



Bundesanstalt für Arbeitsschutz  
und Arbeitsmedizin

**ED, PBT, vPvB, PMT, vPvM – kurz vorgestellt**  
**Teil I: Endokrine Disruptoren unter CLP**

**Christian Unkelbach**

**BfC - Gruppe 5.2 "Chemikalienbewertung und Risikomanagement"**

# Inhalt

- Einführung
- Bisherige Identifizierung und Regulierung von ED
- Die neuen Gefahrenklassen
  - Grundlagen
  - Einstufungskriterien
  - Kennzeichnungselemente
- Fazit



# Endokrine Disruptoren (ED) - Grundlagen

CrAlyon online AI image generator from text: “endocrine disruption”

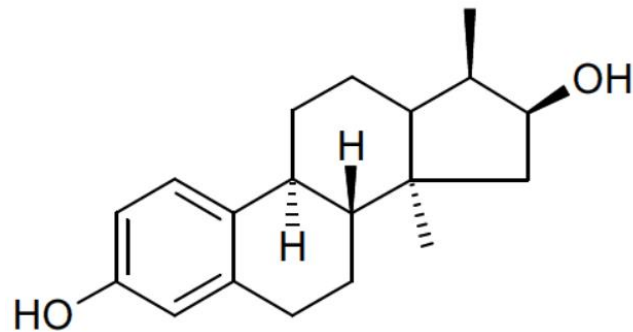


(Noch?) Nicht sehr hilfreich für die ED-Identifikation...

# Endokrine Disruptoren (ED) - Grundlagen

## “Xenohormone”/“Umwelthormone”:

Körperfremde Stoffe, die die normale Funktion des Hormonsystem beeinflussen können, sind **endokrin aktiv**. Rufen diese schädliche Effekte hervor, spricht man von **endokrinen Disruptoren** bw. **endokriner Disruption**.

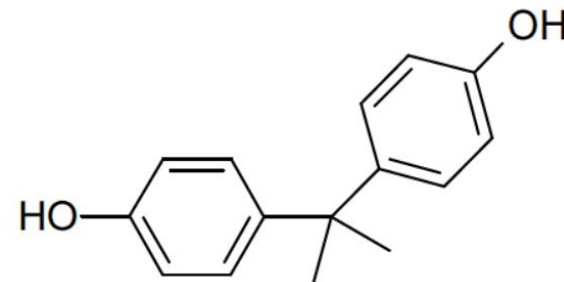


**Estradiol**

Körpereigenes Steroidhormon

Wirkung über Bindung an  
Estrogenrezeptoren

Moduliert Sexualzyklus und  
geschlechtliche Entwicklung



**Bisphenol A**

Industriechemikalie

Zeigt Bindungsaffinität zu  
körpereigenen Estrogenrezeptoren

Beeinträchtigt Sexualfunktion  
und Fertilität im Tierversuch

# Endokrine Disruptoren (ED) - Grundlagen

## Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO):

*“An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations.”*

“Ein endokriner Disruptor ist ein exogener Stoff oder Gemisch, der/das eine oder mehrere Funktionen des endokrinen Systems verändert und folglich in einem intakten Organismus oder seiner Nachkommenschaft oder (Teil)Populationen schädliche Wirkungen auslöst.”

International Programme on Chemical Safety (2002): Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. WHO: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>

# Endokrine Disruptoren (ED) - Grundlagen

## Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO):

*“An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that **alters function(s) of the endocrine system** and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations.”*

“Ein endokriner Disruptor ist ein exogener Stoff oder Gemisch, der/das eine oder mehrere **Funktionen des endokrinen Systems verändert** und folglich in einem intakten Organismus oder seiner Nachkommenschaft oder (Teil)Populationen schädliche Wirkungen auslöst.”

Endokrine Aktivität

International Programme on Chemical Safety (2002): Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. WHO: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>

# Endokrine Disruptoren (ED) - Grundlagen

## Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO):

*“An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that **alters function(s) of the endocrine system** and consequently **causes adverse health effects** in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations.”*

“Ein endokriner Disruptor ist ein exogener Stoff oder Gemisch, der/das eine oder mehrere **Funktionen des endokrinen Systems verändert** und folglich in einem intakten Organismus oder seiner Nachkommenschaft oder (Teil)Populationen **schädliche Wirkungen auslöst**.”

Endokrine Aktivität

Adverser Effekt

International Programme on Chemical Safety (2002): Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. WHO: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>

# Endokrine Disruptoren (ED) - Grundlagen

## Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO):

“An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that **alters function(s) of the endocrine system** and **consequently causes adverse health effects** in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations.”

“Ein endokriner Disruptor ist ein exogener Stoff oder Gemisch, der/das eine oder mehrere **Funktionen des endokrinen Systems verändert** und **folglich** in einem intakten Organismus oder seiner Nachkommenschaft oder (Teil)Populationen **schädliche Wirkungen auslöst**.”



International Programme on Chemical Safety (2002): Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. WHO: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>



# Festlegung des ED-Status? Es gibt sicher eine Liste...

## EU-Kommission



Endocrine Active Substances Information System (EASIS)

<https://easis.jrc.ec.europa.eu/>

## EU-Agenturen



Endocrine disruptor assessment list

<https://echa.europa.eu/de/ed-assessment>

## Mitgliedstaaten



**Substances identified as endocrine disruptors at EU level**

This list contains substances that have undergone the full evaluation process for endocrine disruption as regulated in the EU under the Plant Protection Products Regulation (PPPR), the Biocidal Products Regulation (BPR) or REACH (the Candidate- and Authorization Lists).



**Substances under evaluation for endocrine disruption under an EU legislation**

This list contains substances that are currently under evaluation in an EU legislative process due to explicit concerns for possible endocrine disrupting properties.



**Substances considered, by the evaluating National Authority, to have endocrine disrupting properties**

This list contains substances for which a participating National Authority has evaluated endocrine disrupting properties based on scientific evidence

<https://edlists.org/the-ed-lists>

→ CLP als Kern für horizontale, harmonisierte Kriterien auf EU-Ebene

# Regulierung von ED unter REACH

- Identifikation von ED möglich als “besonders besorgniserregende Stoffe” (“*Substances of very high concern*”, SVHC) nach Art. 57 f)
- Zweistufiger Prozess:
  - Erfüllt der Stoff die WHO-Kriterien für ED?
  - Erfüllt er den “Equivalent Level of concern” von CMR/PBT/vPvB-Stoffen?
- Ausschuss der Mitgliedstaaten (“*Member State Committee*”, MSC) muss einstimmig über Identifizierungsvorschlag entscheiden (ansonsten Komitologie)
- Aufnahme auf Kandidatenliste der für eine Zulassung in Frage kommenden Stoffe (neben anderen SVHC wie CMR- oder PBT/vPvB) → **Festlegung des ED-Status auf EU-Ebene**

**Einzelfallentscheidung auf Basis eines Dossiers von MSCAs oder ECHA**

# Regulierung von ED unter REACH

## Identifizierte ED auf der SVHC-Kandidatenliste der ECHA:

Stoff	Datum	ED	Stoff	Datum	ED
4-Octylphenol	12/2011	ENV	4-tert-amyphenol (PTAP)	01/2017	ENV
4-Nonylphenol	12/2012	ENV	4-heptylphenol (4-HP)	01/2017	ENV
4-Octylphenol, ethoxylated	12/2012	ENV	,RP-HP'	01/2018	ENV
4-Nonylphenol, ethoxylated	06/2013	ENV	Dicyclohexyl phtalate (DCHP)	06/2018	HH
Benzyl butyl phthalate (BBP)	07/2017	HH	,TNPP'	07/2019	ENV
Dibutyl phthalate (DBP)	07/2017	HH	Butyl paraben	06/2020	HH
Diisobutyl phthalate (DIBP)	07/2017	HH	Bisphenol B	07/2021	HH + ENV
Diethylhexyl phthalate (DEHP)	12/2014 07/2017	ENV HH	,PDDP'	07/2021	HH + ENV
Bisphenol A	01/2017 01/2018	HH ENV	Methylbenzylidencamphor	01/2022	HH
3-Benzylidenecamphor (3-BC)	01/2019	ENV	Isobutyl paraben	01/2023	HH
4-tert-butylphenol (PTBP)	07/2019	ENV	Bisphenol S	01/2023	HH + ENV

Empfehlung für die Aufnahme auf Anhang XIV abgegeben

**REACH**  
Anhang XIV:  
Zulassungspflicht  
bereits in Kraft

<https://echa.europa.eu/de/candidate-list-table>

# Regulierung von ED im Wirkstoffbereich

## Biozide und Pflanzenschutzmittel (BPR und PPPR):

- Der Status als ED ist ein Ausschlusskriterium für die Wirkstoffgenehmigung
- Die ED-Kriterien für Wirkstoffe werden durch die Verordnungen 2017/2100 (für Biozide) und 2018/605 (für Pflanzenschutzmittel) niedergelegt
- Seit 2018 existiert ein Leitfaden zur ED-Identifizierung für Wirkstoffe
- Bisher auf diesem Weg identifiziert:
  - Mancozeb
  - Cholecalciferol



GUIDANCE



ADOPTED (ECHA): 5 June 2018  
ADOPTED (EFSA): 5 June 2018  
doi: 10.2903/j.efsa.2018.5311

### **Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009**

European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC)

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5311>

# CLP: Vorarbeiten zur ED-Gefahrenklasse

## Prozess:

- Ende 2019: EU-Kommission (KOM) mandatiert Untergruppe der Competent Authorities for REACH and CLP (CARACAL) (“CASG-ED”) zur Erarbeitung von ED-Kriterien unter CLP sowie ED-Standarddatenanforderungen unter REACH
- Sechs (hauptsächlich virtuelle) Treffen der Gruppe in 2020-2022 unter Mitwirkung von Mitgliedstaaten, EU-Agenturen und Interessenvertretern
- Erarbeitung eines Entwurfs für die späteren ED-Gefahrenklassen
- Flankierend zur CASG-ED-Diskussion: Gezielte öffentliche Konsultationen, Beauftragung einer Folgenabschätzung (“Impact Assessment”) durch KOM

Öffentlicher CIRCABC-Bereich zur CASG-ED: <https://circabc.europa.eu/ui/group/a0b483a2-4c05-4058-addf-2a4de71b9a98/library/f180f8ae-0411-4699-b7eb-c1d40912936b>

# CLP: Vorarbeiten zur ED-Gefahrenklasse

## Ausgestaltung:

- Basierend auf der WHO-Definition für endokrine Disruptoren
- Zwei Gefahrenklassen: Differenzierung zwischen ED für menschliche Gesundheit (ED HH) und ED für Umweltorganismen (ED ENV) in Anlehnung an bereits existierende Unterscheidung in anderen Vollzügen
- Categoriesystem: Unterscheidung in ED Kategorie 1 “bekannte und wahrscheinliche endokrine Disruptoren” (“known and presumed ED”) und ED Kategorie 2 “vermutete endokrine Disruptoren (“suspected ED”)
- Horizontale Anwendbarkeit in weiteren Vollzügen und Kompatibilität mit existierenden ED-Kriterien z.B. für Wirkstoffe

# CLP: ED-Gefahrenklassen – Kategorisierung

Kategorien	Kriterien
Kategorie 1	<p><b>Bekannte oder vermeintliche endokrine Disruptoren mit Wirkung auf die menschliche Gesundheit</b></p> <p>Die Einstufung in Kategorie 1 basiert weitgehend auf Nachweisen, die mindestens einer der folgenden Kategorien zuzuordnen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) am Menschen gewonnene Daten;</li><li>b) am Tier gewonnene Daten;</li><li>c) nicht am Tier gewonnene Daten, deren Prognosekapazität den Daten gemäß den Buchstaben a und b entspricht.</li></ul> <p>Durch diese Daten wird nachgewiesen, dass der Stoff alle folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) endokrine Aktivität;</li><li>b) schädliche Wirkung in einem intakten Organismus oder seinen Nachkommen oder künftigen Generationen;</li><li>c) biologisch plausibler Zusammenhang zwischen der endokrinen Aktivität und der schädlichen Wirkung.</li></ul> <p>Liegen jedoch Informationen vor, die die Relevanz der schädlichen Wirkung beim Menschen ernsthaft infrage stellen, kann die Einstufung in Kategorie 2 angemessener sein.</p>

# CLP: ED-Gefahrenklassen – Kategorisierung

Kategorien	Kriterien
Kategorie 1	<p><b>Bekannte oder vermeintliche endokrine Disruptoren mit Wirkung auf die menschliche Gesundheit</b></p> <p>Die Einstufung in Kategorie 1 basiert weitgehend auf Nachweisen, die mindestens einer der folgenden Kategorien zuzuordnen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) am Menschen gewonnene Daten;</li><li>b) am Tier gewonnene Daten;</li><li>c) nicht am Tier gewonnene Daten, deren Prognosekapazität den Daten gemäß den Buchstaben a und b entspricht.</li></ul> <p>Durch diese Daten wird nachgewiesen, dass der Stoff alle folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) endokrine Aktivität;</li><li>b) schädliche Wirkung in einem intakten Organismus oder seinen Nachkommen oder künftigen Generationen;</li><li>c) biologisch plausibler Zusammenhang zwischen der endokrinen Aktivität und der schädlichen Wirkung.</li></ul> <p>Liegen jedoch Informationen vor, die die Relevanz der schädlichen Wirkung beim Menschen ernsthaft infrage stellen, kann die Einstufung in Kategorie 2 angemessener sein.</p>

Vgl. CMR  
Kat. 1A/B

Elemente der  
WHO-Definition



# CLP: ED-Gefahrenklassen – Kategorisierung

Kategorien	Kriterien
Kategorie 2	<p><b>Stoffe, die in dem Verdacht stehen, endokrine Disruptoren mit Wirkung auf die menschliche Gesundheit zu sein</b></p> <p>Ein Stoff wird in Kategorie 2 eingestuft, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) es gibt Nachweise für<ul style="list-style-type: none"><li>i) eine endokrine Aktivität; und</li><li>ii) eine schädliche Wirkung in einem intakten Organismus oder seinen Nachkommen oder künftigen Generationen;</li></ul></li><li>b) die Nachweise nach Buchstabe a sind nicht überzeugend genug, um eine Einstufung in Kategorie 1 zu rechtfertigen;</li><li>c) es gibt Nachweise für einen biologisch plausiblen Zusammenhang zwischen der endokrinen Aktivität und der schädlichen Wirkung.</li></ul>
	<p>Wurde jedoch schlüssig nachgewiesen, dass die schädliche Wirkung beim Menschen nicht zum Tragen kommt, gilt der Stoff nicht als endokriner Disruptor mit Wirkung auf die menschliche Gesundheit.</p>

Kriterien und Rückausnahme für Umwelt-ED in analoger Weise formuliert

# CLP: ED-Gefahrenklassen – Kategorisierung

Kategorien	Kriterien
Kategorie 2	<p>Stoffe, die in dem Verdacht stehen, endokrine Disruptoren mit Wirkung auf die menschliche Gesundheit zu sein</p> <p>Ein Stoff wird in Kategorie 2 eingestuft, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) es gibt Nachweise für<ul style="list-style-type: none"><li>i) eine endokrine Aktivität; und</li><li>ii) eine schädliche Wirkung in einem intakten Organismus oder seinen Nachkommen oder künftigen Generationen;</li></ul></li><li>b) die Nachweise nach Buchstabe a sind nicht überzeugend genug, um eine Einstufung in Kategorie 1 zu rechtfertigen;</li><li>c) es gibt Nachweise für einen biologisch plausiblen Zusammenhang zwischen der endokrinen Aktivität und der schädlichen Wirkung.</li></ul> <p>Wurde jedoch schlüssig nachgewiesen, dass die schädliche Wirkung beim Menschen nicht zum Tragen kommt, gilt der Stoff nicht als endokriner Disruptor mit Wirkung auf die menschliche Gesundheit.</p>

Vgl. CMR  
Kat. 1A/B

Elemente der  
WHO-Definition

Kriterien und Rückausnahme für Umwelt-ED in analoger Weise formuliert

# CLP: Einstufungskriterien für ED

## Einstufungsgrundlage:

- Reflexion der Kriterien aus der WHO-Definition für ED
- Formulierung der Abstufung zwischen Kategorie 1 und 2 in Anlehnung an CMR
- Keine Differenzierung in Kategorie 1A und 1B  
(vgl. für CMR: Kat. 1A – „bekanntermaßen CMR“ überwiegend basierend auf Nachweisen im Menschen sowie Kat. 1B – „wahrscheinlich CMR“ überwiegend basierend auf Nachweisen im Tierversuch)
- Einstufung erfolgt anhand einer Ermittlung der Beweiskraft der vorliegenden Daten (**“Weight-of-Evidence”**-Ansatz)

# CLP: Einstufungskriterien für ED

## Einstufungsgrundlage:

- Mögliche Datenquellen:
  - *in vivo*-, *in vitro*-, *in silico*-Studien zur Vorhersage von Aktivität, biologisch plausiblen Zusammenhang oder schädlicher Wirkung
  - Daten zu analogen Stoffen (Struktur-Wirkungs-Beziehungen)
  - Bewertung chemisch verwandter Stoffe (Gruppierung, Read-Across)
  - Alle zusätzlichen relevanten und anerkannten wissenschaftlichen Daten

# CLP: Einstufungskriterien für ED

## Einstufungsgrundlage:

- Schädliche Wirkungen, die ausschließlich unspezifische Folgen anderer toxischer Wirkungen sind, sollen nicht für die ED-Einstufung berücksichtigt werden
- Schädliche Wirkungen, die für die ED-Einstufung herangezogen werden, können auch schon für sich genommen in einer anderen Gefahrenklasse einstufigsrelevant sein
  - Prinzipiell ist so eine **Doppeleinstufung möglich** (z.B. fortpflanzungsschädliche Effekte mit endokrinem Wirkmechanismus sowohl als ED HH als auch Repr.)

# CLP: Einstufungskriterien für ED

## Zu beachten:

- CLP beschreibt die Einstufung auf Basis vorliegender Daten
- Kein Mechanismus zur Generierung fehlender Informationen
- Datengenerierung ggf. im Rahmen anderer Vollzüge, z.B.
  - REACH (Stoff- oder Dossierbewertung)
  - Wirkstoff-Genehmigungsverfahren

# CLP: Kennzeichnungselemente für ED

ED mit Wirkung auf die menschliche Gesundheit bzw. in der Umwelt:

Einstufung	Kategorie 1	Kategorie 2
GHS-Piktogramm	-	-
Signalwort	Gefahr	Achtung
Hazard Statement	<p>EUH380: Kann endokrine Störungen beim Menschen verursachen</p> <p>EUH430: Kann endokrine Störungen in der Umwelt verursachen</p>	<p>EUH381: Steht in dem Verdacht, beim Menschen endokrine Störungen zu verursachen</p> <p>EUH431: Steht in dem Verdacht, endokrine Störungen in der Umwelt zu verursachen</p>
Allgemeine Konzentrationsgrenzwerte, die zur Einstufung des Gemisches führen	≥ 0.1 %	≥ 1 %

# CLP: Kennzeichnungselemente für ED

## Zunächst keine Piktogramme für ED unter CLP:

- Der erste Kommissionsvorschlag auf CASG-Ebene sah die Nutzung existierender Piktogramme für die beiden neuen Gefahrenklassen vor:

ED(HH): GHS08



ED(ENV): GHS09



- Zur Vermeidung von Interferenzen mit bestehenden Gefahrenklassen wurde dieser Vorschlag jedoch letztendlich nicht umgesetzt.
- Es ist stattdessen geplant, im Rahmen der Diskussionen zu potenziellen neuen Gefahrenklassen auf GHS-Ebene auf die Etablierung neuer Piktogramme hinzuwirken.



# CLP: Kennzeichnungselemente für ED

## Sicherheitshinweise – ED für menschliche Gesundheit bzw. für die Umwelt:

Hinweis	Wortlaut
<b>Prävention</b>	
P201	Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen.
P202	Vor Gebrauch alle Sicherheitshinweise lesen und verstehen.
P263	Schutzhandschuhe / Schutzkleidung / Augenschutz / Gesichtsschutz tragen.
P280	Berührung während der Schwangerschaft und Stillzeit vermeiden.
<b>Reaktion</b>	
P308+P313	Bei Exposition oder falls betroffen: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.
<b>Lagerung</b>	
P405	Unter Verschluss aufbewahren.
<b>Entsorgung</b>	
P501	Inhalt / Behälter ... zuführen

# Fazit: ED-Integration unter CLP

## Horizontale Kriterien:

- CLP als zentrales Instrument für die Festlegung des ED-Status auf EU-Ebene
- Gewährleistung der Kompatibilität mit Maßstäben in anderen Stoffvollzügen notwendig
- **Hoher Bedarf** für Schaffung eines Leitfadens zur Anwendung
  - Erhebliche Erweiterung des „Adressatenkreises“ an Rechtsunterworfenen
  - Komplexität der Kriterien und zu Grunde liegenden Bewertung von Daten
- Ausgestaltung der Abgrenzung zwischen ED Kategorie 1 und 2
  - Absehbare Verknüpfung einer Kat. 1-Einstufung mit Rechtsfolgen in anderen Vollzügen
- ED-Beurteilung zukünftig im CLH-Verfahren durch **Ausschuss für Risikobeurteilung (RAC)**

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

**Dr. Christian Unkelbach**  
**Bundesstelle für Chemikalien**  
**Gruppe 5.2 „Chemikalienbewertung und Risikomanagement“**

**Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin**  
**Friedrich-Henkel-Weg 1-25**  
**D-44149 Dortmund**

**ChemG@baua.bund.de**

**[www.baua.de](http://www.baua.de) und <https://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de>**

# Backup: Conceptual Framework ED (OECD GD 150)

## Ranking der Aussagekraft von Daten und Studien in fünf Stufen ('Level'):

Lvl	Inhalt	Beispiele (OECD Test Guidelines)
1	Existierende Daten und Non-Test-Informationen	Übertragung von Daten (Read-Across) Quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehung (QSAR)
2	<i>In vitro</i> Assays (Daten zu ausgewählten endokrinen Mechanismen)	Estrogen/Androgen Receptor affinity Estrogen Receptor transactivation
3	<i>In vivo</i> Assays (Daten zu ausgewählten endokrinen Mechanismen)	Uterotrophic Assay (TG 440) Amphibian Metamorphosis Assay (TG 231)
4	<i>In vivo</i> Assays (Daten zu schädlichen Effekten zu endokrin-relevanten Endpunkten)	28-d-Studie (TG 408) Fish Sexual Development Test (TG 234)
5	<i>In vivo</i> Assays (umfassende Daten zu schädlichen Effekten zu endokrin-relevanten Endpunkten über umfassendere Lebensstadien von Organismen)	EOGRTS (TG 443) Medaka EOGRTS (TG 240)

