

II-3275 der Beilagen zu den Stenographischen Protokollen
des Nationalrates XVIII. Gesetzgebungsperiode

BUNDESMINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT UND FORSCHUNG

B M
W F

GZ 10.001/66-Par1/91

1470 IAB

1991 -09- 06

zu 1418 IJ

MINORITENPLATZ 5
A-1014 WIEN
TELEFON
(0222) 531 20-0
DVR 0000 175

Herrn Präsidenten
des Nationalrates
Dr. Heinz FISCHER

Parlament
1017 Wien

Wien, 3. September 1991

Die schriftliche parlamentarische Anfrage Nr. 1418/J-NR/91, betreffend LD50-Test im Rahmen der Tierversuche, die die Abgeordneten Klara Motter und Genossen am 9. Juli 1991 an mich richteten, beehre ich mich wie folgt zu beantworten:

1. "Welche Forschungsaufträge wurden von seiten Ihres Bundesministeriums im Zusammenhang mit einem Ersatz von Tierversuchen ausgeschrieben?"
2. "Welche Forschungsaufträge wurden von seiten Ihres Bundesministeriums im Zusammenhang mit der Sicherheit von Toxizitätstests ausgeschrieben?"

Antwort:

a) METHODENENTWICKLUNGEN

LD-50

Alternative zum Mäuseneutralisationstest bei der Tetanus-Antikörpertiterbestimmung

Forschungsinstitut für Versuchstierzucht und -haltung,

Universität Wien

1986/91

S 240.000,--

'Advanced drug screening' mit Calciumantagonistenrezeptoren

Institut für Biochemische Pharmakologie, Univ. Innsbruck

1988/89

S 435.300,--

Isolierte Organe als Ersatz für Versuche am ganzen Tier

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie,

Univ. Graz

1989/90

S 264.175,--

Immunsystem und Umweltschadstoffe

Österr. Forschungszentrum Seibersdorf

1989/90

S 316.260,--

EKG-Messung intrakardialer Signale am perfundierten Herzen

Institut für Med. Physik und Biophysik, Univ. Graz

1987/88

S 965.466,--

LD-50, DRAIZE-TEST**Einführung und Bewertung von Alternativmethoden zu zwei****Tierversuchen: "Schleimhautverträglichkeitsprüfung" und****"Prüfung auf akute Toxizität"**

Österr. Forschungszentrum Seibersdorf

1991/93

S 1,745.280,--

b) BESTANDSAUFNAHMEN**Alternativen zum Tierversuch**

ÖAW (Kommission für Schmerzforschung)

1985/87

S 303.000,--

- 3 -

Synopse behördlich vorgeschriebener Tierversuche

Dr. W. KNAPP, Fieberbrunn

1988

S 167.764,--

Bestandsaufnahme und Analyse des Tierversuchswesens in ÖsterreichForschungsinstitut für Versuchstierzucht und -haltung,
Univ. Wien

1989/91

S 154.000,--

Finanzierung gesamt:

Methodenentwicklungen: S 3,966.481,--

Bestandsaufnahmen: S 624.764,--**GESAMT** S 4,591.245,--

3. "Besteht in Ihrem Ministerium die Absicht weitere Forschungsaufträge gemäß Frage eins und zwei auszusprechen?"

Antwort:

Die im Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung gemäß § 13 Tierversuchsgesetz, BGBl.Nr. 501/1989, eingerichtete Kommission hat - im Zusammenhang mit den Fragen der Förderung von Ersatzmethoden zum Tierversuch - eingehend eine Ausschreibung betreffend Ersatzmethoden zum Tierversuch beraten und auch schließlich eine solche Ausschreibung in Übereinstimmung mit den Zielsetzungen des Tierversuchsgesetzes (§ 17 Tierversuchsgesetz) empfohlen. Vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung wird gegenwärtig eine derartige Ausschreibung vorbereitet, die in Kürze auch in den dafür in Frage kommenden Medien sowie auch mit einer entsprechenden öffentlichen Bekanntgabe erfolgen wird.

Gegenstand der Ausschreibung ist, - unter Bedachtnahme auf die Zielsetzungen des Tierversuchsgesetzes zur Förderung von Ersatzmethoden zum Tierversuch - einzuladen, Vorschläge bzw. Anbote für die Erarbeitung bzw. Bearbeitung von Ersatzmethoden zum Tierversuch zu erstatten. Dabei soll angestrebt werden,

- wissenschaftliche aussagefähige Ersatzmethoden zu entwickeln und/oder zu validieren,
- die eine Verringerung der Anzahl oder der Belastung der Versuchstiere ermöglichen oder
- Tierversuche überhaupt entbehrlich machen.

Dazu gehört auch die Erhöhung der Aussagekraft von Tierversuchen, wenn hiedurch der obigen Zielsetzung entsprochen wird.

Aufgrund dieser Ausschreibung sollen dem Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung Vorschläge und Anbote (einschließlich Kostenangaben) für Auftragsarbeiten, Forschungsprojekte etc. unter Angabe wissenschaftlicher Referenzen zugehen. Die Vergabe bzw. Förderung von Arbeiten (Projekte, Forschungsform etc.) für Ersatzmethoden zum Tierversuch sollen nach wissenschaftlicher Prüfung durch unabhängige Gutachter erfolgen.

4. "Ist es geplant in der EG die Toxiclass-Methode als Prüfungsrichtlinie für die akute Toxizität anzuerkennen?"

Antwort:

Soferne in der EG die Toxiclass-Methode als Prüfungsrichtlinie für die akute Toxizität als Bestimmungsmethode für die akute Toxizität Anerkennung findet, so wird diese selbstverständlich auch in Österreich anzuerkennen sein.

- 5 -

5. "Durch welche zusätzlichen Feststellungen, Beobachtungen oder Messungen unterscheiden sich die sogenannten approximativen Tests von der ursprünglichen LD50 Bestimmung?"

Antwort:

Zur Beantwortung dieser Frage wird auf die Publikation des deutschen Bundesministeriums für Forschung und Technologie "Zellen und Computer, Alternativen zum Tierversuch, Bericht zum Stand der Projektförderung des Bundesministeriums für Forschung und Technologie" im Rahmen seines Programms "Biotechnologie 2000" Seite 143/144 verwiesen; siehe hiezu Anlage 1.

6. "In einer Analyse des Forschungszentrums Seibersdorf für das Bundesministerium für Umwelt, Jugend und Familie vom 9.11.1990 Sachbearbeiter Dr. Heinz Hofer (gleichzeitig Mitglied der Kommission gemäß § 13 Tierversuchsgesetz) über die Einsparung von Tierversuchen durch Änderung der Chemikalienverordnung, Kapitel 3.1. "Ersatz von Tierversuchen durch Ermöglichung der Verwendung von Toxizitätsdaten von anderen Tierarten" wird darauf hingewiesen, daß "größere Tiere im allgemeinen empfindlicher reagieren". So ist z.B. die Körperoberfläche als Basis wesentlich aussagekräftiger als das in den allgemeinen Einstufungsrichtlinien zugrunde gelegte Körpergewicht. Wie steht Ihr Ministerium zum Ersatz von Tierversuchen durch Ermöglichung der Verwendung von Humantoxizitätsdaten?"

Antwort:

Die in der Anfrage zitierte, von Herrn Dr. Heinz HOFER verfaßte Analyse des Forschungszentrums Seibersdorf "Einsparung von Tierversuchen durch Änderung der Chemikalienverordnung" wurde seinerzeit von Herrn Dr. HOFER zur Vorlage bei der Bewerbung um den Staatspreis zur Förderung von Ersatzmethoden zum Tierversuch des Bundesministeriums für Umwelt, Jugend und Familie eingereicht.

- 6 -

Herr Dr. Heinz HOFER hat die gegenständliche Arbeit als Mitglied der Kommission gemäß § 13 Tierversuchsgesetz sehr gerne auch dieser Kommission zur Verfügung gestellt; siehe hiezu Anlage 2. Diese Studie steht nunmehr sowohl in der Kommission gemäß § 13 Tierversuchsgesetz als auch im wissenschaftlichen Beirat aufgrund des Chemikaliengesetzes im Bundesministerium für Umwelt, Jugend und Familie in Beratung.

Ich stehe der Frage des Ersatzes von Tierversuchen durch Ermöglichung der Verwendung von Humantoxizitätsdaten - wo immer dies wissenschaftlich begründet möglich ist - selbstverständlich positiv gegenüber.

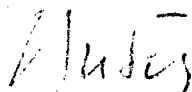
7. "Wird es von seiten des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung in dieser Legislaturperiode eine Initiative zur Angleichung des Tierversuchsgesetzes an den jeweiligen naturwissenschaftlichen Forschungsstand geben?"

Antwort:

Gemäß § 4 Abs. 1 Tierversuchsgesetz ("Leitende Grundsätze") "müssen Tierversuche den Grundsätzen der naturwissenschaftlichen Forschung entsprechen, die zu prüfende Annahme und das gewählte Verfahren sinnvoll sein, wobei der anerkannte Stand der Wissenschaft zu berücksichtigen ist ...".

Beilagen

Der Bundesminister:



10.001/66-Parl/91

ANLAGE 1Auszug aus:

Zelle und Computer, Alternative zum Tierversuch, Bericht zum Stand der Projektförderung des Bundesministers für Forschung und Technologie im Rahmen seines Programms "Biotechnologie 2000", Seite 143/144

5.5.5 Der neue LD₅₀-Test

Um die Gefährlichkeit eines neuen unbekanntes Stoffes abzuschätzen, muß seine Giftigkeit im Tierversuch geprüft werden. Die verbindliche tierexperimentelle Prüfmethode zur Bestimmung der akuten Toxizität ist weltweit der sogenannte LD₅₀-Test. Bestimmt wird dabei die letale Dosis, bei der nach einmaliger Verabreichung 50% der Tiere aus einer Stichprobengruppe sterben. Danach erfolgt die Klassifizierung: bei kleiner letaler Dosis gilt die Substanz als sehr giftig, als harmloser werden solche Stoffe angesehen, die erst in sehr hoher Konzentration zum Tod der Tiere führen. Von vielen Wissenschaftlern wird die exakte Bestimmung der tödlichen Dosis kritisiert, denn dieser Versuch ist nur bedingt reproduzierbar, sagt über das eigentliche Vergiftungsgeschehen im Körper wenig aus und erfordert vor allem viele Versuchstiere. Nach dem heutigen Wissensstand kann zur Feststellung der akuten Toxizität auf Tierversuche nicht verzichtet werden, denkbar ist aber eine drastische Reduzierung der Tierzahlen durch eine entsprechende Modifikation des LD₅₀-Tests. Viele Tierversuche lassen sich allein dadurch einsparen, daß auf eine exakte Bestimmung der letalen Dosis verzichtet wird. In der Regel genügt die ungefähre Abschätzung des toxischen Bereichs, um eine neue Substanz in die richtige 'Giftklasse' einzuordnen. Diese annähernde (approximative) Bereichsabschätzung (aLD₅₀) wird in der Bundesrepublik bereits akzeptiert, wogegen auf internationaler Ebene nach wie vor die klassische LD₅₀-Bestimmung verlangt wird. Ein breit angelegter Ringversuch unter Beteiligung des Bundesgesundheitsamtes in Berlin und der Industrie soll die Aussagekraft des neuen LD₅₀-Tests prüfen. Nach erfolgreichem Abschluß könnte diese Methode, die mit erheblich weniger Tieren auskäme, das alte Verfahren ablösen.

Der Ringversuch, an dem sechs Laboratorien teilnehmen, dient der notwendigen Validierung, ohne die keine Ersatzmethode die Chance hat, als Standardverfahren anerkannt zu werden. Geprüft werden insgesamt 30 Stoffe, die aus verschiedenen Toxizitätsklassen stammen und deren LD₅₀-Werte bekannt sind.

Zur Einstufung in die vier toxischen Bereiche von „sehr giftig“ bis „nicht einstufungspflichtig“ brauchen lediglich die entsprechenden Grenzkonzentrationen ausgetestet zu werden. Dafür werden jeweils drei männliche und drei weibliche Tiere eingesetzt. Wenn schon Vorinformationen über die Giftigkeit der Substanzen vorliegen, kann sehr gezielt dosiert werden. Im günstigsten Fall reichen also sechs Tiere aus, wogegen bei der klassischen LD₅₀-Bestimmung 30 Tiere ihr Leben lassen müssen.

Die bisher vorliegenden Prüfergebnisse sind sehr ermutigend. Auch mit den geringen Tierzahlen wurden alle Substanzen korrekt eingestuft, die Daten der beteiligten Institute stimmten ebenfalls gut überein. Berechnungen und die bisherigen Versuche haben gezeigt, daß sich Chemikalien nach dem neuen Verfahren ohne Genauigkeitsverluste **mit bedeutend weniger Versuchstieren** als bisher einstufen lassen. Auf den exakten LD₅₀-Wert könnte damit verzichtet werden.

Wenn nur das Alles-oder-Nichts-Ergebnis – tot oder nicht tot – bewertet wird, ist der Informationsgewinn aus diesem Versuch gering. Eine neugefaßte Untersuchungsliste soll garantieren, daß der Tod der Tiere, wenn schon nicht darauf verzichtet werden kann, ein Höchstmaß an Informationen liefert. Dazu gehören neben der klinischen Beobachtung die Auswertung pharmakologischer Befunde (Dosis-Wirkungs-Beziehungen), die Sektion toter Tiere und die mikroskopische Beurteilung von Gewebeproben.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen schon jetzt, daß der modifizierte LD₅₀-Test dem alten Verfahren überlegen ist. Sein größter Vorteil ist die Einsparung von mehr als 50% der Versuchstiere – und das bei einem deutlichen Informationsgewinn.

ANLAGE 2**FORSCHUNGSZENTRUM SEIBERSDORF****Lebenswissenschaften**

Herrn
Sektionschef
Dr. W. FRÜHAUF
Bundesministerium für
Wissenschaft und Forschung

Minoritenplatz 5
1014 Wien

Forschungszentrum
A-2444 Seibersdorf
Telefon 02254-80*
Fax 02254-80-2118
Telex 14-353 fzs
Teletex 61-3222545-FZS

Stadtbüro
Kramergasse 1, A-1010 Wien
Telefon 0222-639628
Fax 0222-639628-11

Bankverbindungen
BAWAG 01110-760-759
CA-BV 26-34343/02
Die Erste 012-10122
Länderbank 106-100-432
Zentralsparkasse 696-023-704

Ihr Zeichen, Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen, Sachbearbeiter

TOX/Hof/cw, Dr. Hofer

Tel. (Durchwahl)*

3541

Datum

91 05 06

§ 13 Tierversuchsgesetz

Sehr geehrter Herr Sektionschef!

Bezugnehmend auf die Sitzung am 91 05 06 sende ich Ihnen beiliegend die Arbeit "Einsparung von Tierversuchen durch Änderung der Chemikalienverordnung" zu Ihrer Verwendung.

Mit freundlichen Grüßen

(Dr. Heinz Hofer)
Hauptabteilung Toxikologie

Beilage: w.e.

BUNDESMINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT UND FORSCHUNG	
Eing.:	10. MAI 1991
Zahl:	

November 1990

**EINSPARUNG VON TIERVERSUCHEN
DURCH ÄNDERUNGEN DER CHEMIKALIENVERORDNUNG**

von
Dr. Heinz HOFER

Zur Vorlage bei der Bewerbung um den Staatspreis zur
Förderung von Ersatzmethoden zum Tierversuch
des Bundesministeriums für Umwelt, Jugend und Familie.

Zusammenfassung

Die Analyse der Chemikalienverordnung ergab einige Stellen, die Anlaß zu Tierversuchen geben können, ohne einen wesentlichen Beitrag zum Schutz des Chemikalien-Anwenders zu liefern. Vorschläge für Einfügungen und Klarstellungen der Chemikalienverordnung werden gegeben, sodaß die Voraussetzungen geschaffen werden, manche

- Tierversuche durch Denkarbeit zu ersetzen, bzw.
- Tierzahlen in akuten Toxizitätsversuchen drastisch zu reduzieren.

Durch die vorgeschlagenen Änderungen wird das Risiko der Anwender nicht erhöht.

**- EINSPARUNG VON TIERVERSUCHEN
DURCH ÄNDERUNG DER CHEMIKALIENVERORDNUNG**

Zusammenfassung

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Ersatz von Tierversuchen durch Ermöglichung des LD50-Berechnungsverfahrens für die Einstufung von Zubereitungen
 - 2.1. Vorschlag für Änderungen der Chem.V.
3. Ersatz von Tierversuchen durch Ermöglichung der Verwendung von Toxizitätsdaten von anderen Tierarten
 - 3.1. Ersatz von Tierversuchen durch Ermöglichung der Verwendung von Humantoxizitätsdaten
 - 3.2. Vorschlag für Änderungen der Chem.V.
4. Ersatz von Tierversuchen durch Anerkennung von Antagonismen in Zubereitungen
 - 4.1. Vorschlag für Änderungen der Chem.V.
5. Ersatz von Tierversuchen durch Ermöglichung des Berechnungsverfahrens für Zubereitungen in Zubereitungen
 - 5.1. Vorschlag für Änderungen der Chem.V.
6. Reduktion der Tierzahlen, durch Anerkennung von Kurzprüfungen für Zubereitungen
 - 6.1. Vorschlag für Änderungen der Chem.V.

ANHANG, Auszug aus den verwendeten Verordnungsstellen

EINSPARUNG VON TIERVERSUCHEN DURCH ÄNDERUNG DER CHEMIKALIENVERORDNUNG

1. Einleitung

Eine Reduktion oder ein Ersatz von Tierversuchen in der toxikologischen Prüfung von Chemikalien ist durch verschiedene Maßnahmen möglich:

- Überdenken der Notwendigkeit der verwendeten Tierzahlen und der angewandten Methodik. Dieser Weg wurde und wird z.B. von der OECD mit den kontinuierlichen Anpassungen der "OECD-Guidelines for the testing of chemicals" beschrrieben. Über die Anmeldeungs- und Prüfnachweisverordnung finden diese Verbesserungen der OECD-Richtlinien Eingang in das österreichische Rechtssystem.
- Ersatzmethoden unter Verwendung von Computermodellen, Mikroorganismen, Zellkulturen und niederen Tieren. Hunderte dieser Methoden sind publiziert, nur einige wenige werden bereits routinemäßig angewandt. Das Problem bei diesen Methoden ist, daß die meisten nicht validiert sind (oder werden können) und daß der Prozeß der Validierung und der nachfolgenden internationalen Anerkennung durch Behörden viele Jahre dauert.
- Ein wesentlich schnellerer Weg zum ersatzlosen Streichen oder zur Reduktion von manchen Tierversuchen ist das Durchforsten von Verordnungen auf ihre tierversuchserzeugende Wirkung und auf die Notwendigkeit der geforderten Tierversuche.

In der vorliegenden Arbeit wurde hauptsächlich der 3. Weg beschrrieben. Mancher Tierversuch kann durch Denkarbeit ersetzt werden, wenn die Verordnung die Voraussetzungen dafür liefert.

Dabei wurde davon ausgegangen, daß eine ganze Reihe von Tierversuchen nach dem heutigen Stand des Wissens notwendig sind, um gefährliche Eigenschaften eines Stoffes zu erkennen. Die Tierversuche dienen damit dem Schutz des Chemikalien-Anwenders und der Umwelt. Wenn man den Schutz des Anwenders niedriger ansetzt, wäre es leicht, die Tierversuche zu verringern. Diese zwar denkbare Variante einer Reduktion auf Kosten der Sicherheit wurde nicht gewählt.

Es wurde die Chemikalienverordnung (Chem.V.), BGBl. Nr. 208/89 untersucht, um Stellen zu finden, die zu vermeidbaren Tierversuchen Anlaß geben. Die Chem.V. wurde zur Analyse gewählt, da angenommen werden kann, daß das den Staatspreis vergebende Bundesministerium für Umwelt, Jugend und Familie

relativ einfach für eine Anpassung der Verordnungen sorgen kann.

Zusätzlich zu der Untersuchung der Verordnungen werden Vorschläge für geänderte Verordnungstexte gegeben, die tierversuchsreduzierend sind.

In den folgenden Punkten 2. bis 6. werden die bei der Analyse gefundenen Verordnungsstellen und deren Auswirkungen beschrieben, sowie Verbesserungsmöglichkeiten vorgestellt.

Die Textstellen der bearbeiteten Paragraphen der Chem.V. sind im Anhang zusammengestellt.

2. Ersatz von Tierversuchen durch Ermöglichung des LD50-Berechnungsverfahrens für die Einstufung von Zubereitungen

Einleitende Bemerkungen:

- Mit dem in der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie, Anhang B, Punkt 3 der Chem.V. beschriebenen Berechnungsverfahren wurde ein brauchbares System übernommen, das tierversuchseinsparend wirkt.
- Das Berechnungsverfahren geht notgedrungen (solange nicht individuelle Grenzkonzentrationen für alle Stoffe vorliegen, was in absehbarer Zeit nicht erfolgen wird) von einigen wenigen Grenzkonzentrationen oder Toxizitätsklassen der Inhaltsstoffe aus. Das hat zur Folge, daß für viele Zubereitungen die Einstufung nach dem Berechnungsverfahren richtig ist, für viele Zubereitungen ergeben sich aber zu schwache, verharmlosende und für andere zu scharfe, übertriebene Einstufungen.
- Das Ergebnis des Berechnungsverfahrens kann nach §7 (2) durch "Ergebnisse geeigneter toxikologischer Untersuchungen an biologischen Prüfsystemen", d.h. in der Regel durch Tierversuche aufgehoben und überschrieben werden.

Darstellung des Problems an Hand eines Beispiels:

Ein Hersteller stellt die Zubereitung Z her, die folgende Zusammensetzung hat:

Bestandteil	Anteil	Einstufung nach Giftliste
Crotonsäure	30 %	mindergiftig, Xn, R22
andere, "untoxische" Stoffe	70 %	keine

Die Zubereitung sollte nach den Berechnungsverfahren der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie, Anhang B, Punkt 3.3. und Tabelle I der Chem.V. als "mindergiftig" eingestuft werden. Der Hersteller weiß aber, daß ein ähnliches Produkt mit einem sogar höheren Anteil an Crotonsäure nicht als mindergiftig eingestuft wurde. Ein Hinweis ist somit vorhanden, daß Z eventuell gar nicht mindergiftig ist und falls diese Einstufung wegfallen würde, leichter verkauft werden könnte. Das Berechnungsverfahren der Chem.V. könnte in diesem Fall, wie bekanntermaßen in vielen anderen Fällen auch, eine schärfere, aber eigentlich nicht notwendige Einstufung zur Folge gehabt haben.

Der Hersteller spekuliert und läßt eine Prüfung auf akute Toxizität durchführen, um erstens Klarheit zu erhalten und da zweitens dies der Weg ist, um eventuell das Ergebnis des Berechnungsverfahrens überschreiben zu können. Der Tierversuch ergibt, daß Z nicht als mindergiftig einzustufen ist.

Tierversuche, wie in diesem Beispiel, sind vermeidbar.

Hätte der Hersteller einen Fachmann zugezogen, der ihm die bereits bekannten LD50-Daten der Inhaltsstoffe aus der Literatur besorgt und die Berechnungsmethode für die LD50 von Mischungen genannt hätte, wäre die Nicht-Einstufung der Zubereitung ohne Tierversuch erfolgt:

Bestandteil	Anteil	LD50 aus der Literatur
Crotonsäure	30 %	1 000 mg/kg Körpergew.
andere, "untoxische" Stoffe	70 %	> 5 000 mg/kg Körpergew.

Die Berechnung der LD50 von Mischungen erfolgt nach folgender Gleichung:

$$\frac{100}{\text{LD50}(Z)} = \frac{a}{\text{LD50}(A)} + \frac{b}{\text{LD50}(B)} + \frac{c}{\text{LD50}(C)} + \dots$$

a, b, c ... Anteil (in Prozent) der Stoffe A, B, C in Z

Im konkreten Fall:

$$\frac{100}{\text{LD50}(Z)} = \frac{30}{1\ 000} + \frac{70}{> 5\ 000}$$

LD50(Z) > 2273 mg/kg Körpergewicht, daher ist die Zubereitung nach Anhang B, Punkt 1.8. der Chem.V. nicht einzustufen, da der dort angegebene Grenzwert von 2000 mg/kg nicht unterschritten wird.

Die Erfahrung zeigt, daß nicht notwendige Tierversuche, insbesondere Prüfungen auf akute Toxizität, wie in dem gegebenen Beispiel durchaus keine Seltenheit sind. Die Berechnung der LD50 von Zubereitungen und die anschließende Einstufung auf Grund der errechneten LD50 ist implizit möglicherweise durch §7 (5) und §7 (6) der Chem.V. gedeckt. Jedoch wird der Hersteller durch die begreifliche Rechtsunsicherheit, selbst wenn das LD50-Berechnungsverfahren bekannt ist, dieses für die Einstufung nicht verwenden, wenn es nicht explizit im Verordnungstext steht.

Es wird daher vorgeschlagen, das Berechnungsverfahren für die LD50 von Zubereitungen gleichberechtigt mit dem in Anhang B, Punkt 3.1 bis 3.3. genannten Verfahren für die Einstufung von Zubereitungen als "sehr giftig", "giftig" oder "mindergiftig" aufzunehmen.

Die Bedeutung liegt auch in der nach wie vor dominierenden Rolle der LD50 (bzw. LC50 bei Inhalation) für die Einstufung in "sehr giftig" bis "mindergiftig". Anders ausgedrückt: vielfach sind nur die LD50-Werte von Stoffen bekannt. So wurde die Giftliste überwiegend nach den in der Literatur gefundenen LD50- bzw. LC50-Werten erstellt. Die Einstufung auch von Zubereitungen nach der - errechneten - LD50 ist daher als sinnvolle Ergänzung zu dem bereits bestehenden Verfahren zu sehen.

2.1. Vorschlag für Änderungen der Chem.V.

In die Kapitel 3.1. bis 3.3. des Anhangs B der Chem.V., die die Einstufung von Zubereitungen in "sehr giftig" bis "mindergiftig" betreffen, sollten folgende Absätze eingefügt werden:

"3.1.d): (Als sehr giftig sind einzustufen) die Zubereitungen, deren errechnete LD50 bzw. LC50 den Kriterien des Punktes 1.6. entsprechen. Die LD50 (und analog die LC50) wird wie folgt errechnet:

$$\frac{100}{LD50(Z)} = \frac{a}{LD50(A)} + \frac{b}{LD50(B)} + \frac{c}{LD50(C)} + \dots$$

a, b, c ... Anteil (in Prozent) der Stoffe A, B, C in der Zubereitung Z

LD50(A) ... aus der Literatur erhobener LD50-Wert des Stoffes A an der Ratte.

Die Einstufung nach diesem Verfahren kann an Stelle des in 3.1.a) und 3.1.b) genannten Verfahrens angewandt werden."

"3.2.e): (Als giftig sind einzustufen) die Zubereitungen, deren errechnete LD50 bzw. LC50 den Kriterien des Punktes 1.7. entsprechen. Die LD50 (und analog die LC50) wird wie in Punkt 3.1.d) angegeben errechnet.

Die Einstufung nach diesem Verfahren kann an Stelle des in 3.2.a) und 3.2.b) genannten Verfahrens angewandt werden."

"3.3.f): (Als mindergiftig sind einzustufen) die Zubereitungen, deren errechnete LD50 bzw. LC50 den Kriterien des Punktes 1.8. entsprechen. Die LD50 (und analog die LC50) wird wie in Punkt 3.1.d) angegeben errechnet.

Die Einstufung nach diesem Verfahren kann an Stelle des in 3.3.a) und 3.3.b) genannten Verfahrens angewandt werden."

3. Ersatz von Tierversuchen durch Ermöglichung der Verwendung von Toxizitätsdaten von anderen Tierarten

Die im Anhang B, Punkt 1.6. bis 1.8. der Chem.V. genannten Kriterien für die Einstufung eines Stoffes oder einer Zubereitung in "sehr giftig" bis "mindergiftig" nennen die Ratte (bzw. das Kaninchen für dermale Verabreichung) als das Standard-Versuchstier. Liegen "nur" Untersuchungen mit der Maus oder mit größeren Versuchstieren vor, können diese zwar nach §7 (5) verwendet werden; es ist aber bekannt, daß größere Tiere im allgemeinen empfindlicher sind, als kleinere Labortiere, weshalb die Einstufung auf Grund von Untersuchungen mit größeren Tieren im allgemeinen zu schärferen Einstufungen führt. Der Einstufende wird daher geneigt sein, die vorhandenen Daten nicht zu verwenden, sondern wird, sofern dies kommerziell sinnvoll ist, eher eine Untersuchung mit Ratten anschließen.

Wenn klargestellt würde, wie hoch die in Anhang B, Punkt 1.6. bis 1.8. genannten Grenzwerte für andere Tierarten sind, könnten die zusätzlichen Versuche mit Ratten vermieden werden.

Obwohl es keine fixen Relationen der Grenzwerte zwischen den Spezies geben kann, die für jeden Stoff gelten, lassen sich doch Faustregeln aus der Erfahrung angeben. So bringt z.B. H.-J. Hapke in seinem Buch "Toxikologie für Veterinärmediziner" (Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1975) eine Tabelle über tierartspezifische Giftempfindlichkeiten:

Spezies	relative Empfindlichkeit
Mensch	1,0
Pferd, Schwein	0,5
Rind, Schaf, Ziege	0,3
Hund	0,2
Ratte	0,1

E.J. Freireich (zitiert in A.W. Hayes, Principle and methods of toxicology, Raven Press, New York, 1984, S. 718) findet für einige Stoffe eine gute Übereinstimmung der toxischen Wirkung, wenn die Dosis auf die Körperoberfläche verschiedener Tierarten bezogen wird. D.h. bei gleicher Dosis in mg/cm^2 Körperoberfläche werden etwa gleiche Wirkungen beobachtet. Die Basis der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie ist aber die Dosis in mg/kg Körpergewicht. Dieses verhält sich zur Dosis in mg/cm^2 Körperoberflächen etwa wie folgt (der Mensch wurde als Bezugspunkt genommen):

Spezies	Verhältnis der Dosis in mg/cm ² zur Dosis in mg/kg
Mensch	1,0
Hund	0,53
Kaninchen	0,30
Meerschweinchen	0,18
Ratte	0,16
Maus	0,11

Bei Verabreichung gleicher Dosen von z.B. 200 mg/kg Körpergewicht an die verschiedenen Tierarten würde die auf die Oberfläche bezogene Dosis beim Menschen etwa 9 mal höher sein als bei der Maus. Nach Freireich entsprechen die Verhältniszahlen der Tabelle einer Schätzung der relativen Empfindlichkeiten der Spezies, mit dem Menschen als empfindlichster Spezies in der gezeigten Auswahl. Die beiden dargestellten Tabellen stimmen im groben überein. Die letztere Tabelle läßt sich verallgemeinern und könnte daher als Grundlage für die Herleitung von Grenzwerten bei Verwendung anderer Tierarten als der Ratte dienen.

Bei dem Vorschlag zu einem derartigen Vorgehen kommen klarerweise Entgegnungen, die darauf hinweisen, daß die unterschiedlichen toxischen Wirkungen bei den Tierspezies für jeden einzelnen Stoff unterschiedliche Ursachen haben, vom Metabolismus, den physiologischen Unterschieden etc. abhängig sind und nicht nur von der Körperoberfläche und den damit korrelierenden Parametern. Mit einem Wort, daß eine derartige Vorgangsweise wissenschaftlich wenig begründet ist. Dies ist bekannt und richtig. Andererseits hat man sich in einem pragmatischen Vorgehen auf die toxischen Wirkungen der Ratte (bzw. des Kaninchens) als dem Maß für die Einstufung eines Stoffes geeinigt, obwohl nicht die Rätte das Ziel der Bemühungen des Chemikaliengesetzes ist, sondern der Mensch. Es sollte also durchaus legitim sein, diese pragmatische Vorgangsweise auf andere Tierarten auszudehnen, wenn sie Vorteile - die Reduktion von Tierversuchen - bringt.

3.1. Ersatz von Tierversuchen durch Ermöglichung der Verwendung von Humantoxizitätsdaten

Durch eine Festlegung von relativen Empfindlichkeiten der einzelnen Spezies wird es vor allem erst praktisch ermöglicht, bekannt gewordene toxische Wirkungen am Menschen - als dem eigentlichen Zielobjekt des Gesetzes - für die Einstufung zu verwenden. Kurioserweise haben Ergebnisse vom Rattenversuch zur Zeit de facto mehr Bedeutung als Humandaten. §7 (7) und (8) stellen zwar klar, daß humantoxikologische Daten Vorrang vor anderen Untersuchungen haben. Bis jetzt wurden aber bekanntgewordene Wirkungen beim Menschen nur in seltenen

Einzelfällen (wie z.B. beim Methanol, das beim Menschen wesentlich giftiger ist, als bei der Ratte) für die Einstufung herangezogen. Die vielen Publikationen über Humanintoxikationen wurden kaum verwendet, nicht zuletzt weil vergleichbare Einstufungs-Kriterien wie für die Ratte und auch im Vergleich zur Ratte fehlen.

Man sollte sich also nicht zu sehr an den zugegebenermaßen etwas willkürlichen Verhältniszahlen für die Empfindlichkeit der verschiedenen Tierarten und des Menschen stoßen, da man einerseits bereits die toxische Wirkung bei der Ratte als ebenso willkürliches Maß für die Wirkung beim Menschen akzeptiert hat und da man andererseits damit ein System erhält, Humandaten zu verwenden und damit dem Ziel des Gesetzes, die Gesundheit des Menschen zu schützen, näherkommt. Dieses System führt außerdem zur Einsparung von Tierversuchen, da vorhandene Daten einbezogen werden können und nicht an der Ratte wiederholt werden müssen.

3.2. Vorschlag für Änderungen der Chem.V.

Einfügung eines Abschnittes in die allgemeinen Erläuterungen der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie des Anhanges B der Chem.V. vor dem Punkt 1:

"Liegen Toxizitätsdaten für die Einstufung in "sehr giftig", "giftig" oder "mindergiftig" nicht an der Ratte vor, sondern finden sich in der Literatur brauchbare Ergebnisse an anderen Spezies, so sind folgende relative Empfindlichkeitsfaktoren anderer Spezies in den Einstufungskriterien der Punkte 1.6., 1.7. und 1.8. anzuwenden, sofern nicht wissenschaftliche Gründe für andere Faktoren sprechen:

Spezies	Faktor
Mensch	6
Hund	3
Kaninchen	2
Meerschweinchen	1
Ratte	1
Maus	0,7

Der Faktor gibt an, um wieviel die Spezies für die Zwecke der Einstufung empfindlicher als die Ratte angenommen wird oder auch, um wieviel die Grenzwerte in 1.6. bis 1.8. für die Spezies erniedrigt werden sollen.

Kommt es auf diese Art zu verschiedenen Einstufungen je nach gewählter Spezies, so sind die Einstufungen auf Grund der humantoxikologischen Daten - sofern vorhanden - vorrangig zu behandeln. Sonst gilt - bei gleicher Qualität der Untersuchungen - die sich ergebende schärfste Einstufung."

Erklärungen dazu:

- Mit der Einfügung, daß sich die Daten von anderen Tierarten bereits in der Literatur befinden müssen, soll verhindert werden, daß aus spekulativen Gründen Prüfungen an anderen Tierarten, als den in der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie genannten, durchgeführt werden.
- Die in die Tabelle aufgenommenen Spezies sind die, über die in der Literatur am häufigsten Daten aufzufinden sind.

4. Ersatz von Tierversuchen durch Anerkennung von Antagonismen in Zubereitungen

Das Problem wird an Hand eines praktischen Beispiels dargestellt:

Eine Zubereitung enthält u.a. die Inhaltsstoffe Milchsäure, Monoethanolamin und Kaliumhydroxyd. Alle 3 sind ätzend. Auf Grund der verwendeten Konzentrationen wäre auch das Produkt nach dem Berechnungsverfahren der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie der Chem.V. mit ätzend einzustufen (abgesehen von Einstufungen nach anderen gefährlichen Eigenschaften). Der Hersteller weiß allerdings, daß sich die Basen und Säuren in seiner Zubereitung weitgehend neutralisieren (der pH der Zubereitung ist etwa 8), sodaß nicht mit einer ätzenden Wirkung auf Grund der Basen und Säuren gerechnet werden muß.

Auf Grund der Chem.V. können diese sich gegenseitig aufhebenden Wirkungen nicht zu einer geänderten, d.h. geringeren Einstufung als nach dem Berechnungsverfahren führen. Der §7 (9) der Chem.V. sieht zwar die Einbeziehung von synergistischen und potenzierenden Wirkungen in die Einstufung vor, trifft aber keine Aussage für antagonistische Wirkungen. Dem Hersteller bleibt, sofern er sein Produkt nicht unsinnigerweise mit ätzend einstuft, nichts anderes übrig, als das Berechnungsverfahren mit einem Tierversuch außer Kraft zu setzen.

Tierversuche, wie in dem Beispiel, könnten vermieden werden.

Die Einbeziehung von antagonistischen Wirkungen, um klare Überschätzungen bei der Einstufung von Zubereitungen durch das Berechnungsverfahren zu vermeiden, wäre sinnvoll, um in manchen Fällen Tierversuche zu vermeiden. Die EG hat eine entsprechende Formulierung in ihrer Zubereitungsrichtlinie bereits eingeführt.

4.1. Vorschlag für Änderungen der Chem.V.

Es wird vorgeschlagen, den §7 (9) der Chem.V. wie folgt zu erweitern, wobei die Einfügungen unterstrichen sind:

"Liegen begründete Verdachtsmomente vor, daß bei einer Einstufung auf Grund des in Abs. 2 Z 3 genannten Berechnungsverfahrens, zB auf Grund von synergistischen oder potenzierenden bzw. antagonistischen Wirkungen, die Gefährlichkeit unterbewertet bzw. überbewertet würde, ist die Zubereitung unter der Berücksichtigung dieser Wirkungen einzustufen."

5. Ersatz von Tierversuchen durch Ermöglichung des Berechnungsverfahrens für Zubereitungen in Zubereitungen

Es ist ein durchaus häufiger Fall, daß eine Zubereitung nicht nur aus Einzelstoffen zusammengesetzt ist, sondern selbst wieder Zubereitungen enthält. Das Berechnungsverfahren der Chem.V. Anhang B, Punkt 3. ist jedoch nur anwendbar, wenn Daten über alle Einzelstoffe vorliegen; Zubereitungen in Zubereitungen werden nicht berücksichtigt. Es ist weiters ein durchaus üblicher Fall, daß Zulieferanten die Zusammensetzung ihrer Zubereitung nicht bekanntgeben und damit dem Weiterverarbeiter die Möglichkeit nehmen, das Berechnungsverfahren anzuwenden. Falls dieser seine Zubereitung einstufen oder Sicherheit auf Grund des Produkthaftungsgesetz erhalten möchte, bleibt ihm nur der Weg der Einstufung über den Tierversuch (oder richtigerweise über "Untersuchungen an biologischen Prüfsystemen", §7 (2) der Chem.V., was in der Praxis zumeist Tierversuche bedeutet).

Manche dieser Tierversuche könnten vermieden werden.

Wenn über die Sub-Zubereitung bereits experimentell ermittelte Toxizitätsdaten vorliegen, wenn also keine größere Unsicherheit über die Einstufung der Sub-Zubereitung im Vergleich zu anderen Inhaltsstoffen besteht, sollte diese Sub-Zubereitung wie ein Stoff in das Berechnungsverfahren eingehen können. Die Ermöglichung der Gleichstellung von geprüften Sub-Zubereitungen mit Stoffen erweitert das Anwendungsgebiet des Berechnungsverfahrens und erspart damit einige Tierversuche.

5.1. Vorschlag für Änderungen der Chem.V.

Zwischen Punkt 3. und 3.1. der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie im Anhang B der Chem.V. sollte eingefügt werden:

"Zubereitungen, die Bestandteil einer anderen Zubereitung werden, können Stoffen im Berechnungsverfahren gleichgesetzt werden, sofern die in Betracht kommende gefährliche Eigenschaft experimentell an biologischen Prüfsystemen untersucht wurde."

6. Reduktion der Tierzahlen, durch Anerkennung von Kurzprüfungen für Zubereitungen

Die am häufigsten vorgenommene Einstufung von Stoffen und Zubereitungen ist die nach den gefährlichen Eigenschaften "sehr giftig" bis "mindergiftig", da darüber die meisten Daten vorhanden sind und da die entsprechende experimentelle Prüfung zu den grundlegendsten gehört. Der Druck des Produkthaftungsgesetzes und die spekulative Überlegung von Herstellern, daß ihr Produkt bei einer experimentellen Überprüfung vielleicht doch nur als z.B. mindergiftig und nicht entsprechend dem Berechnungsverfahren als z.B. giftig eingestuft werden muß, führte bereits zu einem Ansteigen der Prüfungen auf akute Toxizität.

Prämissen:

- Die Einstufung eines Stoffes auf Grund von experimentellen Prüfungen ist mit Unsicherheiten behaftet, alleine schon weil ein biologisches Prüfsystem mit all seinen Variabilitäten verwendet wird.
- Die Einstufung von Zubereitungen nach dem Berechnungsverfahren ist mit noch größeren Unsicherheiten behaftet, weil zusätzlich zu den Unsicherheiten über die Stoffdaten noch weitere durch das Berechnungsverfahren selbst kommen. Das Berechnungsverfahren der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie geht nicht von den Untersuchungsergebnissen der einzelnen Stoffe aus, sondern von deren groben Vereinfachungen, ausgedrückt als Gefährlichkeitsklassen.
- An die experimentelle Überprüfung einer Zubereitung, vor allem wenn sie für die Zwecke der Absicherung nach dem Produkthaftungsgesetz erfolgt, müssen nicht höhere Ansprüche an die Verlässlichkeit der Ergebnisse gestellt werden, als an das Berechnungsverfahren.
- Ein Faktor, der in die Unsicherheit, konkret von akuten Toxizitätsprüfungen, unmittelbar eingeht, ist die verwendete Tier- und Gruppenszahl. Je größer die Tier- und die Gruppenszahl, umso genauer ist das Ergebnis. Für die Überprüfung von Stoffen ist die OECD-Richtlinie derzeit der Standard (s.a. Anmelde- und Prüfnachweisverordnung). Die OECD-Richtlinie z.B. für die Prüfung auf akute orale Toxizität sieht (zumindest) 3 Gruppen mit je 5 Ratten eines Geschlechts und zusätzlich eine Gruppe des anderen Geschlecht mit ebenfalls 5 Tieren vor.

Es wird vorgeschlagen, die Tierzahl und die Gruppenszahl für akute Toxizitätsprüfungen, die der Einstufung von Zubereitungen dienen, zu reduzieren und damit eine höhere Unsicherheit in Analogie zum Berechnungsverfahren in Kauf zu nehmen. Durch Aufnahme der Methode in die Chem.V. und damit gegebener Rechtssicherheit wird dieses tiersparende Verfahren von den Anwendern akzeptiert werden. Das tiersparende Verfahren sollte

alternativ mit den OECD-Richtlinien genannt werden, um Wiederholungsversuche zu vermeiden, die sich aus der eventuellen Ablehnung des tiersparenden Verfahrens durch ausländische Behörden ergeben könnten. (Wenn eine Zubereitung nicht nur für Österreich hergestellt wird, könnte es sonst sein, daß für Österreich die tiersparende Variante und dann zusätzlich für das Ausland die übliche OECD-Toxizitätsprüfung durchgeführt wird, und damit der gegenteilige Effekt und zwar einer Erhöhung der Tierzahlen erreicht würde).

6.1. Vorschlag für Änderungen der Chem.V.

In den Punkten 1.6. bis 1.8. der Allgemeinen Zubereitungsrichtlinie im Anhang B der Chem.V. werden weitere Unterpunkte eingefügt:

"1.6.e) Die Einstufung von Zubereitungen kann mit einer reduzierten Tierzahl von 3 Ratten bzw. 3 Kaninchen und nur einer Dosierung und zwar den in Punkt a) bis d) genannten Grenzwerten durchgeführt werden. Die LD50 bzw. LC50 wird dabei aus der Reaktion der Mehrheit der 3 Tiere zu größer oder kleiner als der Grenzwert abgeschätzt und für die Einstufung nach a) bis c) verwendet."

"1.7.f) Die Einstufung von Zubereitungen auf Grund der akuten Wirkung kann mit einer reduzierten Tierzahl von 3 Ratten bzw. 3 Kaninchen und nur einer Dosierung und zwar den in Punkt a) bis d) genannten Grenzwerten durchgeführt werden. Die LD50 bzw. LC50 wird dabei aus der Reaktion der Mehrheit der 3 Tiere zu größer oder kleiner als der Grenzwert abgeschätzt und für die Einstufung nach a) bis c) verwendet."

"1.8.g) Die Einstufung von Zubereitungen auf Grund der akuten Wirkung kann mit einer reduzierten Tierzahl von 3 Ratten bzw. 3 Kaninchen und nur einer Dosierung und zwar den in Punkt a) bis d) genannten Grenzwerten durchgeführt werden. Die LD50 bzw. LC50 wird dabei aus der Reaktion der Mehrheit der 3 Tiere zu größer oder kleiner als der Grenzwert abgeschätzt und für die Einstufung nach a) bis c) verwendet."

Diese vorgeschlagene Änderung sollte eine beträchtliche Reduktion von Versuchstieren in akuten Toxizitätsprüfungen für Zubereitungen bringen, da an Stelle der üblicherweise 20 Tiere zumeist nur mehr 3 benötigt werden.

ANHANG, Auszug aus den verwendeten Verordnungsstellen

BUNDESGESETZBLATT

FÜR DIE REPUBLIK ÖSTERREICH

Jahrgang 1989

Ausgegeben am 11. Mai 1989

84. Stück

208. Verordnung: Chemikalienverordnung — ChemV

208. Verordnung des Bundesministers für Umwelt, Jugend und Familie vom 16. März 1989 über die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung von gefährlichen Stoffen und Zubereitungen (Chemikalienverordnung — ChemV)

Auf Grund der §§ 2 Abs. 5 und 17 ^A
Chemikaliengesetzes, BGBl. Nr. 377
Einvernehmen mit

Grundsätze und Grundlagen der Einstufung

§ 7. (1) Durch die Einstufung von gefährlichen Stoffen in der Stoffliste (Anhang A) und der Giftliste wird die Verpflichtung des Herstellers oder Importeurs gemäß § 16 Abs. 2 und 3 ChemG, sich über schädliche Wirkungen und über bisher nicht bekannte oder größere als bisher bekannte gefährliche Eigenschaften des Stoffes oder der Zubereitung zu informieren und den Stoff oder die Zubereitung entsprechend der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie (Anhang B) einzustufen und die geänderte Einstufung dem Bundesminister für Umwelt, Jugend und Familie mitzuteilen, nicht berührt.

(2) Soweit sich eine Einstufung nicht bereits aus den Angaben in der Stoffliste (Anhang A) oder der Giftliste ergibt, sind als Grundlagen heranzuziehen:

1. physikalisch-chemische Daten,
2. Ergebnisse geeigneter toxikologischer oder ökotoxikologischer Untersuchungen an biologischen Prüfsystemen,
3. das in der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie (Anhang B), Punkt 3, angeführte Berechnungsverfahren unter Verwendung von Konzentrationsgrenzen.

Dabei sind Zubereitungen vorrangig nach den Ergebnissen der durchgeführten Prüfungen einzustufen; wenn Prüfungen nicht verfügbar sind, sind Zubereitungen nach dem unter Z 3 genannten Berechnungsverfahren einzustufen. Für Zubereitungen, die Stoffe mit krebserzeugenden, erbgutverändernden oder fruchtschädigenden Eigenschaften enthalten, ist jedoch grundsätzlich das unter Z 3 genannte Berechnungsverfahren anzuwenden; liegen Untersuchungsergebnisse gemäß Z 2 vor, die auf eine höhere Gefährlichkeit hinweisen, sind diese der Einstufung zugrunde zu legen.

(3) Enthält eine Zubereitung Stoffe,
Abs. 1 zweiter Satz ChemG

(5) Die Einstufung gemäß Abs. 2 Z 1 und 2 ist auf Grund der Ergebnisse von Prüfungen durchzuführen, die den Anforderungen der Anmelde- und Prüfnachweiseverordnung, BGBl. Nr. 40/1989, in der jeweils geltenden Fassung entsprechen. Zur Einstufung gefährlicher Stoffe, die nicht der Anmeldepflicht des § 4 ChemG unterliegen, können unter anderem die Ergebnisse vorliegender Prüfungen, zB für die Genehmigung von Pflanzenschutzmitteln, oder Informationen, die für die Beförderung gefährlicher Güter erforderlich sind, sowie Informationen aus der wissenschaftlichen Literatur oder auf Grund praktischer Erfahrungen herangezogen werden. Die Kriterien der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie (Anhang B) sind unmittelbar anwendbar, wenn die Daten an Hand von Prüfungen gewonnen wurden, die den Anforderungen der Anmelde- und Prüfnachweiseverordnung entsprechen. Wurden die Daten nicht auf Grund der dort angeführten Prüfungen und Prüfmethoden ermittelt, sind sie durch einen Vergleich der angewandten Prüfmethode mit jenen der Anmelde- und Prüfnachweiseverordnung und den Kriterien der Allgemeinen Einstufungsrichtlinie (Anhang B) zu bewerten, um eine geeignete Einstufung vornehmen zu können.

(6) Für die Einstufung von Stoffen und Zubereitungen ist stets zu prüfen, ob sie unter Verzicht auf die Durchführung von Tierversuchen auf Grund verfügbarer wissenschaftlicher Erkenntnisse, insbesondere Literatur, auf Grund im vergleichbaren Ausland getroffener Einstufungen, ausländischer Prüfnachweise oder der Prüfergebnisse früherer Anmelder (§ 7 Abs. 3 ChemG) möglich ist. Die Bestimmungen des Tierversuchsgesetzes, BGBl. Nr. 184/1974, in der jeweils geltenden Fassung bleiben unberührt.

(7) Wird die Einstufung auf Grund der Ergebnisse aus toxikologischen Untersuchungen an biologischen Prüfsystemen vorgenommen, so sind in erster Linie die Ergebnisse solcher Versuche oder epidemiologischer Untersuchungen zu verwenden, die die Gefährdung des Menschen in entsprechender Weise widerspiegeln.

(8) Liegen für die Einstufung von gefährlichen Stoffen und gefährlichen Zubereitungen im Sinne des § 2 Abs. 5 ChemG ausreichende Erfahrungen aus der Praxis vor, daß die schädlichen Wirkungen der Stoffe und Zubereitungen auf den Menschen größer sind als jene, die sich aus den Ergebnissen toxikologischer Untersuchungen an biologischen Prüfsystemen oder aus den Prüfungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften ergeben, so sind diese Stoffe und Zubereitungen jedenfalls entsprechend ihrer Gefährlichkeit für den Menschen einzustufen.

(9) Liegen begründete Verdachtsmomente vor, daß bei einer Einstufung auf Grund des in Abs. 2 Z 3 genannten Berechnungsverfahrens, zB auf Grund von synergistischen oder potenziierenden Wirkungen, die Gefährlichkeit unterbewertet würde, ist die Zubereitung unter Berücksichtigung dieser Wirkungen einzustufen.

(10) Bei Zubereitungen, die mehrere
oder giftige Stoffe

ANHANG B

Allgemeine Einstufungs- und Kennzeichnungsrichtlinie für gefährliche Stoffe und gefährliche Zubereitungen (Allgemeine Einstufungsrichtlinie)**Inhalt:**

1. Einstufung und Kennzeichnung von gefährlichen Stoffen und gefährlichen Zubereitungen nach den gefährlichen Eigenschaften gemäß § 2 Abs. 5 Z 1 bis 11 und 15 ChemG.
2. Einstufung und Kennzeichnung krebserzeugender, fruchtschädigender und erbgutverändernder Stoffe.
3. Berechnungsverfahren für die Einstufung von Zubereitungen, die Stoffe mit gefährlichen Eigenschaften gemäß § 2 Abs. 5 Z 6 bis 10 und 12 bis 14 ChemG enthalten.
4. Gefahrensymbole, Kennbuchstaben, Gefahrenbezeichnungen, Hinweise auf besondere Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze).
5. Piktogramme und Hinweise zur schadlosen Beseitigung.

Zweck der Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen und Zubereitungen ist die Bereitstellung wesentlicher Informationen über ihre Eigenschaften und Gefahren.

Bei der Einstufung nach der Toxizität in den Punkten 1.6 bis 1.8 ist die statistisch ermittelte Stoffmenge (in mg Stoff pro kg Körpergewicht des Versuchstieres), deren einmalige orale oder dermale Applikation bei 50% der behandelten Versuchstiere den Tod herbeiführt.

- a) LD₅₀ (mediane letale Dosis):
die statistisch ermittelte Stoffmenge (in mg Stoff pro kg Körpergewicht des Versuchstieres), deren einmalige orale oder dermale Applikation bei 50% der behandelten Versuchstiere den Tod herbeiführt.
- b) LC₅₀ (mediane letale Konzentration):
die statistisch ermittelte Stoffkonzentration (in mg Stoff pro l Luft), die bei 50% der für eine bestimmte Zeit exponierten Versuchstiere während der Exposition oder innerhalb eines festgelegten Zeitraumes nach der Exposition den Tod herbeiführt.

1. Einstufung von gefährlichen Stoffen und gefährlichen Zubereitungen nach den gefährlichen Eigenschaften gemäß § 2 Abs. 5 Z 1 bis 11 und 15 ChemG und Kennzeichnung durch Gefahrensymbole, Kennbuchstaben, Gefahrenbezeichnungen und R-Sätze

1.1. Explosionsgefährlich (§ 2 Abs. 5 Z 1 ChemG)

1.6. Sehr giftig (hochgiftig) (§ 2 Abs. 5 Z 6 ChemG)

Stoffe und Zubereitungen werden als sehr giftig eingestuft und mit dem Gefahrensymbol eines Totenkopfes über gekreuzten Knochen, dem Kennbuchstaben T+ und der Gefahrenbezeichnung „sehr giftig“ gekennzeichnet, wenn sie schon bei einmaliger oder kurzdauernder Einwirkung in geringer Menge durch Einatmen, Schlucken oder Aufnahme durch die Haut äußerst schwere akute oder chronische Gesundheitsschäden oder den Tod bewirken können.

Für die Einstufung gelten folgende Kriterien, bei deren Vorliegen die nachstehenden R-Sätze anzugeben sind:

- a) akut letale Toxizität
LD₅₀ oral, Ratte: ≤ 25 mg/kg
R 28 Sehr giftig beim Verschlucken
- b) akut letale Toxizität
LD₅₀ dermal, Ratte oder Kaninchen: ≤ 50 mg/kg
R 27 Sehr giftig bei Berührung mit der Haut
- c) akut letale Toxizität
LC₅₀ inhalativ, Ratte: ≤ 0,5 mg/l/4 h
R 26 Sehr giftig beim Einatmen
- d) erhebliche Anhaltspunkte, daß irreversible nicht letale Wirkungen anderer Art als die in Punkt 2 genannten (krebserzeugende, fruchtschädigende oder erbgutverändernde) durch eine einmalige Verabreichung über einen geeigneten Aufnahmeweg im allgemeinen im Bereich der unter lit. a bis c genannten Dosen verursacht werden kann.
R 39 Ernste Gefahr irreversiblen Schadens
R 26, R 27 oder R 28 sind zusätzlich anzugeben, um den kritischen Aufnahmeweg zu bezeichnen.

1.7. Giftig (§ 2 Abs. 5 Z 7 ChemG)

Stoffe und Zubereitungen werden als giftig eingestuft und mit dem Gefahrensymbol eines Totenkopfes über gekreuzten Knochen, dem Kennbuchstaben T und der Gefahrenbezeichnung „giftig“ gekennzeichnet, wenn sie schon in geringer Menge durch Einatmen, Schlucken oder Aufnahme durch die Haut erhebliche akute oder chronische Gesundheitsschäden oder den Tod bewirken können.

Für die Einstufung gelten folgende Kriterien, bei deren Vorliegen nachstehende R-Sätze anzugeben sind:

- a) akut letale Toxizität
LD₅₀ oral, Ratte: 25 < LD₅₀ ≤ 200 mg/kg
R 25 Giftig beim Verschlucken
- b) akut letale Toxizität
LD₅₀ dermal, Ratte oder Kaninchen: 50 < LD₅₀ ≤ 400 mg/kg
R 24 Giftig bei Berührung mit der Haut
- c) akut letale Toxizität
LC₅₀ inhalativ, Ratte: 0,5 < LC₅₀ ≤ 2 mg/l/4 h
R 23 Giftig beim Einatmen
- d) erhebliche Anhaltspunkte, daß irreversible nicht letale Wirkungen anderer Art als die in Punkt 2 genannten (krebserzeugende, fruchtschädigende oder erbgutverändernde) durch eine einmalige Verabreichung über einen geeigneten Aufnahmeweg im allgemeinen im Bereich der unter lit. a bis c genannten Dosen verursacht werden kann.
R 39 Ernste Gefahr irreversiblen Schadens
R 23, R 24 oder R 25 sind zusätzlich anzugeben, um den kritischen Aufnahmeweg zu bezeichnen.
- e) schwerwiegende Wirkungen (Gesundheitsschäden in Form eindeutiger funktioneller Störungen oder morphologischer Veränderungen von toxikologischer Bedeutung) können durch deutlich niedrigere Dosen als die in 1.8. lit. e genannten bei wiederholter oder längerer Exposition über einen geeigneten Aufnahmeweg verursacht werden.
R 48 Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition
R 23, R 24 oder R 25 sind zusätzlich anzugeben, um den kritischen Aufnahmeweg zu bezeichnen.

1.8. mindergiftig (gesundheitsschädlich) (§ 2 Abs. 5 Z 8 ChemG)

Stoffe und Zubereitungen werden als mindergiftig eingestuft und mit dem Gefahrensymbol eines Andreas-Kreuzes, dem Kennbuchstaben Xn und der Gefahrenbezeichnung „mindergiftig“ gekennzeichnet, wenn sie durch Einatmen, Schlucken oder Aufnahme durch die Haut Gesundheitsschäden von beschränkter Wirkung hervorrufen können.

Für die Einstufung gelten folgende Kriterien, bei deren Vorliegen nachstehende R-Sätze anzugeben sind:

- a) akut letale Toxizität
LD₅₀ oral, Ratte: 200 < LD₅₀ ≤ 2000 mg/kg
R 22 Gesundheitsschädlich beim Verschlucken
- b) akut letale Toxizität
LD₅₀ dermal, Ratte oder Kaninchen: 400 < LD₅₀ ≤ 2000 mg/kg
R 21 Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut
- c) akut letale Toxizität
LC₅₀ inhalativ, Ratte: 2 < LC₅₀ ≤ 20 mg/l/4h
R 20 Gesundheitsschädlich beim Einatmen
- d) erhebliche Anhaltspunkte, daß irreversible nicht letale Wirkungen anderer Art als die in Punkt 2 genannten (krebserzeugende, fruchtschädigende, erbgutverändernde) durch eine einmalige Verabreichung über einen geeigneten Aufnahmeweg im allgemeinen im Bereich der unter lit. a bis c genannten Dosen verursacht werden kann.
R 40 Irreversibler Schaden möglich
R 20, R 21 oder R 22 sind zusätzlich anzugeben, um den kritischen Aufnahmeweg zu bezeichnen.
- e) schwerwiegende Wirkungen (Gesundheitsschäden in Form eindeutiger funktioneller Störungen oder morphologischer Veränderungen von toxikologischer Bedeutung) können bei wiederholter oder längerer Exposition über einen geeigneten Aufnahmeweg verursacht werden durch Dosen in der Größenordnung von
— oral, Ratte: ≤ 50 mg/kg (Körpergewicht)/Tag
— dermal, Ratte oder Kaninchen: ≤ 100 mg/kg (Körpergewicht)/Tag
— inhalativ, Ratte: ≤ 0,5 mg/l, 6h/Tag
Diese Richtwerte gelten direkt, wenn schwere Schäden bei einer subchronischen (90 Tage) Toxizitätsstudie beobachtet wurden, dienen aber auch als Anhaltspunkt, wenn die Ergebnisse von subakuten (28 Tage) oder chronischen (2 Jahre) Toxizitätsversuchen bewertet werden.
R 48 Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition
R 20, R 21 oder R 22 sind zusätzlich anzugeben, um den kritischen Aufnahmeweg zu bezeichnen.
- f) praktische Erfahrungen zeigen, daß die Stoffe und Zubereitungen eine Sensibilisierungsreaktion bei einer größeren Anzahl von Menschen durch Einatmen hervorrufen können oder es liegen positive Ergebnisse im Tierversuch vor.
R 42 Sensibilisierung durch Einatmen möglich

1.9. Ätzend (§ 2 Abs. 5 Z 9 ChemG)

Stoffe und Zubereitungen werden

3. Berechnungsverfahren für die Einstufung von Zubereitungen, die Stoffe mit gefährlichen Eigenschaften gemäß § 2 Abs. 5 Z 6 bis 10 und 12 bis 14 ChemG enthalten.

3.1. Als sehr giftig sind einzustufen:

- a) auf Grund ihrer akut letalen giftigen Wirkungen die Zubereitungen, die einen oder mehrere als sehr giftig eingestufte Stoffe in einer Einzelkonzentration enthalten, die mindestens so hoch ist wie:
- die in der Giftliste für den betreffenden Stoff festgelegte Einzelkonzentration;
 - die in Tabelle I (Punkt 3.9.1.) festgelegte Einzelkonzentration, wenn der betreffende Stoff in der Giftliste noch nicht oder ohne Konzentrationsgrenzen angeführt ist;
- b) auf Grund ihrer akut letalen giftigen Wirkungen die Zubereitungen, die mehrere als sehr giftig eingestufte Stoffe in einer Einzelkonzentration enthalten, die die in der Giftliste bzw. der Tabelle I (Punkt 3.9.1.) festgelegten Grenzwerte nicht erreicht, wenn die Summe der Quotienten, die durch Division des Masseanteils jedes in der Zubereitung enthaltenen sehr giftigen Stoffes durch den für diesen Stoff festgelegten Grenzwert erhalten wird, größer als oder gleich 1 ist, dh:

$$\sum \left(\frac{P_{T+}}{L_{T+}} \right) \geq 1$$

Dabei ist:

- P_{T+} der Masseanteil jedes sehr giftigen Stoffes in der Zubereitung,
 L_{T+} der für jeden sehr giftigen Stoff festgelegte und in Prozent ausgedrückte Grenzwert;
- c) auf Grund ihrer irreversiblen nicht letalen Wirkungen nach einer einzigen Exposition die Zubereitungen, die einen oder mehrere sehr giftige Stoffe mit solchen Wirkungen in einer Einzelkonzentration enthalten, die mindestens so hoch ist wie:
- die in der Giftliste für den betreffenden Stoff festgelegte Einzelkonzentration;
 - die in der Tabelle II (Punkt 3.9.2.) festgelegte Einzelkonzentration, wenn der betreffende Stoff in der Giftliste noch nicht oder ohne Konzentrationsgrenzen angeführt ist.

3.2. Als giftig sind einzustufen:

- a) auf Grund ihrer akut letalen giftigen Wirkungen die Zubereitungen, die einen oder mehrere als sehr giftig oder giftig eingestufte Stoffe in einer Einzelkonzentration enthalten, die mindestens so hoch ist wie:
- die in der Giftliste für den betreffenden Stoff festgelegte Einzelkonzentration;
 - die in der Tabelle I (Punkt 3.9.1.) festgelegte Einzelkonzentration, wenn der betreffende Stoff in der Giftliste noch nicht oder ohne Konzentrationsgrenzen angeführt ist;
- b) auf Grund ihrer akut letalen giftigen Wirkungen die Zubereitungen, die mehrere als sehr giftig oder giftig eingestufte Stoffe in einer Einzelkonzentration enthalten, die die in der Giftliste bzw. in der Tabelle I (Punkt 3.9.1.) festgelegten Grenzwerte nicht erreicht, wenn die Summe der Quotienten, die durch Division des Masseanteils jedes in der Zubereitung enthaltenen Stoffes durch den für diesen Stoff festgelegten Grenzwert der Giftigkeit erhalten wird, größer als oder gleich 1 ist, dh:

$$\sum \left(\frac{P_{T+}}{L_T} + \frac{P_T}{L_T'} \right) \geq 1$$

Dabei ist:

- P_{T+} der Masseanteil jedes sehr giftigen Stoffes in der Zubereitung,
 P_T der Masseanteil jedes giftigen Stoffes in der Zubereitung,
 L_T der für jeden sehr giftigen Stoff festgelegte und in Prozent ausgedrückte Grenzwert,
 L_T' der für jeden giftigen Stoff festgelegte und in Prozent ausgedrückte Grenzwert;
- c) auf Grund ihrer irreversiblen nicht letalen Wirkungen nach einer einzigen Exposition die Zubereitungen, die einen oder mehrere sehr giftige oder giftige Stoffe mit solchen Wirkungen in einer Einzelkonzentration enthalten, die mindestens so hoch ist wie:
- die in der Giftliste für den betreffenden Stoff festgelegte Einzelkonzentration;
 - die in der Tabelle II (Punkt 3.9.2.) festgelegte Einzelkonzentration, wenn der betreffende Stoff in der Giftliste noch nicht oder ohne Konzentrationsgrenzen angeführt ist;
- d) auf Grund ihrer langfristigen Wirkungen die Zubereitungen, die einen oder mehrere sehr giftige oder giftige Stoffe mit solchen Wirkungen in einer Einzelkonzentration enthalten, die mindestens so hoch ist wie:
- die in der Giftliste für den betreffenden Stoff festgelegte Einzelkonzentration;
 - die in Tabelle III (Punkt 3.9.3.) festgelegte Einzelkonzentration, wenn der betreffende Stoff in der Giftliste noch nicht oder ohne Konzentrationsgrenzen angeführt ist.

3.3. Als mindergiftig sind einzustufen:

- a) auf Grund ihrer akut letalen giftigen Wirkungen die Zubereitungen, die einen oder mehrere als sehr giftig, giftig oder mindergiftig eingestufte Stoffe in einer Einzelkonzentration enthalten, die mindestens so hoch ist wie:
- die in der Giftliste für den betreffenden Stoff festgelegte Einzelkonzentration;
 - die in der Tabelle I (Punkt 3.9.1.) festgelegte Einzelkonzentration, wenn der betreffende Stoff in der Giftliste noch nicht oder ohne Konzentrationsgrenzen angeführt ist;
- b) auf Grund ihrer akut letalen giftigen Wirkungen die Zubereitungen, die mehrere als sehr giftig, giftig oder mindergiftig eingestufte Stoffe in einer Einzelkonzentration enthalten, die die in der Giftliste bzw. in Tabelle I (Punkt 3.9.1.) festgelegten Grenzwerte nicht erreicht, wenn die Summe der Quotienten, die durch Division des Masseanteils jedes in der Zubereitung enthaltenen Stoffes durch den für diesen Stoff festgelegten Grenzwert für mindergiftig erhalten wird, größer als oder gleich 1 ist, dh:

$$\sum \left(\frac{P_{T+}}{L_{Xn}} + \frac{P_T}{L_{Xn'}} + \frac{P_{Xn}}{L_{Xn''}} \right) \geq 1$$

Dabei ist:

- P_{T+} der Masseanteil jedes sehr giftigen Stoffes in der Zubereitung,
 P_T der Masseanteil jedes giftigen Stoffes in der Zubereitung,
 P_{Xn} der Masseanteil jedes mindergiftigen Stoffes in der Zubereitung,
 L_{Xn} der für jeden sehr giftigen Stoff festgelegte und in Prozent ausgedrückte Grenzwert,
 $L_{Xn'}$ der für jeden giftigen Stoff festgelegte und in Prozent ausgedrückte Grenzwert,
 $L_{Xn''}$ der für jeden mindergiftigen Stoff festgelegte und in Prozent ausgedrückte Grenzwert;
- c) auf Grund ihrer irreversiblen nicht letalen Wirkungen nach einer einzigen Exposition die Zubereitungen, die einen oder mehrere sehr giftige, giftige oder mindergiftige Stoffe mit solchen Wirkungen in einer Einzelkonzentration enthalten, die mindestens so hoch ist wie:
- die in der Giftliste für den betreffenden Stoff festgelegte Einzelkonzentration;
 - die in der Tabelle II (Punkt 3.9.2.) festgelegte Einzelkonzentration, wenn der betreffende Stoff in der Giftliste noch nicht oder ohne Konzentrationsgrenzen angeführt ist;
- d) auf Grund ihrer langfristigen Wirkungen die Zubereitungen, die einen oder mehrere sehr giftige, giftige oder mindergiftige Stoffe enthalten und entsprechende Wirkungen in einer Einzelkonzentration aufweisen, die mindestens so hoch ist wie:
- die in der Giftliste für den betreffenden Stoff festgelegte Einzelkonzentration;
 - die in der Tabelle III (Punkt 3.9.3.) festgelegte Einzelkonzentration, wenn der betreffende Stoff in der Giftliste noch nicht oder ohne Konzentrationsgrenzen angeführt ist;
- e) auf Grund ihrer sensibilisierenden Wirkungen beim Einatmen die Zubereitungen, die einen oder mehrere mindergiftige Stoffe mit solchen Wirkungen in einer Einzelkonzentration enthalten, die mindestens so hoch ist wie:
- die in der Giftliste für den betreffenden Stoff festgelegte Einzelkonzentration;
 - die in der Tabelle V (Punkt 3.9.5.) festgelegte Einzelkonzentration, wenn der betreffende Stoff in der Giftliste nicht oder ohne Konzentrationsgrenzen angeführt ist.

3.4. Ätzend

3.4.1. Als stark ätzend sind

... die in der Giftliste noch nicht oder ohne Konzentrationsgrenzen angeführt ist.

3.9. Tabellen

3.9.1. Akut letale Wirkungen

Tabelle I bestimmt die Einstufung der Zubereitung sowie den jeweils anzugebenden R-Satz entsprechend der Einzelkonzentration der enthaltenen Stoffe, die bereits eingestuft und mit R-Sätzen versehen sind. Generell sollen die R-Sätze ausgewählt werden, die für Stoffkonzentrationen gelten, welche die höchste Einstufung rechtfertigen.

Tabelle I

Einstufung des Stoffes und R-Satz	Grenzwert für die Einstufung der Zubereitung und R-Satz		
	T+	T	Xn
T+ mit R 26, R 27, R 28	Konz. \geq 7%	1% \leq Konz. < 7%	0,1% \leq Konz. < 1%
T mit R 23, R 24, R 25		Konz. \geq 25%	3% \leq Konz. < 25%
Xn mit R 20, R 21, R 22			Konz. \geq 25%