sind alle vorliegenden Daten, sowie die Lebenserwartung der Tierart und des Tierstammes und die vorherige Expositionsdauer zu berücksichtigen.

Zusätzliche Untersuchungs-Parameter

Abweichend von den Ausführungen der OECD-Prüfmethoden und der Testmethodenverordnung zu Prüfungen mit wiederholter Verabreichung sind für NM zusätzliche Untersuchungsparameter erforderlich.

Diese können aus zusätzlichen klinisch-chemischen Untersuchungen, zusätzlichen morphologischen Untersuchungen und/oder zusätzlichen funktionell-morphologische Untersuchungen bestehen.

Ergänzend zu den Standardanforderungen der jeweiligen Prüfmethode sind die Vorgaben der Prüfrichtlinie OECD TG412 zur Untersuchung des Atemtraktes durchzuführen, um nach Inhalation mögliche Deposition und Translokation von NM in andere Organe festzustellen. Außerdem soll die Histopathologie eine größere Anzahl von Gewebeschnitten pro Organ für die Atemwege und vermutete Zielorgane umfassen, um die statistische Aussagekraft zu verbessern und in chronischen Studien prä- und neoplastische Läsionen aufzudecken. Zusätzliche Untersuchungen zur vermuteten Wirkweise („mode of action“) können Entzündungsmarker im Rahmen einer broncho-alveolaren Lavage (BAL) sein, oder NM-induzierte Zellproliferation.

Der Umfang der erweiterten Untersuchungsparameter ist dem jeweiligen Kenntnisstand der OECD-Aktivitäten zur Aktualisierung von Prüfrichtlinien anzupassen.² Basierend auf vorliegenden Informationen können im Einzelfall darüber hinaus zusätzliche spezifische Untersuchungen erforderlich werden (z.B. morphologische oder funktionelle Untersuchungen am Herz-Kreislauf-System, Immunsystem und Nervensystem).

Dies gilt für Prüfungen auf subakute (28 Tage), subchronische (90 Tage) und chronische (2 Jahre) Toxizität, sowie alle Prüfungen auf Reproduktionstoxizität und Karzinogenität.

Zusätzliche Prüfforderung für alveolengängige biobeständige faserige NM:

Entzündungswirkung und eine mutmaßliche Krebs errgende Wirkung nach Inhalation werden als relevante Gesundheitsgefahren alveolengängiger, biobeständiger faserförmiger NM angesehen.

Eine Krebs erregende Wirkung nach Inhalation wird für biobeständige nanoskalige Fasern asbestartiger Dimension (WHO-Fasern) angenommen.

² OECD WPMN SG4, Arbeitsziele für 2012: NM in TG412, TG413

Bei Vorliegen faserartiger Materialien ist weiter zu belegen, dass keine biobeständigen nanoskaligen Fasern asbestartiger Dimension (WHO-Fasern) vorliegen. Entsprechende Prüfvorschriften liegen aus den Erfahrungen mit Asbest und künstlichen Mineralfasern vor und können auch für Fasern aus NM angewendet werden (WHO-Faser-Dimension $>5\ \mu\text{m}$, Durchmesser $<3\ \mu\text{m}$, Verhältnis Länge zu Durchmesser $>3:1$). Mit den Ergebnissen dieser Prüfungen kann eine Einstufung hinsichtlich der Karzinogenität abgeleitet werden.

Ausblick

Die Forderung nano-spezifischer Informationsanforderungen des hier vorgestellten Anhangs XVIII ggf. zusätzlich zu den Anforderungen für Bulk-Materialien (Anhänge VII bis X) trägt dem Vorsorgeprinzip Rechnung. Mit zunehmendem Erkenntnisgewinn wird erwartet, dass weitere Anpassungen der Prüfanforderungen in den kommenden Jahren erforderlich sind und zunehmend erlauben, einen Prüfverzicht zu begründen. Dieser wird anfangs selten sein und in dem Maße ansteigen, wie standardisierte Prüfungen der nahen Zukunft gezeigt haben, dass Ergebnisse von Stoffen in Bulk-Form auf NM abgeleitet werden können.

Anlage V – Eckpunkte für die ökotoxikologischen Testanforderungen zur Anpassung der REACH-VO an nanospezifische Vorgaben

Stand: 25.04.2012

A. Vorüberlegungen

Der Datenkatalog ab 1 T/Jahr muss die Erstellung eines Stoffsicherheitsberichts erlauben. Die Daten müssen für Zwecke der Einstufung und Kennzeichnung hinreichend sein.

Die Ergebnisse zur akuten Ökotoxizität erlauben in einem besonderen Maße bei Nanomaterialien (NM) keine belastbaren Aussagen zum Risikoprofil. Beobachtungen wie Zellgängigkeit, Verbleib in Zellen und Wechselwirkung mit organischen und biologischen Molekülen von verschiedenen NM weisen auf ein Gefährdungspotenzial hinsichtlich chronischer Effekte hin. Studien zeigen, dass NM in biologischen Systemen unter anderem Zellbarrieren durchdringen, sowie in Zellen verbleiben können. Es ist zu vermuten, dass auf diese Weise mehr Substanz direkt in die Zellen gelangt und es aufgrund von gekoppelten Effekten (z. B. Ionentoxizität und Partikeltoxizität), Depotwirkung oder „trojan horse effect“ (Fähigkeit von Nanomaterialien, andere Stoffe aufzunehmen und ihnen auf diese Weise den Zutritt zu Zellen zu ermöglichen, den sie sonst nicht hätten) zu einer höheren toxischen Wirkung in der Zelle kommt als über klassische Aufnahmemechanismen. Aber auch als inert geltende NM können durch eine erhöhte Bildung freier Radikale oxidativen Stress verursachen. Die Energiezustände von NM können Werte erreichen, die im Gegensatz zu Bulkmaterialien mit biologischen Reaktionen im Organismus korrespondieren und diese somit beeinflussen können. Effekte auf biochemischer und physiologischer Ebene sowie histologische Funde konnten in verschiedenen Organen beobachtet werden.¹ Die Testanforderungen für NM sollten diese Erkenntnisse berücksichtigen. Die zu betrachtenden Endpunkte in der Auswertung des Tests sind dabei ggf. anzupassen.

Zur aussagekräftigen Darstellung des Risikopotentials von NM sollten somit vorwiegend chronische Tests herangezogen und in der Regel akuten Tests vorgezogen werden.²

Differenziert zu betrachten ist bei NM z.B., dass die in den Testrichtlinien vorgesehenen Expositionspfade nicht immer eingehalten werden können. Im aquatischen Bereich erfolgt die Exposition mit NM ggf. nicht mehr alleinig über das Wasser, sondern auch über die Futterraufnahme (Fisch: Fressen von Agglomeraten am Beckenboden und von den Beckenwänden, Daphnien: Fressen von Futteralgen an denen NM anhaften). Dies ist auf den ersten Blick nicht konform mit bestehenden Testrichtlinien, spiegelt aber ein reales Szenario wieder.

Zur Vorhersage des Umweltverhaltens von NM wird davon ausgegangen, dass die Vorgaben in den bestehenden Standardverfahren nicht immer ausreichend sind. Auch zeigt sich, dass Standardverfahren, wie z.B. OECD 106, in der jetzigen Form auf NM nicht anwendbar sind. Hier sind Anpassungen und Neuentwicklungen notwendig. Insbesondere die bestehenden Verfahren zum biologischen Abbau von Substanzen bieten für die meisten organischen NM oder ihre mit organischen Substanzen behandelte Oberfläche keine Aussagekraft. Wenn geeignete Testsysteme verfügbar sind, müssen daher entsprechende Tests ergänzt werden.

Darüber hinaus sollte eine umfassende Charakterisierung der NM durchgeführt werden, um zukünftig Aussagen aus den Materialeigenschaften auf die zu erwartenden Umwelteffekte ziehen zu können.

¹ Frederici „Toxicity of titanium dioxide nanoparticles to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Gill injury, oxidative stress, and other physiological effects“ *Aquatic Toxicology* 84 (2007) 415–430
Ramsden „Dietary exposure to titanium dioxide nanoparticles in rainbow trout, (*Oncorhynchus mykiss*): no effect on growth, but subtle biochemical disturbances in the brain“ *Ecotoxicology* 18 (2009) 939–951

Navarro „Environmental behavior and ecotoxicity of engineered nanoparticles to algae, plants, and fungi“ *Ecotoxicology* 17 (2008) 372–386

Smith „Toxicity of SWCNT to rainbow trout: Respiratory toxicity, organ pathologies, and other physiological effects“ *Aquatic Toxicology* 82 (2007) 94–109

² Durch die 2. ATP zur CLP-VO ist das evtl. Fehlen von akuten Tests kein gravierendes Problem mehr hinsichtlich der Einstufung und Kennzeichnung des Stoffes.

B. Eckpunkte

Wir halten eine Ausgestaltung mit differenzierteren Anforderungen mit der Beibehaltung der bestehenden Tonnagebänder für ein Prüfprogramm für NM zweckmäßig.

- Ab 1 T/Jahr gilt das Prüfprogramm gemäß der Anhänge VII+VIII . Der akute Daphnientest entfällt wegen des chronischen Daphnientests aus Anhang VIII. Auf Grund des tendenziellen Verhaltens von NM zu agglomerieren und sedimentieren, wird das Sediment als besonders relevanter Expositionspfad gesehen. Daher sind bereits bei niedrigen Tonnagen mehr Informationen erforderlich. Für die Untersuchung von Fischen ist ein chronischer Test anstatt eines akuten Tests in Betracht zu ziehen (Ausgestaltung in Spalte 2).
- Die zu den Tests bisher ausgestalteten Waivingkriterien in Spalte 2 der Anhänge VII-X können so nicht auf NM angewendet werden. Insbesondere die sehr schwere Wasserlöslichkeit als einziges Ausschlusskriterium für ökotoxikologische Tests kann bei NM keinen Testverzicht begründen. Vielmehr muss zusätzlich begründet werden, dass das NM nicht aufgenommen wird und nicht in der Lage ist, biologische Membranen zu durchdringen. Dagegen kann eine sehr gute Wasserlöslichkeit, bei Vorliegen eines Tests für die Bulkform des Stoffes, einen Verzicht auf Tests der Nanoform begründen. Eine Erläuterung zu dem Hinweis „wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass aquatische/mikrobiologische Toxizität unwahrscheinlich ist“ ist in den Vorbemerkungen zu Anhang XVIII oder in Anhang XI einzufügen.

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
9.1 Aquatische Toxikologie	
9.1.2 Hemmung des Wasserpflanzenwachstums (bevorzugte Art: Algen)	Keine Prüfung erforderlich, wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass aquatische Toxizität unwahrscheinlich ist.
9.1.2 Prüfung der Langzeittoxizität bei Wirbellosen (bevorzugt Daphnia)	Keine Prüfung erforderlich, wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass aquatische Toxizität unwahrscheinlich ist.

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
9.1.3 Kurzzeittoxizität für Fische: Der Registrant kann statt der Kurzzeittoxizität auch die Langzeittoxizität ermitteln	Keine Prüfung erforderlich, — wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass aquatische Toxizität unwahrscheinlich ist. ; — wenn eine Prüfung der aquatischen Langzeittoxizität bei Fischen vorliegt. Eine Prüfung der aquatischen Langzeittoxizität im Sinne der Nr. 9.1.6 im Anhang XVIII ist zu erwägen, wenn bei der nach Anhang I vorgenommenen Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer Prüfung weiterer Wirkungen auf Wasserlebewesen erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Stoffsicherheitsbeurteilung. Wenn der Stoff schwer wasserlöslich ist, ist die Prüfung der aquatischen Langzeittoxizität für Fische (Anhang IX Abschnitt 9.1.6) zu erwägen.
9.1.4 Hemmung der Atmung von Belebtschlamm	Keine Prüfung erforderlich, — wenn keine Emission in eine Kläranlage erfolgt; — wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass mikrobielle Toxizität unwahrscheinlich ist; — wenn der Stoff leicht biologisch abbaubar ist und die zur Prüfung verwendeten Konzentrationen denen entsprechen, die am Zulauf einer Kläranlage zu erwarten sind. Die Prüfung kann durch eine Prüfung der Nitrifikationshemmung ersetzt werden, wenn die vorliegenden Daten darauf hindeuten, dass der Stoff das Wachstum oder die Funktion von Mikroben, insbesondere von nitrifizierenden Bakterien (ggf. Nitrifikanten), hemmt.
9.2 Abbaubarkeit	Später auszugestalten.
9.2.1 Biotisch	
9.2.1.1 leichte biologische Abbaubarkeit	
9.2.2 Abbiotisch	
9.2.2.1 Hydrolyse in Abhängigkeit vom pH-Wert	
9.3 Verbleib und Verhalten in der Umwelt	Später auszugestalten.
9.3.1 Adsorption-/Desorptions-Screening	

- Ab 10 T/Jahr gilt zusätzlich das Prüfprogramm aus Anhang IX sowie ergänzend der chronische Sedimenttest aus Anhang X. Die Identifizierung der Abbauprodukte verbleibt bei 100 T/Jahr, da kein NM-spezifisches Problem zu erwarten ist und der Abbau (außer hinsichtlich Oberflächenbehandlung) keine entscheidende Rolle für NM spielen sollte. Der Kurzzeittest für terrestrische Pflanze bleibt bei 100 T/Jahr. Bei Bioakkumulation ist statt des BCF-Tests eine

fish-feeding-study zu bevorzugen, da der BCF-Test häufig kein realistisches Bild des Akkumulationsverhaltens von NM wiedergibt.

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARDDATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
9.1 Aquatische Toxikologie	
9.1.6 Langzeittoxizität für Fische	Keine Prüfung erforderlich, wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass aquatische Toxizität unwahrscheinlich ist.
9.2 Abbaubarkeit	
9.2.1 Biologische Abbaubarkeit	
9.2.1.2 Simulationstest des Endabbaus im Oberflächenwasser	Später auszugestalten.
9.2.1.3 Simulationstest des Endabbaus im Boden (bei Stoffen mit hohem Potential für die Adsorption im Boden)	Später auszugestalten.
9.2.1.4 Simulationstest des Endabbaus im Sediment (bei Stoffen mit hohem Potential für die Adsorption im Boden)	Später auszugestalten.
9.3 Verbleib und Verhalten in der Umwelt	
9.3.2 Bioakkumulation in Wasserlebewesen, vorzugsweise in Fischen	Später auszugestalten.
9.3.3 Weitere Angaben zu Adsorption/Desorption in Abhängigkeit von den Ergebnissen der nach Anhang XVIIIa erforderlichen Prüfung	Später auszugestalten.
9.4 Terrestrische Toxizität	Eine Prüfung ist nicht erforderlich, wenn keine direkte oder indirekte Exposition des Bodens zu erwarten ist. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Stoffsicherheitsbeurteilung. Insbesondere bei Stoffen mit einem hohen Potenzial für die Adsorption in den Boden und bei sehr persistenten Stoffen hat der Registrant die Prüfung der Langzeittoxizität statt der Kurzzeittoxizität vorzusehen.
9.4.1 Kurzzeittoxizität für Wirbellose	
9.4.2 Wirkung auf Mikroorganismen im Boden	
9.5.1 Langzeittoxizität für im Sediment lebende Organismen	Eine Prüfung der Langzeittoxizität ist vom Registranten vorzuschlagen, wenn bei der Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer eingehenderen Prüfung der Wirkung des Stoffs und/oder einschlägiger Abbauprodukte auf im Sediment lebende Organismen erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Sicherheitsbeurteilung.

- Ab 100 T/Jahr gilt zusätzlich das Prüfprogramm des Anhangs X. Der chronische Pflanzentest und der Reproduktionstest Vogel verbleiben bei 1000 T/Jahr.

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
9.2 Abbaubarkeit	Weitere Prüfungen der biotischen Abbaubarkeit sind vorzuschlagen, wenn bei der nach Anhang I vorgenommenen Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer eingehenderen Prüfung der Abbaubarkeit des Stoffes und seiner Abbauprodukte erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Stoffsicherheitsbeurteilung und kann Simulationen des Abbaus in geeigneten Medien (z. B. Wasser, Sedimente oder Boden) umfassen.
9.2.1 Identifikation der Abbauprodukte	
9.3 Verbleib und Verhalten in der Umwelt	
9.3.4. Weitere Angaben über Verbleib und Verhalten	Weitere Prüfungen sind vom Registranten vorzuschlagen oder können nach Artikel 40 oder 41 von der Agentur verlangt werden, wenn bei der nach Anhang I vorgenommenen Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer eingehenderen Prüfung des Verbleibs und Verhaltens des Stoffes in der Umwelt erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Sicherheitsbeurteilung.
9.4 Terrestrische Toxizität	Eine Prüfung der Langzeittoxizität ist vom Registranten vorzuschlagen, wenn bei der nach Anhang I vorgenommenen Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer eingehenderen Prüfung der Wirkung des Stoffes und/oder seiner Abbauprodukte auf terrestrische Organismen erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Sicherheitsbeurteilung. Eine Prüfung ist nicht erforderlich, wenn keine direkte oder indirekte Exposition des Bodens zu erwarten ist.
9.4.4 Langzeittoxizität für Wirbellose	
9.4.3 Kurzzeittoxizität für Pflanzen	

- Ab 1000 T/Jahr Chronischer Pflanzentest und Reproduktionstest Vogel.

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
9.3 Verbleib und Verhalten in der Umwelt	
9.3.4. Weitere Angaben über Abbauprodukte	

9.4 Terrestrische Toxizität	Eine Prüfung der Langzeittoxizität ist vom Registranten vorzuschlagen, wenn bei der nach Anhang I vorgenommenen Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer eingehenderen Prüfung der Wirkung des Stoffs und/oder seiner Abbauprodukte auf terrestrische Organismen erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Sicherheitsbeurteilung. Eine Prüfung ist nicht erforderlich, wenn keine direkte oder indirekte Exposition des Bodens zu erwarten ist.
9.4.6 Langzeittoxizität für Pflanzen	
9.6.1 Langzeittoxizität für Vögel	Die Notwendigkeit von Prüfungen sollte unter Berücksichtigung der großen Datenmenge, die auf dieser Mengengruppe normalerweise für Säugetiere zur Verfügung steht, sorgfältig abgewogen werden.

In der Spalte 2 sind die Anpassungsmöglichkeiten analog zu den Anhängen VII-X auszugestalten. Die Klärung zum Umgang mit Oberflächenbehandlungen hat ggf. Auswirkungen auf die Ausgestaltung der Spalte 2 und ggf. auch auf die Testanforderungen (z.B. Umgang mit organischen Verbindungen zur Oberflächenbehandlung anorganischer Materialien).

Anlage VI - Diskussionspapier zum Umgang mit oberflächenbehandelten Nanomaterialien hinsichtlich der Registrierungspflichten der REACH-VO

Stand: 14.11.2011

A. Vorüberlegungen

Es ist festzustellen, dass Nanomaterialien durch Behandlung ihrer Oberfläche entscheidende Änderungen ihrer Eigenschaften erfahren können. Da bei NM generell die hohe spezifische Oberfläche zu geänderten Eigenschaften gegenüber dem Bulkmaterial führen kann, stellt sich die Frage nach einer angemessenen Vorgehensweise zur Behandlung oberflächenbehandelter NM unter REACH.

B. Sachstand

NM werden oft einer Oberflächenbehandlung unterzogen. Ziele dieser Behandlung sind der Schutz der Oberfläche gegen unerwünschte Reaktionen oder Degradation, Verhinderung von Agglomeration und Aggregation, Anbringen bestimmter funktioneller Gruppen für spezifische Reaktionen oder die Veränderung bestimmter physikalischer Eigenschaften für z.B. die Unterdrückung photo-katalytischer Eigenschaften. Für die Oberflächenbehandlung können sowohl Substanzen organischer als auch anorganischer Natur herangezogen werden, die an das NM binden. Darüber hinaus können sie hierarchisch angewandt werden.

Die Oberflächenbehandlung kann das Risikoprofil von NM in entscheidender Weise beeinflussen und bestimmen.

Der rechtliche Umgang mit chemischen Oberflächenbehandlungen von NM ist bisher nur unzureichend geklärt. In der FAQ zu REACH¹ (Punkt 6.3.8) gibt es Ausführungen zu oberflächenbehandelten Stoffen. Allerdings ist unklar, ob diese Regelung (Registrierungspflicht nur für die Ausgangsmaterialien und Berücksichtigung der Oberflächenbehandlung dort) auch für NM anzuwenden ist.

Eine ausführliche Darstellung zum Thema Oberflächenbehandlung findet sich im Bericht RiPoN1 (S. 27-35). Dort gab es unterschiedliche Sichtweisen von den Vertretern der Industrie und der Mitgliedstaaten/ECHA. Im Bericht wird klar herausgearbeitet, dass eine Oberflächenbehandlung einen sehr bedeutsamen Einfluss auf die Eigenschaften von NM haben kann.

Es ergeben sich für oberflächenbehandelte NM folgende Regelungsoptionen:

1. Sie werden als eigene Stoffe angesehen.
2. Sie werden als Gemisch des Reaktionsprodukts an der Oberfläche mit dem inneren, nicht modifizierten Teil des NM angesehen.
3. Anwendung der FAQ 6.3.8 für NM.
4. Sie werden als eine separate Nanoform angesehen. Es werden Kriterien entwickelt, wann für diese Nanoform eigene Testanforderungen zu erfüllen sind.

Option 1 - Sie werden als eigene Stoffe angesehen

Man könnte das oberflächenbehandelte NM als eigenen Stoff betrachten, der sich als Reaktionsprodukt aus Stoff A (Ausgangsmaterial) und Stoff B (Agens zur Oberflächenbehandlung) beschreiben ließe. Da bei einer Oberflächenbehandlung grundsätzlich jede denkbare Kombination verschiedener Stoffe A und B möglich wäre, bestünde das Problem der extremen Aufspaltung von ähnlichen Materialien in diverse eigene Stoffe mit der Konsequenz, dass Mengenbänder, die eine Registrierungspflicht, auslösen nicht erreicht werden. Es ist auch nicht leicht möglich, eindeutige Kriterien zu entwickeln, anhand derer definiert und geprüft werden kann, ab wann eine Oberflächenbehandlung zu einem neuen Stoff führt und wie die unterschiedlichen Oberflächenbehandlungen voneinander abgegrenzt werden können. Hierbei

¹ ECHA; Frequently Asked Questions about REACH - June 2010 - Version 3.1 [http://echa.europa.eu/doc/reach/reach_faq.pdf].

wären z.B. Fragen zu klären, welche Form von Bindung zu einem neuen Stoff führt oder wie beständig diese gegenüber äußeren Einflüssen sein müsste.

Ein solch heterogenes Material (im Inneren des Partikels das Edukt A und an der Oberfläche das Reaktionsprodukt aus Stoff A+ Stoff B) wäre im Regelfall wohl auch nicht als Stoff im Sinne der Stoffdefinition anzusehen.

Option 2 - Sie werden als Gemisch des Reaktionsprodukts an der Oberfläche mit dem inneren, nicht modifizierten Teil des NM angesehen

Hier tritt das Problem auf, dass die Menge des Reaktionsproduktes an der Oberfläche sehr gering ist und trotzdem großen Einfluss auf die Eigenschaften hat. Dies führt, wie bereits in Option 1 erwähnt, dazu, dass notwendige Mengenbänder kaum erreicht werden, birgt aber auch methodische Schwierigkeiten. So wird es kaum realisierbar sein, Daten für das an der Oberfläche gebundene Reaktionsprodukt zu erheben. Es wird vermutet, dass sich dessen Verhalten/Reaktivität deutlich von den gleichen aber ungebundenen Reaktionsprodukten unterscheiden würde. Die Regelungen für Gemische können die Besonderheiten solcher Feststoffe nur sehr unzureichend abdecken. Die in der Zubereitungsrichtlinie bzw. der CLP-VO vorgesehenen Grenzen wären nicht geeignet, eine sachgerechte Einordnung dieser Materialien zu erlauben. Der vorhandene Stoff an der Oberfläche der Partikel spielt eine weitaus größere Rolle als in einem homogenen Gemisch. Damit können sehr kleine Mengen (unterhalb der Berücksichtigungsgrenzen von CLP-VO) bestimmend für die Eigenschaften des gesamten Partikels sein.

Option 3 - Anwendung der FAQ 6.3.8 für NM

Wenn man die FAQ 6.3.8 auch für oberflächenbehandelte NM anwenden würde, wäre das Produkt der Oberflächenbehandlung nicht registrierungspflichtig. Im Rahmen der Registrierungen der Ausgangsmaterialien wäre die Oberflächenbehandlung zu beschreiben. Die Oberflächenbehandlung selber wäre dabei als nachgeschaltete Anwendung anzusehen.

FAQ 6.3.8. Do I have to register chemically surface treated substances?

The surface treatment of a substance is a “two dimensional” modification of macroscopic particles. A “two dimensional” modification means a chemical reaction between the functional groups only on the surface of a macroscopic particle with a substance which is called a surface treating substance. By this definition it becomes clear that this kind of modification means a reaction of only a minor part (surface) of a macroscopic particle with the surface treating substance, i.e. most of the macroscopic particle is unmodified.

Therefore a chemically surface treated substance cannot be regarded as a mixture nor be defined by the criteria of the Guidance for identification and naming of substances under REACH.

With the same reasoning, a chemically surface treated substance could not be reported for EINECS nor be notified according to Directive 67/548/EEC because it was covered by the separate EINECS entries of both the basis substance (macroscopic particle) and the surface treating substance.

Taking this decision up under REACH means a consequent continuation of former decisions. Using the same line of arguments, chemically surface treated substances should not be registered as such under REACH, but the following requirements should be fulfilled:

1. Registration of the basis substance (macroscopic particle)
2. Registration of the surface treating substance
3. Description of the use “surface treatment” in the registration dossier of the surface treating substance and in the registration dossier of the basis substance
4. Any specific hazards or risks of the surface treated substance should be appropriately covered by the classification and labelling and by the chemicals safety assessment and resulting exposure scenarios.

Im Rahmen der Diskussion in RiPoN 1 hat die ECHA vorgetragen, dass diese FAQ nicht für NM angewendet werden kann. Für NM nimmt das Oberflächen-zu-Volumenverhältnis so stark zu, dass die Oberfläche nicht mehr als geringfügiger Teil der Substanz betrachtet werden kann. Somit muss die

Modifizierung der Oberfläche als Teil des Herstellungsprozesses betrachtet werden. Es ist bei NM damit zu rechnen, dass eine Oberflächenbehandlung wesentlichen Einfluss auf erwünschte und unerwünschte Eigenschaften der NM hat.

Ohne weitere Anpassungen liefert die Anwendung der FAQ keine hinreichenden Daten zu dem oberflächenbehandelten Material. Die Hersteller solcher Materialien hätten lediglich die Pflichten eines nachgeschalteten Anwenders. Insbesondere gibt es keine klaren Prüfpflichten für das modifizierte Material (sondern nur für die Edukte).

Option 4 - Sie werden als eine besondere Nanoform angesehen. Es werden Kriterien entwickelt wann für die Nanoform eigene Testanforderungen zu erfüllen sind.

Diese Option ist nur im Rahmen der vorgeschlagenen Modifikation der REACH-Anforderungen gemäß dem ‚characteriser‘-Ansatz ausgestaltbar.

Die oberflächenbehandelten NM werden als eine besondere Nanoform des behandelten Ausgangsmaterials angesehen. Dies ist nur gerechtfertigt, wenn die Oberflächenbehandlung nicht die grundsätzliche Stoffidentität des Ausgangsmaterials in Frage stellt. Im Sinne der Stoffidentität könnte dies grundsätzlich dann anzunehmen sein, wenn z.B. 80% des nicht modifizierten Eduktes verbleiben. Wird diese Grenze unterschritten, liegt ein anderer Stoff vor. Konkretere Kriterien müssen ggf. später entwickelt werden. Dabei ist das oberflächenbehandelte NM im Rahmen der Registrierung des Ausgangsmaterials abzudecken. Erfolgt die Oberflächenbehandlung nicht durch den Registranten des Ausgangsmaterials (und ist in dessen Registrierung auch nicht abgedeckt), sollte derjenige, der die Oberflächenbehandlung vornimmt, Pflichten wie ein Hersteller (z.B. Registrierungspflicht) im Sinne der REACH-VO haben. Für das oberflächenbehandelte NM sind die Datenanforderungen gemäß des geplanten Anhangs XVIII zu erfüllen. Es gelten dabei die Anforderungen die auch sonst für verschiedene Nanoformen zu erfüllen sind.

Wie für die unbehandelten NM muss dann vom Registranten dargelegt werden, welche der Nanoformen zusammengefasst betrachtet werden können. Dafür sind noch Maßstäbe zu entwickeln. Grundsätzlich kann dabei auf die Überlegungen aus Anlage II zurückgegriffen werden, da hier bereits auf wichtige Kriterien wie Oberflächeneigenschaften, die hier besonders zum Tragen kommen, Bezug genommen wird. Maßstäbe im Detail sind auf Leitfadenebene auszugestalten.

Diese Option vermeidet eine unnötige Zersplitterung der oberflächenbehandelten NM und stellt gleichzeitig eine sachgerechte Informationsanforderung sicher. Anzumerken ist, dass es derzeit noch keine standardisierte Methode gibt, mit der sich der Grad der Oberflächenbehandlung bestimmen lässt.

Anlage VII – Entwurf des Anhangs VIII

STANDARD DATENANFORDERUNGEN FÜR NANOMATERIALIEN, DIE IN MENGEN VON 1 TONNE ODER MEHR HERGESTELLT ODER EINGEFÜHRT WERDEN

Tabelle 1: Charakterisierung

Charakterisierung / Bestimmung	Methode (Beispielhaft)
äußeren Gestalt (Form, Verhältnis Länge: Breite)	Rasterkraftmikroskopie (AFM) Transmissionselektronenspektroskopie (TEM) /Rasterelektronenmikroskopie (REM) Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXS) UV-VIS Spektrum Raman-Spektroskopie
Aggregations- und Agglomerationsverhalten	Dynamic Light Scattering (DLS) ¹ Brunauer-Emmett-Teller-Methode (BET) Transmissionselektronenspektroskopie (TEM) Neutronenkleinwinkelstreuung (SANS)
Größenverteilung	Dynamische Lichtstreuung (DLS) ¹ Scanning Mobility Particle Sizer (SMPS) ¹ Feldflussfraktionierung (FFF) Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXS) Nanopartikelspuranalyse (NTA) Ultrazentrifugation
Spezifische Oberfläche	Brunauer-Emmett-Teller-Methode (BET) NMR ² Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXS) Ultrazentrifugation ³
Oberflächenaktivität	Auger-Elektronen-Spektroskopie Ultraviolett-Photoelektronenspektroskopie (UPS) FT-IR Chemisorption
Oberflächenladung (Zeta-Potential)	Isoelektrischer Punkt (IEP) Particle charge sizer (PCS) Dynamic Light Scattering (DLS) ¹ Elektrophoretische Mobilität (EPM)
UV/VIS Spektrum	
Kristallstruktur bzw. -modifikation	Röntgenstreuung (XRD) TEM+FT

¹ Vor allem geeignet für annähernd sphärische Partikel, bei anderen Nanoformen, wie z.B. Stäbchen, ist das ermittelte Ergebnis fehlerbehaftet

² Abhängig von der Zusammensetzung des NM ggf. nur mit speziellen NMR-Geräten möglich

³ Anwendbar, sofern die spezifische Oberfläche einen messbaren Einfluss auf das Verteilungsverhalten des NM hat

Tabelle 2: Nanospezifisches Prüfprogramm > 1 t/Jahr

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARDDATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
Physikalisch-Chemische Daten	
7.1. Aggregatzustand bei 20°C und 101,3 kPa	
7.2. Schmelz-/Gefrierpunkt	
7.3. Siedepunkt	Nicht notwendig, wenn Information von dem bulk Material vorliegt, da die Schmelze, welche bereits kein Nanomaterial mehr darstellt, in den gasförmigen Zustand überführt wird.
7.4. Relative Dichte	
7.5. Dampfdruck	In der Regel nicht notwendig, da: • bei sehr hohen Schmelz- und Siedepunkten der Dampfdruck nicht signifikant ist • oftmals die Schmelze, welche bereits kein Nanomaterial mehr darstellt verdampft wird (dynamische Methode), bzw. durch Aerosolbildung der Dampfdruck überschätzt wird.
7.6. Oberflächenspannung	Nur notwendig, wenn eine ausreichend hohe Wasserlöslichkeit gegeben ist und keine Information zu dem bulk Material vorliegt. Ansonsten kann der Wert, welcher für das bulk Material bestimmt wurde übernommen werden, da es sich um die Betrachtung von gelöstem Material handelt, welches bereits kein Nanomaterial mehr darstellt.
7.7. Wasserlöslichkeit	
7.8. Verteilungskoeffizient n-Oktanol/Wasser	Nur notwendig, wenn eine ausreichend hohe Wasserlöslichkeit gegeben ist. Hier kann dann der für das bulk Material bestimmte Wert übernommen werden, da es sich um die Betrachtung von gelöstem Material handelt, welches bereits kein Nanomaterial mehr darstellt.
Technische Charakteristika: - o Dispergierbarkeit/-Stabilität - o Staubungsverhalten	
7.9. Flammpunkt	Methoden sollten angepasst werden (z.B. auf geringere Mengen Testsubstanz)
7.10. Entzündlichkeit	
7.11. Explosionsfähigkeit	
7.12. Selbstentzündungstemperatur	
7.13. Brandfördernde Eigenschaften	
Toxikologische Daten	
8.1. Reizung oder Verätzung der Haut 8.1.1. Diese Prüfung ist in vier Schritten vorzunehmen: (1) Auswertung der vorliegenden Ergebnisse von Untersuchungen an Menschen und Tieren, (2) Ermittlung der Säure oder Alkalireserve, (3) <i>In-vitro</i> -Prüfung der Ätzwirkung auf die Haut, (4) <i>In-vitro</i> -Prüfung der Reizwirkung auf die Haut.	8.1.1. Auf die Schritte 3 und 4 kann für das Nanomaterial verzichtet werden, — wenn die vorliegenden Informationen darauf schließen lassen, dass die Kriterien für die Einstufung des Nanomaterials als hautätzend oder augenreizend erfüllt sind oder die Einstufung des Stoffes in Bulk-Form als hautätzend oder augenreizend übertragen werden kann; — wenn die Übertragung der Einstufung als hautätzend oder augenreizend von einer anderen

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
OECD TG 439	Nanoform begründet werden kann; — wenn das Nanomaterial an Luft bei Raumtemperatur entzündlich ist; — wenn der Stoff in Bulk-Form oder das Nanomaterial als stark toxisch im Hautkontakt eingestuft ist; — wenn bei der Prüfung einer akuten dermalen Toxizität des Nanomaterials bis zur Höchstdosis (2 000 mg/kg Körpergewicht) keine Hautreizung beobachtet wurde.
8.1.2. <i>In-vivo</i>-Hautreizungsversuch OECD TG 404	8.1.2. Keine Prüfung des Nanomaterials erforderlich, — wenn Verabreichung durch dermalen Kontakt ausgeschlossen werden kann. — wenn der Stoff in Bulk-Form oder das Nano-Material als hautätzend oder hautreizend eingestuft sind; — wenn das Nano-Material eine starke Säure (pH < 2,0) oder eine starke Base (pH > 11,5) ist; — wenn das Nano-Material an Luft bei Raumtemperatur entzündlich ist; — wenn das Nanomaterial als stark toxisch im Hautkontakt eingestuft ist; — wenn bei der Prüfung der akuten dermalen Toxizität des Nanomaterials bis zur Höchstdosis (2 000 mg/kg Körpergewicht) keine Hautreizung beobachtet wurde. Die oben genannten Ausnahmen zum Prüfverzicht können in begründeten Fällen von einem Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die genannte Einstufung übertragen wird.
8.2. Reizung der Augen 8.2.1. Diese Prüfung ist in drei Schritten vorzunehmen: (1) Auswertung der vorliegenden Ergebnisse von Untersuchungen an Menschen und Tieren, (2) Ermittlung der Säure oder Alkalireserve, (3) <i>In-vitro</i>-Prüfung der Reizwirkung auf die Augen. OECD TG 437/438	8.2.1. Auf den Schritt 3 kann für das Nanomaterial verzichtet werden, — wenn die vorliegenden Informationen darauf hinweisen, dass die Kriterien für die Einstufung als hautätzend oder augenreizend erfüllt sind, oder — wenn die Einstufung des Stoffes in Bulk-Form als hautätzend oder augenreizend auf das Nanomaterial übertragen werden kann; — wenn das Nanomaterial an Luft bei Raumtemperatur entzündlich ist. Die oben genannten Ausnahmen zum Prüfverzicht können in begründeten Fällen von einem

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARDDATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
	Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die genannte Einstufung übertragen wird.
8.2. Reizung der Augen 8.2.2. <i>In-vivo</i>-Augenreizungsversuch OECD TG 405	8.2.1. Keine Prüfung des Nanomaterials erforderlich, — wenn der Stoff in Bulk-Form oder das Nano-Material als augenreizend mit der Gefahr einer schwerwiegenden Augenschädigung eingestuft ist; — wenn der Stoff in Bulk-Form oder das Nano-Material als hautätzend eingestuft ist und der Registrant ihn als augenreizend einstuft; — wenn das Nano-Material eine starke Säure (pH < 2,0) oder eine starke Base (pH > 11,5) ist; — wenn das Nano-Material an Luft bei Raumtemperatur entzündlich ist. Die oben genannten Ausnahmen zum Prüfverzicht können in begründeten Fällen von einem Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die genannte Einstufung übertragen wird.
8.3. Sensibilisierung durch Hautkontakt Diese Prüfung ist in zwei Schritten vorzunehmen: (1) Auswertung der vorliegenden Ergebnisse von Untersuchungen an Menschen und Tieren und von anderen Daten, (2) <i>In-vivo</i>-Prüfung . OECD TG 429	8.3. Auf den Schritt 2 kann für das Nanomaterial verzichtet werden, — wenn der Stoff in Bulk-Form als „high-potency“ sensibilisierend eingestuft ist, und die Einstufung auf das Nanomaterial übertragen wird. — wenn die vorliegenden Informationen darauf hinweisen, dass das Nanomaterial aufgrund von Sensibilisierung durch Hautkontakt oder Ätzwirkung eingestuft werden sollte; — wenn das Nanomaterial eine starke Säure (pH < 2,0) oder eine starke Base (pH > 11,5) ist; — wenn das Nanomaterial an Luft bei Raumtemperatur entzündlich ist. Der lokale Test an Lymphknoten von Mäusen (LLNA) ist das bevorzugte Verfahren für die <i>In-vivo</i>-Prüfung von Stoffen in Bulk-Form. Sofern keine gegenteiligen Erkenntnisse <i>lege artis</i> vorliegen, wird dieser Test auch für Nanomaterialien empfohlen. Eine andere Prüfung sollte bei dessen Nicht-Eignung (z.B. bei Metallen) angewandt werden. Die Anwendung einer anderen Prüfung ist zu begründen. Die oben genannten Ausnahmen zum Prüfverzicht können in begründeten Fällen von einem Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
	genannte Einstufung übertragen wird.
8.4. Mutagenität⁴ 8.4.1. <i>In-vitro</i>-Genmutationsversuch an Bakterien 8.4.2. <i>In-vitro</i>-Genmutationsversuch an Säugerkzellen 8.4.3 <i>In-vitro</i>-zytogenetische Untersuchung an Säugerkzellen oder <i>in-vitro</i>-Mikronukleus-Test	8.4. Üblicherweise keine Prüfung erforderlich, — wenn der Stoff in Bulk-Form als Mutagen Cat. 1A oder 1B eingestuft ist, oder — wenn der Stoff in Bulk-Form oder das Nanomaterial als karzinogen (Kategorie 1A oder 1B) oder erbgutverändernd (Kategorie 1A oder 1B) bekannt ist, und die Einstufung auf das Nanomaterial übertragen wird. 8.4.2. Üblicherweise keine Prüfung erforderlich, — wenn ausreichende Daten aus einem <i>In-vivo</i>-Mutagenitätsversuch an Säugerkzellen vorliegen. 8.4.3. Üblicherweise keine Prüfung erforderlich, — wenn ausreichende Daten zum Nanomaterial aus einer zytogenetischen Untersuchung <i>in vivo</i> vorliegen; Die oben genannten Ausnahmen zum Prüfverzicht können in begründeten Fällen von einem Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die genannte Einstufung übertragen wird. Bei positivem Befund eines Tests sind weitere <i>in-vivo</i>-Prüfungen der Mutagenität in Betracht zu ziehen.
8.5. Akute Toxizität	8.5. Generell keine Prüfung(en) erforderlich, — wenn das Nanomaterial als hautätzend eingestuft ist.
8.5.1. Verabreichung durch Inhalation	8.5.1 Alternativ ist eine orale Verabreichung des Nanomaterials möglich, wenn eine Exposition von Menschen durch Inhalation von Aerosolen, Partikeln oder Tröpfchen ausgeschlossen werden kann.
Ökotoxikologische Daten	

⁴ Das Environment Directorate der OECD empfiehlt eine Prüfung von Nanomaterialien auf Genotoxizität mittels einer Test-Batterie der drei etablierten *in-vitro*-Tests (TG 471, 474 und 476), da diskutiert wird, welcher Test trotz prinzipieller Brauchbarkeit nicht nano-spezifische Falschaussagen erzielt [OECD2009].

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
9.1 Aquatische Toxikologie	
9.1.2 Hemmung des Wasserpflanzenwachstums (bevorzugte Art: Algen)	Keine Prüfung erforderlich, wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass aquatische Toxizität unwahrscheinlich ist.
9.1.2 Prüfung der Langzeittoxizität bei Wirbellosen (bevorzugt Daphnia)	Keine Prüfung erforderlich, wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass aquatische Toxizität unwahrscheinlich ist.
9.1.3 Kurzzeittoxizität für Fische: Der Registrant kann statt der Kurzzeittoxizität auch die Langzeittoxizität ermitteln	Keine Prüfung erforderlich, — wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass aquatische Toxizität unwahrscheinlich ist. ; — wenn eine Prüfung der aquatischen Langzeittoxizität bei Fischen vorliegt. Eine Prüfung der aquatischen Langzeittoxizität im Sinne der Nr. 9.1.6 im Anhang XVIII b ist zu erwägen, wenn bei der nach Anhang I vorgenommenen Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer Prüfung weiterer Wirkungen auf Wasserlebewesen erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Stoffsicherheitsbeurteilung. Wenn der Stoff schwer wasserlöslich ist, ist die Prüfung der aquatischen Langzeittoxizität für Fische (Anhang IX Abschnitt 9.1.6) zu erwägen.
9.1.4 Hemmung der Atmung von Belebtschlamm	Keine Prüfung erforderlich, — wenn keine Emission in eine Kläranlage erfolgt; — wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass mikrobielle Toxizität unwahrscheinlich ist; — wenn der Stoff leicht biologisch abbaubar ist und die zur Prüfung verwendeten Konzentrationen denen entsprechen, die am Zulauf einer Kläranlage zu erwarten sind. Die Prüfung kann durch eine Prüfung der Nitrifikationshemmung ersetzt werden, wenn die vorliegenden Daten darauf hindeuten, dass der Stoff das Wachstum oder die Funktion von Mikroben, insbesondere von nitrifizierenden Bakterien (ggf. Nitrifikanten), hemmt.
9.2 Abbaubarkeit	Später auszugestalten.
9.2.1 Biotisch	
9.2.1.1 leichte biologische Abbaubarkeit	
9.2.2 Abbiotisch	
9.2.2.1 Hydrolyse in Abhängigkeit vom pH-Wert	
9.3 Verbleib und Verhalten in der Umwelt	Später auszugestalten.
9.3.1 Adsorption-/Desorptions-Screening	

Tabelle 3: Nanospezifisches Prüfprogramm > 10 t/Jahr

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
Toxikologische Daten	
8.5. Akute Toxizität	8.5. Generell keine Prüfung(en) erforderlich, — wenn das Nanomaterial als hautätzend eingestuft ist. Zusätzlich zur inhalativen Verabreichung (8.5.1) sind bei anderen Stoffen als Gasen die in den Abschnitten 8.5.2 und 8.5.3 genannten Angaben für mindestens einen anderen Verabreichungsweg zu machen. Die Wahl des zweiten Verabreichungsweges richtet sich nach der Art des Nanomaterials und dem wahrscheinlichen Expositionsweg beim Menschen. Gibt es nur einen Verabreichungsweg, sind Angaben nur für ihn erforderlich. Die oben genannten Ausnahmen zum Prüfverzicht können in begründeten Fällen von einem Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die genannte Einstufung übertragen wird.
8.5.2. Orale Verabreichung	8.5.2. Die Prüfung durch orale <u>Verabreichung</u> ist angebracht, wenn eine Exposition von Menschen durch Ingestion nicht auszuschließen ist.
OECD TGs 420, 423 oder 425 [OECD2009]	
8.5.3. Dermale Verabreichung	8.5.3. Die Prüfung durch <u>dermale Verabreichung</u> ist <u>angebracht</u>, (1) wenn bei der Herstellung und/oder Verwendung des Nanomaterials Hautkontakt zu erwarten ist und (2) wenn das Nanomaterial aufgrund seiner physikalisch-chemischen und toxikologischen Eigenschaften potenziell zu einem erheblichen Teil dermal resorbiert wird.
8.6. Toxizität bei wiederholter Applikation	
8.6.1. Prüfung der Kurzzeittoxizität (28 Tage) mit wiederholter Applikation an männlichen und weiblichen Tieren einer Art mit verlängerter Nachbeobachtungsdauer ($\geq 28d$); ⁵ es ist der am besten geeignete Verabreichungsweg zu wählen, wobei der für den Menschen zu erwartende Expositionsweg zu berücksichtigen ist.	8.6.1. Die Prüfung der Kurzzeittoxizität (28 Tage) für das Nanomaterial ist nicht erforderlich, — wenn eine aussagekräftige Prüfung der subchronischen (90 Tage) oder chronischen Toxizität des Nanomaterials vorliegen und diese Prüfung an einer geeigneten Art, mit geeigneter Dosierung, mit geeignetem Dispersionsmittel und auf einem geeigneten Verabreichungsweg vorgenommen wurde; — wenn das Nanomaterial sofort zerfällt und über die Zerfallsprodukte ausreichende Daten vorliegen; — wenn eine relevante Exposition von Menschen

⁵ Nachbeobachtungsdauer und Studienparameter sind dem Stand des Wissens relevanter internationaler Gremien anzupassen (z.B. entsprechend der OECD-Testguidelines bzw. der REACH Testmethoden-Verordnung).

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
	gemäß Anhang XI Abschnitt 3 ausgeschlossen werden kann. Die oben genannten Ausnahmen zum Prüfverzicht können in begründeten Fällen von einem Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die genannte Einstufung übertragen wird und ausreichende Daten für eine Risikobewertung vorliegen. Der geeignete Verabreichungsweg ist nach folgenden Kriterien zu wählen: Die Prüfung der <u>Verabreichung durch Inhalation</u> ist <u>erforderlich</u>, wenn die Exposition von Menschen durch Inhalation nicht ausgeschlossen werden kann. Die Prüfung der <u>oralen Verabreichung</u> ist angebracht, — wenn eine Exposition durch Inhalation ausgeschlossen werden kann, und — die Voraussetzungen nach 8.5.3 für dermale Verabreichung nicht gegeben sind Die Prüfung der <u>dermalen Verabreichung</u> ist <u>erforderlich</u>, (1) wenn bei der Herstellung und/oder Verwendung des Stoffes Hautkontakt zu erwarten ist und (2) wenn der Stoff aufgrund seiner physikalisch-chemischen und toxikologischen Eigenschaften potenziell zu einem erheblichen Teil dermal resorbiert wird. Die Prüfung der subchronischen Toxizität (90 Tage) (Anhang IX Nummer 8.6.2) ist vom Registranten vorzuschlagen, wenn wegen der Häufigkeit und Dauer der Exposition von Menschen eine Prüfung über einen längeren Zeitraum angebracht erscheint und eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist: — Vorliegende andere Daten deuten auf eine gefährliche Eigenschaft des Nanomaterials hin, die bei Prüfung der Kurzzeittoxizität nicht erkennbar ist; — in geeigneten toxikokinetischen Studien wurde festgestellt, dass das Nanomaterial, seine Zerfallsprodukte bzw. seine Metaboliten Potenzial besitzen sich in Geweben oder Organen anzureichern, was bei längerer Exposition zu Schädigungen führen kann und was bei Prüfung der Kurzzeittoxizität möglicherweise unerkannt

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARDDATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
	bleibt. Weitere Prüfungen des Nanomaterials sind vom Registranten vorzuschlagen oder können nach Artikel 40 oder Artikel 41 von der Agentur verlangt werden, — wenn sich mit der 28- oder 90-Tage-Prüfung des Nanomaterials keine Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung (NOAEL) ermitteln lässt, sofern der Grund dafür nicht das Fehlen einer toxischen Wirkung ist; — wenn die Toxizität des Nanomaterials im 28-Tage-Test in besonderem Maße Anlass zu Besorgnis gibt (z. B. ernsthafte/schwerwiegende Wirkungen); — wenn es Hinweise auf nanospezifische Wirkungen oder Partikeldeposition in Organen gibt, für die die vorliegenden Erkenntnisse für eine toxikologische Charakterisierung oder Risikobeschreibung nicht ausreichen. In diesem Fall können auch spezifische toxikologische Prüfungen sinnvoller sein, die Aufschluss über diese Wirkungen (z. B. Immunotoxizität, Neurotoxizität, kardiovaskuläres System) geben; — wenn der für die erste Prüfung mit wiederholter Verabreichung gewählte Expositionsweg dem erwarteten Expositionsweg beim Menschen nicht entsprach und eine Extrapolation von einem Applikationsweg auf einen anderen nicht möglich ist; — wenn die Exposition in besonderem Maße Anlass zu Besorgnis gibt (z. B. wenn das Nanomaterial in verbrauchernahen Produkten verwendet wird und das zu einer Expositionshöhe führt, die einer auf Menschen voraussichtlich toxisch wirkenden Dosis nahe kommt); — wenn bei strukturell verwandten Nanomaterialien Wirkungen beobachtet wurden, die in der 28- oder 90-Tage-Prüfung des Stoffes nicht festgestellt wurden.
8.7. Reproduktionstoxizität 8.7.1. Screeningtest auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität an einer Tierart (OECD 421 oder 422), wenn vorhandene Daten über strukturell verwandte Stoffe, (Q)SAR-Schätzungen oder aus <i>In-vitro</i>-Prüfungen keine Hinweise auf eine mögliche Entwicklungstoxizität des Stoffes geben.	8.7.1. Diese Prüfung ist nicht erforderlich, wenn — die Einstufung des Stoffes in Bulk-Form als reproduktionstoxisch Cat. 1A oder 1B auf das das Nanomaterial übertragen wird, oder — in begründeten Fällen von einem Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die genannte Einstufung (Cat. 1A oder 1B) übertragen wird, oder — der Stoff in Bulk-Form oder das Nanomaterial

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
	als genotoxisches Karzinogen bekannt ist und ausreichende Maßnahmen zum Risikomanagement getroffen worden sind; oder — der Stoff in Bulk-Form oder das Nanomaterial als Keimzellenmutagen bekannt ist und ausreichende Maßnahmen zum Risikomanagement getroffen worden sind; oder — eine relevante Exposition von Menschen gemäß Anhang XI Abschnitt 3 ausgeschlossen werden kann; oder — eine Prüfung des Nanomaterials auf pränatale Entwicklungstoxizität (Anhang IX Abschnitt 8.7.2) oder eine Zweigenerationen- Prüfung auf Reproduktionstoxizität (Anhang IX Abschnitt 8.7.3) vorliegt. Hat ein Nanomaterial bekanntermaßen schädigende Wirkungen auf die Fruchtbarkeit, so dass die Kriterien für eine Einstufung als Repr. Cat. 1A oder 1B erfüllt sind, und reichen die verfügbaren Daten für eine aussagekräftige Risikobewertung aus, so sind keine weiteren Prüfungen zur Fruchtbarkeit erforderlich. Prüfungen zur Entwicklungstoxizität sind jedoch in Betracht zu ziehen. Führt ein Nanomaterial bekanntermaßen zu Entwicklungsstörungen, so dass die Kriterien für eine Einstufung als Repr. Cat. 1A oder 1B erfüllt sind, und reichen die verfügbaren Daten für eine aussagekräftige Risikobewertung aus, so sind keine weiteren Prüfungen zur Entwicklungstoxizität erforderlich. Prüfungen zur Fruchtbarkeit sind jedoch in Betracht zu ziehen. Bestehen ernste Bedenken hinsichtlich des Potenzials für schädigende Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die Entwicklung, so kann der Registrant anstelle des Screeningtests entweder eine Prüfung auf pränatale Entwicklungstoxizität (Anhang XVIIIc Abschnitt 8.7.2) oder eine Zweigenerationen-Prüfung auf Reproduktionstoxizität (Anhang XVIIIc Abschnitt 8.7.3) vorschlagen. Die oben genannten Ausnahmen zum Prüfverzicht können in begründeten Fällen von einem Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die genannte Einstufung übertragen wird und ausreichende Daten für eine Risikobewertung vorliegen.
8.8. Toxikokinetik	8.8.2 nicht erforderlich, wenn eine quantitative

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARDDATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
8.8.1. Bewertung des toxikokinetischen Verhaltens des Stoffes auf der Grundlage der vorliegenden einschlägigen Daten 8.8.2 Studie OECD TG 417, modifiziert soweit erforderlich	Bewertung durch 8.8.1 erfolgen kann
Ökotoxikologische Daten	
9.1 Aquatische Toxikologie	
9.1.6 Langzeittoxizität für Fische	Keine Prüfung erforderlich, wenn es begründete Hinweise dafür gibt, dass aquatische Toxizität unwahrscheinlich ist.
9.2 Abbaubarkeit	
9.2.1 Biologische Abbaubarkeit	
9.2.1.2 Simulationstest des Endabbaus im Oberflächenwasser	Später auszugestalten.
9.2.1.3 Simulationstest des Endabbaus im Boden (bei Stoffen mit hohem Potential für die Adsorption im Boden)	Später auszugestalten.
9.2.1.4 Simulationstest des Endabbaus im Sediment (bei Stoffen mit hohem Potential für die Adsorption im Boden)	Später auszugestalten.
9.3 Verbleib und Verhalten in der Umwelt	
9.3.2 Bioakkumulation in Wasserlebewesen, vorzugsweise in Fischen	Später auszugestalten.
9.3.3 Weitere Angaben zu Adsorption/Desorption in Abhängigkeit von den Ergebnissen der nach Anhang XVIIIa erforderlichen Prüfung	Später auszugestalten.
9.4 Terrestrische Toxizität	Eine Prüfung ist nicht erforderlich, wenn keine direkte oder indirekte Exposition des Bodens zu erwarten ist. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Stoffsicherheitsbeurteilung. Insbesondere bei Stoffen mit einem hohen Potenzial für die Adsorption in den Boden und bei sehr persistenten Stoffen hat der Registrant die Prüfung der Langzeittoxizität statt der Kurzzeittoxizität vorzusehen.
9.4.1 Kurzzeittoxizität für Wirbellose	
9.4.2 Wirkung auf Mikroorganismen im Boden	
9.5.1 Langzeittoxizität für im Sediment lebende Organismen	Eine Prüfung der Langzeittoxizität ist vom Registranten vorzuschlagen, wenn bei der Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer eingehenderen Prüfung der Wirkung des Stoffs und/oder einschlägiger Abbauprodukte auf im Sediment lebende Organismen erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Sicherheitsbeurteilung.

Tabelle 4: Nanospezifisches Prüfprogramm > 100 t/Jahr

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
Toxikologische Daten	
8.4. Genotoxizität 8.4.1. <i>In-vivo</i>-Genmutationsversuch 8.4.2 <i>In-vivo</i>-zytogenetische Untersuchung oder <i>in-vivo</i>-Mikronukleus-Test	8.4. Ist eine der <i>In-vitro</i>-Prüfungen der Genotoxizität in Anhang XVIIIa oder XVIIIb für das Nanomaterial positiv und liegen noch keine Ergebnisse einer <i>In-vivo</i>-Prüfung vor, so hat der Registrant eine geeignete <i>In-vivo</i>-Prüfung der Genotoxizität an somatischen Zellen vorzuschlagen. Liegen positive Ergebnisse einer <i>In-vivo</i>-Prüfung der Genotoxizität an somatischen Zellen des Nanomaterials vor, so ist auf der Grundlage aller verfügbaren Daten, einschließlich toxikokinetischer Anzeichen, eine mögliche Keimzellmutagenität in Betracht zu ziehen. Falls keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Keimzellmutagenität gezogen werden können, sind zusätzliche Untersuchungen in Betracht zu ziehen. Die Prüfung ist nicht erforderlich, wenn — der Stoff in Bulk-Form als Mutagen Cat. 1A oder 1B eingestuft ist und die Einstufung auf das Nanomaterial übertragen wird.
8.6. Toxizität bei wiederholter Applikation 8.6.1. Prüfung der subchronischen Toxizität (90 Tage) an männlichen und weiblichen Tieren einer Nagetierart mit verlängerter Nachbeobachtungsdauer (≥90d);⁶ es ist der am besten geeignete Verabreichungsweg zu wählen, wobei der beim Menschen zu erwartende Expositionsweg zu berücksichtigen ist.	8.6.2. Die Prüfung der subchronischen Toxizität (90 Tage) kann entfallen, — wenn eine Wirkung des Stoffes in Bulk-Form STOT RE Cat. 1 vorliegt und ausreichende Daten für eine aussagekräftige Risikobewertung des Nanomaterials vorliegen.; — wenn eine aussagekräftige Studie zum Nanomaterial über die chronische Toxizität vorliegt und diese an einer geeigneten Tierart und mit einem geeigneten Expositionsweg durchgeführt

⁶ Nachbeobachtungsdauer und Studienparameter sind dem Stand des Wissens relevanter internationaler Gremien anzupassen (z.B. entsprechend der OECD-Testguidelines bzw. der REACH Testmethoden-Verordnung).

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
	wurde; — wenn das Nanomaterial sofort zerfällt und über die Zerfallsprodukte ausreichende Daten vorliegen (sowohl hinsichtlich systemischer Wirkungen als auch hinsichtlich der Wirkungen am Ort der Aufnahme). Die oben genannten Ausnahmen zum Prüfverzicht können in begründeten Fällen von einem Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die genannte Einstufung übertragen wird und ausreichende Daten für eine Risikobewertung vorliegen. Der Verabreichungsweg ist nach folgenden Kriterien zu wählen: Die Verabreichung durch Inhalation ist erforderlich; — wenn die Exposition von Menschen durch Inhalation nicht ausgeschlossen werden kann. Die Prüfung der <u>oralen Verabreichung</u> ist angebracht, — wenn eine Exposition durch Inhalation ausgeschlossen werden kann, und — dermale Verabreichung nicht zu erwarten ist. Die dermale Verabreichung ist angebracht, (1) wenn bei der Herstellung und/oder Verwendung des Nanomaterials Hautkontakt zu erwarten ist und (2) wenn das Nanomaterial aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften voraussichtlich zu einem erheblichen Teil dermal resorbiert wird und (3) wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist: — Bei dermalen Verabreichung wird akute Toxizität bei niedrigeren Dosen beobachtet als bei oraler Verabreichung; — bei Prüfungen der Haut- oder Augenreizung werden systemische Wirkungen oder andere Anzeichen von Resorption des Stoffes beobachtet; — <i>In-vitro</i>-Versuche lassen eine erhebliche dermale Resorption des Stoffes erkennen; — bei strukturell verwandten Nanomaterialien wird eine erhebliche akute dermale Toxizität oder in erheblichem Maße Durchdringen durch die Haut beobachtet.

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARDDATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
	Weitere Prüfungen des Nanomaterials sind vom Registranten vorzuschlagen oder können nach Artikel 40 oder 41 von der Agentur verlangt werden, — wenn sich mit der 90-Tage-Prüfung des Nanomaterials keine Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung (NOAEL) ermitteln lässt, es sei denn, der Grund dafür ist das Fehlen einer toxischen Wirkung; oder — wenn die toxische Wirkung des Nanomaterials in besonderem Maße Anlass zu Besorgnis gibt (z. B. wegen ernsthafter/- schwerwiegender Wirkungen); oder — wenn es Hinweise auf nanospezifische toxische Wirkungen oder Partikeldeposition in Organen gibt, die vorhandenen Erkenntnisse aber für eine toxikologische Charakterisierung oder Risikobeschreibung nicht ausreichen. In diesem Fall können nanospezifische toxikologische Prüfungen sinnvoller sein, die Aufschluss über diese Wirkungen (z. B. Immuntoxizität, Neurotoxizität, kardiovaskuläre Toxizität, nanospezifische Verteilung) geben; oder — wenn die Exposition in besonderem Maße Anlass zu Besorgnis gibt (z. B. wenn das Nanomaterial in verbrauchernahen Produkten verwendet wird und das zu einer Expositionshöhe führt, die einer auf Menschen voraussichtlich toxisch wirkenden Dosis nahe kommt).
8.7. Reproduktionstoxizität	8.7. Keine Prüfung des Nanomaterials erforderlich, — der Stoff in Bulk-Form als reproduktionstoxisch Cat. 1A oder 1B eingestuft ist und die Einstufung für das Nanomaterial übernommen wird, oder — in begründeten Fällen von einem Nanomaterial auf andere Nanomaterialien desselben Stoffes übertragen werden, wenn die genannte Einstufung übertragen wird, oder — wenn der Stoff in Bulk-Form oder das Nanomaterial als gentoxisches Karzinogen bekannt ist und ausreichende Maßnahmen zum Risikomanagement getroffen worden sind; — wenn das Nanomaterial als Keimzellmutagen bekannt ist und ausreichende Maßnahmen zum Risikomanagement getroffen worden sind; Hat ein Nanomaterial bekanntermaßen schädigende Wirkungen auf die Fruchtbarkeit, so dass die Kriterien für eine Einstufung als Repr.

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
8.7.2. Prüfung auf pränatale Entwicklungstoxizität an einer Tierart; es ist der am besten geeignete Verabreichungsweg zu wählen und dabei der beim Menschen zu erwartende Expositionsweg zu berücksichtigen, (B.31 der in Artikel 13 Absatz 3 genannten Kommissionsverordnung über Versuchsmethoden oder OECD 414). 8.7.3. Zweigenerationen-Prüfung der Reproduktionstoxizität an männlichen und weiblichen Tieren einer Art; es ist der am besten geeignete Verabreichungsweg zu wählen und dabei der beim Menschen zu erwartende Expositionsweg zu berücksichtigen, wenn die Ergebnisse der 28-Tage oder der 90-Tage-Prüfung schädigende Wirkungen auf Reproduktionsorgane oder -gewebe erkennen lassen.	Cat. 1A oder 1B erfüllt sind, und reichen die verfügbaren Daten für eine aussagekräftige Risikobewertung aus, so sind keine weiteren Versuche in Bezug auf Fruchtbarkeit erforderlich. Versuche zur Entwicklungstoxizität sind jedoch in Betracht zu ziehen. Führt ein Nanomaterial bekanntermaßen zu Entwicklungsstörungen, so dass die Kriterien für eine Einstufung als reproduktionstoxisch Cat. 1A oder 1B erfüllt sind, und reichen die verfügbaren Daten für eine aussagekräftige Risikobewertung aus, so sind keine weiteren Prüfungen zur Entwicklungstoxizität erforderlich. Prüfungen zur Fruchtbarkeit sind jedoch in Betracht zu ziehen. 8.7.2. Die Prüfung des Nanomaterials ist zunächst an einer Tierart vorzunehmen. Über die Notwendigkeit einer Prüfung an einer weiteren Art auf dieser oder der folgenden Mengengruppe ist nach dem Ergebnis der ersten Prüfung sowie unter Berücksichtigung aller sonstigen relevanten verfügbaren Daten zu entscheiden. Eine Prüfung ist nicht erforderlich, wenn eine Einstufung des Stoffes in Bulk-Form in reprotox. Cat. 1A oder 1B aufgrund einer früheren positiven Screening-Studie erfolgt ist und für das Nanomaterial übernommen wird. 8.7.3. Die Prüfung ist zunächst an einer Tierart vorzunehmen. Über die Notwendigkeit einer Prüfung an einer weiteren Art auf dieser oder der folgenden Mengengruppe ist nach dem Ergebnis der ersten Prüfung sowie unter Berücksichtigung aller sonstigen relevanten verfügbaren Daten zu entscheiden.
Ökotoxikologische Daten	
9.2 Abbaubarkeit	Weitere Prüfungen der biotischen Abbaubarkeit sind vorzuschlagen, wenn bei der nach Anhang I vorgenommenen Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer eingehenderen Prüfung der Abbaubarkeit des Stoffes und seiner Abbauprodukte erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Stoffsicherheitsbeurteilung und kann Simulationen des Abbaus in geeigneten Medien (z. B. Wasser, Sedimente oder Boden) umfassen.

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
9.2.1 Identifikation der Abbauprodukte	
9.3 Verbleib und Verhalten in der Umwelt	
9.3.4. Weitere Angaben über Verbleib und Verhalten	Weitere Prüfungen sind vom Registranten vorzuschlagen oder können nach Artikel 40 oder 41 von der Agentur verlangt werden, wenn bei der nach Anhang I vorgenommenen Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer eingehenderen Prüfung des Verbleibs und Verhaltens des Stoffes in der Umwelt erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Sicherheitsbeurteilung.
9.4 Terrestrische Toxizität	Eine Prüfung der Langzeittoxizität ist vom Registranten vorzuschlagen, wenn bei der nach Anhang I vorgenommenen Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer eingehenderen Prüfung der Wirkung des Stoffs und/oder seiner Abbauprodukte auf terrestrische Organismen erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Sicherheitsbeurteilung. Eine Prüfung ist nicht erforderlich, wenn keine direkte oder indirekte Exposition des Bodens zu erwarten ist.
9.4.4 Langzeittoxizität für Wirbellose	
9.4.3 Kurzzeittoxizität für Pflanzen	

Tabelle 5: Nanospezifisches Prüfprogramm > 1000 t/Jahr

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
Toxikologische Daten	
8.4. Genotoxizität	8.4. Liegen positive Ergebnisse einer der in Anhang VII oder VIII genannten <i>In-vitro</i>-Prüfungen der Genotoxizität vor, so kann je nach der Qualität und Relevanz aller verfügbaren Daten eine zweite <i>In-vivo</i>-Prüfung an somatischen Zellen erforderlich sein. Liegen positive Ergebnisse einer <i>In-vivo</i>-Prüfung der Genotoxizität an somatischen Zellen vor, so ist auf der Grundlage aller verfügbaren Daten, einschließlich toxikokinetischer Anhaltspunkte, eine mögliche Keimzellmutagenität in Betracht zu ziehen. Falls keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Keimzellmutagenität gezogen werden können, sind zusätzliche Untersuchungen in Betracht zu ziehen.
8.6.3. Langzeittoxizität	8.6.3. Eine Prüfung der Langzeittoxizität mit wiederholter Applikation (≥ 12 Monate) kann vom Registranten vorgeschlagen oder nach Artikel 40 oder 41 von der Agentur verlangt werden, wenn wegen der Häufigkeit und Dauer der Exposition

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
	von Menschen eine Prüfung über einen längeren Zeitraum angebracht erscheint und eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist: — Bei der 28-Tage- oder der 90-Tage-Prüfung des Nanomaterials wurden ernsthafte oder schwerwiegende toxische Wirkungen festgestellt, die Anlass zu besonderer Besorgnis geben, und die vorliegenden Erkenntnisse reichen für eine toxikologische Bewertung oder Risikobeschreibung nicht aus; — bei strukturell verwandten Nanomaterialien wurden Wirkungen beobachtet, die bei der 28-Tage- oder der 90-Tage-Prüfung des Nanomaterials nicht festgestellt wurden; — das Nanomaterial kann eine gefährliche Eigenschaft haben, die in einer 90-Tage-Prüfung nicht nachweisbar ist. Eine Fall zu Fall-Betrachtung ist angebracht.
	8.6.4. Weitere Prüfungen des Nanomaterials sind vom Registranten vorzuschlagen oder können nach Artikel 40 oder 41 von der Agentur verlangt werden, — wenn die toxische Wirkung in besonderem Maße Anlass zu Besorgnis gibt (z. B. wegen ernsthafter/- schwerwiegender Wirkungen); — wenn es Hinweise auf nanospezifische Wirkungen und Partikeldeposition in Organen gibt, für die die vorliegenden Erkenntnisse für eine toxikologische Bewertung oder Risikobeschreibung nicht ausreichen. In diesem Fall können auch spezifisch toxikologische Prüfungen sinnvoller sein, die Aufschluss über diese Wirkungen (z. B. Immuntoxizität, Neurotoxizität, kardiovaskuläre Toxizität) geben; — wenn die Exposition in besonderem Maße Anlass zu Besorgnis gibt (z. B. wenn das Nanomaterial in verbrauchernahen Produkten verwendet wird und das zu einer Expositionshöhe führt, die einer toxisch wirkenden Dosis nahe kommt).
8.7. Reproduktionstoxizität	8.7. Keine Prüfung erforderlich, — wenn das Nanomaterial als genotoxisches Karzinogen bekannt ist und ausreichende Maßnahmen zum Risikomanagement getroffen worden sind; — wenn das Nanomaterial als Keimzellmutagen bekannt ist und ausreichende Maßnahmen zum

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
	Risikomanagement getroffen worden sind; — wenn das Nanomaterial geringe toxische Aktivität besitzt (kein Hinweis auf Toxizität in den vorliegenden Prüfergebnissen), anhand toxikokinetischer Daten belegt werden kann, dass es auf den maßgeblichen Expositionswegen zu keiner systemischen Resorption kommt (wenn z. B. die Konzentration im Plasma/ Blut bei Anwendung einer empfindlichen Analysemerhode unter der Nachweisgrenze liegt und der Stoff und seine Metaboliten im Urin, in der Gallenflüssigkeit und in der ausgeatmeten Luft nicht nachweisbar sind) und es zu unbedeutender oder keiner Exposition von Menschen kommt. Führt ein Nanomaterial bekanntermaßen zu Entwicklungsstörungen, so dass die Kriterien für eine Einstufung als reproduktionstoxisch Cat. 1A oder 1B erfüllt sind, und reichen die verfügbaren Daten für eine aussagekräftige Risikobewertung aus, so sind keine weiteren Prüfungen zur Fruchtbarkeit erforderlich. Prüfungen zur Entwicklungstoxizität sind jedoch in Betracht zu ziehen. Führt ein Nanomaterial bekanntermaßen zu Entwicklungsstörungen, so dass die Kriterien für eine Einstufung als reproduktionstoxisch Cat. 1A oder 1B erfüllt sind, und reichen die verfügbaren Daten für eine aussagekräftige Risikobewertung aus, so sind keine weiteren Prüfungen zur Entwicklungstoxizität erforderlich. Prüfungen zur Fruchtbarkeit sind jedoch in Betracht zu ziehen.
8.7.2. Prüfung auf Entwicklungstoxizität an einer Tierart; es ist der am besten geeignete Verabreichungsweg zu wählen und der beim Menschen zu erwartende Expositionsweg zu berücksichtigen (OECD 414).	
8.7.3. Zweigenerationen-Prüfung auf Reproduktionstoxizität an männlichen und weiblichen Tieren einer Art, sofern diese Angaben nicht bereits aufgrund der Anforderungen des Anhangs IX vorliegen; es ist der am besten geeignete Verabreichungsweg zu wählen und der beim Menschen zu erwartende Expositionsweg zu berücksichtigen.	
8.9.1. Prüfung der Karzinogenität	8.9.1. Eine Prüfung der Karzinogenität kann vom Registranten vorgeschlagen oder nach Artikel 40 oder 41 von der Agentur verlangt werden, — wenn das Nanomaterial eine weit verbreitete Verwendung hat oder wenn es Hinweise auf häufige oder lang andauernde Exposition von

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARDDATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
	Menschen gibt und — wenn das Nanomaterial als Mutagen der Kategorie 2 eingestuft ist oder wenn Prüfungen mit wiederholter Verabreichung ergeben haben, dass der Stoff Hyperplasie, präneoplastische oder sonstige Veränderungen hervorrufen kann, die Anhaltspunkte für nanospezifische Organschäden darstellen. — wenn Erkenntnisse von strukturell verwandten Nanomaterialien Anhaltspunkte für ein karzinogenes Potenzial ergeben; Ist das Nanomaterial als Mutagen der Kategorien 1A oder 1B eingestuft, so ist davon auszugehen, dass ein genotoxischer Mechanismus für die Karzinogenität vorliegt. In diesen Fällen wird normalerweise keine Prüfung der Karzinogenität verlangt. Eine Fall zu Fall-Betrachtung ist angebracht.
Ökotoxikologische Daten	
9.3 Verbleib und Verhalten in der Umwelt	
9.3.4. Weitere Angaben über Abbauprodukte	
9.4 Terrestrische Toxizität	Eine Prüfung der Langzeittoxizität ist vom Registranten vorzuschlagen, wenn bei der nach Anhang I vorgenommenen Stoffsicherheitsbeurteilung die Notwendigkeit einer eingehenderen Prüfung der Wirkung des Stoffs und/oder seiner Abbauprodukte auf terrestrische Organismen erkennbar wird. Die Wahl der Prüfung(en) richtet sich nach den Ergebnissen der Sicherheitsbeurteilung. Eine Prüfung ist nicht erforderlich, wenn keine direkte oder indirekte Exposition des Bodens zu erwarten ist.
9.4.6 Langzeittoxizität für Pflanzen	
9.6.1 Langzeittoxizität für Vögel	Die Notwendigkeit von Prüfungen sollte unter Berücksichtigung der großen Datenmenge, die auf dieser Mengenstufe normalerweise für Säugetiere zur Verfügung steht, sorgfältig abgewogen werden.