

Toxikologie

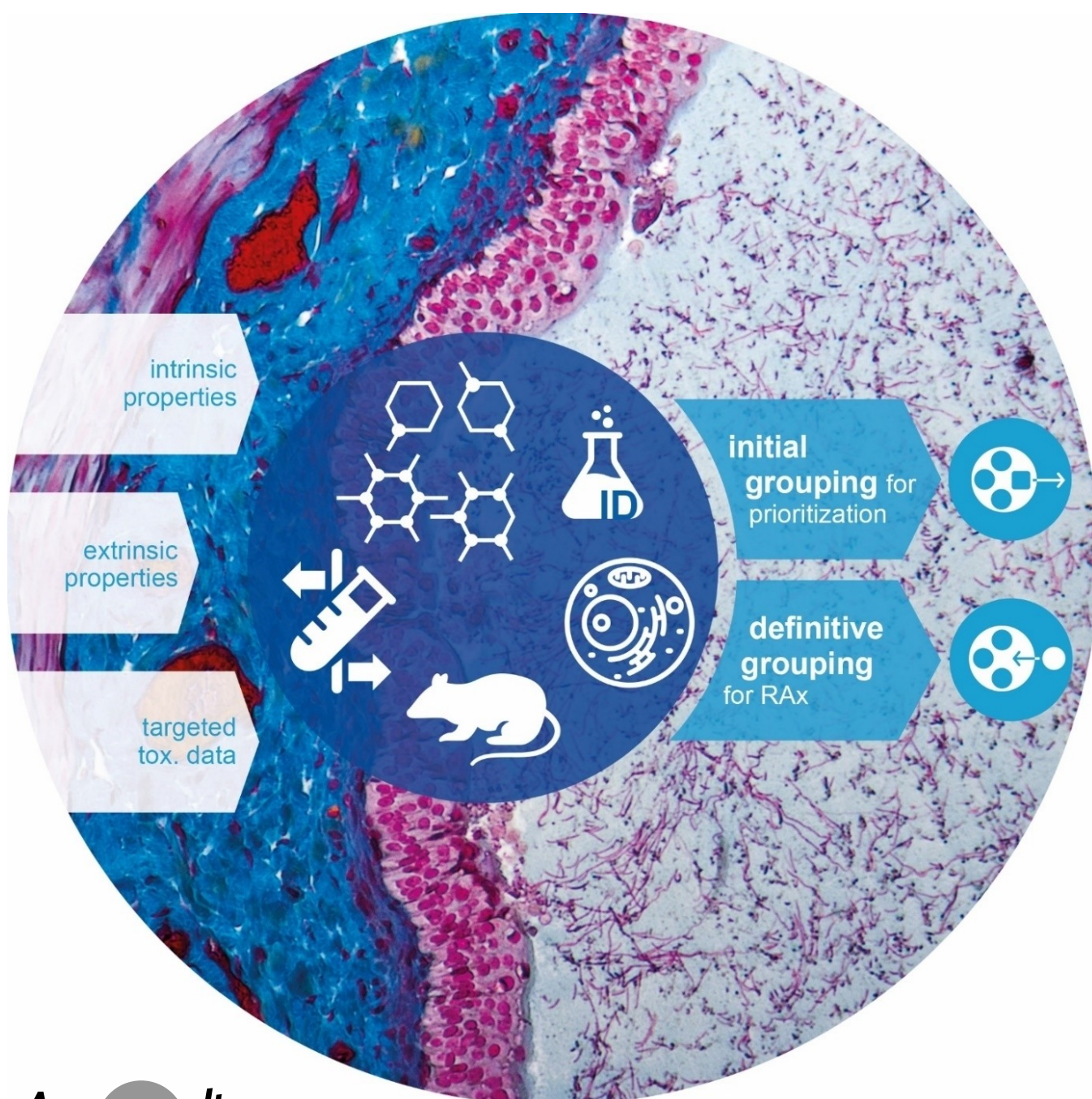
Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202210651

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202210651

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202210651

Lehren aus dem Gruppieren von Chemikalien zur Bewertung der Risiken für die Gesundheit des Menschen

Wendel Wohlleben,* Annette Mehling, und Robert Landsiedel*



Abstract: Analog zum Periodensystem, das Elemente nach ihrer Ähnlichkeit der Strukturen und chemischen Eigenschaften gruppiert, kann die Gefahr chemischer Stoffe in Gruppen mit ähnlichen Strukturen und ähnlichen toxikologischen Eigenschaften bewertet werden. Im Folgenden werden Fallbeispiele zu Gruppierungsstrategien vorgestellt, welche die Bewertungen von Gefahr, Exposition und Risiko für die menschliche Gesundheit unterstützen. Sowohl unter EU-REACH als auch im US-TSCA New Chemicals Programm ist in der Regel die strukturelle Ähnlichkeit die Grundlage für eine Gruppierung. Allerdings ist dieses Kriterium nicht immer angemessen und ausreichend. Auf der Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse leiten wir zehn Grundsätze für die Gruppierung ab, darunter: die transparente Darstellung des Zwecks der Gruppierung, die Definition der Kriterien für eine Gruppierung und die Grenzen der Gruppen, eine die Einbeziehung oder der Ausschluss eines Stoffs in oder aus einer Gruppe aufgrund toxikologischer Eigenschaften und eine Begründung der Zuordnung durch robuste Daten aus angemessenen Methoden. Diese Grundsätze gelten sowohl für eine erste Gruppierung zur Priorisierung weiterer Maßnahmen als auch für die endgültige Gruppierung zur Gewinnung von Daten für die Risikobewertung. Beides kann ein effektives Risikomanagement forcieren.

1. Einleitung

Das Konzept der Gruppierung ermöglicht die Vorhersage von Merkmalen, die allen Mitgliedern einer Gruppe gemeinsam sind, basierend auf ihrer Ähnlichkeit oder anderen Merkmalen, die als Gruppierungskriterien verwendet werden. Der Begriff “Gruppierung” beschreibt ein System oder einen Prozess zur Klassifizierung von Objekten (oder Lebewesen) mit gemeinsamen Merkmalen in Gruppen. Die Gruppierung kann verschiedenen Zwecken dienen, je nachdem welche gemeinsamen Aspekte vorhergesagt werden sollen. Chemische Stoffe können aufgrund ähnlicher physikalischer oder chemischer Eigenschaften (Abbildung 1), ähnlicher Verwendung oder ähnlicher Toxizität (Abbildung 2) gruppiert werden. Der Zweck bestimmt die Gruppierungskriterien sowie die erforderliche Ähnlichkeit. Die vorliegende Übersichtsarbeit soll relevante regulatorische Themen abdecken. Die Motivation dafür ist die unterschiedliche Verwendung des Gruppierens bei der Datengenerierung im Rahmen von REACH sowie effiziente Bewertun-

gen für den “generischen Ansatz für das Risikomanagement” (“generic approach to risk management” – GARM). Die Europäische Chemikalienstrategie für Nachhaltigkeit (“European Chemicals Strategy for Sustainability” – CSS) schlägt vor, den Anwendungsbereich von GARM zu erweitern.

, Gruppieren ist ein Kernstück der chemischen Disziplin: das Periodensystem teilt die Elemente in Gruppen ein. Viele der Grundsätze des Gruppierens können aus diesem Beispiel abgeleitet werden. Dmitrij Ivanovič Mendeleev erkannte die Ähnlichkeit der Elemente: “Ich möchte eine Art System schaffen, das nicht vom Zufall geleitet wird, sondern von einem bestimmten und genauen Prinzip”.^[1]

Um eine Gruppe zu definieren, bedarf es einer zweckmäßigen Hypothese und einer Begründung, warum diese auf Grundlage der verfügbaren Daten zutrifft. Diessoll zudem durch zusätzliche Daten weiter präzisiert werden können. Die Ähnlichkeit und die systematische Skalierung der chemischen Eigenschaften im Periodensystem bilden die “Gruppierungshypothesen” (siehe Abbildung 4 weiter unten), wohingegen die experimentellen Arbeiten von Robert Bunsen, Stanislao Cannizzaro und vielen anderen die “Begründung” dafür lieferten. Die erfolgreichen Vorhersagen von Mendeleev basierten weitgehend auf dem Atomgewicht und dem Verhalten der Elemente bei chemischen Reaktionen. Diese Eigenschaften wurden erst später mit der Besetzung der Elektronenorbitale begründet und anschließend durch die Quantentheorie erklärt – “die Begründung”. Das Periodensystem (Abbildung 1) zeigt die Deskriptoren für jedes Element, wie z.B. die Elektronegativität, die sich als nützlich erwiesen haben, um das Verhalten eines Elements in einer komplexen chemischen Reaktion vorherzusagen. In der Terminologie der Gruppierungskonzepte würde man die Elektronenkonfiguration als “intrinsische Eigenschaft”, das Redoxverhalten jedoch als “extrinsische Eigenschaft” bezeichnen, da dieses t auch vom Reaktionspartner abhängt.

In der Toxikologie beschreibt das Gruppieren den Prozess der Zusammenfassung von Stoffen mit ähnlichen toxikologischen Eigenschaften oder von Stoffen, die einem regelmäßigen Muster folgen, zu einer “Gruppe” oder “Kategorie”.^[2] Nach den derzeitigen regulatorischen Anforderungen in Europa (insbesondere innerhalb der EU im Rahmen der Registrierungs-, Bewertungs-, Zulassungs- und Be-

[*] Dr. W. Wohlleben
Department of Analytical and Material Science, BASF SE
67056 Ludwigshafen am Rhein (Deutschland)
E-mail: wendel.wohlleben@basf.com

Dr. A. Mehling
Dept. of Advanced Formulation and Performance Technology
BASF Personal Care and Nutrition GmbH
40589 Düsseldorf (Deutschland)

Dr. W. Wohlleben, Dr. R. Landsiedel
Department of Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE
67056 Ludwigshafen am Rhein (Deutschland)
E-mail: robert.landsiedel@basf.com

Dr. R. Landsiedel
Freie Universität Berlin
Biologie, Chemie und Pharmazie – Pharmakologie und Toxikologie
14195 Berlin (Deutschland)
E-mail: robert.landsiedel@fu-berlin.de

© 2022 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial License, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.

schränkungs-Verordnung (registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals, REACH)) und ebenso in den USA im Rahmen des TSCA New Chemicals Programms,^[3] ist strukturelle Ähnlichkeit eine Voraussetzung für eine Gruppierung. Darüber hinaus kann jeder relevante Deskriptor, jede Eigenschaft oder jedes Verhalten eines Stoffes als Kriterium für die Gruppierung nach gemeinsamer Toxizität dienen (z.B. Reaktivität der Alkylchlorformiate, siehe Tabelle 1). Bei der gemeinsamen Toxizität kann es sich um eine einzelne toxische Wirkung oder um mehrere toxische Wirkungen handeln, die qualitativ (ähnliche Art der Wirkung) und/oder quantitativ (Potenz, Ausmaß der Wirkung) ähnlich sind.^[4] Ähnlich wie Mendeleev die Elemente im Periodensystem gruppierte, werden anhand regulatorischer Prinzipien Gruppen von Stoffen festgelegt, von denen man annimmt, dass sie ähnliche toxische Wirkungen haben. Diese definierten Gruppen werden verwendet, um die toxikologischen Datenanforderungen zu erfüllen und die Toxizität der Stoffe einer Gruppe zu bewerten, für die keine ausreichenden toxikologischen Daten vorliegen.

Die experimentelle Erhebung toxikologischer Daten für jeden Stoff ist ressourcenintensiv, kann Tierversuche erfordern und ist möglicherweise nicht einmal erforderlich. Stoffe, die hinsichtlich ihrer funktionellen Gruppen, gemeinsamen Abbauprodukte oder anderen Merkmalen (Abbildung 2) ähnlich genug sind, können auch ähnliche Toxizität verursachen. Das Gruppieren wurde schon lange vor der Einführung moderner Chemikalienverordnungen für die Risikobewertung von Stoffen verwendet. Die entscheidenden Fragen waren immer dieselben: Was definiert Ähnlichkeit? und: Wie ähnlich ist ähnlich genug?

Auch wenn das Gruppieren weniger aufwendig ist als die experimentelle Untersuchung einzelner Stoffe, so erfor-

dert es dennoch Informationen über den Verwendungszweck, eine gute Kenntnis der intrinsischen und extrinsischen Stoffeigenschaften sowie deren Relevanz für die vorhergesagte Toxizität und Kenntnisse der Limitationen der Prüfmethode, die die Daten zur Begründung der Gruppierung liefern (Abbildung 2). Im Laufe der Jahre wurden einige Fallstricke erkannt, etwa dass das gewählte Ähnlichkeitskriterium nicht ausreichte, um den Toxizitätspunkt vorherzusagen. Insbesondere war eine grundlegende strukturelle Ähnlichkeit allein nicht immer ausreichend. Unterschiede in biologischer, einschließlich toxikologischer, Wirkung trotz struktureller Ähnlichkeit werden sinnbildlich als "Aktivitätsklippe" bezeichnet.^[5] Beispiele sind stereoselektive biologische Effekte,^[6] wie z.B. die Stellungsisomere von Acetylamino fluoren, von denen das 2-Isomer genotoxisch und krebserzeugend wirkt, nicht aber das 4-Isomer,^[7] oder das neurotoxische *n*-Hexan, welches sich von den höheren oder niedrigeren Homologen unterscheidet.^[8]

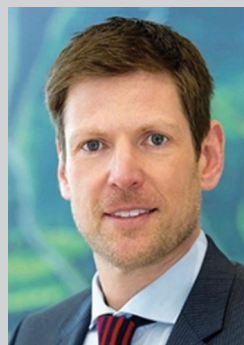
Je nach Zweck des Gruppierens, also je nachdem welches Verhalten relevant ist, kann ein Stoff zu verschiedenen Gruppen gehören. Dies bedeutet, dass unterschiedliche Ähnlichkeitskriterien oder unterschiedliche numerische Schwellenwerte für die Beurteilung dieser spezifischen Gruppe relevant sein können. Der Zweck des Gruppierens kann in der Vorhersage der Gefährdung in einem oder mehreren toxikologischen Endpunkten bestehen, oder er kann die Exposition bei beabsichtigten oder unbeabsichtigten Verwendungen betreffen. Manche Eigenschaften haben sehr breite numerische Bereiche; z.B. sind alle Materialien ohne Bandlücke – insbesondere Metalle – Leiter, obwohl sich die numerischen Leitfähigkeitswerte zwischen Mangan und Silber um das Hundertfache unterscheiden. Die davon



Wendel Wohlleben studierte an der Universität Heidelberg und der École Normale Supérieure, Paris, und promovierte anschließend in Physik an der Universität München. Er ist jetzt Senior Principal Scientist bei BASF und entwickelt Analysemethoden für Partikel und Polymere, die insbesondere für die behördliche Bewertung relevant sind. Er war Postdoktorand an der Universität Marburg und Gastwissenschaftler am Weizmann-Institut, Rehovot, und an der Harvard TH Chan School of Public Health, Boston.



Annette Mehling ist ausgebildete Biologin und hat in Mikrobiologie promoviert. Nach ihrem Postdoc in Immunologie an der Hautklinik in Münster (Deutschland) wechselte sie 2001 zu Cognis, später BASF, wo sie als leitende Wissenschaftlerin im Bereich Hautwissenschaften und Toxikologie tätig war. Im Laufe der Jahre war sie an Aktivitäten zur Förderung des Einsatzes von Tests ohne Tierversuche im Bereich der Hautsensibilisierung und -reizung beteiligt.



Robert Landsiedel promovierte in Chemie und habilitierte sich in Pharmakologie und Toxikologie. Er war in verschiedenen Positionen für die BASF tätig, unter anderem in North Carolina, USA, und Tokio, Japan. Heute ist er Vizepräsident für spezielle Toxikologie, führt toxikologische Studien durch und entwickelt neue Methoden bei BASF. Außerdem lehrt er Toxikologie an der Freien Universität Berlin und ist gewählter Präsident der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie.

Abbildung 1. Periodensystem der Elemente a) wie von Mendeleev 1871 veröffentlicht^[1] – mit Vorhersagen von bis dahin unbekanntem Elementen durch Gruppierung und Extrapolation – und b) aktuelle Version.



Abbildung 2. Generische Einführung in die Eigenschaften und Wechselwirkungen von Stoffen, die zu Toxizität führen. Gruppierung bedeutet die Verwendung von Kriterien, die die betreffenden chemischen Stoffe beschreiben, um eine Gruppe mit einem oder mehreren gemeinsamen Merkmalen zu definieren, die zu gemeinsamen Toxizitätseffekten führen. In diesem Beispiel wird die chemische Struktur, eine intrinsische Eigenschaft, verwendet, um eine Gruppe mit einem gemeinsamen Toxizitätseffekt, z. B. Lebertumoren, zu definieren. Die Verbindung zwischen chemischer Struktur und Toxizitätseffekt ist jedoch ein Prozess, der von den extrinsischen Eigenschaften (z. B. Lipophilie, $\log K_{ow}$) über die Exposition bis hin zur resultierenden molekularen Interaktion mit kritischen Bestandteilen des menschlichen Körpers, z. B. der Rezeptorbindung, reicht. Dies kann zu frühen biologischen Reaktionen führen, z. B. zu einer veränderten Proteinexpression, was wiederum zu unerwünschten Wirkungen und Toxizitätseffekten führen kann. Dieses Schema stellt einen Ablauf schädlicher Wirkungen (adverse outcome pathway, AOP) dar. Jeder Schritt (bei AOP als Schlüsselereignis (key event, KE) bezeichnet) dieses Schemas kann als Gruppierungskriterium verwendet werden, nicht nur intrinsische Eigenschaften, sondern auch extrinsische Eigenschaften, Exposition, Wechselwirkungen mit Bestandteilen des Körpers, frühe biologische Reaktionen und unerwünschte Wirkungen. Wie in Kapitel 2 und 3 beschrieben, werden in den geltenden Verordnungen und Leitlinien nur einige dieser Kriterien ausgewählt. Aus wissenschaftlicher Sicht kann jeder der Schritte das gemeinsame Merkmal sein, das durch die Gruppierung vorhergesagt werden soll. Die Gruppierung ist zuverlässiger, wenn es eine enge Verbindung zwischen den Gruppierungskriterien und dem angestrebten gemeinsamen Merkmal gibt. Dies ist häufig der Fall, wenn diese in dem Schema nahe beieinander liegen (z. B. frühe biologische Reaktion und toxischer Endpunkt) und wenn die Auswirkung des Kriteriums auf das gemeinsame Merkmal sehr direkt ist (z. B. wenig Regulierung und nur wenige intermediäre Schlüsselereignisse). In der Regel werden bereits vorhandene oder leicht verfügbare Eigenschaften als Kriterien für die Gruppierung verwendet, es kann jedoch ein Zielkonflikt zwischen der Verfügbarkeit und der Relevanz der Gruppierungskriterien bestehen. Die Gruppierung kann sich auf eine qualitative Vorhersage der Toxizität beschränken oder quantitative Maße einbeziehen (z. B. Rezeptoraffinität oder Potenz der toxischen Wirkung eines chemischen Stoffes, siehe Lit. [151]).

unterschiedenen Gruppen der Halbleiter und Isolatoren weisen Werte auf, die mindestens 10^6 -fach niedriger sind. Dennoch kann die Leitfähigkeit für die Auswahl eines geeigneten Materials für einen bestimmten Zweck weniger relevant sein als andere Eigenschaften wie Magnetismus (z. B. für Computerspeicher) oder Duktilität (z. B. zur Formgebung von Metallen). Demnach müssen verschiedene Gruppen und Gruppierungskriterien für den beabsichtigten Zweck in Betracht gezogen werden.

Die Chemikalienregulierungen sollen einen wirksamen Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt

gewährleisten. Zu diesem Zweck ist das Verständnis des relevanten Verhaltens, d. h. der Wechselwirkung des Stoffes mit biologischen Systemen (Abbildung 2, Abbildung 3), von zentraler Bedeutung. Dies erfordert toxikologische und Expositionsinformationen, um Risiken zu erkennen und zu bewerten und ein Risikomanagement, um die Risiken auf ein Maß zu reduzieren, das die Gesellschaft zu akzeptieren bereit ist. Eine Gefahr beschreibt das Potential eines Stoffes, Schaden zu verursachen. Toxikologische Informationen beschreiben die Art der möglichen Schädigung (‘‘Endpunkte’’, wie z. B. Hautreizung, spezifische Organtoxizität oder

Tabelle 1: Gruppierung nach OECD – Beispiele für Ähnlichkeiten in den Jahren 2002 bis 2010, angepasst aus “Grouping of Chemicals: Chemical Categories and Read-Across – OECD”. Weitere Beispiele, die zur Gestaltung der REACH-Leitlinien zu chemischen Kategorien und Read-across beigetragen haben, darunter anorganische Metallverbindungen, Polyole und Erdölstoffe, 2007 von Worth und Patlewicz zusammengestellt.^[26]

Ähnlichkeit	Bestandteil, den alle Moleküle gemein haben	Variabler Teil des Moleküls	Gemeinsame physikalisch-chemische Eigenschaften, Wirkweise oder Vorläufer- und Abbauprodukte
Beispiele von Stoffgruppen			
Benzylderivatgruppe mit 10 Stoffen	Benzolring, der direkt an eine sauerstoffhaltige funktionelle Gruppe gebunden ist	Aldehyde und Carbonsäureester	Werden leicht hydrolysiert oder leicht zu Benzoesäure oxidiert
Mononitroaniline	Nitro, Amino	Isomere Formen	Methämoglobinbildung
Ethylenglykol-Gruppe mit 5 Stoffen	Zwei endständige Hydroxygruppen	Anzahl der Ethylenoxid-Einheiten	Unterscheiden sich mit zunehmendem Molekulargewicht
Gruppe der langkettigen Alkohole (C6–C22 primäre aliphatische Alkohole) mit 30 Stoffen	Primäre Hydroxygruppe	Alkylkettenlänge	Oxidation zu Aldehyd und Carbonsäure
Alkylaminoxidgruppe mit 15 Stoffen	Aminoxid	Alkylkettenlänge und Verzweigung	Tenside mit einem polaren “Kopf” und einem inerten, hydrophoben “Schwanz”
Gruppe der Alkylchlorformiate mit 30 Stoffen	Chlorformiat	Alkylkettenlänge	Reaktivität

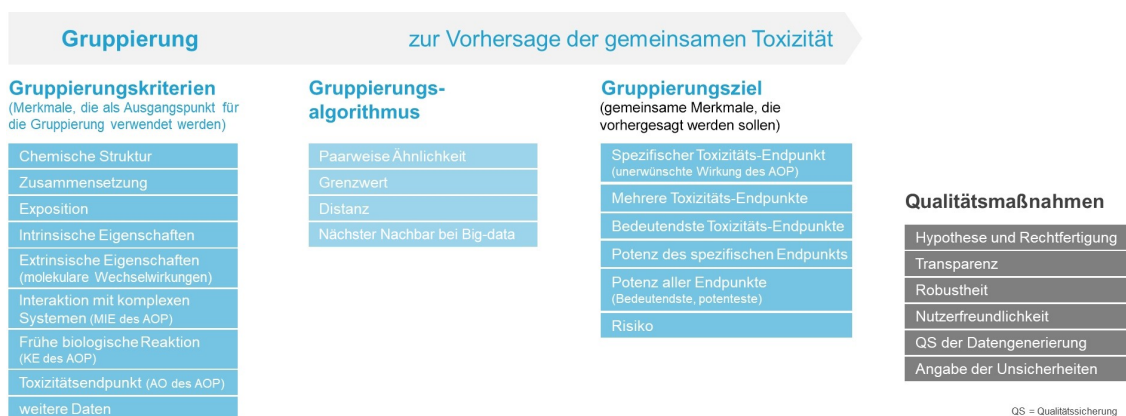


Abbildung 3. Terminologie der Gruppierungskonzepte. Laut OECD ist “eine chemische Kategorie eine Gruppe von Chemikalien, deren physikalisch-chemische und die menschliche Gesundheit betreffende und/oder ökotoxikologische Eigenschaften und/oder Eigenschaften bezüglich des Verbleibs in der Umwelt wahrscheinlich ähnlich sind oder einem regelmäßigen Muster folgen, in der Regel als Ergebnis struktureller Ähnlichkeit.” Da die Bewertungen auf den intrinsischen und inhärenten Eigenschaften des Stoffes beruhen, ermöglichen diese Ansätze in erster Linie gefahrenbezogene Bewertungen, aber auch die Exposition oder das Risiko können das Ziel der Gruppierung sein. Sowohl die Exposition als auch die Gefahr müssen gegeben sein, um ein Risiko darzustellen, aber die Gefahr ist der chemischen Struktur inhärent, während die Exposition von der tatsächlichen Verwendung der Chemikalie abhängt.

Krebs) sowie die Dosis-Wirkungs-Beziehung (Potenz). Eine gefährdete Person wird durch einen Stoff nur dann geschädigt, wenn sie einer ausreichenden Menge diesem Stoff ausgesetzt ist (Exposition).^[9] Das Risiko beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein solches Ereignis unter Berücksichtigung von Gefahr und Exposition geschieht. In der etablierten Risikobewertung werden sowohl die Gefahr als auch die Exposition bewertet, bevor Maßnahmen zum Risikomanagement empfohlen werden und/oder die Verwendung von Stoffen eingeschränkt oder ganz verboten wird. Darüber hinaus muss darauf geachtet werden, dass die Daten, die zur Vorhersage der Ergebnisse verwendet werden, für den zu beurteilenden Endpunkt ausreichend robust sind. Das Ergebnis einer solchen Gruppierung wird für regulatorische Entscheidungen zum Schutz der Gesundheit

von Mensch und Umwelt – unseren wertvollsten Gütern – verwendet. In den folgenden Kapiteln diskutieren wir die wissenschaftlichen Lehren aus toxikologischen Gruppierungen, die für verschiedene Chemikalienregulierungen relevant waren, ohne dabei den Anspruch zu erheben alle Gruppierungsvorschriften zu repräsentieren. Wir beziehen die neuesten Gruppierungsansätze ein und beschreiben, wie zukünftige Gruppierungen und Bewertungen der Toxizität auf der Grundlage dieser Erkenntnisse aussehen könnten. Abschließend nennen wir die Schlüsselkomponenten, die das Gruppieren zu einem effizienten, effektiven und akzeptablen Instrument für die sichere Verwendung von Chemikalien machen.

2. Gruppierung zur Generierung von Gefahreninformationen

2.1. Klassische Beispiele

Toxische Wirkungen von Stoffgruppen wurden schon früh erkannt und werden seit Jahren für das Risikomanagement dieser Stoffgruppen genutzt (Tabelle 1). Dazu gehören Stoffe natürlichen Ursprungs wie Pyrrolizidinalkaloide (eine Gruppe von mehr als 600 Stoffen, die von Pflanzen produziert werden und daher in Lebensmitteln vorkommen) oder Aflatoxine (eine Gruppe von mehr als 20 Difurocumarin-Stoffen, welche von fadenförmigen Pilzen der *Aspergillus*-Gattung – einem weit verbreiteten Schimmelpilz – produziert werden), von denen viele, aber nicht alle, lebertoxisch und/oder krebserregend sind.^[10] Auch faserige Silikatminerale (“Asbest”) sowie anthropogene Stoffe, die sowohl zufällig als auch absichtlich produziert werden, wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) oder halogenierte Dibenzofurane und -pyrene (oft nur als “Dioxine” bezeichnet), gehören dazu. Eine kurze Zusammenfassung dieser Beispiele verdeutlicht die unterschiedlichen Grundlagen, Methoden und Ziele (oder Zwecke) des Gruppierens (Abbildung 3).

“Die schädlichen Auswirkungen von Asbeststaub” wurden 1898 von der Fabrikinspektorin Lucy Deane erkannt.^[11] 1984 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Asbest und andere Fasern aufgrund gemeinsamer physikalischer Struktur (feste Grenzwerte von mehr als 5 μm Länge, weniger als 3 μm Breite und einem Seitenverhältnis von mehr als 3:1) und chemischer Wechselwirkung in biologischen Systemen (Biopersistenz, ohne klaren Grenzwert) gruppiert. Für die so definierten “WHO-Fasern” kann eine gemeinsame Gefahrenbewertung durchgeführt werden.^[12] In der EU ist “die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung dieser Fasern sowie von Erzeugnissen und Gemischen, denen diese Fasern absichtlich zugesetzt werden”, verboten.^[13] Interessanterweise wurde die wissenschaftliche Formulierung des “Faserparadigmas” später dahingehend verfeinert, dass Untergruppen von Fasern aus dem Verbot ausgenommen wurden, indem Schwellenwerte für die Biopersistenz ermittelt wurden, die auch mit Screening-Techniken messbar waren. Ergebnisse solcher Screenings ermöglichten dann auch die Entwicklung von Alternativen zu den WHO Fasern.^[14] Erst jüngst wurde erkannt, dass auch die Fibrillenbildung bei der Freisetzung von Stäuben die Aufnahme in die Gruppe der gefährlichen Fasern erfordert.^[15] Gleichzeitig wurden durch das Kriterium einer minimalen mechanischen Steifigkeit die dünnsten Fasern aus der Gruppe der WHO Fasern entfernt, denn “MWCNT mit geringem Durchmesser (< 30 nm) unterliegen nicht der vorgeschlagenen Einstufung, da davon ausgegangen wird, dass das Paradigma der Faserpathogenität aufgrund einer verknäuelten Morphologie nicht gilt”.^[15,16] Dies ist ein Beispiel für eine wissenschaftlich begründete Verbesserung eines einseitigen Kriteriums (Schwellenwert) zu einem zweiseitigen Kriterium zur Zuordnung von Stoffen zu einer Gruppe.

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, PAK, wurden erstmals im 18. Jahrhundert durch Sir Percival Pott als krebserregend erkannt.^[17] Damals waren sie nur als Bestandteile von Ruß und Teerpech bekannt und wurden später als eine Gruppe von Chemikalien mit kondensierten aromatischen Ringen identifiziert.^[18] PAK sind krebserregend,^[10c] wenn die metabolische Aktivierung zur Bildung von DNA-bindenden und damit mutagenen Epoxiden führt.^[19] Das krebserzeugende Potenzial eines PAK ist mit diesen Eigenschaften verknüpft, d.h. mit der Neigung, zu reaktiven Epoxiden metabolisiert zu werden und so mutagene DNA-Addukte zu bilden. PAK werden hinsichtlich ihres krebserzeugenden Potenzials gruppiert, indem die Bildung genotoxischer Epoxidmetaboliten als Gruppierungskriterium verwendet wird. Dies bedeutet nicht, dass andere Mechanismen der Genotoxizität als die Epoxidbildung (wie z.B. die Bildung von Benzylsulfaten^[20]) oder andere Mechanismen der Kanzerogenese (bspw. rezeptorvermittelte Prozesse, siehe unten) nicht existieren.

Halogenierte Biphenyle (insbesondere polychlorierte Biphenyle (PCB)) wurden nach der Einnahme von kontaminiertem Reisöl in den 1960er Jahren als toxisch erkannt [油症 (Yusho), wörtlich “Ölsymptome”^[21]]. PCB wurden aufgrund ihrer chemischen Stabilität und hohen Dielektrizitätskonstante synthetisiert und in verschiedenen Anwendungen wie Transformatorenölen und Heizsystemen verwendet. Undichtigkeiten hatten zur Verunreinigungen von Speiseöl geführt. Halogenierte Dibenzofurane und -pyrene (d.h. polychlorierte Dibenzodioxine, PCDD) sind Nebenprodukte der Herstellung halogenerter Biphenyle und Phenoxysäureherbiziden (z.B. war das Herbizid Agent Orange mit 2 ppm 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-*p*-dioxin (TCDD) kontaminiert, was zu erheblichen Gesundheitsschäden führte).^[22] Die 209 PCB und 75 PCDD bilden Gruppen von Kongeneren. Einige dieser halogenierten Stoffe sind durch die Aktivierung des aromatischen Kohlenwasserstoffrezeptors (AhR), welcher Transkriptionsreaktionen vermittelt, krebserregend.^[23] Die Fähigkeit, an den AhR zu binden und diesen zu aktivieren, wird daher zur Definition der Gruppe verwendet, die aus den halogenierten Biphenylen, halogenierten Dibenzofuran- und -pyrenkongeneren besteht, die diese biochemische Fähigkeit aufweisen. Die Affinität zum AhR wird auch genutzt um die Toxizitätsäquivalenz (toxic equivalency, TEQ^[24]) zu definieren und so die Potenz einzelner Stoffe oder Gemische einzuordnen. Der numerische Toxizitätsäquivalenzfaktor (TEF) ist das Verhältnis zwischen der Toxizität eines Stoffes dieser Gruppe und der Toxizität der toxischsten Stoffe, hier repräsentiert durch den potentesten Stoff TCDD.^[25]

TEQ sind ein Beispiel für ein Gruppierungskriterium anhand einer gemeinsamen Wirkungsweise. Stoffe können andererseits aufgrund von Eigenschaften, die sich vom Gruppierungskriterium unterscheiden, aus Gruppen ausgeschlossen werden: Azofarbstoffe können enzymatisch reduziert werden, wodurch es zur Freisetzung aromatischer Amine kommt, welche nach metabolischer Aktivierung des Aminorests elektrophile, DNA-bindende Metaboliten bilden und so Krebs erzeugen können. Diese Eigenschaft definiert die Gruppe der krebserzeugenden Azofarbstoffe.

Azofarbstoffe können aus dieser Gruppe herausfallen, wenn alle aromatischen Aminmetaboliten gut wasserlöslich sind, z. B. durch Sulfonsäureeinheiten an den aromatischen Ringen auf beiden Seiten der Diazenylgruppe; denn diese Beschleunigen die Ausscheidung (Clearance) der Metaboliten aus dem Körper. Azorubin (Dinatrium-4-hydroxy-3-[(E)-(4-sulfonato-1-naphthyl)diazenyl]naphthalin-1-sulfonat) ist ein solcher sulfonierter Azofarbstoff, der keine Hinweise auf Mutagenität oder Karzinogenität aufweist und für die Verwendung in bestimmten Lebensmitteln zugelassen ist (E122, FD&C Red No. 10). Der Bestandteil 2-Naphthylamin, ohne die Sulfonsäurekomponente, ist jedoch ein bekanntes humanes Blasenkarzinogen.

Per- und Polyfluoralkylstoffe (PFAS) sowie Bisphenole (z. B. Bisphenol A (BPA)) stehen seit langem im Fokus des regulatorischen Interesses. Perfluoralkyl- und Polyfluoralkylstoffe sind eine Klasse synthetischer Chemikalien, die seit Jahrzehnten verwendet werden. Aufgrund ihrer Stabilität waren oder sind PFAS in verschiedenen Industrie- und Verbraucheranwendungen weit verbreitet, z. B. Textilimprägnierung, Bauwesen, Elektronik, Teflon, Feuerlöschschäume und Materialien für Luft- und Raumfahrtanwendungen.^[27] Manchmal werden sie auch als "ewige Chemikalien" bezeichnet, was sich von der Fähigkeit der PFAS ableitet, jahre- oder sogar jahrzehntelang in der Umwelt zu bestehen (Persistenz) und sich in Organismen anzureichern (Bioakkumulation). Ursprünglich galten PFAS als unbedenklich in Bezug auf gesundheitsschädigende Wirkungen. Im Laufe der Jahre mehrten sich die Hinweise darauf, dass Nieren- und Lebertoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sowie Störungen der Schilddrüsenhormonsynthese und weitere Störung der Hormonachse ein Problem darstellen können; für 45 PFAS gab es konkrete Belege aus den Daten der Tierversuche und Epidemiologie.^[28] Die OECD identifizierte dann mehr als viertausend PFAS^[29], die ein gemeinsames Strukturmerkmal aufweisen, nämlich eine perfluorierte Methyl- oder Methylengruppe. Mittlerweile werden über 12000 PFAS im EPA CompTox Chemicals Dashboard aufgeführt.^[30] 2018 wurde von der OECD ein Gruppierungsansatz (genannt "PFAS-Kategorisierung") vorgeschlagen. Seitdem wurden weitere Gruppierungsschemata zur Ausarbeitung regulatorischer Beschränkungen eingeführt.^[31] Anstatt die Ähnlichkeit von einer Ausgangskemikalie abzuleiten, verwenden die meisten PFAS-Ansätze strukturelle Deskriptoren, um Kategorien und Unterkategorien zu bilden, die durch die Kettenlänge als Nicht-Polymere, kurzkettenige oder langkettige Polymere oder durch chemische Strukturen wie Perfluoralkylsäuren (PFAA), Perfluoralkylcarbonsäuren (PFCA), Perfluoroctansulfonate (PFOS) usw. voneinander abgegrenzt werden. Die Royal Society of Chemistry (RSC, Großbritannien) argumentierte, dass eine gruppenbasierte Risikobewertung einen später zu bereuenden Austausch (regrettable substitution) verhindert, und hat ein risikobasiertes Rahmenwerk vorgeschlagen. Dieses setzt mit einem Entscheidungsbaum an der Verwendung von PFAS und deren wissenschaftlichen Nachweisen für die Gefährdung an und führt zu fünf großen Gruppen, die zwischen Ausstieg (phase-out) und sicherer Verwendung (safe-to-use) unterscheiden.^[32] Dagegen schlägt der weitge-

hendste Gruppierungsansatz vor, *alle* PFAS allein aufgrund ihrer hohen Persistenz zu verbieten (der so genannte "P-sufficient" Ansatz). Die EU diskutiert derzeit die Beschränkung von PFAS auf wesentliche Verwendungszwecke. Der am wenigsten am Vorsorgeprinzip orientierte Gruppierungsansatz befürwortet eine Unterteilung der PFAS.^[33] Die US-amerikanische EPA will mit der National PFAS Testing Strategy PFAS auf der Grundlage ähnlicher Merkmale kategorisieren. Zunächst wird dies auf strukturellen Merkmalen beruhen, bei weiterer Verfeinerung sollen jedoch Erkenntnisse aus In-vitro-Hochdurchsatz-Toxizitätstests (high-throughput testing, HTT) einfließen. Diese Kategorien werden dazu beitragen, potenzielle Kandidaten für weitere In-vivo-Tests zur Unterstützung der Gefahrenbeurteilung zu ermitteln.^[25a,34] Die RSC, die EU und die EPA schlugen damit drei sehr unterschiedliche Ansätze für das Risikomanagement mittels Gruppierung und Ähnlichkeiten vor, bei denen unterschiedliche Kriterien wie Exposition, Struktur, Verbleib und Gefährdungspotenzial zugrunde gelegt wurden (Abbildung 2). Die Komplexität der Definition von PFAS Untergruppen und möglichen Gefahren für die Gesundheit standen im Mittelpunkt einer Veröffentlichung eines Expertengremiums. Dies stellte fest, dass "es unangemessen ist, die gleiche Toxizität/Wirksamkeit für verschiedene PFAS-Klassen anzunehmen" und dass die Persistenz allein für eine Gruppierung, die dem Schutz der menschlichen Gesundheit dient, unzureichend ist. Die Experten erklärten auch, dass zu stark verallgemeinerte Aussagen vermieden werden sollten und stattdessen klar definiert werden soll, auf welchen spezifischen Stoff oder welche Untergruppe sich die Aussagen beziehen. Weit gefasste Definitionen sollten nur als Ausgangspunkt verwendet werden.

Bisphenol A (BPA, 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan 4,4'-isopropylidendiäphenol) ist ein weiteres Beispiel für einen Stoff, welcher seit vielen Jahren große Aufmerksamkeit erfährt. BPA wird seit den 1960er Jahren zur Herstellung von Kunststoffen, insbesondere Polycarbonat-Kunststoffen und Epoxidharzen, verwendet. BPA wird als endokriner Disruptor (ED) bewertet; seine östrogene Wirkung wurde schon früh erkannt und . BPA wurde daher durch Bisphenol S (BPS) ersetzt, das ursprünglich als schwacher endokriner Disruptor (ED) galt. Tatsächlich hat BPS eine geringere Bindungsaffinität zu Östrogenrezeptoren (ERs), jedoch eine höhere Affinität zu anderer Rezeptoren. Es ist gilt daher als Beispiel für einen zu bereuenden Austausch. (regrettable substitution)^[35]

Die Gruppen der PAK, halogenierten Biphenyle, Dibenzofurane und Dioxine, PFAS und Asbestfasern werden zur Überwachung der Exposition^[36] und zum Risikomanagement^[37] verwendet. Sie werden auch als Kriterien für die Entwicklung von Stoffen mit ähnlicher technischer Funktionalität, aber mit geringerer oder gar keiner Toxizität herangezogen, um so einem der wichtigsten Ziele des Konzepts "Safety (and Sustainability) by Design" (SSbD)^[38] gerecht zu werden und einen später zu bereuenden Austausch zu vermeiden.^[39,40]

2.2. Grundsätze des Analogieschlusses (Read-across)

Das häufigste Ziel der toxikologischen Gruppierung ist die Bereitstellung toxikologischer Daten für Stoffe, die nicht oder nur unzureichend auf den spezifischen Gefahrenendpunkt getestet wurden (Abbildung 3). Read-across und Gruppierung, manchmal auch nur als “Read-across” (RAX) bezeichnet,^[26] ist eine weit verbreitete Technik zur Vorhersage toxikologischer Endpunkte eines Stoffes auf der Grundlage von Informationen, die für andere, ähnliche Stoffe verfügbar sind. Nach Angaben der OECD: “[...]. Beim RAX-Ansatz werden Informationen zu einem toxikologischen Endpunkt (der Gefahr eines bestimmten gesundheitlichen Schadens) eines Stoffes (dem Ausgangsstoff) verwendet, um denselben Endpunkt für einen anderen Stoff (die Zielstoff) vorherzusagen, der in gewisser Weise als “ähnlich“ gilt (in der Regel aufgrund struktureller Ähnlichkeit oder auf der Grundlage derselben Wirkungsweise oder desselben Wirkungsmechanismus). Im Prinzip kann Read-across zur Bewertung der physikalisch-chemischen Eigenschaften, der Toxizität, des Umweltverhaltens und der Ökotoxizität verwendet werden. Für jeden dieser Endpunkte kann es qualitativ oder quantitativ durchgeführt werden [...]”.^[41] RAX wird seit mehr als zwanzig Jahren von Organisationen und Behörden wie der OECD und der US-Umweltschutzbehörde (EPA) eingesetzt^[42] und ist nach wie vor eine der am häufigsten verwendeten Methoden, um Datenlücken in REACH-Dossiers zu schließen^[43] und Tierversuche zu vermeiden.

Gruppieren und Read-across haben sich von Ad-hoc-Verfahren zu umfassenden Bewertungen mit standardisierten Instrumenten entwickelt,^[44] einschließlich computergestützter Methoden mit großen Datenbanken.^[45] Infolgedessen kann RAX ein effizienter Ansatz für die Gefährdungsbeurteilung sein, da er deutlich weniger Zeit und Ressourcen in Anspruch nimmt als die Generierung neuer experimenteller Daten für jeden einzelnen Stoff; so reduziert er auch die Anzahl der erforderlichen Tierversuche. RAX ist ausdrücklich endpunktspezifisch. Daher kann ein Stoff zu verschiedenen Gruppen gehören, die zum

Zweck des RAX für unterschiedliche Endpunkte gebildet wurden. Umgekehrt enthalten Gruppen, die für den RAX mehrerer Endpunkte gebildet wurden, weniger Stoffe als Gruppen, die speziell für einen toxischen Endpunkt gebildet wurden. Offensichtlich gibt es einen Kompromiss zwischen der Anzahl der Stoffe in einer Gruppe und der Anzahl der Gruppen, die zur Bewertung mehrerer Endpunkte erforderlich sind. Daher wird in einigen Leitfäden empfohlen, innerhalb einer breiteren Gruppe spezifische Untergruppen zu bilden, die für bestimmte Endpunkte relevanter sind (z. B. Kapitel 2.3.2 von Lit. [46]); dies wurde kürzlich auf die große Gruppe der PFAS angewandt (siehe Kapitel 2.1).

Die Hauptprämisse beim RAX ist, dass Stoffe mit einer hohen strukturellen Ähnlichkeit ähnliche toxische Wirkungen haben werden. Aus historischer Sicht wird RAX auf der Grundlage eines von zwei Ansätzen durchgeführt, nämlich dem Analogie- und dem Kategorieansatz (Abbildung 4 und Abbildung 5.^[44d] Der Analogie-Ansatz bezieht sich auf eine Gruppierung auf der Grundlage einer begrenzten Anzahl von Stoffen; die Ziel- und Ausgangsstoffe haben eine bekannte gemeinsame Wirkungsweise (und/oder einen gemeinsamen Mechanismus) haben.^[44d] Der Kategorie-Ansatz basiert auf der Einteilung von Stoffen in Kategorien auf der Grundlage ihrer physikalisch-chemischen, toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften, wobei davon ausgegangen wird, dass sie wahrscheinlich ähnlich sind oder einem regelmäßigen Muster in Bezug auf den zu bewertenden toxikologischen Endpunkt folgen.

Im Laufe der Jahre haben sich einige Kernfragen abgezeichnet, z. B. erneut die Definition dessen, was Ähnlichkeit eigentlich ist, die Identifizierung und Verringerung von Unsicherheiten, die Rechtfertigung der vorgenommenen RAX sowie die Harmonisierung der verschiedenen Rechtsvorschriften. Da RAX auf relevanten Gruppierungskriterien basiert, müssen auch diese Kriterien für die regulatorische Akzeptanz harmonisiert werden.

Ball et al.^[47] erläuterten einige Aspekte der uneinheitlichen regulatorischen Akzeptanz anhand von Dipropylglykoldimethyletheracetat (DPMA) als Fallstudie für in -vitro Genotoxizität in Säugerzellen, subchronische Toxizität bei

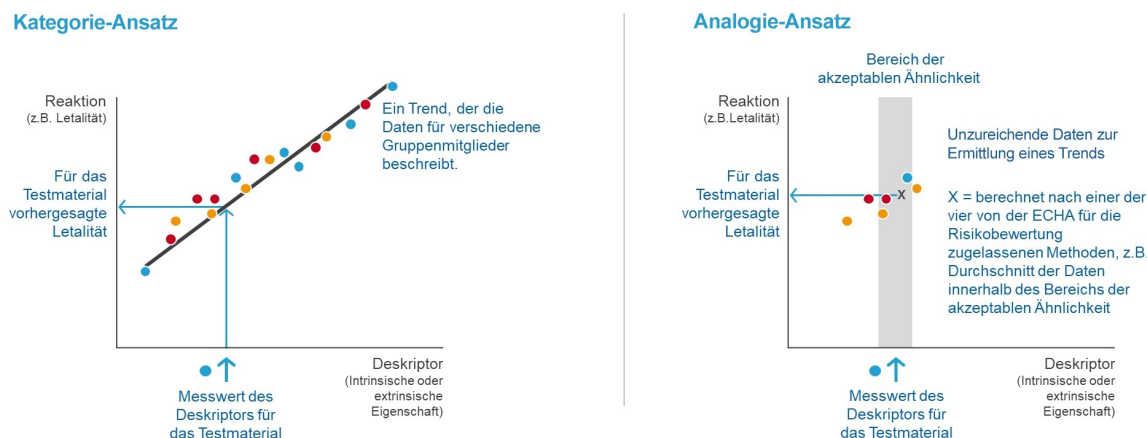


Abbildung 4. Kategorie-Ansatz und Analogie-Ansatz. Man beachte, dass “Kategorie-Ansatz” ein definierter Begriff ist, der den quantitativen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (QSARs) ähnelt, aber nicht mit ihnen identisch ist.^[42]

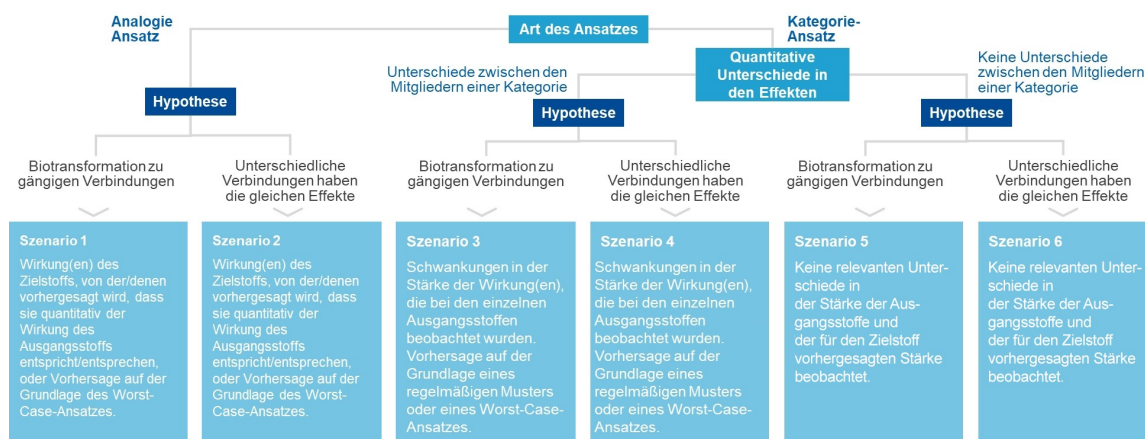


Abbildung 5. Szenarien verschiedener gültiger Read-across-Begründungen gemäß dem Read-across-Bewertungsrahmen der ECHA (RAAF), wiedergegeben aus Lit. [2].

wiederholter Verabreichung an Nager und Entwicklungstoxizität. Der damalige RAX-Ansatz wurde im Rahmen des OECD-Programms für große Produktionsmengen (high production volume, HPV) akzeptiert, nicht aber im Rahmen von REACH. In der REACH-Verordnung heißt es: “Die Anwendung des Gruppierungskonzepts setzt voraus, dass die physikalisch-chemischen Eigenschaften, die Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt oder der Verbleib in der Umwelt aus den Daten für den/die Referenzstoff(e) innerhalb der Gruppe durch Interpolation auf andere Stoffe in der Gruppe vorhergesagt werden können (Read-across-Ansatz)”, was bedeutet, dass die Interpolation bevorzugt wird, während das HPV-Programm der OECD sowohl die Extrapolation als auch die Interpolation unterstützt. Eine weitere Unsicherheit, die angesprochen wurde, waren der Umfang der erforderlichen Daten und die Akzeptanz von Daten, bei denen keine Toxizität festgestellt wurde. In diesem Zusammenhang wurden die Fragen aufgeworfen: “Wie viel Unsicherheit ist zu viel? Gibt es Unterschiede bei der ‘akzeptablen Unsicherheit’ je nach Endpunkt oder je nachdem, ob Read-across das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Toxizität vorhersagt?” Dies müsste adressiert werden, um unnötige Tierversuche zu vermeiden und festzulegen, wie hoch der Anteil an Stoffen mit tierversuchsdaten in einer Gruppe sein muss: In vielen Fällen könnte ein Anteil von 10 % nicht genügend Daten liefern, und ein Anteil von 100 % könnte unnötig hoch sein. Tatsächlich ist ein fester Prozentsatz an höherwertigen Studien möglicherweise nicht für alle Gruppierungen ideal, vielmehr könnte die Nachfrage nach höherwertigen Studien an den spezifischen Bedarf der jeweiligen Gruppierung angepasst werden. Patlewicz et al. haben diese Fragen in einem breiteren Umfang in einem “Denkanstoß”-Artikel adressiert.^[48] Sie wiesen ferner auf Möglichkeiten zur Verbesserung von RAX hin, indem möglicherweise mechanistische Informationen, Informationen zu Abläufen schädlicher Wirkungen (adverse outcome pathways, AOP) und integrierte Ansätze zur Prüfung und Bewertung (integrated approaches to testing and assessment, IATA) einbezogen werden. In einer kürzlich durchgeführten Studie

wurden die für die Entscheidungsfindung verwendeten Ansätze und Instrumente sowie die Bedürfnisse der verschiedenen Aufsichtsbehörden verglichen.^[42] Bei den vier befragten Behörden beruhten die Entscheidungen im Allgemeinen auf Gefahrenbewertungen. Auch die Bewertungsprozesse wurden untersucht, und interessanterweise wurde festgestellt, dass die verschiedenen Ansätze (in erster Linie auf RAX basiert) und Entscheidungen sogar innerhalb einer Behörde variierten. Dies spiegelt möglicherweise unterschiedliche Anwendungen verschiedener Werkzeuge (z. B. OECD QSAR Toolbox) Profiling-Verfahren wider. Darüber hinaus führten unterschiedliche Ausgangspunkte zu unterschiedlichen Kategorien. Gemeinsame Anliegen betrafen die Beschreibung der Vorhersagekraft, die Frage nach dem akzeptablen Maß an Unsicherheit, die Vollständigkeit der erforderlichen Berichterstattung, die Variabilität der In-vivo- und/oder Referenzdaten sowie den Zugang zu ausreichend kuratierten toxikologischen Daten von hoher Qualität. Es ist auch zu beachten, dass der numerische Wert der Ähnlichkeit vom Algorithmus abhängt, der den Abstand zwischen zwei Stoffen im mehrdimensionalen Raum bestimmt, durch den die Stoffe beschrieben werden; dementsprechend muss die Grenze der Ähnlichkeit für einen akzeptablen RAX für die spezifische Abstandsmetrik definiert werden.^[49]

Im Laufe der Jahre wurden große Anstrengungen unternommen, um Vertrauen in RAX-Ansätze aufzubauen. Da sich der Anwendungsbereich der computergestützten Toxikologie (Kapitel 2.3) und der Datenwissenschaften ständig erweitert, rücken computergestützte Methoden wie quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (quantitative structure-activity relationships, QSARs) in den Mittelpunkt, wobei sich die Modelle, die zugrunde liegenden Algorithmen und die Datenbanken rasch weiterentwickeln.

Konzepte und Verfahren werden laufend weiterentwickelt und Bewährtes wird weltweit übernommen, wie das von Patlewicz et al.^[42,50] hervorragend zusammengefasst wurde. QSAR ist am nützlichsten und aussagekräftigsten, wenn eine große Zahl qualitativ hochwertiger experimenteller Daten vorliegt, wenn der Mechanismus, der zur toxischen

Wirkung führt, gut verstanden ist und wenn eine gute Korrelation mit molekularen Deskriptoren besteht.^[51] So lassen sich viele physikalisch-chemische Eigenschaften durch QSAR gut vorhersagen. In der Humantoxikologie lassen sich toxische Wirkungen mit geringerer Komplexität besser vorhersagen, z. B. Ergebnisse von bakteriellen Genmutatontests (nahe am molekularen Ereignis der kovalenten Bindung der Testsubstanz an die DNA) oder Hautsensibilisierungstests (Bindung der Testsubstanz an Hautproteine). Kürzlich wurden QSAR-Vorhersagen die erste OECD-Richtlinie^[52] aufgenommen, die definierte Ansätze (defined approaches, DA) zur Kombination mehrerer Testmethoden zur Bewertung der Hautsensibilisierung beschreibt.^[53] Laut ECHA sind QSAR-Ergebnisse zu komplexeren toxischen Effekten, wie der spezifischen Zielorgan-Toxizität bei wiederholter Gabe oder der Reproduktionstoxizität, auf unterstützende Informationen für regulatorische Zwecke beschränkt.^[51]

Die OECD und andere Organisationen sind ebenfalls dabei, Neue-Ansatz-Methoden (New Approach Methodologies, NAM,^[54] manchmal auch als tierversuchsfreie Methoden bezeichnet) zu evaluieren.^[55] In einer kürzlich durchgeführten Studie von Ball et al.^[56] wurde ein Konzept für die Nutzung von NAM zur Gefahren- und Expositionsbewertungen vorgeschlagen, um damit die Anforderungen von REACH zu erfüllen. Die Industrie und andere beteiligte Interessensgruppen sind sich einig, dass die Art und Weise, wie die Bewertung der Chemikaliensicherheit durchgeführt wird, gegenüber dem in den 1980er Jahren entwickelten System geändert werden muss und ein Paradigmenwechsel erforderlich ist – nicht zuletzt, weil sich die Wissenschaft, die Methoden und deren Verständnis seither verändert haben.^[57] Im Jahr 2017 veröffentlichte die ECHA ihren Read-across-Bewertungsleitfaden (Read-Across Assessment Framework, RAAF), der die wissenschaftliche Bewertung von Gruppierungs- und Read-across-Ansätzen im Rahmen von REACH strukturiert (Abbildung 6).^[44c] Obwohl im regulatorischen Kontext mehrere Rahmenwerke und Arbeitsabläufe verwendet werden, z. B. für das Gruppieren (in Lit. [58] beschrieben und verglichen in Lit. [45a]), ist dies wahrscheinlich der erste umfassende Leitfaden von einer Behörde, der einen Rahmen und eine Anleitung für die

Begründung der wissenschaftlichen Aspekte eines RAX bietet, so dass die ECHA und die Mitgliedstaaten eine einheitliche Bewertung vornehmen können. Außerdem soll er den Registranten eine Orientierungshilfe für die Berichterstellung geben und ihre Dossiers so verbessern, dass sie die erforderlichen Informationsanforderungen erfüllen. Er stellt Szenarien mit verschiedenen Bewertungselementen vor, und nennt die für die Gültigkeit des RAX als wesentlich erachtet Elemente.^[59] Es wird auch betont, dass jeder RAX-Fall einzigartig ist und dass das Dokument ein "lebendiger Rahmen" sein sollte. In einem RAX können stets Fragestellungen und Probleme auftreten, die eine weitere Prüfung oder Anleitung erfordern. In einem "lebendigen Rahmen" können weitere Erkenntnisse die Bewertungen und Vorhersagen verbessern. Im Nachgang hat die ECHA Beispiele für gescheiterte RAAF-Bewertungen veröffentlicht.^[60] Die Gründe dafür reichen von unzureichenden Informationen und einer unzureichenden Charakterisierung der Ziel- und Ausgangsstoffe über das Fehlen von Daten zur Untermauerung der Hypothesen bis hin zur Definition der Kategorie (Tabelle 2).

Die aktuellen RAX konzentrieren sich in erster Linie auf Stoffe mit nur einer Komponente; für andere Stoffklassen, wie UVCB,^[44c] gibt weniger Anleitung. Der RAX für UVCB und andere Gemische wird derzeit weiterentwickelt. Die Integration biologischer Methoden zur weiteren Untermauerung von RAX wird ebenfalls in größerem Umfang genutzt, um biologische Muster zu erkennen.^[56,61] Die Daten, die z. B. aus NAM stammen, werden zusammen mit der Ausweitung von In-silico-Tools und Machine Learning die Unsicherheit weiter verringern und die Genauigkeit verbessern.

2.3. Big-Data-Ansätze

In diesem Kapitel wird untersucht, wie Big-Data-Ansätze die Formulierung einer Gruppierungshypothese und die Rechtfertigung der Aufnahme oder des Ausschlusses von Stoffen aus einer Gruppe unterstützen können. In der Toxikologie mag Big Data noch nicht die Dimension wie in anderen Bereichen erreicht haben, doch wurden im Laufe

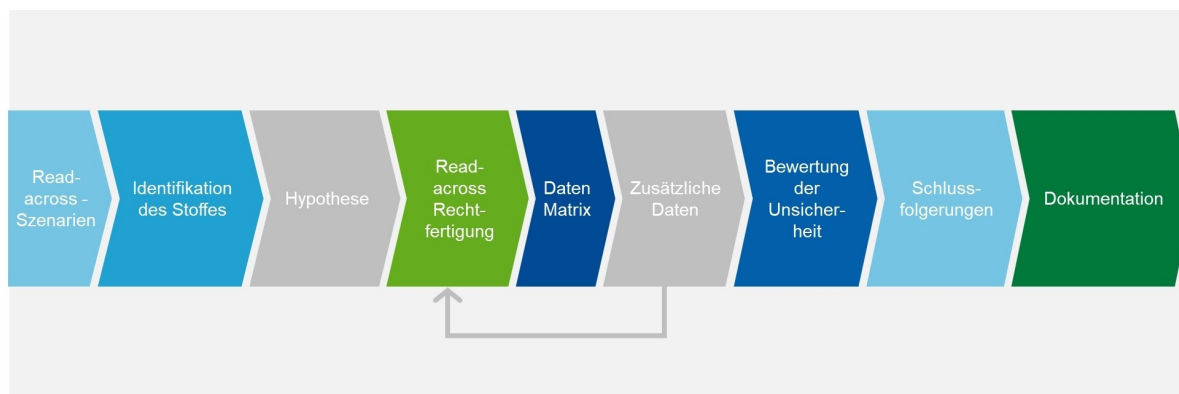


Abbildung 6. Read-across-Abfolge gemäß dem Read-across-Bewertungsrahmen der ECHA (RAAF).^[2]

Tabelle 2: von der ECHA ermittelte häufige Mängel der Rechtfertigung für Read-across (RAx) (übernommen von Lit. [60]).

Read-across-Rechtfertigung	Berichtete Mängel
Identifizierung von Ausgangs- und Zielstoff	Unzureichende Charakterisierung (Identifikatoren, Struktur, Zusammensetzung)
Toxikologische Daten des Ausgangsstoffes	Daten sind nicht zuverlässig und können hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit nicht bewertet werden
Datenmatrix des Zielstoffes	Widersprüchliche Daten, unterschiedliche Effekte bei verschiedenen Stoffen
Entstehung eines gemeinsamen Metaboliten oder Abbauprodukts	Unzureichende Daten, Umwandlung unvollständig oder nicht schnell genug, keine Daten zur Toxizität des Abbauprodukts
Gemeinsamer Toxizitätsmechanismus	Keine Daten über den Mechanismus des Zielstoffes, eindeutig unterschiedliche Wirkungen oder Mechanismen

der Jahre durch traditionelle toxikologische Studien mit Labortieren sowie durch Human-Biomonitoring-Daten große Sammlungen toxikologischer Daten zusammengetragen. Darüber hinaus erzeugen neue In-vitro-Methoden zusammen mit Omics-Technologien Daten zur Bioaktivität, die der Aufklärung von Mechanismen und Sicherheitsbewertungen unterstützen können.^[62]

Seit der Veröffentlichung des Berichts “Toxicity Testing in the 21st century” (TT21C) durch den U.S. National Research Council im Jahr 2007, in dem ein Paradigmenwechsel von Toxizitätstests in Tierstudien mit hoher Dosis hin zu Toxizitätstests mit In-vitro-Methoden gefordert wurde, haben sich Big-Data-Ansätze zu wichtigen Instrumenten entwickelt.^[63] Ziel von TT21C war es, die toxikologische Prüfung von der alleinigen Ermittlung sicherer Konzentrationswerte hin zu einem besseren mechanistischen Verständnis der schädlichen Wirkungen auf molekularer Ebene zu verlagern. Die Identifizierung einer spezifischen Wirkweise (mode of action, MOA) stellt eine Gruppierungshypothese dar: Alle Stoffe, die eine gemeinsame Wirkungsweise haben, sind Kandidaten für eine Gruppierung.^[64] Die Bestimmung der Potenz, die für eine ordnungsgemäße Gefahren- und Risikobewertung erforderlich ist, stellt jedoch eine Herausforderung dar.^[65] Einige Kandidaten könnten aufgrund eines anderen MOA ausgeschlossen werden, der für den Endpunkt möglicherweise besser geeignet ist.

Zusätzlich zu den MOA^[66] wurden verschiedene Terminologien für das mechanistische Verständnis entwickelt, darunter das TT21C-Konzept des “Toxicity Pathway”,^[63] der von der OECD entwickelte “Adverse Outcome Pathway” (AOP)^[67] sowie das in der Zeitschrift ALTEX veröffentlichte Konzept des “Pathway of Toxicity”.^[68] Jedes Konzept kann in eine Gruppierungshypothese übersetzt werden.^[64,69] Der Einfachheit halber liegt der Schwerpunkt im Folgenden auf dem MOA-Konzept, ohne dass damit ein anderes Konzept ausgeschlossen werden soll.

NAM, z.B. Zellkulturtests, entwickeln sich zu wichtigen Quellen für die Datengenerierung, haben aber oft nur einen begrenzten Anwendungsbereich; z.B. stellen wässrige Kulturmedien eine Herausforderung für die Probenvorbereitung von lipophilen oder partikulären Stoffen dar. Bei der Aufstellung einer Gruppierungshypothese müssen Big-Data-Ansätze aus biologischen Methoden möglicherweise auf einige durch Tierversuche gewonnene Daten zurückgreifen. In einigen Fällen sind Kombinationen von “Omics” Daten (z.B. Transkriptomik oder Metabolomik) aus In-vivo-Tests und In-vitro-Tests erforderlich, um die relevanten AOP zu definieren.^[70] Paarweise Vergleiche der In-vivo-Metabolomprofile von mehr als 500 Stoffen haben z.B. gezeigt, dass zwei Acetylaminofluoren-Isomere, unterschiedliche Metabolomprofile zeigen und tatsächlich auch verschiedene toxische Wirkung zeigen.^[71] In einem anderen Fall wurde der RAx zweier Homologen – 2-Aminoethanol und 3-Aminopropanol – durch Metabolomdaten unterstützt, wodurch das Vertrauen in die mechanistische Ähnlichkeit erhöht wurde.^[72] Der Big-Data-Ansatz unterstützte somit die Aufnahme in eine Gruppe und den Ausschluss aus einer Gruppe durch biologische Ähnlichkeit und nicht nur durch strukturelle Ähnlichkeit.

Die Gruppierungshypothese wurde zumeist anhand von Tierversuchen aufgestellt, die die Komplexität des gesamten Organismus nutzen. Die dort gefunden molekularen Marker oder Profile, sollen dann in In-vitro-Hochdurchsatz-Screenings (high throughput screening, HTS) genutzt werden, um bisher nicht toxikologisch untersuchte Stoffe einer Gruppe zuzuordnen.^[73] Obwohl HTS die Zahl der Tierversuche erheblich reduziert und die Anzahl der toxikologischen Datenpunkte für die Bewertung erhöht, gibt es einige Einschränkungen, die berücksichtigt werden müssen: HTS ist technologisch anspruchsvoll und (noch) nicht allgemein verfügbar. Das macht es schwierig, den multidimensionalen Datensatz zu generieren, der für den Vergleich eines neuen Stoffes mit den bestehenden Datenbanken erforderlich ist, um letztendlich RAx zu rechtfertigen. Darüber hinaus erschwert die fehlende Standardisierung die Datenerfassung und -berichterstattung sowohl für In-vitro- als auch für In-vivo-Ansätze.^[74] Auf der anderen Seite kann HTS zuverlässig dazu verwendet werden, einen Stoff einer Gruppe zuzuordnen, wenn für diesen Stoff ein MOA identifiziert werden kann, z.B. eine spezifische Ligand-Rezeptor-Interaktion, die ein molekulares auslösendes Ereignis (molecular initiating event, MIE) darstellt das zu einer tSchädigung des Organismus führt.^[67c] Um Tests auf das MIE zu fokussieren, können Verbindungskarten (connectivity mapping)^[75] oder andere Ansätze verwendet werden, um In-vitro-Tests auf eine bestimmte chemische Klasse zuzuschneiden, so kann eine höhere Effizienz oder Genauigkeit erreicht werden, auch wenn der Anwendungsbereich möglicherweise eingeschränkt ist. Ein Beispiel ist die endokrine Aktivität, bei der HTS-In-vitro-Tests mit Verbindungskarten zu Gruppen von Stoffen führten, die tatsächlich jeweils ein ähnliches agonistisches oder antagonistisches Verhalten an einem bestimmten Rezeptor aufwiesen.^[69] Da zelluläre Signalwege nicht in allen Zellen auf die gleiche Weise wirken, ist eine Mindestanforderung für die Gruppierung, dass die Rechtfertigung

für die Ähnlichkeit aus dem gleichen Testsystem mit der gleichen Zelllinie und den gleichen Rezeptoren abgeleitet wird für alle Verbindungen, die auf mechanistischer Ebene bewertet werden sollen.^[69]

Big-Data-Ansätze ermöglichen darüber hinaus, Daten von unterschiedlichen chemischen Verbindungen zu erzeugen. Luechtefeld et al. gingen der Frage nach, wie viele Stoffe mit bekannten toxikologischen Eigenschaften nötig sind, um durch Gruppieren und RAX aller anderen Stoffe zu ermöglichen.^[45b] In einem Beispiel wurde ein paarweiser Vergleich von 33 383 Stoffen ohne Daten zu 1387 Stoffen mit bekannten Daten aus Anhang VI der REACH-Verordnung durchgeführt. Eine automatisierte Vorhersage der nächsten Nachbarstoffe (next neighbor, das Verfahren wird auch als RASAR – read-across-based structure/activity relationship^[45b] bezeichnet) identifizierte so für einen Stoff mit einer bestimmten, unbekanntem toxikologischen Eigenschaft (einer bestimmten CLP-Datenlücke) den nächsten Nachbar, der nicht für diese toxikologische Eigenschaft klassifiziert war (negativ war), und einen weiteren nächsten Nachbar, der positiv war. Durch zufällige Auswahl eines Teils der 1387 Stoffen aus der Liste bleiben weniger als 25 % der 33 383 Stoffe unzugeordnet, wenn 600 Stoffe als Quelle für den RAX zur Verfügung stehen, und noch geringere Anteile unzugeordneter Stoffe verbleiben, wenn mehr Quellen zur Verfügung stehen (Abbildung 7. Im vorliegenden Beispiel wurde nur die strukturelle Ähnlichkeit verwendet und die geforderte Ähnlichkeit an das Niveau der Reproduzierbarkeit der In-vivo-OECD-Testrichtlinien^[45b] angepasst. Der Read-across von CLP-Klassifizierungen ist von großer Bedeutung für den Generic Approach to Risk Management (GARM) im EU Green Deal.^[76] Luechtefeld et al. haben jedoch auch gezeigt, dass die Genauigkeit des struktur-basierten Ansatzes von 70–80 % auf 80–95 % verbessert werden kann, wenn zusätzliche toxikologische Informationen in einen “Datenfusions-RASAR” einbezogen werden. In ihrem ursprünglichen Ansatz bestanden diese zusätzlichen Informationen in CLP-Daten anderer Endpunkte, aber auch

HTS-Testansätze wären als zusätzliche Information denkbar.

In einer anderen Implementierung entwickelten Shah et al. das frei verfügbare Softwarepaket Generalized Read-Across (GenRA), das fehlende Daten durch Interpolation aus den nächsten Nachbarn ableitet. Interessanterweise kann die Bestimmung der nächsten Nachbarn entweder auf Abständen in chemischen Strukturdeskriptoren oder auf Abständen in extrinsischen Eigenschaften, wie experimentell gemessenen Bioaktivitätsdaten, oder auf beidem basieren.^[45c] Das GenRA kann dann entweder kategorische Daten wie CLP-Daten oder kontinuierliche Endpunkte wie die LD₅₀-Toxizität vorhersagen. Auch das Softwarepaket ChemBioSim kombiniert intrinsische Deskriptoren der strukturellen Ähnlichkeit mit extrinsischen Deskriptoren der Bioaktivität, um in vivo genotoxische (MNT), hepatische (DILI) und kardiologische (DICC) Schädigungen vorherzusagen.^[77]

Erdölsubstanzen sind Mischungen unbekannter oder variabler Zusammensetzungen (Unknown or Variable composition, Complex reaction products, and Biological materials, UVCB). Sie wurden erfolgreich gruppiert durch High-Content-Imaging und Hochdurchsatz-Transkriptomanalyse an Zellen, die mit Extrakten inkubiert wurden. Grimm et al. zeigten eine hohe Korrelation zwischen ToxCast-Bioaktivitätsprofilen und physikalisch-chemischen Eigenschaften sowie eine verbesserte Gruppierung, wenn intrinsische Struktur und extrinsische biologische Aktivität kombiniert wurden.^[78]

Die Herausforderungen und Möglichkeiten von Big-Data-Ansätzen wurden von Richarz untersucht und sind sowohl für die Formulierung einer Hypothese als auch für die Rechtfertigung der Gruppierung oder des Ausschlusses eines Stoffes aus einer Gruppe von Bedeutung.^[62a] Die Erstellung von Modellen auf einer breiteren Datenbasis vergrößert den Anwendungsbereich der Hypothese^[79] und generiert auch die RAX-Ausgangsdaten, die, wie in Abbildung 7 gezeigt, wesentlich sind. Die Vergleichbarkeit der Daten (Abbildung 8)^[62a] ist jedoch möglicherweise die größ-

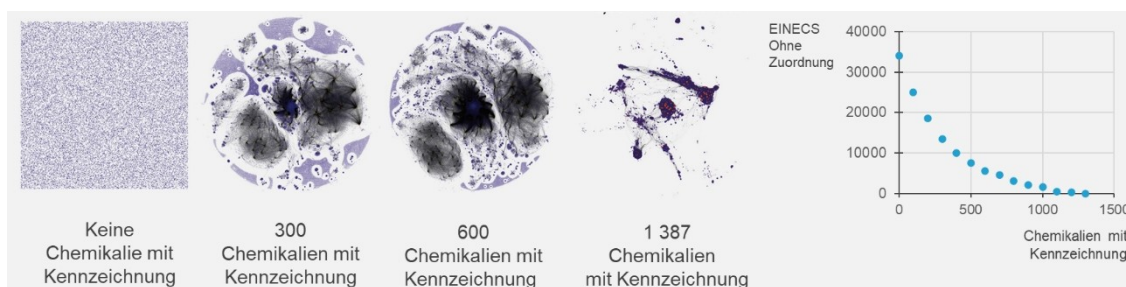


Abbildung 7. Read-across (RAX) der CLP-Einstufung: Es werden zwei Stofflisten mit 33 383 Stoffen (Europäisches Verzeichnis der auf dem Markt vorhandenen chemischen Stoffe [EINECS]), die hier Chemikalien ohne Daten darstellen, und 1387 Chemikalien (Anhang VI der CLP-Verordnung), die Chemikalien mit Kennzeichnungen darstellen, verwendet. EINECS-Stoffe sind in Blau und Anhang-VI-Tabelle-3.1-Stoffe sind in Rot dargestellt. Zu Beginn hat keiner der 33 383 Stoffe einen Nachbarn mit Daten, die eine Kennzeichnung festlegen. Durch die zufällige Auswahl einer zunehmenden Anzahl aus der Liste der 1387 Chemikalien finden immer mehr Chemikalien Nachbarn und können so einer Kennzeichnung zugeordnet werden, was durch das Zusammenziehen der durch Jaccard-Ähnlichkeiten verbundenen Punkte angezeigt wird. Die Anzahl der Nachbarn wird durch die Größe der roten Punkte symbolisiert. Die Kanten stellen Ähnlichkeiten zwischen EINECS-Stoffen und Annex-Stoffen dar. Wiedergegeben aus Lit. [45b] unter Creative Commons BY-NC, © The Author(s) 2018. Veröffentlicht von Oxford University Press im Namen der Society of Toxicology.



Abbildung 8. Herausforderungen und Chancen von Big-Data-Ansätzen, neu gezeichnet nach Richarz.^[62] Speziell für die Gruppierung ist die Vergleichbarkeit der Daten die größte Herausforderung, wohingegen die Erweiterung der Vielfalt der betrachteten Stoffe die wertvollste Chance ist. Darüber hinaus können Big-Data-Ansätze überall dort, wo sie zur Identifizierung eines Musters beitragen, eine Gruppierungshypothese begründen, und die höhere Beweiskraft und größere statistische Robustheit können die Rechtfertigung der Gruppierung stärken.

te Herausforderung bei der Verwendung von Big-Data-Ansätzen für eine Gruppierung. Um multidimensionale HTS-Daten zu verstehen, sind eine umfassende Dateninterpretation und Fachkenntnisse in der Computertoxikologie erforderlich;^[80] oft ist eine Reduktion z. B. durch Visualisierung, Hauptkomponentenanalysen oder, wo immer möglich, AOP erforderlich, um ein besseres Verständnis der komplexen Daten zu erreichen. Die Herausforderungen durch die Variabilität des Assays können durch die Variabilität des Stoffe verschärft werden. Nanomaterialien als Beispiel sind polydispers sind. Das Gleiche gilt für Polymere, die per Definition polydispers in Bezug auf die Molmasse sind.

Dies könnte bei der bevorstehenden Registrierung einer großen Anzahl von Polymeren für REACH^[76] eine erhebliche Herausforderung darstellen. Ansätze für die Gruppierung von Nanomaterialien werden in Kapitel 2.4 behandelt. Richarz merkte auch an, dass HTS-basierte NAM direkt durch Epidemiologie (ohne konventionelle Tierversuche) validiert werden könnten. Dies wäre ein interessanter Fortschritt, da der Schwerpunkt dann auf der Risikobewertung statt auf der Gefahrenbewertung liegt, da sowohl die Exposition des Individuums als auch die innere Exposition von Zielorganen als Schritte des Validierungsprozesses verwendet werden könnten.^[62a]

2.4. Zwei aktuelle Herausforderungen: Nanomaterialien und Polymere

Nanomaterialien stellen eine Herausforderung für Chemikalienregulierungen – und Gruppierungsansätze – dar, da es immer mehrere Formen desselben Stoffes gibt, die sich zumindest in ihrer Größe unterscheiden, wobei jede Form zusätzlich polydispers (mit einer Größenverteilung) ist. In der EU werden Nanomaterialien für regulatorische Zwecke als die Form eines Stoffes definiert, bei der mehr als 50 % der Partikel im Größenbereich von 1 bis 100 nm vorliegen.^[81] Die Berücksichtigung der physikalischen Struktur, zusätzlich zur chemischen Struktur, fügt eine weitere Ebene

der Komplexität hinzu, mit zahlreichen Deskriptoren des Nanomaterials, die potenziell eine Gruppierungshypothese rechtfertigen: So kann man beispielsweise die Bandlücke von Halbleiternanomaterialien und insbesondere das elektrochemische Potenzial des Leitungsbandes mit der oxidativen Induktion biologischer Schäden in Verbindung bringen,^[82] die Größe mit der systemischen Aufnahme^[83] und die kovalent gebundene Oberflächenbehandlung sowie die Adsorption an Proteine mit der zellulären Erkennung und Endozytose.^[84] Zwei Jahrzehnte intensiver globaler Forschung betrachteten spezifische Aspekte:^[85] War der chemische Stoff ausschlaggebend oder waren die physikalische Größe, Form und Kristallinität wichtiger?^[86] Wie gut war die Korrelation mit In-vivo-Endpunkten und letztlich mit der Vorhersagbarkeit schädlicher Wirkungen auf die menschliche Gesundheit?^[87] Könnten alternative Methoden, die In-vitro-Screenings und “funktionelle Assays” zur Messung der Wechselwirkung des Nanomaterials verwenden, zur Rechtfertigung der Gruppierung herangezogen werden?^[88] Auch Entscheidungsbaume gehörten zu den OECD-Ansätzen für die Gruppierung von Nanomaterialien.^[89] Ein Entscheidungsbaum verringert Mehrdeutigkeiten und reduziert die Anzahl der potenziell relevanten Gruppierungskriterien. Die überarbeitete REACH-Verordnung (2020) legte Gruppierungsentscheidungen auf der Grundlage des chemischen Stoffes, der Partikelgröße, der Form und der Oberflächenbehandlung nahe, denn diese Eigenschaften definierten die Grenzen eines Registrierungsdossiers.^[81]

Die ECHA-Leitlinien priorisieren in erster Linie Verhaltens- und Interaktionsdeskriptoren für die Rechtfertigung einer Gruppierung, z. B. die Staubungsneigung bei beruflicher Handhabung (dustiness) oder die Löslichkeit und Auflösungsrate, biologische Reaktivität, Dispersionsstabilität und mehr.^[90] Es wurden allerdings weder Leitlinien für gültige und akzeptierte Methoden noch für Entscheidungskriterien bereitgestellt. Für die Registrierung eines Satzes ähnlicher Nanoformen (set of similar nanoforms) füllte die ECETOC NanoApp diese Lücke, indem sie ein frei verfügbares digitales Tool bereitstellte, das die Registranden zu

den Methoden führt und die Ähnlichkeit der resultierenden Daten durch den Vergleich der verschiedenen Nanoformen in einem einfachen “x-fach”-Algorithmus mit vordefinierten quantitativen Entscheidungskriterien verarbeitet (Abbildung 9). In Anbetracht der inhärenten Polydispersität von Nanoformen mit *Verteilungen* in ihren entscheidenden Eigenschaften ermöglicht die NanoApp eine vereinfachte Entscheidung in Stufe 1 (Abbildung 9). Wenn sich die Verteilungen überschneiden, z.B., wenn die durchschnittliche Größe weniger als 1.5-fach abweicht, die typische Polydispersität aber etwa 50 % beträgt, ist allein schon eine klare Unterscheidung zwischen den verschiedenen Nanoformen schwierig.^[91] Für weniger ähnliche Nanoformen würde Stufe 2 die Messung und den paarweisen Vergleich von extrinsischen Eigenschaften und In-vitro-Tests erfordern (Abbildung 9). Aber auch in Stufe 2 sind die Kriterien für akzeptable Ähnlichkeit in der NanoApp vordefiniert und führen zu Gruppierungsentscheidungen ohne weitere Abwägung durch Experten (expert judgement).

Der GRACIOUS-Gruppierungsrahmen ging noch einen Schritt weiter, um eine endpunktspezifische Gruppierung zu rechtfertigen, und lieferte einen logischen und wissenschaftlich belegten Ansatz zur Gruppierung ähnlicher Nanoformen, der das Übertragen von Gefahreninformationen von Ausgangs-Nanoformen (oder Nicht-Nanoformen) mit vorhandenen Daten auf Ziel-Nanoformen ohne solche Daten ermöglichte.^[92] Die GRACIOUS-Richtlinie^[93] und der digitale “blueprint” einer Software^[94] unterstützen den Benutzer bei der Erstellung einer Gruppierungshypothese, die die relevanten physikalisch-chemischen Merkmale, den Expositionsweg und die Gefahrenendpunkte umfasst. Integrierte Prüf- und Bewertungsansätze (Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATA) werden daraufhin verwendet, um die vorhandenen Informationen zu sammeln, die zur Begründung der Gruppierungshypothese benötigt werden, und um die Generierung neuer Daten zu lenken, um Datenlücken zu schließen. Die IATA bestehen aus Ent-

scheidungsbaumen, gestaffelten Teststrategien (z.B. Lit. [95]) und Anleitungen für standardisierte Methoden. Wenn die solcherart zusammengestellten Daten hinreichend ähnlich sind, können sie zur Unterstützung von Gruppierung und RAx verwendet werden. Eine im Nachhinein erneut durchgeführte Analyse der am häufigsten verwendeten Entscheidungskriterien in allen IATA bestätigte, dass letztlich dieselben Eigenschaften wie auch in der NanoApp priorisiert wurden.^[96] Allerdings wurde erst kürzlich diskutiert und gezeigt, wie wichtig es ist, Daten vor der Anwendung der Ähnlichkeitsanalyse auf den biologisch relevanten Bereich zuzuschneiden (Abbildung 10).^[49] Dieses Konzept wurde zwar für Deskriptoren von Nanomaterialien entwickelt, wie z.B. Auflösungsrate oder Oberflächenreaktivität, lässt sich aber auch auf andere Gruppierungsziele anderer Stoffe übertragen. Dabei sollte numerisch der paarweise Abstand zweier Stoffe auf null gesetzt werden, wenn beide Werte außerhalb des biologisch relevanten Bereichs liegen, welcher durch Kontrollen oder repräsentative Testmaterialien (representative test materials, RTM) definiert werden kann.^[94] Dieser Ansatz ist nicht radikal neu, denn ein Beispiel hierfür ist die Gruppierung von sehr langsam löslichen Stoffen mit sehr geringer Toxizität, konkret die altbekannte PSLT-Kategorie in der Inhalationstoxikologie (poorly soluble, low toxicity).^[97]

Die stoffübergreifende Gruppierung von Nanoformen wurde in den aktuellen ECHA-Leitlinien^[90,98] nicht speziell behandelt, aber die stoffübergreifende Gruppierung wird im REACH-Rechtstext ausdrücklich berücksichtigt.^[81] Der Vergleich und die mögliche Gruppierung zwischen verschiedenen Stoffen wurden von NIOSH^[87] untersucht. Health Canada entwickelte eine Priorisierung von Nanomaterialien, die diese zunächst nach Stoffen gruppiert und dann die Exposition, den Verwendungszweck, die Eigenschaften und die Toxizität bewertet, also eine ausgewogene Mischung von Deskriptoren, die für die Risikobewertung relevant sind.^[99] Hinsichtlich der relevanten Eigenschaften bezog sich das

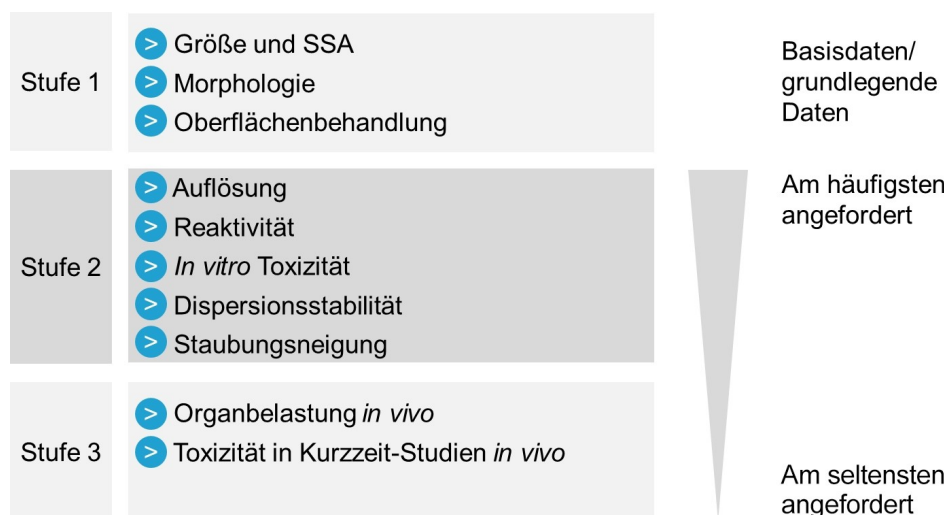


Abbildung 9. Daten zum Nachweis der Ähnlichkeit von Nanoformen, wie von ECETOC vorgeschlagen.^[91a] Für jede der oben aufgeführten Eigenschaften wurden mögliche Tests und quantitative Schwellenwerte für eine ausreichende Ähnlichkeit festgelegt.

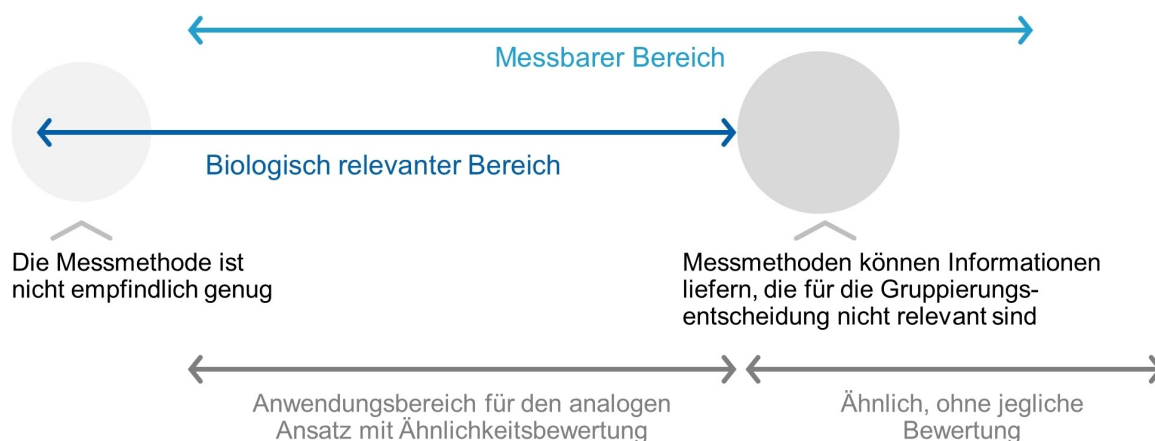


Abbildung 10. Grenzen des Anwendungsbereichs. Der messbare Bereich der Deskriptorwerte und der biologisch (oder ökologisch) relevante Bereich stimmen möglicherweise nicht perfekt überein. Das Verständnis dieser Beziehung hilft bei der Festlegung von Datenbereichen, die sich für die Ähnlichkeitsbewertung von "Wohin geht der Stoff?" und "Was tut der Stoff?" sowohl für Analogie-Ansätze als auch für Kategorie-Ansätze eignen. Eine Ähnlichkeitsbewertung ist nur für einen Analogie-Ansatz innerhalb der Überschneidung von messbaren und biologisch (umwelt) relevanten Bereichen möglich und erforderlich – diese Überschneidung definiert den Anwendungsbereich. Idealerweise werden repräsentative Testmaterialien (RTM) für dessen Ober- und Untergrenzen in die Messung einer zu begründenden Gruppe einbezogen. Neu entworfen nach Lit. [49].

Konzept auf die im ECETOC-Gruppierungsschema ausgewählten intrinsischen und extrinsischen Eigenschaften, was mit der neueren NanoApp konsistent bleibt (Abbildung 9).^[100]

Auch Polymere sind per Definition polydispers, und viele von ihnen werden zumindest teilweise überlappende Molmassenverteilungen aufweisen. Nur einige Polymere liegen als feste und unlösliche Partikel vor^[101] und können somit die Kriterien der ECHA-Beschränkung für absichtlich hergestelltes primäres Mikroplastik erfüllen.^[102] Andere Polymere sind kein Mikroplastik, können aber dennoch ihre Form während der verschiedenen Phasen des Lebenszyklus ändern, z.B. durch Auflösen, Quellen oder Abbau. In beiden Fällen liegen Polymere jedoch in der Regel nicht als Stoff mit nur einer Komponente vor, sondern als komplexe Polymerprodukte, die aus dem polymeren Stoff (polymere Makromoleküle), absichtlich zugesetzten Stoffen (IAS; z.B. Stabilisatoren) und nicht absichtlich zugesetzten Stoffen (NIAS; z.B. Verunreinigungen) bestehen.^[103] Da die Ausnahmeregelung für Polymere von der REACH-Registrierung schrittweise aufgehoben wird, wird die Zahl der zu bewertenden Polymere auf über 100 000 geschätzt.^[104] Hier wird die Risikobewertung durch Gruppierung für Polymere noch wichtiger sein als für jede andere Stoffklasse. Lediglich das OECD-Konzept der "Polymere von geringer Besorgnis" (polymers of low concern, PLC) stellt eine etablierte Gruppe von Polymeren dar. PLC werden durch einseitige Ausschlusskriterien hinsichtlich Molmasse (keine bioverfügbaren Komponenten), reaktive Gruppen (keine), Ladung (insbesondere keine positive) und biologische Abbaubarkeit (keine, daher keine Notwendigkeit zur Bewertung von Abbauprodukten) abgegrenzt^[105] und können die meisten Polyolefine und andere Kunststoffstoffe mit geringen Bedenken hinsichtlich NIAS enthalten. Es wurden weitere Vorschläge für einen allgemeinen Ansatz zur Gruppierung von Polymeren gemacht,^[95] darunter Beispiele für Polymerklassen wie

Polyetherpolyole, die eine Kategorie mit systematischer Veränderung der Eigenschaften bilden könnten.^[106] Allerdings gibt es für die Bewertung von Polymeren keine Einigkeit hinsichtlich der zu bewertenden Eigenschaften^[104] und auch nicht hinsichtlich der Anwendbarkeit der Methoden.^[107]

3. Gruppierung, die über die Generierung von Gefahreninformationen hinaus geht

3.1. Threshold of Toxicological Concern (TTC)

Der Grenzwert toxikologischer Bedenken (Threshold of Toxicological Concern, TTC) gilt als pragmatischer risikobasierter Ansatz, der in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen hat^[108] und z.B. für Sicherheitsbewertungen verwendet wird, für die nur begrenzte Toxizitätsdaten zur Verfügung stehen. Das TTC-Konzept beruht auf der Festlegung eines Grenzwerts für die menschliche Exposition gegenüber Stoffen, unterhalb dessen eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit besteht, dass die menschliche Gesundheit geschädigt wird. Die Grenzwerte basieren auf den toxikologischen Informationen, dem Endpunkt und der Potenz einer großen Anzahl von Stoffen. Die Festlegung eines TTC setzt voraus, dass Datenbanken kuratiert werden, um angemessene und relevante Daten von hoher Qualität zu enthalten.

Der TTC wurde ursprünglich für Stoffe entwickelt, die in geringen Mengen in Nahrungsmitteln vorkommen. 2019 verabschiedete die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) einen Leitfadens, der die Verwendung des TTC-Konzepts bei der Bewertung der Lebensmittelsicherheit beschreibt.^[108b] Cramer et al.^[109] teilten organische Stoffe in drei Klassen

ein(Tabelle 3). Später wurden diese drei Klassen um zwei Gruppen ergänzt: Stoffe mit strukturellen Warnhinweisen auf Genotoxizität^[110] und Neurotoxizität basierend auf der Cholinesterase-Hemmung.^[111] Sokann der TTC als eine Gruppierung betrachtet werden, auch wenn er nicht auf den typischen strukturellen Ähnlichkeiten beruht, die bei anderen Gruppierungsansätzen zu finden sind.

Der NOAEL-Wert (no observed adverse effect level) ist ein skalarer Deskriptor der Potenz; er beschreibt die höchste Konzentration oder Dosis eines Stoffes, bei der in einem bestimmten Versuchsmodell oder einer menschlichen Kohorte keine schädigende Wirkung beobachtet wurde. Munro et al.^[112] ordneten 613 organische Chemikalien den Cramer-Klassen zu und verwendeten 2941 NOAELs (außer für Stoffe mit krebserzeugender Wirkung), die in verschiedenen experimentellen Studien mit diesen Stoffen gefunden wurden, um TTC-Werte für die Cramer-Klassen vorzuschlagen. In der Regel wurde das 5. Perzentil des konservativsten NOAEL gewählt, der aus Tests mit der empfindlichsten Spezies, dem empfindlichsten Geschlecht und dem empfindlichsten Endpunkt stammt. Darüber hinaus erweitert ein Faktor von 0.01 (ein so genannter "Sicherheitsfaktor" von 100, um die Variabilität zwischen und innerhalb der Arten zu berücksichtigen) den Anwendungsbereich und ermöglicht die Einbeziehung weiterer Stoffe,^[113] z.B. für PFAS (Kapitel 2.1)^[114] und mit Schwerpunkt auf spezifische Toxizitätspunkte.^[110,115]

Der ursprüngliche TTC wurde für die lebenslange orale Exposition festgelegt. Inzwischen wurde er auf andere Expositionsszenarien ausgeweitet: Es wurden TTC für die berufsbedingte Inhalationsexposition^[116] und für lokal auf

der Haut angewendete Kosmetika festgelegt.^[108a,117] Es wurden jedoch weit weniger Studien zur wiederholten Verabreichung über die Haut durchgeführt als zur oralen Verabreichung. Daher können sind TTC-Werte für dermale Anwendungen nicht ausreichend gesichert, so dass hier die oralen TTC-Werte weiterhin gelten. Lediglich für die Sensibilisierung der Haut wurden dermale TTC-Werte ermittelt.^[118] Der TTC wird in Verordnungen für Arzneimittel (genotoxische Verunreinigungen^[119]) und Lebensmittel (Aromen und Verpackungen^[120]) verwendet. Er wurde als pragmatischer Filter für eine geringere Priorisierung des Bedarfs einer Prüfung für die REACH-Verordnung vorgeschlagen, ist allerdings nicht vollständig in die Umsetzung eingeflossen.^[121] Ein ähnliches – allerdings eingeschränkteres – Konzept zur Gruppierung von Stoffen mit nur einseitigem Grenzwert ist das PSLT-Konzept (poorly soluble particles of low toxicity, schwerlösliche Partikel mit geringer Toxizität).^[122]

3.2. Gruppierung für das Risikomanagement: Expositions- und Kontrollbänder

Die Einstufung der beruflichen Exposition anhand von Bändern mit festen Bandgrenzen (Occupational Exposure Banding, OEB) ist eine Strategie, die am Arbeitsplatz unterstützend eingesetzt wird, um die Auswahl geeigneter Schutzmaßnahmen für die Sicherheit der Arbeitnehmer zu gewährleisten (Tabelle 4). OEB und Kontrollbänder (Control Banding) unterscheiden sich darin, dass bei Kontrollbändern die Gefährdung direkt mit spezifischen expositions-

Tabelle 3: Gruppierung von Stoffen für die Zuweisung eines Grenzwertes toxikologischer Bedenken (TTC).

	Definition	TTC ($\mu\text{g kg}^{-1}$ Körpergewicht/Tag)
Cramer-Klasse I	Stoffe von einfacher chemischer Struktur mit bekannten Stoffwechselwegen und unschädlichen Endprodukten, die eine geringe orale Toxizität vermuten lassen.	30
Cramer-Klasse II	Stoffe, die eine Zwischenstufe darstellen. Sie weisen Strukturen auf, die weniger harmlos sind als die der Klasse I, aber sie enthalten keine Strukturmerkmale, die auf eine Toxizität hindeuten, wie die der Klasse III.	9
Cramer-Klasse III	Stoffe mit chemischen Strukturen, die keinen starken Hinweis auf sichere Verwendung geben und sogar auf eine erhebliche Toxizität hindeuten können.	1.5
Stoffe mit Strukturwarnungen für...	Genotoxizität	0.0025
	Cholinesterase-Hemmung	0.30

Tabelle 4: NIOSH Occupational Exposure Banding and COSHH/HSE Gruppe der Gefährdung, die angemessene Kontrollen haben (Schritt 1).^[105]

Berufsbedingtes Expositionsband (OEB)	A	B	C	D	E
Partikulärer Stoff/Staub [mg/m^3] NIOSH	> 10	>1 bis 10	>0.1 bis 1	>0.01 bis 0.1	≤ 0.01
Partikulärer Stoff/Staub [mg/m^3] COSHH	>1 bis 10	>0.1 bis 1	>0.01 bis 0.1	<0.01	-
Gas/Dampf [ppm] NIOSH	> 100	>10 bis 100	>1 bis 10	>0.1 bis 1	≤ 0.01
Gas/Dampf [ppm] COSHH	> 50 bis 500	> 5 bis 50	> 0.5 bis 5	< 0.5	-
Zuweisung von H-Sätzen (Schritt 1 von COSHH)	H304, H315, H319, H336, EU66	H302, H312, H332, H371	H301, H311, H314, H317, H318, H331, H335, H370, H373, EU71	H300, H310, H330, H351, H360, H361, H362, H372	H334, H340, H341, H350, EU70

basierten Kontrollmaßnahmen verknüpft wird. Im Gegensatz zu anderen Gruppierungskonzepten, bei denen die Ähnlichkeit der physikalischen oder chemischen Eigenschaften zur Bildung von Gruppen für eine gemeinsame Risikobewertung genutzt wird, verwendet das OEB in erster Linie Informationen über die Gefahren zum Risikomanagement. Das OEB gruppiert in erster Linie luftgetragene Stoffe, für die keine Grenzwerte für die Exposition am Arbeitsplatz (OEL) festgelegt wurden, in eine von fünf verschiedenen Gruppen (hier "Bänder" genannt). Dies wird erreicht durch Kombinationen gefahrenbezogener Informationen, die z. B. aus Sicherheitsdatenblättern abgeleitet werden, und deren Verknüpfung mit expositionsbezogenen Informationen über andere Stoffe mit einem ähnlichen Gefahrenprofil. So kann die Schwere der potenziellen Gesundheitsgefahren, die mit der Exposition der Arbeitnehmer gegenüber diesem Stoff verbunden sind, eingestuft werden (Tabelle 4). Da das OEB-Verfahren auf Gefahren basiert, wird es auch als "Hazard Banding" bezeichnet. In Verbindung mit den verfügbaren Daten über die Toxizität des Stoffes kann ein gestaffelter Ansatz verwendet werden, um relevante Konzentrationen (Bandbreiten, Tabelle 4) zuzuordnen und so Entscheidungen über das chemische Risikomanagement zu treffen (Abbildung 11). Ein breites Spektrum von Gefahren wird bewertet, und der die Schwerwiegendste wird verwendet, um den Stoff einem OEB zuzuordnen. Die Gefahrensätze (H-Sätze, wie H301ff.) stammen aus den CLP-Einstufung (siehe Kapitel 2.3 und 3.3). OEB sind nicht als Ersatz für Arbeitsplatzgrenzwerte (Occupation Exposure Limits, OEL), welche auf detaillierten und spezifischen Risikobewertungen beruhen, gedacht;^[123–125] OEB sollen als Zwischenlösung Expositionsgrenzwerte und damit Risikominierungsmaßnahmen ableiten, bis ein OEL festgelegt werden kann.^[126]

3.3. Neue Beispiele für die Bildung von Gruppen zwecks Risikobewertung und Beschränkung

Die Kapazitäten für toxikologische Forschung und Risikobewertung sind begrenzt. Die ECHA verwendet Gruppierungsstrategien zur Priorisierung von Stoffen, die weitere Regulierungsmaßnahmen erfordern. Die mutmaßlichen Gruppenmitglieder werden zunächst anhand der chemischen Ähnlichkeit und der Profile des zu behandelnden toxikologischen Endpunkts ermittelt. Anschließend wird die Gruppierung auf der Grundlage weiterer Informationen und Bewertungen manuell präzisiert.^[127] Die integrierte Regulierungsstrategie der ECHA zielt darauf ab, die Datengenerierung, die Identifizierung von Gruppen besorgniserregender Stoffe und die Regulierungsmaßnahmen zu beschleunigen. Dabei wird die initiale Gruppierung verwendet, um zu klären, welche Stoffe für das weitere regulatorische Risikomanagement oder die Datengenerierung eine hohe und welche eine niedrige Priorität haben.^[128] Informellen Schätzungen zufolge ist durch die initiale Gruppierung die Zahl der untersuchten Stoffe von etwa 200 pro Jahr auf 1900 gestiegen.^[129] Der "Fahrplan für Beschränkungen" (restriction roadmap) der EU definiert Stoffgruppen, z. B. PFAS (Kapitel 2.3), mittelkettige Chlorparaffine, PAK-haltige Stoffe, Bisphenole (Kapitel 2.3), Pyrazole, *ortho*-Phthalate, Acrylate und Methacrylate. Diese Gruppierung ist als Zwischenlösung für die Priorisierung von Beschränkungen gedacht, bis ein GARM vollständig realisiert ist.^[130]

Im Rahmen des von der EU finanzierten HBM4EU-Projekts wurden Gruppen von Stoffen für das Human-Biomonitoring festgelegt.^[131] Diese wurden in drei aufeinander folgenden Priorisierungsprozessen identifiziert. Die Auswahlkriterien sind komplex und beruhen nicht nur auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, sondern zielen auch auf die Unterstützung der EU-Politik. Zu den Kriterien gehören Bedenken hinsichtlich der menschlichen Gesundheit, nachgewiesene Exposition des Menschen, Bedenken der Öffentlichkeit, Innovationspotenzial für die behördliche Risikobewertung und offene politische Fragen sowie die finanzielle



Abbildung 11. Informationen über die Gefahr (Art der toxischen Wirkung und ihre Stärke) und die Exposition (externe und/oder interne Exposition) werden verwendet, um die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß einer möglichen Schädigung der menschlichen Gesundheit zu bewerten (Risikobewertung). Anhand dieser Informationen werden Schutzmaßnahmen entwickelt (Risikomanagement, z. B. Warnhinweise, persönliche Schutzmaßnahmen oder Beschränkungen und Verbote), um das Risiko auf ein akzeptables Maß zu reduzieren.

und technische Durchführbarkeit der Überwachung.^[132] Der Entscheidungsprozess umfasst Umfragen und Expertenbeurteilungen. Die einzelnen Stoffe innerhalb einer Gruppe werden in vier Kategorien eingeteilt, die hauptsächlich auf der Verfügbarkeit von Biomonitoring-Daten für den Menschen, dem rechtlichen Status, den Gefahreninformationen und der Verfügbarkeit von Analysemethoden für Biomarker beruhen.^[133] Zu den Gründen für die Gruppierung von Stoffen können gehören: die Verwendung gemeinsamer Analysemethoden für den Nachweis; Stoffe, die für gemeinsame Zwecke verwendet werden; und/oder Stoffe, die ähnliche toxikologische Profile aufweisen.^[132] Jede durch dieses Verfahren ermittelte Gruppe spiegelt zwar mehrere der Kriterien wider, es stellte sich aber heraus, dass einige Gruppen gemeinsame Kriterien hatten: Es gibt Gruppen strukturell verwandter Stoffe (z. B. "Anilin-Familie", PAK oder PFA) mit mutmaßlich gleichen Toxizitätsmechanismen, aber auch Gruppen strukturell nicht verwandter Stoffe mit gleichen Anwendungen (z. B. Flammschutzmittel, UV-Filter oder Pestizide), gemeinsamen physikalischen Eigenschaften (z. B. aprotische Lösungsmittel) oder gleichem Ursprung (z. B. Mykotoxine). Die Gruppierung ist nicht der Schwerpunkt des HBM4EU-Projekts, aber sie ist ein Beispiel für einen komplexen Gruppierungsprozess, bei dem verschiedene Kriterien zur Priorisierung von Stoffen verwendet werden.

Der Mensch ist ständig, absichtlich oder unabsichtlich, gegenüber einer Vielzahl von Stoffen exponiert. Für Pestizide werden Wirkstoffe mit gleicher Zielorgan-Toxizität und Toxizitätsmechanismen in so genannten kumulativen Bewertungsgruppen (Cumulative Assessment Groups, CAG) zusammengefasst. Bräuning et al.^[134] schlugen vor, zusätzlich toxikokinetische Effekte bei der Gruppierung von Stoffen zu berücksichtigen, um die Toxizität von Gemischen vorherzusagen. Die vorgeschlagenen Gruppen übereinstimmender Biokinetik (common kinetic groups, CKG) werden anhand der Hemmung und Induktion von Transporterproteinen und von Xenobiotika metabolisierenden Enzymen als Kriterien definiert.

Die EFSA hat einen Leitfaden zu Kriterien für die Gruppierung von Stoffen für die Risikobewertung bei kombinierter Exposition erstellt.^[135] Das Gruppierungsverfahren verwendet einen hierarchischen Ansatz und umfasst gemeinsame AOP und gemeinsame Zielorgan-Toxizität. AOP-Informationen gelten als "Goldstandard" für die Bildung von Bewertungsgruppen. Während toxikokinetische Informationen nicht isoliert für die Festlegung von Beurteilungsgruppen verwendet werden sollten, könnte die Kombination von toxikokinetischen und toxikodynamischen Aspekten eine robuste Grundlage für die Gruppierung bilden. Da es viele mögliche Kombinationen von Stoffen gibt, können Beurteilungsgruppen nach einem risikobasierten (d. h. Gefahr und Exposition) oder einem ausschließlich expositionsorientierten Ansatz priorisiert werden.

3.4. Chemikalienstrategie für Nachhaltigkeit (CSS), generischer Ansatz für die Risikobewertung (GARM) durch Einstufung und Kennzeichnung von Produkten (CLP)

In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat die Europäische Union mit Verordnungen wie der Verordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH^[136]) und jüngst mit dem politischen Schwerpunkt des Europäischen Green Deals (EU GD^[76]) Pionierarbeit in der Chemikaliengesetzgebung geleistet. Die "Chemikalienstrategie der EU für Nachhaltigkeit auf dem Weg zu einer giftfreien Umwelt" (Chemical Strategy for Sustainability, CSS) hat die Regulierungspolitik auf eine neue Ebene gehoben.^[137] Die CSS ist eine Schlüsselkomponente des EU Green Deals mit dem erklärten Ziel, die Umweltverschmutzung auf null zu reduzieren.^[138] Er umfasst unter anderem das Verbot der schädlichsten Stoffe in Konsumgütern, die bessere Einbeziehung der Kombinationseffekte von Stoffen sowie die Einführung eines weniger komplexen Verfahrens zur Bewertung der Gefahren und/oder Risiken von Stoffen nach dem Prinzip "ein Stoff – eine Bewertung". Derzeit werden mögliche Überarbeitungen der REACH-Gesetzgebung zur Anpassung an die neuen Anforderungen des EU GD von der Kommission geprüft, mit dem Ziel einen Gesetzesvorschlag vorzulegen.^[139]

Risikomanagement zur Risikominderung ist eines der obersten Ziele von REACH und CSS. Die Gruppierung bietet eine Möglichkeit, dies schnell zu erreichen.^[140] Die integrierte Regulierungsstrategie der ECHA (Kapitel 3.3) nutzt Gruppierungen und ermöglicht so Beschränkungen für Stoffgruppen. Diese Beschränkungen können durch den generischen Ansatz für das Risikomanagement (GARM; oft synonym mit dem generischen Risikoansatz, GRA) etabliert werden. GARM verwendet Gefahrenklassen zur Ableitung von Risikomanagementmaßnahmen. Der Europäische Verband der chemischen Industrie (European Chemical Industry Council, Cefic) beschreibt GARM als "[...] einen automatischen Auslöser für im Voraus festgelegte Risikomanagementmaßnahmen (z. B. Verpackungsanforderungen, Beschränkungen, Verbote usw.) auf der Grundlage der gefährlichen Eigenschaften der Chemikalie und allgemeiner Überlegungen zu ihrer Exposition [...]", wobei "[...] spezifische Risikobewertungen die Gefahr, die Verwendung der Stoffe und die damit verbundenen spezifischen Expositionsszenarien für Mensch und Umwelt berücksichtigen und Risikomanagementmaßnahmen auf der Grundlage dieser Ergebnisse ausgelöst werden [...]"^[141]

Bei der Risikobewertung werden die Gefahr und die Exposition gegenüber der Gefahr betrachtet (Abbildung 11). Die Art der Gefahr ist eine Eigenschaft des Stoffes; das Risiko kann erheblich variieren, je nach Potenz (d. h., wie viel des Stoffes notwendig ist, um einen Effekt auszulösen), und je nachdem wie, wo und in welcher Menge ein Mensch dem Stoff ausgesetzt ist (äußere Exposition) und wie viel des Stoffes tatsächlich aufgenommen wird und wie schnell er aus dem Körper ausgeschieden wird (innere Exposition). GARM ist ein relativ anspruchsloser Prozess, doch dieses Risikomanagement basiert nur auf der Gefahr

und lässt andere relevante Informationen zur Bewertung des zu bewältigenden Risikos außer Acht.

Jeder vereinfachende Ansatz – die Gruppierung von Stoffen, die Einstufung in Gefahrenklassen oder generische Ansätze für das Risikomanagement – bietet den Vorteil der Praktikabilität und Schlichtheit und birgt das Risiko un gerechtfertigter Bewertungen. Dies wurde kritisch diskutiert: Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) stellte in einem aktuellen Kommentar fest: “[...] je ‘pragmatischer’, aber gleichzeitig weniger wissenschaftlich fundiert solche Vorschläge sind, desto mehr ist damit zu rechnen, dass sie konzeptionelle Widersprüche und schwerwiegende Probleme für die spätere Regulierung schaffen [...]”^[142] Van Dijk et al. kamen zu dem Schluss: “Die Politik fordert die Vereinfachung und Standardisierung von Risikobewertungen, aber gleichzeitig ist es unerlässlich, dass die Benutzung und der Nutzen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse intensiviert werden [...]. Es besteht die dringende Notwendigkeit, den Nutzen der Wissenschaft für die Politik zu stärken und die Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Politik zu verbessern [...]”^[143]

4. Zusammenfassung und Ausblick

4.1. Lehren aus bestehenden Gruppierungsansätzen

Die meisten Gruppierungsansätze generieren fehlende Daten zur Gefährdung und dienen als Werkzeuge zur Vorhersage, genau wie das Periodensystem der Elemente, das die Vorhersage bisher unbekannter Elemente und ihrer chemischen Eigenschaften auf der Grundlage der Elektronenstruktur ermöglichte – auch wenn dieses zugrunde liegende Prinzip erst im Nachhinein aufgeklärt wurde. Das Periodensystem wurde ausschließlich durch Beobachtung physikalischer und chemischer Eigenschaften erstellt. Ebenso kann eine fundierte Gruppierung zunächst empirisch erfolgen und muss nicht immer das zugrundeliegende Prinzip schon erkannt haben. PAK, zum Beispiel, wurden zunächst heuristisch als krebserregende Stoffe eingestuft. Die Gruppierung der PAK, der polyhalogenierten aromatischen Kohlenwasserstoffe, aber auch aller Asbestfasern wurden jedoch erst dann voll wirksam, als der für die jeweilige Gruppe spezifische Toxizitätsmechanismus erkannt wurde (Kapitel 1, Kapitel 2.1). Dies ermöglichte eine quantitative Einstufung der Stoffe innerhalb einer Gruppe und die Suche nach Stoffen, die als Extremfälle die Grenzen der Gruppe repräsentieren; dies wurde für Stoffregulierungen, aber auch für Leitlinien für die Produktentwicklung genutzt.

Den gemeinsamen Toxizitätsmechanismus – und damit Gruppierungskriterien – von PAK, polyhalogenierten aromatischen Kohlenwasserstoffen oder Asbestfasern zu erkennen, erforderte jahrzehntelange Forschung. Diese Zeiträume sind für die Gruppierung der vielen verschiedenen Stoffe, für die eine Regulierung und ein Risikomanagement vorgesehen ist, nicht praktikabel. Auch mit dem Fortschritt der Wissenschaft und Computertools bleiben Fragen offen: Wie viele Nachweise werden benötigt, wie umfassend muss eine Gruppierungsbegründung sein, wie detailliert soll sie in

den Vorschriften vorgeschrieben werden, und welche Anforderungen werden an die Wissenschaft gestellt, die zur Untermauerung von Vorhersagen erforderlich ist? Gruppierung und RAX ist sind weit verbreitete Methoden zur Erfüllung der Informationsanforderungen von REACH. Ihre Anwendung wurde in zahlreichen Fällen als mangelhaft angesehen (Tabelle 2). Ebenso wären mehrere der frühen Gruppierungen im Rahmen des OECD-Programms (Tabelle 1) bei Anwendung des RAAF nicht mehr voll akzeptabel. Der RAAF gewährleistet eine einheitliche Bewertung von RAX, ist aber auch sehr anspruchsvoll und erfordert ein hohes Maß an belastbaren, robusten Daten. Gruppierungen für einen bestimmten Zweck (“fit for purpose grouping”), die nach dem RAAF mangelhaft sind, können dennoch gültig und nützlich sein – auch für einige Ziele der REACH Verordnung.

Der RAAF und andere Gruppierungsrichtlinien beschreiben eine begrenzte Anzahl von Gruppierungskriterien, wobei vor allem die strukturelle Ähnlichkeit unerlässlich ist. Dies kann in zweierlei Hinsicht falsch sein: ähnliche Strukturen können unterschiedliche biologische Reaktionen hervorrufen (vgl. Aktivitätsklippen, am Beispiel der Isomere von Acetylaminofluoren, Kapitel 1), und strukturell unähnliche Stoffe können die gleiche biologische Reaktion hervorrufen (vgl. Liganden-Rezeptor-Promiskuität des AhR, Kapitel 1). Ein früherer Review über die Lehren aus dem RAX für Endpunkte der chronischen Toxizität kam ebenfalls zu dem Schluss, dass die strukturelle Ähnlichkeit oft nicht als Rechtfertigung ausreicht und stattdessen die toxikokinetische und/oder toxikodynamische Ähnlichkeit (insbesondere die Ähnlichkeit der Stoffwechselprodukte) von wesentlicher Bedeutung ist. Wenn die Stoffwechselprodukte nicht bekannt sind, ist diese ein Faktor für die Unsicherheit des gesamten RAX.^[144] Moderne Gruppierungskonzepte für Nanomaterialien verwenden verschiedene Kriterien, einschließlich extrinsischer Eigenschaften (Funktionalitäten) der Stoffe. Diese sind in mehrstufigen Bewertungsschemata angeordnet. So können die Kriterien und Daten verwendet werden, die am besten zu den untersuchten Stoffen und der vorherzusagenden Toxizität passen. Die OECD-Leitlinien zur Gruppierung werden derzeit aktualisiert, um den Erfahrungen Rechnung zu tragen, die unter anderem mit modernen Ansätzen für Nanomaterialien gesammelt wurden (Kapitel 2.4).^[46,144]

Zu den Methoden, die in Zukunft vermehrt zur Rechtfertigung von Gruppierungen einzubeziehen sein werden, zählen auch so genannte Big-Data-Methoden (Kapitel 2.3). Dazu gehört im engeren Sinne die Verwendung von datenreichen Methoden für den Stoff selbst (einschließlich Daten, die über biologische Wirkungen mit Hilfe von -Omics generiert wurden), aber auch die Nutzung der Fülle vorhandener Daten für *andere* Stoffe. Hierbei ist eine gute Kenntnis über die Anwendbarkeit und die Grenzen der Prüfmethoden entscheidend. Die überzeugendsten Rechtfertigungen für eine Gruppierung sind diejenigen, die unterschiedliche intrinsische und extrinsische Eigenschaften mit Big Data kombinieren (Abbildung 3). Dies kann komplexe Auswertungen großer Datenmengen, mehrstufige Ansätze und Entscheidungsbäume erfordern. Die größte Her-

ausforderung wird dann wahrscheinlich das hohe Maß an Fachwissen sein, das zum Verständnis und zur Interpretation der Daten erforderlich ist. Eine zu starke Vereinfachung könnte zu weniger genauen Vorhersagen und/oder geringerer Akzeptanz führen.

Entscheidungsbäume mit vordefinierten quantitativen Entscheidungskriterien sind für die neuen Gruppierungsansätze für Nanomaterialien (Kapitel 2.4) beschrieben worden: Die Eigenschaften, die als Entscheidungskriterium verwendet werden sollen, der numerische Schwellenwert für die Entscheidung sowie die Methode zur Beschaffung der Daten für diese Entscheidung müssen gleichermaßen wohldefiniert sein. Dies gilt weitgehend auch für die traditionellen, gut ausgearbeiteten Gruppierungen wie für PCB oder das Faserparadigma (Kapitel 1). Andere Gruppierungsansätze, wie beispielsweise PSLT (Kapitel 2.5), sind etablierte Konzepte, deren genauen Kriterien noch diskutiert werden. Leitfäden zur allgemeinen Gruppierung von Stoffen (Kapitel 2.2) bieten in erster Linie genau das – einen Leitfaden – und keine Entscheidungsbäume mit genauen Entscheidungskriterien. Daher sind Gruppierungsentscheidungen letztlich eher experten- als datenbasiert und qualitativ.^[45a] Gruppierungen, die nicht nach definierten Regeln und datenbasierten Kriterien erfolgen, können fragwürdig sein – wie einige der Beispiele in Kapitel 2.1 verdeutlichen.

Auch die Daten, die die Gruppierung unterstützen und rechtfertigen, können fragwürdig sein, wenn sie durch Methoden mit beschränkter Genauigkeit erhoben werden. Bei Gruppierungskonzepten wurden bisher keine systematischen Bewertungen der Unsicherheit vorgenommen, obwohl es hierzu mehrere Vorschläge gibt.^[45a,145,146] Erst die Abschätzung und Angabe der Unsicherheiten einer Gruppierung und ihrer Rechtfertigung ermöglichen die Beurteilung ihrer Genauigkeit und Zuverlässigkeit. Dies bedeutet, dass bei der Gruppierung von Stoffen mit Eigenschaften, die knapp über oder unter den Schwellenwerten der Entscheidungskriterien liegen, Vorsicht geboten ist. Wenn Gruppierungsentscheidungen nach akzeptierten Kriterien getroffen wurden, sollten sie als solche auch akzeptiert werden, und nicht durch nachträgliche Kriterien (beispielsweise zusätzliche Vorsorgeüberlegungen) verworfen werden.

Die toxische Wirkung selbst ist keine intrinsische Eigenschaft eines Stoffes, sondern das Ergebnis seiner Wechselwirkung mit biologischem Material, also eine extrinsische Eigenschaft (Abbildung 2, Abbildung 11). Andere extrinsische Eigenschaften, die in einem engen Zusammenhang mit der toxischen Wirkung stehen, liefern gute Rechtfertigungen für eine Gruppierung, da sie auf Informationen über die Beziehung zwischen den Eigenschaften der Stoffe und ihrer Toxizität beruhen. Die aktuelle Forschung zur Beschreibung und Charakterisierung von AOP mit Schlüsselereignissen (KE) und KE-Beziehungen (KER) ist ein Schritt in die richtige Richtung. Wo immer dies möglich ist, sollten NAM, die KE adressieren, verwendet werden. Diese NAM sind am besten geeignet, Daten zur Unterstützung und Rechtfertigung von Gruppierungen zu generieren. Gleichzeitig sind Gruppierung und RAX selbst "Methoden", die ja auch toxikologische Daten erzeugen und daher selbst als NAM betrachtet werden. In der Tat können die Verwendung von

NAM, Gruppierung und Risikobewertungsmethoden der nächsten Generation (NGRA) synergetisch sein; so entstehen hybride Ansätze (Beispiele hierfür gibt es bei Nanomaterialien,^[147] Kosmetika,^[148] PFAS^[28] und laufende Forschungsprojekte^[149]). Der Entwurf des EFSA-Leitfadens sieht die AOP-basierte Gruppierung als "Goldstandard", lässt aber auch andere Kriterien, wie z. B. eine gemeinsame toxikologische Wirkung sowohl für die Aufnahme in eine Gruppe als auch für den Ausschluss aus einer Gruppe zu.^[150] Quantitative Überlegungen würden quantitative AOP (qAOP) erfordern und die internen Dosen und die Biokinetik berücksichtigen. Beides sind Gegenstände der aktuellen Forschung.^[151,152]

Aktuelle Gruppierungskonzepte zur Generierung von Gefahreninformationen berücksichtigen quantitative Aspekte bei der Verwendung von Kategorie-Ansätzen, wenn ein Trend, d. h. ein regelmäßiges Veränderungsmuster einer Eigenschaft der Stoffe einer Kategorie, vorliegt. Analogie-Ansätze erfordern ein hohes Maß an Ähnlichkeit von Ziel- und Ausgangsstoffen hinsichtlich der Qualität (z. B. Art des toxischen Endpunkts) und Quantität (z. B. Potenz) der Effekte, wobei jeweils unterschiedliche Entscheidungen getroffen werden müssen. Wenn keine eindeutigen Informationen über die Gefahr benötigt werden, können andere Gruppierungsansätze zweckdienlicher sein. So ist die einfache Einstufung aller Stoffe mit einem pH-Wert von > 11 ätzend eine einseitige Gruppierung, die nur auf einer extrinsischen Eigenschaft beruht. Dies kann sinnvoll sein, wenn eine Exposition der Haut oder der Augen zu erwarten ist und vor Hautätzungen und schweren Augenschäden gewarnt werden soll.

In der Vergangenheit wurden die aus Tierversuchen abgeleiteten Gefahreninformationen für Risikobewertungen genutzt, aus denen dann Risikomanagementmaßnahmen zum Schutz der menschlichen Gesundheit abgeleitet wurden. "REACH zielt darauf ab, den Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt durch eine bessere und frühere Identifizierung der intrinsischen Eigenschaften von Stoffen zu verbessern."^[153] NAM liefern nicht dieselben Gefahreninformationen wie die derzeit regulatorisch verwendeten Tierversuche, obwohl einige von ihnen zu derselben Einstufung führen können, wenn sie dafür entwickelt wurden. Die in der Vergangenheit verwendeten Methoden sind jedoch möglicherweise für zukünftige Zwecke nicht mehr geeignet. NAM und/oder Gruppierungen liefern Informationen, welche direkt zur Risikobewertung oder Priorisierung von Stoffen für eine individuelle Bewertung verwendet werden könnten und sollten. Mehrere Gruppierungskonzepte tun genau dies: OEB verwendet die Gruppierung, um Risikomanagementmaßnahmen zur Begrenzung der beruflichen Exposition zu entwickeln. HBM4EU, EFSA und ECHA verwenden die Gruppierung zur Priorisierung von Stoffen für das Human-Biomonitoring, die Beurteilung von Gemischen sowie für weitere Regulierungsmaßnahmen (Kapitel 3). Im Gegensatz dazu wird der vorgeschlagene GARM, der Teil der CSS ist, Stoffe allein auf der Grundlage vordefinierter Gefahrenmerkmale einschränken oder verbieten. Die Zuordnung von Stoffen aufgrund breiter Kriterien zu Gruppen von Anfangsbedenken ist ein effizientes Verfahren zur

Priorisierung von Stoffen für deren Beurteilungen und für vorläufige Maßnahmen (Kapitel 3.1). Die Kategorisierung (oder Gruppierung) reicht dann jedoch möglicherweise nicht aus, um die Beschränkungen tatsächlich zu rechtfertigen, da sie weder die Exposition noch die Potenz berücksichtigt, die elementare Aspekte der Risikobewertung und des Risikomanagements sind. Hierfür sind detaillierte Bewertungen der Stoffe oder der Stoffgruppen selbst und/oder genauere Gruppierungsmethoden erforderlich. RAX und der verstärkte Einsatz von AOP werden in verschiedenen Gesetzgebungen verwendet, sei es für Biozide, Lebens- und Futtermittel, Kosmetikinhaltsstoffe, Arzneimittel oder andere Stoffe, und das nicht nur in Europa. Die gegenseitige Akzeptanz der jeweils verwendeten Methoden ist aber nicht immer gegeben. Hier muss Abhilfe geschaffen werden, z.B. durch sektor- und regionenübergreifende Kooperationen, wie sie derzeit anlaufen.

Beim Gruppieren von Stoffen für RAX geht es in erster Linie darum, bestimmte Stoffe einzubeziehen, die nicht auf eine spezifische toxische Wirkung geprüft wurden, um Informationen über diesen Toxizitätspunkt für diesen Stoff zu erhalten (Kapitel 2.2). Um dies zu erreichen, müssen Regeln und Kriterien definiert werden, um nachzuweisen, dass der Stoff in die vordefinierten Grenzen der Gruppe fällt. Im Gegensatz dazu folgen die Gruppierungsansätze für die Priorisierung und die Festlegung der Anfangsbedenken einem anderen Prinzip – der Festlegung weitreichender Kriterien für die Aufnahme eines Stoffes in eine Gruppe. Hier werden dann Regeln und eindeutige Kriterien benötigt, um einen Stoff aus einer Gruppe auszuschließen. Pestana et al.^[154] stellten ein Verfahren vor, mit dem festgestellt werden kann, ob die Eigenschaften von Stoffen innerhalb einer Kategorie in einen geeigneten Bereich fallen, aus dem eine zuverlässige Vorhersage gemacht werden kann. Priorisierung wurde in der Vergangenheit eingesetzt, um weniger gefährliche Stoffe mit gleicher oder ähnlicher technischer Eignung zu finden, z.B. synthetische Glasfasern anstelle von Asbest (Kapitel 2.1). Dies ist ein zentrales Element der CSS: das Finden der “richtigen” Stoffe durch SSbD^[155] und der Ersatz besorgniserregender Stoffe durch “sicherere” Alternativen. Wenn die zugrundeliegenden Bewertungen jedoch nicht sorgfältig und auf der Grundlage guter wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt wurden,^[79] wird es immer wieder zu bereuende Substitutionen geben, wie die Substitution des Bremsenreinigers Dichlormethan (ein mutmaßliche krebserzeugender Stoff) durch das neurotoxische *n*-Hexan. Die Substitution von *n*-Hexan durch *n*-Heptan, das diese spezifische Neurotoxizität nicht verursacht, ist hingegen ein Beispiel für eine erfolgreiche Substitution (siehe “Aktivitätsklippen” in Kapitel 2). Um das Ziel der CSS – die Menschen und die Umwelt besser zu schützen und Innovationen für sichere und nachhaltige Stoffe zu fördern – zu erreichen, kann die Ent-Gruppierung von Stoffen ebenso wichtig sein wie die Gruppierung von Stoffen.

4.2. Künftige Gruppierungsansätze erfordern Schlüsselkomponenten

Seit den Anfängen des Gruppierens von Stoffen ist die Frage “Was ist ähnlich genug?” eine Schlüsselfrage. Beim Gruppieren wird die Ähnlichkeit bekannter Eigenschaften von Stoffen (“Ausgangskriterien”) genutzt, um bisher unbekannte Eigenschaften eines weiteren Stoffes (Ziel) vorherzusagen. Wir haben in dieser Übersichtsarbeit die Ähnlichkeit von Stoffen hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit diskutiert. Hier ist die Gruppierung ein Instrument um Risikobewertungen zu unterstützen und damit letztlich Risiken für die menschliche Gesundheit zu minimieren. Hierzu könnte ein Umdenken beim der Gruppieren – weg von der Gefahr hin zum Risiko – erforderlich sein (Abbildung 11). Dies wiederum kann den Fokus von qualitativen Daten hin zur Bewertung quantitativer Daten verlagern. Gruppieren ermöglicht auch effizientere Ansätze um Zeit- und Ressourcen effizient zu nutzen oder um Tierversuche zu reduzieren. Die Akzeptanz einer Gruppierung zu regulatorischen Zwecken trägt zur Reduzierung von Tierversuchen bei, erfordert jedoch klare Gruppierungskriterien, welche wiederum Daten erfordern, die auf diese Kriterien ausgerichtet sind. Nicht aufeinander abgestimmte Zeit- und Datenanforderungen können zu Unsicherheiten führen sowohl bei den Entscheidungsträgern der Behörden und der Öffentlichkeit als auch bei Firmen, die Stoffe entwickeln, herstellen und verwenden (z.B. Bisphenol A, Kapitel 2.1^[156]). Daher müssen Gruppierungen auf soliden wissenschaftlichen Standards beruhen, evidenzbasiert sein und die angewandten Grundsätze kohärent in allen Rechtsvorschriften angewandt werden können, ohne dabei den Zweck und die Rechtfertigung der Gruppierung aus den Augen zu verlieren.^[155,157] Das traditionelle Gruppieren nutzt weitgehend qualitative Ansätze, bei denen hauptsächlich strukturelle Ähnlichkeiten zur Vorhersage von Gefahrenpotenzialen herangezogen wurden. Mit diesen Gruppierungsverfahren haben wir wertvolle Erfahrungen gesammelt: Sowohl der Anwendungsbereich des Gruppierens als auch die Kriterien und Instrumente zur Begründung dieser Gruppierungen haben sich erweitert: Das Gruppieren kann Gefahrenpotenziale und Risiken abdecken, einschließlich quantitativer Bewertungen, und das Gruppieren kann verschiedenartige Daten verwenden, einschließlich Big Data biologischer Wechselwirkungen. Dies macht das Gruppieren zu einem leistungsfähigeren Instrument, das zugleich strukturierte und genau definierte Verfahren erfordert. Wie Mendeleev sagte: “Ich möchte eine Art System schaffen, das nicht vom Zufall geleitet wird, sondern von einer Art eindeutigen und genauem Prinzip”. Tatsächlich werden einschlägige und klare Leitprinzipien für die Gruppierung im regulatorischen Kontext benötigt. Ausgehend von den gewonnenen Erkenntnissen können Standards definiert werden, die wann immer möglich harmonisiert angewandt werden sollten (Abbildung 12). Dies erfordert keine gänzlich neuen Gruppierungskonzepte, jedoch ein geändertes und differenzierteres Vorgehen:



Abbildung 12. Zehn Grundsätze für die Gruppierung, die auf den Lehren aus den Erfahrungen mit verschiedenen Stoffklassen beruhen.

- (1) Die Gruppierung sollte auf soliden **wissenschaftlichen Standards** beruhen und in allen Rechtsvorschriften **kohärent** angewandt werden.
- (2) Der Gruppierungsprozess sollte **transparent** und verständlich für alle Beteiligten sein.
- (3) Die **Stoffe** in einer Gruppe sollten eindeutig **identifiziert** sein.
- (4) Das **Ziel des Gruppierens** sollte klar definiert sein: a) für alle Endpunkte oder für eine bestimmte Gefahren- oder Risikobewertung, b) qualitativ oder quantitativ, c) zur Gewinnung endgültiger Daten oder zur Erhebung der Anfangsbedenken.
- (5) Die Grenzen und die **Unsicherheit** der Gruppierung sollten quantifiziert und beschrieben werden; dies gilt für die Methoden, die die Daten für die Entscheidungskriterien liefern, die Entscheidungsschwellen der Kriterien sowie für die Gesamtentscheidung über die Aufnahme eines Stoffes in oder den Ausschluss eines Stoffes aus einer Gruppe.
- (6) Die Gruppierungskriterien sollten die a) **intrinsischen** und b) **extrinsischen Eigenschaften** von Stoffen, einschließlich c) der Wechselwirkung mit biologischen Systemen, berücksichtigen; dies kann die strukturelle Ähnlichkeit ergänzen und in einigen Fällen außer Kraft setzen.
- (7) Zum Gruppieren sollte, wo immer möglich, ein **vordefinierter „zweckmäßiger“ Entscheidungsbaum** mit Entscheidungskriterien und Entscheidungsschwellen verwendet werden. Die „Zweckmäßigkeit“ wird primär von der vorgesehenen Verwendung und der Expositi-on definiert.
- (8) Die Gruppierung sollte **durch wissenschaftliche Daten begründet** werden. Die **Relevanz** der Gruppierungskriterien für einen bestimmten Zweck sollte ebenso beschrieben werden.
- (9) Die **Daten, die erforderlich sind**, um die Zuordnung eines Stoffes zu einer Gruppe zu rechtfertigen, sollten definiert werden, einschließlich der Methode zur Generierung dieser Daten.
- (10) Ebenso sollten die Daten definiert werden, die erforderlich sind, um **Stoffe** aus einer Gruppe **auszuschließen** auf der Grundlage von a) den Gruppierungskriterien, aber auch auf der Grundlage von b) anderen relevanten Eigenschaften.

Einige dieser Grundsätze spiegeln die derzeitige Regulierungspraxis wider, andere sind in kürzlich veröffentlichten Leitlinien zu finden, wie z.B. die Berücksichtigung der Unsicherheit von numerischen Werten.^[158] Einige der oben genannten Grundsätze werden nur selten umgesetzt, wären aber nützlich, wie z.B. die Kohärenz verschiedener Rechtsvorschriften, die Verwendung extrinsischer Eigenschaften,^[90] die kontextbezogenen Informationen zu den Methoden und die Relevanz der beabsichtigten Verwendung. Der letzte

Grundsatz – der datenbasierte Ausschluss aus einer Gruppe – ist eine Folge des “Beschränkungs-Fahrplans” der EU.^[128] Man muss bedenken, dass die traditionelle Gruppierung in der Toxikologie, durch RAX Informationen generieren sollen, um die für die REACH-Registrierung benötigten Informationsanforderungen erfüllen. Dabei ersetzt sie eine spezifische experimentelle Studie – in den meisten Fällen eine Tierstudie. Die Ergebnisse dieser Gruppierung können dann als Entscheidungsgrundlage für das Risikomanagement verwendet werden. Daher sind genaue und sorgfältige Gruppierungsverfahren erforderlich, wie sie in Leitfäden, z. B. dem RAAF der ECHA, beschrieben sind.

Eine ganz andere Anwendung des Gruppierens ist die Formulierung von Anfangsbedenken, wie es z. B. im “Beschränkungs-Fahrplan” der EU dargelegt ist.^[128] Auch bei Entscheidungen während der Produktentwicklung in der Industrie unter dem Stage-Gate-Prozessmodell, also bei SSbD-Entscheidungen, wird die Identifizierung von Anfangsbedenken seit langem verwendet. Bei diesem initialen Gruppieren werden weniger strenge Kriterien und weniger präzise Verfahren angewandt, um eine schnelle und effiziente Gruppierung zu ermöglichen, die auch weniger Daten benötigt. Diese “initiale Gruppierung” für eine größere Anzahl von Stoffen – allein auf der Grundlage der Struktur oder von Daten aus Screening-Methoden – zielt auf eine Priorisierung für weitere Maßnahmen, während das “Gruppieren für RAX” endgültige (toxikologische) Daten liefert. Jeder Stoff in der Entwicklung, der im Screening als unbedenklich eingestuft wird, wird weiteren, definitiven Tests unterzogen, um ein Produkt zu entwickeln und die gesetzlichen Anforderungen zu erfüllen. Falsch-negative Ergebnisse in frühen Phasen der Produktentwicklung sind tolerierbar, aber teuer; sie werden später richtiggestellt. Falsch-positive Ergebnisse schließen einen Stoff von der weiteren Entwicklung aus und beenden damit die Entwicklung eines Stoffes, der hätte von Nutzen sein können. Daher sollten Screening-Methoden ebenso wie die “initiale Gruppierung” auf wenige falsch-positive Ergebnisse hin optimiert werden, während endgültige Studien sowie die “Gruppierung für RAX” falsch-negative Ergebnisse vermeiden sollten. Dies steht im Einklang mit den Empfehlungen (9) und (10) und unterstreicht deren Bedeutung.

Das toxikologische Gruppieren war immer dann erfolgreich, wenn eine genau definierte Eigenschaft als Ausgangskriterium verwendet wurde, die schlüssig mit einer schädlichen Wirkung verknüpft ist (Kapitel 2.1). Neue und bessere toxikologische Methoden erzeugen mehr Wissen über den Zusammenhang von Eigenschaften und schädlichen Auswirkungen eines Stoffes auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt und ermöglichen so eine solidere Auswahl der relevantesten Daten für das Gruppieren. Methodisch, sich das initiale Gruppieren für Regulierungszwecke weiterentwickeln und zu mehrstufigen Prüf- und Gruppierungsstrategien heranreifen, die den Screening-Strategien für die Produktentwicklung entsprechen. Beide streben die sichere und nachhaltige Herstellung und Verwendung von Stoffen an. Gruppierungen werden dabei helfen, dies effizienter und zuverlässiger zu erreichen. Dies kann Innovationen bei der Herstellung und Verwendung von Chemikalien, die für

Mensch und Umwelt sicher sind – eines der wichtigsten Ziele der CSS – durch SSbD-Konzepte (sicher und nachhaltig durch Design) beschleunigen.

Wie Mendeleev sagte: “Es ist die Aufgabe der Wissenschaft, das Vorhandensein einer allgemeinen Ordnung in der Natur zu entdecken und die Ursachen zu finden, die diese Ordnung bestimmen.” Das Periodensystem der Elemente stellt eine frühe, aber sehr erfolgreiche Gruppierung dar, die für die moderne Chemie immer noch relevant ist; die Zukunft ist vielversprechend für das weitere Gruppieren von Stoffen.

Abkürzungen

AhR	Aromatic hydrocarbon receptor, Rezeptor aromatischer Kohlenwasserstoffe
AO	Adverse outcome, schädliche Wirkungen
AOP	Adverse Outcome Pathway, Abläufe schädlicher Wirkungen
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BPA und BPS	Bisphenol A bzw. Bisphenol S
CAG	cumulative assessment groups, kumulative Bewertungsgruppen
Cefic	European chemical industry council
CKG	common kinetics groups, gemeinsame kinetische Gruppen
CLP	Classification and labelling of products, Einstufung und Kennzeichnung von Produkten
CMR	Carcinogenic, mutagenic, toxic for reproduction, karzinogen, mutagen und reproduktionstoxisch
CRO	contract research institute, Auftragsforschungsinstitut
CSS	European Chemical strategy for sustainability: Towards a toxic free environment, Europäische Chemiestrategie für Nachhaltigkeit: Auf dem Weg zu einer giftfreien Umwelt
DMPA	dipropylene glycol methyl ether acetate, Dipropylenglykoldimethyletheracetat
ECETOC	European centre for ecotoxicology and toxicology of chemicals, Europäisches Zentrum für Ökotoxikologie und Toxikologie von Chemikalien
ECHA	European chemicals authority, Europäische Chemikalienagentur
EFSA	European food safety authority, Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
EPA	U.S. Environmental protection agency, U.S.-Umweltschutzbehörde
EU GD	European Green Deal, Europäischer Grüner Deal
GLP	Good laboratory practice, gute Laborpraxis
GARM	Generic approach to risk management, generischer Ansatz für das Risikomanagement
HBM4EU	A European human biomonitoring project, ein europäisches Biomonitoring-Projekt des Menschen

HPV	High production volume, hohes Produktionsvolumen	REACH	Registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals, Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien
HTS	High throughput screening, Hochdurchsatz-Screening	SSA	Specific surface area, spezifische Oberfläche
HTT	High-throughput toxicity (testing), Hochdurchsatz-Toxizität(sprüfung)	SVHC	Substance of very high concern, besonders besorgniserregender Stoff
IATA	Integrated approach to testing and assessment, integrierter Ansatz für Prüfung und Bewertung	TCDD	Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin, 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo- <i>p</i> -dioxin
KE	Key event, Schlüsselereignis	TEQ	toxic equivalency, Toxizitätsäquivalenz
MIE	Molecular initiating event, molekulares auslösendes Ereignis	TEF	Toxic equivalency factors, Toxizitätsäquivalenzfaktor
MOA	Mode of action, Wirkweise	TT21C	Toxicity testing in the 21st century, Toxizitätsprüfungen im 21. Jahrhundert
NAM	New approach methodology (also non-animal method), Neue-Ansatz-Methoden (auch als tierversuchsfreie Methoden bezeichnet)	TTC	Threshold of toxicological concern, toxikologische Schwelle von Besorgnis
NF	Nanoform	UVCB	Substance of unknown or variable composition, complex reaction products or biological material, Stoffe mit unbekannter oder veränderlicher Zusammensetzung, komplexe Reaktionsprodukte oder biologisches Material
NGRA	Next generation risk assessment, Risikobewertung der nächsten Generation	vPvB	Very persistent and very bioaccumulative, sehr persistent und sehr bioakkumulativ
NIOSH	U.S. National institute for occupational safety and health, U.S. Nationales Institut für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz	WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation.
NOAEL	No observed adverse effect level, Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung		
OEB	Occupational exposure banding, Einstufung der beruflichen Exposition		
OECD	Organisation for economic co-operation and development, Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung		
OEL	Occupational exposure limit, Grenzwert für die Exposition am Arbeitsplatz		
OSOA	One substance one assessment, Ein Stoff – eine Bewertung		
PAK	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe		
PBT	Persistent, bioaccumulative and toxic, persistent, bioakkumulativ und toxisch		
PCB	polychlorinated biphenyl, polychlorierte Biphenyle		
PCDD	polychlorinated dibenzo- <i>p</i> -dioxin, polychlorierte Dibenzodioxine		
PFAS	Per- and polyfluoroalkyl substances, Per- und Polyfluoralkylstoffe		
PSLT	Poorly soluble particles of low toxicity, schwer lösliche Partikel mit geringer Toxizität		
qAOP	quantitative adverse outcome pathway, quantitativer AOP		
QSAR	quantitative structure–activity relationships, quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen		
RAAF	Read-across assessment framework, Read-across-Bewertungsrahmen		
RASAR	Read-across-based structure/activity relationship, Struktur-Aktivitäts-Beziehung auf der Grundlage von Read-across		
RAx	Read-across		

Danksagung

Wir danken den Kolleginnen und Kollegen der Product Stewardship für ausgezeichnete Kommentare, Veronica Di Battista für die Unterstützung bei der Bibliografie, Alina Göpfert für die deutschsprachige Übersetzung, und Markus Jäger für die grafische Gestaltung. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Beschränkungen · Gruppierung · Sicherheit · Verordnung · Ähnlichkeit

-
- [1] D. Mendeleev, *rearranged by Marshall, James L Marshall; Marshall, Virginia R Marshall (2007) "Rediscovery of the elements: The Periodic Table" The Hexagon:23–29. periodic table.pdf (unt.edu) retrieved 16 April 2022, Vol. Suppl. 8, 133–229; Berichte, 1871, 4, 342–352, Ami. Chem. Phann, 1871.*
 - [2] ECHA, *Read-Across Assessment Framework (RAAF) 2017*, 614e5d61-891d-4154-8a47-87efebd1851a (europa.eu).
 - [3] EPA, *TSCA New Chemicals Program (NCP) Chemical Categories, can be found www.epa.gov/sites/default/files/2014-10/documents/ncp_chemical_categories_august_2010_version_0.pdf 2010.*

- [4] I. Linkov, D. Loney, S. Cormier, F. K. Satterstrom, T. Bridges, *Sci. Total Environ.* **2009**, *407*, 5199–5205.
- [5] G. M. Maggiora, *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, *46*, 1535–1535.
- [6] a) M. Hagen, U. Pabel, R. Landsiedel, I. Bartsch, C. N. Falany, H. Glatt, *Chem.-Biol. Interact.* **1998**, *109*, 249–253; b) M. G. Nilos, J. Gan, D. Schlenk, *General, Applied and Systems Toxicology*, Wiley, Hoboken, **2009**.
- [7] J. H. Weisburger, E. K. Weisburger, H. P. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4540–4543.
- [8] Y. Takeuchi, Y. Ono, N. Hisanaga, J. Kitoh, Y. Sugiura, *Clin. Toxicol.* **1981**, *18*, 1395–1402.
- [9] T. Paracelsus, *Werke. Bd.* **1965**, *2*, 510.
- [10] a) B. Stegelmeier, J. Edgar, S. Colegate, D. Gardner, T. Schoch, R. Coulombe, R. Molyneux, *J. Nat. Toxins* **1999**, *8*, 95–116; b) X. Yan, H. Kang, J. Feng, Y. Yang, K. Tang, R. Zhu, L. Yang, Z. Wang, Z. Cao, *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 318; c) “Polynuclear Aromatic Hydrocarbons, Part I, Chemical, Environmental, and Experimental Data”: *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Human, Vol. 32*, IARC, New York, **1983**.
- [11] L. Deane, *HM Chief Inspector of Factories and Workers, 1899, Annual Report for 1898* **1898**, 171–172.
- [12] WHO, in *Proceedings of a WHO/IARC Conference*, **1984**.
- [13] ECHA, *Annex XVII to REACH restriction on the manufacture, placing on the market and use of certain dangerous substances, mixtures and articles*, zu finden unter <https://echa.europa.eu/documents/10162/3bfe8a3-8c97-4d85-ae0b-ac6827-de49a9> **2022**.
- [14] a) IARC, *Man-Made Vitreous Fibres*, World Health Organization, **2002**; b) R. A. Baan, Y. Grosse, *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **2004**, *553*, 43–58.
- [15] D. Broßell, A. Meyer-Plath, K. Kämpf, S. Plitzko, W. Wohlleben, B. Stahlmecke, M. Wiemann, A. Haase in *Workshop summary and conclusions, Wright Stephanie, Graham Uschi M., Moskal Arkadiusz Adres publikacji w Repozytorium URL/Publication address in Repository*, **2020**.
- [16] a) ECHA, *Highlights from March RAC and SEAC meetings*, zu finden unter <https://echa.europa.eu/de/-/highlights-from-march-rac-and-seac-meetings> **2022**; b) ECHA, *CLH report: Multi-Walled Carbon Tubes (synthetic graphite in tubular shape) with a geometric tube diameter range ≥ 30 nm to $< 3 \mu\text{m}$ and a length $\geq 5 \mu\text{m}$ and aspect ratio $\geq 3:1$, including Multi-Walled Carbon Nanotubes, MWC(N)T*, zu finden unter https://echa.europa.eu/documents/10162/2842450/clh_rep_Multi-Walled+Carbon+Nanotubes+%28MWCNT%29_en_SPS-019094-21_19588_en.pdf/e55d14a1-40d0-2e39-5613-0577ceab3a10 **2021**.
- [17] J. R. Brown, J. L. Thornton, *Br. J. Ind. Med.* **1957**, *14*, 68.
- [18] E. Kennaway, I. Hieger, *Br. Med. J.* **1930**, *1*, 1044.
- [19] H. V. Gelboin, *Physiol. Rev.* **1980**, *60*, 1107–1166.
- [20] H. Glatt, *FASEB J.* **1997**, *11*, 314–321.
- [21] Y. Masuda, *Dioxins and health*, Springer, Heidelberg, **1994**, pp. 633–659.
- [22] a) C. Rappe, *Ecol. Bull.* **1978**, 28–30; b) A. L. Young, J. A. Calcagni, C. E. Thalken, J. W. Tremblay, *The toxicology, environmental fate, and human risk of herbicide orange and its associated dioxin*, **1978**.
- [23] J. McKinney, P. Singh, *Chem.-Biol. Interact.* **1981**, *33*, 271–283.
- [24] S. H. Safe, *J. Anim. Sci.* **1998**, *76*, 134–141.
- [25] a) EPA, *National PFAS Testing Strategy: Identification of Candidate Per and Poly fluoroalkyl Substances (PFAS) for Testing*, zu finden unter <https://www.epa.gov/system/files/documents/2021-10/pfas-natl-test-strategy.pdf> **2021**; b) EPA, *Dioxin and Dioxin-Like Compounds Toxic Equivalency Information*, zu finden unter <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2007-05-10/pdf/E7-9015.pdf> **2007**.
- [26] EU, *A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH guidance on chemical categories and read across*, zu finden unter <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/3339157f-7e08-4ba1-9b9b-238b42a7f402> **2007**, 22481.
- [27] J. Glüge, M. Scheringer, I. T. Cousins, J. C. DeWitt, G. Goldenman, D. Herzke, R. Lohmann, C. A. Ng, X. Trier, Z. Wang, *Environ. Sci.: Processes Impacts* **2020**, *22*, 2345–2373.
- [28] L. M. Carlson, M. Angrish, A. V. Shirke, E. G. Radke, B. Schulz, A. Kraft, R. Judson, G. Patlewicz, R. Blain, C. Lin, *Environ. Health Perspect.* **2022**, *130*, 056001.
- [29] OECD, *Toward a new comprehensive global database of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs): Summary report on updating the OECD 2007 list of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs)*, zu finden unter <https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-JM-MONO%282018%297&doclanguage=en> **2018**.
- [30] a) EPA, *PFAS Master List of PFAS Substances*, zu finden unter <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical-lists/PFASMASTER> **2022**; b) Z. Wang, A. M. Buser, I. T. Cousins, S. Demattio, W. Drost, O. Johansson, K. Ohno, G. Patlewicz, A. M. Richard, G. W. Walker, *Environ. Sci. Technol.* **2021**, *55*, 15575–15578.
- [31] GoC, *Technical consultation: proposed subgrouping of bisphenol A (BPA) structural analogues and functional alternatives*, **2020**.
- [32] RSC, *Risk-based regulation for per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS)*, zu finden unter <https://www.rsc.org/globalassets/22-new-perspectives/sustainability/a-chemicals-strategy-for-a-sustainable-chemicals-revolution/pfas-policy-position-dec-2021.pdf>, **2021**.
- [33] I. T. Cousins, J. C. DeWitt, J. Glüge, G. Goldenman, D. Herzke, R. Lohmann, M. Miller, C. A. Ng, M. Scheringer, L. Vierke, *Environ. Sci.: Processes Impacts* **2020**, *22*, 1444–1460.
- [34] G. Patlewicz, A. M. Richard, A. J. Williams, C. M. Grulke, R. Sams, J. Lambert, P. D. Noyes, M. J. DeVito, R. N. Hines, M. Strynar, *Environ. Health Perspect.* **2019**, *127*, 014501.
- [35] a) EU, *Workshop on the reform of the REACH authorization and restriction system*, zu finden unter https://ec.europa.eu/growth/system/files/2021-11/Background%20paper%20authorisation%20and%20restrictions%20workshop%2012%20Nov_FINAL.docx.pdf **2021**; b) E. Grignard, S. Lapenna, S. Bremer, *Toxicol. in Vitro* **2012**, *26*, 727–731.
- [36] EU, *Commission Regulation (EU) 2017/644 of 5 April 2017 laying down methods of sampling and analysis for the control of levels of dioxins, dioxin-like PCBs and non-dioxin-like PCBs in certain foodstuffs and repealing Regulation (EU) No 589/2014 (Text with EEA relevance)* **2017**.
- [37] EU, *Commission Regulation (EU) No 1275/2013 of 6 December 2013 Amending Annex I to Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council as Regards Maximum Levels for Arsenic, Cadmium, Lead, Nitrates, Volatile Mustard Oil and Harmful Botanical Impurities* **2013**, 328, 86–92.
- [38] a) WCED, *Report of the World Commission on Environment and Development: Our Common Future*, zu finden unter <https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/5987our-common-future.pdf> **1987**; b) EC, *Safe and Sustainable by Design chemicals and materials*, zu finden unter <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/eb0a62f3-031b-11ed-acce-01aa75ed71a1/language-en> **2022**.
- [39] P. Harremoës, D. Gee, M. MacGarvin, A. Stirling, J. Keys, B. Wynne, S. G. Vaz, *Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896–2000*, Citeseer, **2001**.
- [40] J. B. Zimmerman, P. T. Anastas, *Science* **2015**, *347*, 1198–1199.
- [41] OECD, *Grouping of Chemicals: Chemical Categories and Read-Across*, zu finden unter <https://www.oecd.org/chemical/>

- safety/risk-assessment/groupingofchemicalschemicalcategoriesandread-across.htm, **2014**.
- [42] G. Patlewicz, L. E. Lizarraga, D. Rua, D. G. Allen, A. B. Daniel, S. C. Fitzpatrick, N. Garcia-Reyero, J. Gordon, P. Hakkinen, A. S. Howard, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2019**, *106*, 197–209.
- [43] a) ECHA, *The use of alternatives to testing on animals for the REACH Regulation : Third report under Article 117(3) of the REACH Regulation*, doi/10.2823/023078, **2017**; b) ECHA, *Non-animal approaches : current status of regulatory applicability under the REACH, CLP and biocidal products regulations*, doi/10.2823/000784, **2017**; c) ECHA, *The use of alternatives to testing on animals for the REACH Regulation*, doi/10.2823/092305, **2021**.
- [44] a) W. Teubner, R. Landsiedel, *ATLA Altern. Lab. Anim.* **2015**, *43*, P67–P71; b) N. Ball, M. T. Cronin, J. Shen, K. Blackburn, E. D. Booth, M. Bouhifd, E. Donley, L. Egnash, C. Hastings, D. R. Juberg, *ALTEX Altern. Anim. Exp.* **2016**, *33*, 149; c) ECHA, *Read–Across Assessment Framework (RAAF)*, ECHA Helsinki, Finland, **2017**; d) OECD, *Guidance on Grouping of Chemicals, Second Edition*, <https://doi.org/10.1787/9789264274679-en>, **2017**.
- [45] a) G. Patlewicz, G. Helman, P. Pradeep, I. Shah, *Comput. Toxicol.* **2017**, *3*, 1–18; b) T. Luechtefeld, D. Marsh, C. Rowlands, T. Hartung, *Toxicol. Sci.* **2018**, *165*, 198–212; c) I. Shah, T. Tate, G. Patlewicz, *Bioinformatics* **2021**, *37*, 3380–3381.
- [46] OECD, *Guidance on grouping of chemicals, second edition. In Series on Testing & Assessment No. 194*, zu finden unter <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264274679-en.pdf?expires=1655799026&id=id&acname=guest&checksum=4C1A7D18633819414F17F9216B25ED83> **2014**.
- [47] N. Ball, M. Bartels, R. Budinsky, J. Klapacz, S. Hays, C. Kirman, G. Patlewicz, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2014**, *68*, 212–221.
- [48] G. Patlewicz, N. Ball, R. Becker, *ALTEX Altern. Anim. Exp.* **2014**, *31*, 387–396.
- [49] N. Jelliazkova, E. Bleeker, R. Cross, A. Haase, G. Janer, W. Peijnenburg, M. Pink, H. Rauscher, C. Svendsen, G. Tsiliki, A. Zabeo, D. Hristozov, V. Stone, W. Wohlleben, *Nano-Impact* **2022**, *25*, 100366.
- [50] a) G. Patlewicz, M. T. Cronin, G. Helman, J. C. Lambert, L. E. Lizarraga, I. Shah, *Comput. Toxicol.* **2018**, *6*, 39–54; b) G. Patlewicz, *Front. Toxicol.* **2020**, *2*, 2.
- [51] ECHA, *QSARs and their assessment under dossier evaluation*, zu finden unter <https://echa.europa.eu/-/qsars-and-their-assessment-under-dossier-evaluation> **2021**.
- [52] OECD, *Guideline No. 497—Defined Approaches for Skin Sensitisation*, zu finden unter <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/b92879a4-en.pdf?expires=1664447851&id=id&acname=guest&checksum=BF82AB84A5361218E264F4204A-DAE0B8> **2021**.
- [53] a) D. Urbisch, A. Mehling, K. Guth, T. Ramirez, N. Honarvar, S. Kolle, R. Landsiedel, J. Jaworska, P. S. Kern, F. Gerberick, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2015**, *71*, 337–351; b) O. Takenouchi, S. Fukui, K. Okamoto, S. Kurotani, N. Imai, M. Fujishiro, D. Kyotani, Y. Kato, T. Kasahara, M. Fujita, *J. Appl. Toxicol.* **2015**, *35*, 1318–1332.
- [54] C. Rovida, T. Barton-Maclaren, E. Benfenati, F. Caloni, C. Chandrasekera, D. R. Dietrich, J. Kisitu, M. Leist, G. Pallocca, T. Hartung, *ALTEX Altern. Anim. Exp.* **2020**, *37*, 579–606.
- [55] OECD, *Report on considerations from case study on Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA)*, zu finden unter [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-CBC-MONO\(2021\)36%20&do-clanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-CBC-MONO(2021)36%20&do-clanguage=en) **2021**.
- [56] N. Ball, R. Bars, P. A. Botham, A. Cuciureanu, M. T. Cronin, J. E. Doe, T. Dudzina, T. W. Gant, M. Leist, B. van Ravenzwaay, *Arch. Toxicol.* **2022**, *96*, 743–766.
- [57] C. Rovida, S. E. Escher, M. Herzler, S. H. Bennekou, H. Kamp, D. E. Kroese, L. Maslankiewicz, M. J. Moné, G. Patlewicz, N. Sipes, *ALTEX Altern. Anim. Exp.* **2021**, *38*, 140–150.
- [58] S. Wu, K. Blackburn, J. Amburgey, J. Jaworska, T. Federle, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2010**, *56*, 67–81.
- [59] B. Marks, www.wca-environment.com, **2017**.
- [60] REACH, *Dossier Evaluation Process-principles applied by ECHA in reviewing read-across and category approaches*, echa.europa.eu, **2020**.
- [61] a) J. S. House, F. A. Grimm, W. D. Klaren, A. Dalzell, S. Kuchi, S.-D. Zhang, K. Lenz, P. J. Boogard, H. B. Ketelslegers, T. W. Gant, *ALTEX Altern. Anim. Exp.* **2022**, *39*, 388–404; b) N. Ball, J. Madden, A. Paini, M. Mathea, A. D. Palmer, S. Sperber, T. Hartung, B. van Ravenzwaay, *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **2020**, *853*, 503172.
- [62] a) A.-N. Richarz, *Big data in predictive toxicology: challenges, opportunities and perspectives*, zu finden unter <https://doi.org/10.1039/9781782623656-00001>, **2019**; b) V. Vitcheva, *Big Data in Predictive Toxicology*, Royal Society of Chemistry, London, **2019**, pp. 38–68.
- [63] NRC, *Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy*, National Academies Press, Washington, **2007**.
- [64] S. Enoch, D. Roberts, *Approaches for grouping chemicals into categories*, Royal Society of Chemistry, London, **2013**.
- [65] P. E. Goodrum, J. K. Anderson, A. L. Luz, G. K. Ansell, *Toxicol. Sci.* **2021**, *179*, 262–278.
- [66] A. R. Boobis, S. M. Cohen, V. Dellarco, D. McGregor, M. Meek, C. Vickers, D. Willcocks, W. Farland, *Crit. Rev. Toxicol.* **2006**, *36*, 781–792.
- [67] a) G. T. Ankley, R. S. Bennett, R. J. Erickson, D. J. Hoff, M. W. Hornung, R. D. Johnson, D. R. Mount, J. W. Nichols, C. L. Russom, P. K. Schmieder, J. A. Serrano, J. E. Tietge, D. L. Villeneuve, *Environ. Toxicol. Chem.* **2010**, *29*, 730–741; b) OECD, *Guidance Document for the Use of Adverse Outcome Pathways in Developing Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)*, <https://doi.org/10.1787/44bb06c1-en>, **2017**; c) M. Vinken, *Toxicology* **2013**, *312*, 158–165.
- [68] T. Hartung, *ALTEX Altern. Anim. Exp.* **2010**, *27*, 253–263.
- [69] K. N. De Abrew, R. M. Kainkaryam, Y. K. Shan, G. J. Overmann, R. S. Settivari, X. Wang, J. Xu, R. L. Adams, J. P. Tiesman, E. W. Carney, *Toxicol. Sci.* **2016**, *151*, 447–461.
- [70] a) J. D. Ede, V. Lobaskin, U. Vogel, I. Lynch, S. Halappanavar, S. H. Doak, M. G. Roberts, J. A. Shatkin, *Nanomaterials* **2020**, *10*, 1229; b) S. Christiansen, M. Axelstad, M. Scholze, H. K. Johansson, U. Hass, K. Mandrup, H. L. Frandsen, H. Frederiksen, L. K. Isling, J. Boberg, *Environ. Int.* **2020**, *142*, 105870.
- [71] B. Van Ravenzwaay, M. Herold, H. Kamp, M. Kapp, E. Fabian, R. Looser, G. Krennrich, W. Mellert, A. Prokoudine, V. Strauss, *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **2012**, *746*, 144–150.
- [72] S. Sperber, M. Wahl, F. Berger, H. Kamp, O. Lemke, V. Starck, T. Walk, M. Spitzer, B. Ravenzwaay, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2019**, *108*, 104442.
- [73] a) E. Teixidó, T. Kießling, N. Klüver, S. Scholz, *Arch. Toxicol.* **2022**, *0*, 1–17; b) K. Jagiello, S. Halappanavar, A. Rybińska-Fryca, A. Williams, U. Vogel, T. Puzyn, *Small* **2021**, *17*, 2003465.
- [74] M. R. Viant, T. Ebbels, R. D. Beger, D. R. Ekman, D. J. Epps, H. Kamp, P. E. Leonards, G. D. Loizou, J. I. MacRae, B. Van Ravenzwaay, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3041.

- [75] J. Lamb, E. D. Crawford, D. Peck, J. W. Modell, I. C. Blat, M. J. Wrobel, J. Lerner, J.-P. Brunet, A. Subramanian, K. N. Ross, *Science* **2006**, *313*, 1929–1935.
- [76] EU, *The European green deal. COM (2019) 640 final* **2019**.
- [77] M. Garcia de Lomana, A. Morger, U. Norinder, R. Buesen, R. Landsiedel, A. Volkamer, J. Kirchmair, M. Mathea, *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, *61*, 3255–3272.
- [78] F. A. Grimm, Y. Iwata, O. Sirenko, G. A. Chappell, F. A. Wright, D. M. Reif, J. Braisted, D. L. Gerhold, J. M. Yeakley, P. Shepard, *Green Chem.* **2016**, *18*, 4407–4419.
- [79] A. Maertens, E. Golden, T. Hartung, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *9*, 7749–7758.
- [80] R. N. Ram, D. Gadaleta, T. E. H. Allen, *Comput. Toxicol.* **2022**, *23*, 100232.
- [81] EU, *Commission Regulation (EU) 2018/1881 of 3 December 2018 amending Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards Annexes I, III, VI, VII, VIII, IX, X, XI, and XII to address nanoforms of substances* **2018**, <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/1881/oj>.
- [82] a) H. Zhang, Z. Ji, T. Xia, H. Meng, C. Low-Kam, R. Liu, S. Pokhrel, S. Lin, X. Wang, Y. P. Liao, M. Wang, L. Li, R. Rallo, R. Damoiseaux, D. Telesca, L. Mädler, Y. Cohen, J. I. Zink, A. E. Nel, *ACS Nano* **2012**, *6*, 4349–4368; b) A. Bahl, B. Hellack, M. Wiemann, A. Giusti, K. Werle, A. Haase, W. Wohlleben, *NanoImpact* **2020**, *19*, 100234–100234; c) E. Burello, A. P. Worth, *Nanotoxicology* **2011**, *5*, 228–235.
- [83] H. S. Choi, Y. Ashitate, J. H. Lee, S. H. Kim, A. Matsui, N. Insin, M. G. Bawendi, M. Semmler-Behnke, J. V. Frangioni, A. Tsuda, *Nat. Biotechnol.* **2010**, *28*, 1300–1303.
- [84] a) A. Tsuda, N. V. Konduru, *NanoImpact* **2016**, *2*, 38–44; b) V. Castagnola, J. Cookman, J. M. de Araujo, E. Polo, Q. Cai, C. P. Silveira, Z. Krpetic, Y. Yan, L. Boselli, K. A. Dawson, *Nanoscale Horiz.* **2017**, *2*, 187–198; c) M. P. Monopoli, C. Aberg, A. Salvati, K. A. Dawson, *Nat. Nanotechnol.* **2012**, *7*, 779–786.
- [85] a) A. G. Oomen, K. G. Steinhäuser, E. A. J. Bleeker, F. van Broekhuizen, A. Sips, S. Dekkers, S. W. P. Wijnhoven, P. G. Sayre, *NanoImpact* **2018**, *9*, 1–13; b) K. G. Steinhäuser, P. G. Sayre, *NanoImpact* **2017**, *7*, 66–74; c) A. Baun, P. Sayre, K. G. Steinhäuser, J. Rose, *NanoImpact* **2017**, *8*, 1–10.
- [86] E. Kuempel, V. Castranova, C. Geraci, P. Schulte, *J. Nanopart. Res.* **2012**, *14*, 1029.
- [87] N. M. Drew, E. D. Kuempel, Y. Pei, F. Yang, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2017**, *89*, 253–267.
- [88] a) J. H. E. Arts, M.-A. Irfan, A. M. Keene, R. Kreiling, D. Lyon, M. Maier, K. Michel, N. Neubauer, T. Petry, U. G. Sauer, D. Warheit, K. Wiench, W. Wohlleben, R. Landsiedel, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2016**, *76*, 234–261; b) J. H. Arts, M. Hadi, A. M. Keene, R. Kreiling, D. Lyon, M. Maier, K. Michel, T. Petry, U. G. Sauer, D. Warheit, K. Wiench, R. Landsiedel, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2014**, *70*, 492–506.
- [89] a) OECD, *Physical-chemical decision framework to inform decisions for risk assessment of manufactured nanomaterials*, zu finden unter [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2019\)-12&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2019)-12&doclanguage=en) **2019**; b) OECD, *Categorisation of Manufactured Nanomaterials – Workshop report*, zu finden unter [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2016\)9&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2016)9&doclanguage=en) **2016**.
- [90] ECHA, *Guidance on information requirements and chemical safety assessment – Appendix R.6-1 for nanoforms applicable to the Guidance on QSARs and Grouping of Chemicals*, zu finden unter https://www.echa.europa.eu/documents/10162/23036412/appendix_r6_nanomaterials_en.pdf/71ad76f0-ab4c-fb04-acba-074cf045eaaa **2019**.
- [91] a) G. Janer, R. Landsiedel, W. Wohlleben, *Nanotoxicology* **2021**, *15*, 145–166; b) G. Janer, D. Ag-Seleci, J.-A. Sergent, R. Landsiedel, W. Wohlleben, *Nanotoxicology* **2021**, *15*, 1016–1034.
- [92] V. Stone, S. Gottardo, E. A. Bleeker, H. Braakhuis, S. Dekkers, T. Fernandes, A. Haase, N. Hunt, D. Hristozov, P. Jantunen, *Nano Today* **2020**, *35*, 100941.
- [93] N. Hunt, *Zenodo* **2021**, <https://doi.org/10.5281/zenodo.5534466>.
- [94] L. Traas, R. Vanhauven, *GRACIOUS framework blueprint*, zu finden unter <https://doi.org/10.5281/zenodo.5497615> **2021**.
- [95] a) R. Verdon, S. L. Gillies, D. M. Brown, T. Henry, L. Tran, C. R. Tyler, A. G. Rossi, V. Stone, H. J. Johnston, *Nanotoxicology* **2021**, *15*, 1–20; b) F. Murphy, S. Dekkers, H. Braakhuis, L. Ma-Hock, H. Johnston, G. Janer, L. di Cristo, S. Sabella, N. R. Jacobsen, A. G. Oomen, *NanoImpact* **2021**, *22*, 100314; c) H. M. Braakhuis, F. Murphy, L. Ma-Hock, S. Dekkers, J. Keller, A. G. Oomen, V. Stone, *Appl. In Vitro Toxicol.* **2021**, *7*, 112–128.
- [96] F. Loosli, K. Rasmussen, H. Rauscher, R. K. Cross, N. Bossa, W. Peijnenburg, J. Arts, M. Matzke, C. Svendsen, D. Spurgeon, P. A. Clausen, E. Ruggiero, W. Wohlleben, F. von der Kammer, *NanoImpact* **2022**, *25*, 100375.
- [97] N. Jeliazkova, L. Ma-Hock, G. Janer, H. Stratmann, W. Wohlleben, *NanoImpact* **2022**, *26*, 100391.
- [98] ECHA, *Appendix for nanoforms applicable to the Guidance on Registration and Substance Identification*, Helsinki, **2019**.
- [99] GoC, *Chemicals Management Plan implementation table at a glance*, zu finden unter <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/chemical-substances/chemicals-management-plan/implementation-table-at-glance.html> **2022**.
- [100] J. H. Arts, M. Hadi, M.-A. Irfan, A. M. Keene, R. Kreiling, D. Lyon, M. Maier, K. Michel, T. Petry, U. G. Sauer, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2015**, *71*, S1–S27.
- [101] D. M. Mitrano, W. Wohlleben, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5324.
- [102] ECHA, *Intentionally-added microplastics: Annex XV dossier proposing restrictions of the manufacture, placing on the market or use of a substance within the EU*, zu finden unter <https://echa.europa.eu/restrictions-under-consideration/-/substance-rev/22921/term> **2020**.
- [103] ECETOC, *ECETOC Technical Report* **2019**, 133–1.
- [104] WOOD, *European Commission, ENV.B.2 – Sustainable Chemicals* **2020**.
- [105] EU, *Proposal for an EU-definition of a Polymer of Low Concern (PLC) – version 8*, zu finden unter <https://circabc.europa.eu/ui/group/a0b483a2-4c05-4058-addf-2a4de71b9a98/library/55ff270d-4fd2-45f7-9d48-2627ccb3ff2e/deta> **2021**.
- [106] ECETOC, *Case Studies Putting the ECETOC Conceptual Framework for Polymer Risk Assessment (CF4Polymers) into Practice*, zu finden unter <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2021/10/ECETOC-TR-133-3-CF4Polymers-Case-Studies.pdf> **2021**.
- [107] ECETOC, *Applicability of Analytical Tools, Test Methods and Models for Polymer Risk Assessment*, zu finden unter <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2021/10/ECE-TOC-TR133-2.Polymers-Risk-Assessment.pdf> **2020**.
- [108] a) D. Bury, J. Head, D. Keller, M. Klaric, J. Rose, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2021**, *123*, 104964; b) EFSA, *Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment*, zu finden unter <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5708> **2019**, 17.
- [109] G. Cramer, R. Ford, R. Hall, *Food Cosmet. Toxicol.* **1976**, *16*, 255–276.
- [110] M. Batke, F. M. Afrapoli, R. Kellner, J. F. Rathman, C. Yang, M. T. Cronin, S. E. Escher, *Front. Toxicol.* **2021**, *30*.

- [111] R. Kroes, A. Renwick, M. Cheeseman, J. Kleiner, I. Mangelsdorf, A. Piersma, B. Schilter, J. Schlatter, F. Van Schothorst, J. Vos, *Food Chem. Toxicol.* **2004**, *42*, 65–83.
- [112] I. C. Munro, R. A. Ford, E. Kennepohl, J. G. Sprenger, *Food Chem. Toxicol.* **1996**, *34*, 829–867.
- [113] a) T. Yamada, M. Kurimoto, A. Hirose, C. Yang, J. F. Rathman, *Front. Toxicol.* **2021**, *12*; b) L. Reilly, R. Serafimova, F. Partosch, U. Gundert-Remy, J. C. Abrahantes, J.-L. M. Dorne, G. E. Kass, *Toxicol. Lett.* **2019**, *314*, 117–123.
- [114] I. Lea, L. L. Pham, T. Antonijevic, C. Thompson, S. J. Borghoff, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2022**, *133*, 105190.
- [115] B. Van Ravenzwaay, M. Dammann, R. Buesen, S. Schneider, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2011**, *59*, 81–90.
- [116] a) M. D. Nelms, G. Patlewicz, *Front. Toxicol.* **2020**, *2*, 580347; b) S. F. Chebekoue, K. Krishnan, *J. Occup. Environ. Hyg.* **2019**, *16*, 308–319.
- [117] a) R. Kroes, A. Renwick, V. Feron, C. Galli, M. Gibney, H. Greim, R. Guy, J. Lhuguenot, J. Van de Sandt, *Food Chem. Toxicol.* **2007**, *45*, 2533–2562; b) C. Yang, S. M. Barlow, K. L. M. Jacobs, V. Vitcheva, A. R. Boobis, S. P. Felton, K. B. Arvidson, D. Keller, M. T. Cronin, S. Enoch, *Food Chem. Toxicol.* **2017**, *109*, 170–193.
- [118] a) R. Safford, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2008**, *51*, 195–200; b) T. Nishijo, A. M. Api, G. F. Gerberick, M. Miyazawa, M. Na, H. Sakaguchi, *Crit. Rev. Toxicol.* **2022**, *52*, 51–65.
- [119] a) EMA, *Concept paper for a guideline on limits for genotoxic impurities*, zu finden unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-guideline-limits-genotoxic-impurities_en.pdf **2013**; b) EMA, *ICH guideline M7(R1) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk* **2018**; c) EMA, *Questions and answers on the “Guideline on the limits of genotoxic impurities”*, zu finden unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-guideline-limits-genotoxic-impurities_en.pdf **2010**.
- [120] EFSA, *Recent developments in the risk assessment of chemicals in food and their potential impact on the safety assessment of substances used in food contact materials*, **2016**.
- [121] a) U. Bernauer, G. Heinemeyer, B. Heinrich-Hirsch, B. Ulbrich, U. Gundert-Remy, *Toxicol. Lett.* **2008**, *176*, 68–76; b) N. Ball, R. Bars, P. Botham, A. Cuciureanu, M. Cronin, J. Doe, T. Dudzina, T. Gant, M. Leist, B. van Ravenzwaay, *A Framework for Chemical Safety Assessment Incorporating New Approach Methodologies Within REACH*, **2022**; c) T. Hartung, *ALTEX Altern. Anim. Exp.* **2017**, *34*, 331–351; d) R. Zaleski, M. Embry, R. McKee, L. Teuschler, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2021**, *127*, 105051.
- [122] a) P. J. Borm, K. E. Driscoll, *Part. Fibre Toxicol.* **2019**, *16*, 11; b) H. Stratmann, W. Wohlleben, M. Wiemann, A. Venneemann, N. End, U. Veith, L. Ma-Hock, R. Landsiedel, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2021**, *124*, 104988; c) A. Jarabek, T. Stedeford, G. Ladics, O. Price, A. Tveit, M. Hayes, R. Tremblay, S. Snyder, K. Salazar, S. Osman-Sypher, *EPA Abstr.* **2021**, 2593.
- [123] EU, *Methodology for derivation of occupational exposure limits of chemical agents: the General Decision-Making Framework of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) 2017*, <https://doi.org/10.2767/435199>, **2018**.
- [124] HSE, *EH40/2005 Workplace exposure limits for use with the control of substances*, zu finden unter <https://www.hse.gov.uk/pubns/books/eh40.htm> **2020**.
- [125] ECHA, *Occupational exposure limits*, zu finden unter <https://echa.europa.eu/oel#>, **2019**.
- [126] NIOSH, *Qualitative risk characterization and management of occupational hazards: Control banding (CB); A literature review and critical analysis*, **2009**.
- [127] a) ECHA, *Assessing chemicals in groups: faster action on harmful chemicals*, zu finden unter https://open.spotify.com/episode/5XCT4CdDaKpvp9BgVTfnfk?si=_BJ806V4Ryy0O19BGt7eyw&nd=1, **2021**; b) ECHA, *Prioritisation of substances for further regulatory action*, **2019**.
- [128] ECHA, *Faster action on groups of harmful chemicals*, zu finden unter https://www.echa.europa.eu/documents/10162/5641810/irs_annual_report_2021_en.pdf/b38d8eec-d375-beb2-98b2-1fb0feb3612a?t=1655903126992 **2022**.
- [129] ECHA, *Finding the most effective ways to manage chemical risks*, zu finden unter https://www.echa.europa.eu/web/guest/articles#/article/35848338?utm_source=echa-weekly&utm_medium=email&utm_campaign=weekly&utm_content=20220622 **2022**.
- [130] EU, *COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT Restrictions Roadmap under the Chemicals Strategy for Sustainability*, zu finden unter <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/49734/attachments/1/translations/en/renditions/native> **2022**.
- [131] HBM4EU, *HBM4EU Priority Substances*, zu finden unter <https://www.hbm4eu.eu/hbm4eu-substances/hbm4eu-priority-substances/>, **2022**.
- [132] HBM4EU, *Prioritisation strategy and criteria, Deliverable Report D 4.3*, **2017**.
- [133] HBM4EU, *Categorisation of substances*, zu finden unter <https://www.hbm4eu.eu/hbm4eu-substances/categorisation-of-substances/#:~:text=The%20categorisation%20supports%20the%20prioritisation%20process%20and%20indicates,of%20human%20biomonitoring%2C%20related%20to%20possible%20health%20consequences,> **2022**.
- [134] A. Braeuning, D. Bloch, M. Karaca, C. Kneuer, S. Rotter, T. Tralau, P. Marx-Stoelting, *Arch. Toxicol.* **2022**, *96*, 1661–1671.
- [135] EFSA, *Draft Guidance Document on Scientific criteria for grouping chemicals into assessment groups for human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals*, **2021**.
- [136] EU, *Regulation (EC) No 1907/2006 on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)* **2006**, L396.
- [137] EU, *Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment*, **2020**.
- [138] EU, *Pathway to a Healthy Planet for All EU Action Plan: “Towards Zero Pollution for Air, Water and Soil”*, zu finden unter https://ec.europa.eu/environment/pdf/zero-pollution-action-plan/communication_en.pdf, **2021**.
- [139] EU, *REACH revision under the chemical agency*, zu finden unter https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_revision_chemical_strategy_en.htm **2022**.
- [140] EU, *Grouping speeds up regulatory action*, zu finden unter <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/f767c265-0a01-11ec-b5d3-01aa75ed71a1> **2020**.
- [141] CEFIC, *Economic Analysis of the Impacts of the Chemicals Strategy for Sustainability Phase I report commissioned by the European Chemical Industry Council (Cefic)*, **2021**.
- [142] a) M. Herzler, P. Marx-Stoelting, R. Pirow, C. Riebeling, A. Luch, T. Tralau, T. Schwerdtle, A. Hensel, *Arch. Toxicol.* **2021**, *95*, 2589–2601; b) M. Herzler, P. Marx-Stoelting, R. Pirow, C. Riebeling, A. Luch, T. Tralau, T. Schwerdtle, A. Hensel, *Arch. Toxicol.* **2022**, *96*, 2387–2390; c) S. E. Escher, H. Kamp, S. H. Bennekou, A. Bitsch, C. Fisher, R. Graepel, J. G. Hengstler, M. Herzler, D. Knight, M. Leist, *Arch. Toxicol.* **2019**, *93*, 3643–3667.
- [143] J. van Dijk, A. Leopold, H. Flerlage, A. van Wezel, T. B. Seiler, M. H. Enrici, M. C. Bloor, *Integr. Environ. Assess. Manage.* **2021**, *17*, 1105–1113.
- [144] T. W. Schultz, M. T. D. Cronin, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2017**, *88*, 185–191.

- [145] a) K. Blackburn, S. B. Stuard, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2014**, *68*, 353–362; b) T. W. Schultz, A.-N. Richarz, M. T. Cronin, *Comput. Toxicol.* **2019**, *9*, 1–11.
- [146] A. Banerjee, M. Chatterjee, P. De, K. Roy, *Theor. Comput. Chem.* **2022**, *29*, 0, 10.1016/j.chemolab.2022.104613.
- [147] N. Burden, K. Aschberger, Q. Chaudhry, M. J. Clift, S. H. Doak, P. Fowler, H. Johnston, R. Landsiedel, J. Rowland, V. Stone, *Nano Today* **2017**, *12*, 10–13.
- [148] C. Alexander-White, D. Bury, M. Cronin, M. Dent, E. Hack, N. J. Hewitt, G. Kenna, J. Naciff, G. Ouedraogo, A. Schepky, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2022**, *129*, 105094.
- [149] G. Pallocca, M. J. Moné, H. Kamp, M. Luijten, B. Van de Water, M. Leist, *ALTEX Altern. Anim. Exp.* **2022**, *39*, 419–426.
- [150] EFSA, *Draft Guidance Document on Scientific criteria for grouping chemicals into assessment groups for human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals*, zu finden unter <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2021-10/draft-opinion-scientific-criteria-grouping-chemicals-assessment-groups.pdf> **2021**.
- [151] N. Spinu, M. T. Cronin, S. J. Enoch, J. C. Madden, A. P. Worth, *Arch. Toxicol.* **2020**, *94*, 1497–1510.
- [152] A. Painsi, A. Worth, S. Kulkarni, D. Ebbrell, J. Madden, *Comput. Toxicol.* **2021**, *18*, 100159.
- [153] EU, *REACH*, zu finden unter [https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_en.htm#:~:text=REACH%20\(EC%201907%2F2006\),authorisation%20and%20restriction%20of%20chemicals.](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_en.htm#:~:text=REACH%20(EC%201907%2F2006),authorisation%20and%20restriction%20of%20chemicals.) **2022**.
- [154] C. Pestana, S. J. Enoch, J. W. Firman, J. C. Madden, N. Spinu, M. T. Cronin, *Comput. Toxicol.* **2022**, *22*, 100220.
- [155] M. Z. Hauschild, T. E. McKone, K. Arnbjerg-Nielsen, T. Hald, B. F. Nielsen, S. E. Mabit, P. Fantke, *Environ. Sci. Eur.* **2022**, *34*, 11.
- [156] ECHA, *In support of the EU chemicals strategy for sustainability: One substance—one assessment*, zu finden unter https://echa.europa.eu/documents/10162/21877836/efsa-echa-position-paper-osoa_en.pdf/74b1ae31-290b-a608-85e9-05b340840b34 **2020**.
- [157] EMMC, *Materials 2030 Manifesto*, zu finden unter https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/research_by_area/documents/advanced-materials-2030-manifesto.pdf **2022**.
- [158] a) OECD, *Test No. 442C: In Chemico Skin Sensitisation*, zu finden unter <https://doi.org/10.1787/9789264229709-en> **2022**; b) OECD, *Test No. 439: In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method*, zu finden unter <https://doi.org/10.1787/9789264242845-en> **2021**; c) OECD, *Test No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage*, zu finden unter <https://doi.org/10.1787/9789264203846-en> **2020**; d) OECD, *Test Guideline No. 431 – In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Method*, zu finden unter <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264618-en.pdf?expires=1664454669&id=id&accname=guest&checksum=0AC155777C5BE982F904B27ADE8519F5> **2019**.

Manuskript erhalten: 20. Juli 2022

Akzeptierte Fassung online: 18. Oktober 2022

Endgültige Fassung online: 20. März 2023