

**Ausgabe: Juni 2008**

Stand: Mai 2008

**Phosphor, weiß/gelb****(CAS-Nr. 7723-14-0)****1 AGW**0,01 mg/m<sup>3</sup>

Spitzenbegrenzung: Überschreitungsfaktor 2 (Kategorie II)

Bemerkung Y

Die arbeitsmedizinischen und toxikologischen Daten zu weißem/gelbem Phosphor sind in der MAK-Begründung von Phosphor beschrieben. Grundlage des AGW ist eine Eingenerationenstudie, in der Gruppen von je 15 männlichen und 30 weiblichen Sprague-Dawley Ratten weißer Phosphor in Dosierungen von 0, 0.005, 0.015 und 0.075 mg/kgKG/d in Maiskeimöl mittels Schlundsonde verabreicht wurde (US EPA 1989). Die Behandlung erfolgte 80 Tage vor der Paarung, während der Paarungszeit, der Gravidität und der Laktation. Wegen zu geringer Fertilität im ersten Wurf (F<sub>1a</sub>) ließ man die Muttertiere erneut werfen (F<sub>1b</sub>). Die Behandlung erfolgte bis zum Absetzen der F<sub>1b</sub>-Generation, insgesamt 204 Tage lang. Die hohe Dosis war letal für die Muttertiere (es verstarben insgesamt 16 Tiere; meist aufgrund von Schweregeburten beim Werfen der F<sub>1a</sub>- oder F<sub>1b</sub>-Nachkommen). Bei den übrigen Muttertieren dieser Gruppe war die Anzahl der lebenden Jungtiere der F<sub>1a</sub>-Generation leicht, jedoch nicht signifikant, vermindert, begleitet von einem leichten Anstieg der Totgeburten. Die Würfe der F<sub>1b</sub>-Generation zeigten den gleichen Trend. Bei den behandelten männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe war das Körpergewicht ab der fünfzehnten Behandlungswoche im Vergleich zur Kontrolle leicht vermindert. Todesfälle traten nicht auf. Bei der histologischen Untersuchung der männlichen und weiblichen Ratten und deren Nachkommen wurden keine behandlungsbedingten Effekte festgestellt.

In einer Folgestudie erhielten Gruppen von je 15 männlichen und 30 weiblichen CD-Ratten per Schlundsonde 0.075 mg weißen Phosphor/kgKG 11 Wochen vor der Paarung und während der Paarungszeit; die Behandlung der Weibchen erfolgte kontinuierlich bis zum Ende der Laktation insgesamt über 145 Tage (Monsanto Chemical Company 1991a, b). In einer Gruppe wurde Maiskeimöl und in einer anderen Gruppe Tricaprylin als Vehikel verwendet. Weiterhin wurde eine weitere Gruppe eingesetzt, welche nicht bis zum Ende der Laktation, sondern bis zum 15. Trächtigkeitstag exponiert wurde (Vehikel Maiskeimöl). In dieser Studie trat ebenfalls bei den Muttertieren in allen exponierten Gruppen Letalität auf (30-42%), insbesondere in der Spätphase der Trächtigkeit und während der Geburt. Histologische Veränderungen in den Ovarien, Uteri, Testes oder Epididymis wurden nicht gefunden. Bei den Jungtieren wurden keine Hinweise auf eine Störung der Entwicklung oder eine Verringerung der Überlebensrate gesehen.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen oder tierexperimentelle Inhalationsstudien vor, aus denen ein AGW für weißen Phosphor abgeleitet werden kann. Die einzige, für die Ableitung eines AGW in Frage kommende Studie ist die Eingenerationenstudie mit Ratten. Zur Ableitung eines AGW werden keine Effekte bei trächtigen Muttertieren herangezogen. Deshalb werden die bei den männlichen Tieren aufgetretenen Wirkungen für die Ableitung des AGW zugrunde gelegt. Wegen der gering ausgeprägten Effekte auf das Körpergewicht der Männchen bei 0,075 mg/kgKG/d wird diese Dosis als NOAEL angesehen und als Startpunkt für die AGW-Ableitung gewählt. Unter Anwendung der Standardextrapolationsfaktoren für allometrisches Scaling nach Grundumsatz (Faktor 4), Zeitextrapolation subchronisch-chronisch (Behandlungszeit der Männchen ca. 20 Wochen; Faktor 2) sowie Inter- und Intraspeziesvariabilität (Faktor 5) ergibt sich ausgehend vom NOAEL von 0,075 mg/kgKG/d für weißen/gelben Phosphor ein AGW von 0,01 mg/m<sup>3</sup>. Da sich der AGW an der systemischen Wirkung orientiert und keine Daten vorliegen, welche einen stoffspezifischen Überschreitungsfaktor begründen könnten, wird für die Festlegung des Kurzzeitwertes die Kategorie II mit dem Basiswert 2 als Überschreitungsfaktor festgelegt.

Untersuchungen zur allergenen Wirkung liegen nicht vor. Die Vergabe von „Sa / Sh“ erfolgt daher nicht.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität mit Ratten (Schlundsondenapplikation) führte die höchste Dosis von 0.75 mg/kgKG/d zu Letalität bei 84% der Muttertiere. Bei den überlebenden Muttertieren war das Körpergewicht vermindert. Eine Untersuchung der Feten in dieser Dosisgruppe wurde nicht durchgeführt. Bei den niedrigeren Dosierungen von 0.6, 0.3 und 0.1 mg/kgKG/d wurden keine entwicklungstoxischen Wirkungen festgestellt. Die Verabreichung von 0.6 mg/kgKG/d führte auch zu einer Einschränkung der Körpergewichtsentwicklung und zum Tod von Muttertieren (keine quantitativen Angaben vorhanden). Da auch bei maternaler Toxizität keine entwicklungstoxische Wirkung beobachtet wurde, erfolgt die Vergabe der Fußnote „Y“.

## Literatur

- [1] Monsanto Chemical Company (1991a) A one-generation reproduction study with elemental phosphorus conducted by gavage in rats (pathology report) with cover letter dated 020591. NTIS/OTS 0518525-3, EPA/OTS Doc ID 89-910000168, NTIS, Springfield, VA, USA zitiert in: MAK-Begründung Phosphor 2007
- [2] Monsanto Chemical Company (1991b) Follow-up information: the one-generation reproduction study in rats with elemental phosphorus Vols I and II (final report) with attachments and cover letter dated 080591. NTIS/OTS 0518525-4, EPA/OTS Doc ID 89-910000321, NTIS, Springfield, VA, USA zitiert in: MAK-Begründung Phosphor 2007
- [3] Schuhmacher-Wolz U. et al. (2006) Ableitung von Arbeitsplatzrichtwerten für Stoffe mit reproduktionstoxischen Eigenschaften. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Fb 1079

- [4] Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten (MAK-Begründung) Phosphor, 42. Lieferung 2007 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
- [5] US EPA (US Environmental Protection Agency) (1989) US EPA Status Report: elemental phosphorus with cover letter dated 112989. NTIS/OTS 0518525-1, NTIS, Springfield, VA, USA zitiert in: MAK-Begründung Phosphor 2007