

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Benzylalkohol

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: Benzylalkohol; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; Reizwirkung; Lunge; Kühlschmierstoffe

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Benzylalkohol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):461-498]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb10051kskd0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10051kskd0063>

Addendum abgeschlossen: 08 Okt 2015

Erstveröffentlichung (Online): 31 Mai 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Benzyl alcohol¹⁾/phenylmethanol

[Benzylalkohol]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb10051kskd0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated benzyl alcohol [100-51-6] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicity endpoints. Available study reports and publications are described in detail.

Benzyl alcohol is irritating to the eyes and the airways. In a 4-week inhalation study in rats, microscopic lesions in the airways, especially in the lung, occurred at 1072 mg/m³. The NAEC is estimated to be 300 mg/m³, a concentration at which benzyl alcohol can occur as vapour, corresponding to 67 ml/m³. A MAK value of 5 ml/m³ has been derived. As local effects are critical, benzyl alcohol is classified in Peak Limitation Category I with an excursion factor of 2.

In developmental toxicity studies with benzyl alcohol in mice, foetotoxic effects occurred at 750 mg/kg body weight and day in the presence of marked maternal toxicity. The NOAEL was 550 mg/kg body weight and day; however, teratogenicity was not examined. Benzoic acid is the main metabolite of benzyl alcohol. Considering the developmental toxicity studies with sodium benzoate, the differences between the NOAEL for rats, mice, rabbits and hamsters scaled to an inhalation concentration at the workplace and the MAK value are considered so large that damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is observed. Therefore, benzyl alcohol is classified in Pregnancy Risk Group C.

Benzyl alcohol is not regarded to be genotoxic or carcinogenic. Sensitization is not expected as benzyl alcohol was not a contact sensitizer in a local lymph node assay and there were no conclusive positive clinical findings of sensitizing effects on the skin. Skin contact is expected to contribute significantly to the systemic toxicity. Therefore, benzyl alcohol is designated with an "H".

Keywords

Benzylalkohol; alpha-Hydroxytoluol; Phenylcarbinol; Phenylmethanol; Benzoylalkohol; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff; Kühlschmierstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

Benzylalkohol¹⁾

[100-51-6]

Nachtrag 2017

MAK-Wert (2016)	5 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 22 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2016)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2016)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2016)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Molmasse	108,14 g/mol
Dampfdruck bei 25°C	0,13 hPa (NLM 2015 a; ECHA 2014)
Dampfdruck bei 20°C	0,07 hPa (ECHA 2014); 0,027 hPa (IFA 2015)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 4,487 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,223 ml/m³ (ppm)
Stabilität	Benzylalkohol ist licht- und luftempfindlich (Merck KGaA 2014)
Herstellung	Hydrolyse von Benzylchlorid mit wässrigem Natrium- oder Kaliumcarbonat (NLM 2015 b)
Reinheit	99,5% (Merck KGaA 2013)
Verunreinigungen	Benzaldehyd ($\leq$ 0,1%; Merck KGaA 2013)
Verwendung	zum Aushärten bei Epoxidharzen, als Lösungsmittel in wasserbasierten Lacken, als Lackentferner, in Kosmetikprodukten und als Konservierungsmittel und Aromastoff in Lebensmitteln (OECD 2004). Seit 2009 als Wirkstoff in einer Lotion zur Behandlung von Kopfläusen in den USA zugelassen (FDA 2009).

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Für Benzylalkohol existiert bereits eine Begründung aus dem Jahr 2006. Aufgrund neuer Daten wurde dieser Nachtrag verfasst.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Der allgemeine Wirkungscharakter von Benzylalkohol ist bereits in der Begründung 2006 beschrieben. In einer neu veröffentlichten 4-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten treten bei 1072 mg/m³ histopathologische Veränderungen an der Lunge auf.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen mit Benzylalkohol zeigen keine genmutagene Wirkung. Eine klastogene Wirkung wird nur in vitro bei hohen Konzentrationen beobachtet. Im Mikronukleustest in vivo hat weder Benzylalkohol noch dessen Hauptmetabolit Benzoesäure eine klastogene Wirkung.

Nach Schlundsondengabe von 750 mg Benzylalkohol/kg KG und Tag tritt bei Mäusen ein vermindertes Körpergewicht der Feten bei gleichzeitig vorliegender Maternaltoxizität auf. In neuen Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität wirkt Benzylalkohol bei Ratten und Kaninchen nach subkutaner Gabe von 500 bzw. 400 mg/kg KG und Tag fetotoxisch, aber nicht teratogen bei gleichzeitig vorliegender Maternaltoxizität.

Benzylalkohol ist beim Menschen nur in wenigen Fällen bei Anwendung auf gesunder Haut sensibilisierend und zeigt auch am Tier nur ein allenfalls sehr geringes Sensibilisierungspotential. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Die toxische Wirkung von Benzylalkohol bei Frühgeborenen wird auf deren verminderte metabolische Kapazität (siehe Abschnitt 4) zurückgeführt. Vermutet wird eine geringere Aktivität der Glycin-Acyltransferase sowie eine Depletion von Glycin (LeBel et al. 1988). Eine Übertragung der Effekte bei Frühgeborenen auf Erwachsene ist aufgrund der unterschiedlichen metabolischen Kapazität schwierig. Allerdings konnte in einer intraperitonealen Studie mit adulten und neugeborenen Mäusen kein Unterschied in der Toxizität von Benzylalkohol festgestellt werden. In beiden Altersgruppen traten toxische Effekte wie Sedierung, Atemnot oder Verlust des Stellreflexes auf. Der LD₅₀-Wert für adulte und neugeborene Mäuse lag bei 1000 mg/kg KG. Diese Autoren vermuten, dass die gegenüber Benzylalkohol erhöhte Empfindlichkeit (wie Schnappatmung) von Frühgeborenen im Vergleich zu Erwachsenen nicht allein auf die unterschiedliche metabolische Ausstattung zurückzuführen sein könnte sondern vielmehr auf die höhere innere Belastung relativ zum Körpergewicht (McCloskey et al. 1986).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Information über die Toxikokinetik von Benzylalkohol nach Inhalation liegen nicht vor. Daten aus der Begründung 2006 zeigen, dass Benzylalkohol oral schnell und vermutlich nahezu vollständig über den Magen-Darm-Trakt resorbiert und anschließend metabolisiert zu 75 bis 85% mit dem Urin ausgeschieden wird.

Seit der Begründung 2006 sind drei neue Veröffentlichungen zur dermalen Penetration erschienen. Eine Zusammenfassung aller verfügbaren Studien zur dermalen Penetration ist in Tabelle 1 dargestellt.

In einer dermalen Studie mit wiederholter Gabe wurde Benzylalkohol als Inhaltsstoff (5%) einer Lotion gegen Kopfläuse für sechs Stunden pro Tag 14 Tage lang an Ratten und Hunden untersucht. Die eingesetzten Dosen waren 5, 10 und 15 mg Benzylalkohol/kg KG und Tag. Nach einem Tag sowie nach 14 Tagen wurden die Konzentrationen von Benzylalkohol im Plasma untersucht. Der höchste Gehalt von Benzylalkohol wurde bei Ratten in der höchsten Dosisgruppe nach 14 Tagen detektiert und lag bei 3,59 µg/ml. Ähnlich gering waren die Gehalte im Plasma von Hunden nach 14 Tagen, wobei in der höchsten Dosisgruppe 10,2 µg/ml ermittelt wurden (FDA 2009).

In einer In-vitro-Untersuchung zur dermalen Penetration wurde Benzylalkohol in Ethanol in Konzentrationen von 0,9 µg/cm² bis 10,6 mg/cm² auf menschliche Spalthaut (300 µm) aufgetragen. Dabei konnte ein maximaler Flux-Wert von 100 µg/cm² und Stunde bei einer Konzentration von 990 µg/cm² ermittelt werden. Das würde bei einer einstündigen Exposition von beiden Händen und Unterarmen (ca. 2000 cm²) einer Gesamtaufnahme von 200 mg entsprechen. In der Studie wurde auch gezeigt, dass innerhalb der ersten Stunde nach Substanzapplikation bei kleinen Konzentrationen (<300 µg/cm²) eine maximale Resorption stattfindet und bei höheren Konzentrationen (≥990 µg/cm²) die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Resorption ansteigt. Die kumulative Resorption nach 24 Stunden lag in den Untersuchungen zwischen 20% (0,9 µg/cm²) und 29% (10 600 µg/cm²) (Miller et al. 2006).

In einer weiteren In-vitro-Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen unverdünntem Benzylalkohol und gesättigten wässrigen Lösungen (540±240 µg/cm² und Stunde bzw. 610±530 µg/cm² und Stunde) beobachtet (Barry et al. 1985 b).

In einer unzureichend dokumentierten Übersichtsarbeit wurde 7 mg Benzylalkohol/cm² für 24 Stunden auf menschliche Spalthaut aufgetragen. Die kumulative resorbierte Menge pro Fläche, geteilt durch die Konzentration im Lösungsmittel (mg/cm²/mg/cm³), wurde für Benzylalkohol mit 40,1±4,3×10³ cm und 41,0±10×10³ cm angegeben (Grégoire et al. 2009).

Neue Daten zur Halbwertszeit von Benzylalkohol wurden nicht gefunden. Die intravenöse Verabreichung von 52 oder 150 mg/kg KG Benzylalkohol (2,5%ig in Kochsalzlösung) bei Hunden ergab eine Plasma-Halbwertszeit von 1,5 Stunden (Rowe und McCollister 1982).

Tab. 1 Zusammenfassung der Studien zur dermalen Penetration von Benzylalkohol

Testsystem, Spezies	Rezeptor- phase	Lösemittel	Okklusion	Hautdicke [µm]	Flux [µg/ cm ² /h]	Gesamtaufnahme [mg] ^{a)}	Literatur
in vivo, Rhesusaffe (<i>Macaca mu- latta</i>)	–	Aceton	mit und ohne Abdeckung	–	0,1 ^{b)}	0,2	Bronaugh et al. 1990
in vivo, Ratte, Hund	–	5% in Lotion gegen Kopfläuse	k. A.; 5, 10, 15 mg/kg KG u. Tag, 6 h/d, 14 d	–	n. k.	n. k.; 15 mg/kg KG u. Tag: 3,59 (Ratte) bzw. 10,2 µg/ml (Hund) im Plasma nach 14 d	FDA 2009
in vitro, Mensch	Kochsalz- lösung	unverdünnt	Testkammer mit Para- film abgedeckt	k. A.	275	550	Jimbo 1983; Jimbo et al. 1983
in vitro, Mensch	Puffer- lösung	Ethanol	nein ^{c)}	300	29	57,9	Saiyasombati und Kasting 2003
in vitro, Mensch	Kochsalz- lösung	Benzol	k. A.	5000	n. k.	n. k.	Menzel und Maibach 1970
in vitro, Mensch	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	73	146	FDA 2009
in vitro, Mensch	Puffer- lösung	Ethanol	Testkammer teilweise abgedeckt	300	100	200	Miller et al. 2006
in vitro, Mensch	Ethanol (50%) ^{d)}	unverdünnt	k. A.	400	50 ^{DF}	100	Barry et al. 1985 a
in vitro, Mensch	Ethanol (50%) ^{d)}	unverdünnt Wasser (gesät- tigt)	k. A.	400	52 ^{DF} 540 ^{FF} 610 ^{SF}	104 1080 1220	Barry et al. 1985 b

Tab. 1 (Fortsetzung)

Testsystem, Spezies	Rezeptor- phase	Lösemittel	Okklusion	Hautdicke [μm]	Flux [μg/ cm ² /h]	Gesamtaufnahme [mg] ^{a)}	Literatur
in vitro, Mensch	physiologi- sche Rezep- torlösung	k. A.	nein	390±80	n.k.	n.k.	Grégoire et al. 2009

^{a)} einstündige Exposition von beiden Händen und Unterarmen (ca. 2000 cm²), berechnet; ^{b)} Mittelwert aus offen und okklusiv; ^{c)} Apparat mit kontinuierlichem Luftabzug; ^{d)} Studie invalide da Rezeptorphase unphysiologisch; DF: Dampf-Flux; FF: Flüssig-Flux; SF: Flux aus gesättigter wässriger Lösung; k. A.: keine Angabe; n. k.: nicht kalkulierbar, da Angaben fehlen

3.2 Metabolismus

Nach der Resorption wird Benzylalkohol beim Menschen sowie bei Ratten und Kaninchen schnell über Benzaldehyd zu Benzoessäure oxidiert und nach Konjugation mit Glycin zu 80% als Hippursäure und bis zu 20% als Glucuronid ausgeschieden (siehe Begründung 2006). Als metabolisierende Enzyme konnten in adulten Mäusen die Alkoholdehydrogenase und Aldehyddehydrogenase identifiziert werden (McCloskey et al. 1986). In humanen Lebermikrosomen wurde hingegen das Cytochrom-P450 und nicht die Alkoholdehydrogenase als metabolisierendes Enzym von Benzylalkohol beschrieben (Chapman et al. 1990).

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu wiederholter Exposition liegen keine neuen und zu Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität liegen weiterhin keine Daten vor.

Einmalige Exposition

Benzylalkohol wurde als Konservierungsmittel in isotonischer Kochsalzlösung zugesetzt, wodurch bei Frühgeborenen toxische Effekte wie Schnappatmung, Depression des zentralen Nervensystems oder Nieren- und Leberversagen beobachtet wurde (Begründung 2006). Die bei Frühgeborenen im Vergleich zu Neugeborenen signifikant erhöhten Gehalte an Benzoessäure im Plasma sowie die signifikant verminderten Hippursäurewerte im Urin lassen auf eine verminderte metabolische Kapazität der Frühgeborenen schließen. Vermutet wird eine geringere Aktivität der Glycin-Acyltransferase sowie eine Depletion von Glycin (LeBel et al. 1988).

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Benzylalkohol wird in älteren Studien beim Menschen als hautreizend beschrieben (Begründung 2006). In einer Übersichtsarbeit wird berichtet, dass neun weibliche Probanden mit Benzylalkohol (3%ig, k.w.A.) an vier aufeinanderfolgenden Tagen subkutan am Rücken exponiert wurden. Eine visuelle Auswertung ergab nach dem Frosch-Kligman-Bewertungssystem eine reizende Wirkung (Nair 2001).

Allergene Wirkung

In der Begründung von 2006 wurden neben einigen, vor allem außerberuflichen Fallberichten zahlreiche klinisch-epidemiologische Studien aufgeführt, in denen Benzylalkohol in 1 bis 10%iger Konzentration im Epikutantest überprüft wurde. In den Untersuchungen fanden sich bei Verwendung einer 5%igen oder 10%igen Testkonzentration in Kollektiven von bis zu 4246 bzw. 2028 Patienten bei bis zu etwa 2,5% bzw. 1,6% der Getesteten positive Reaktionen. Eine höhere Quote wurde mit

etwa 5% lediglich in einem Kollektiv von 652 Patienten mit Unterschenkelektzem oder Ulcus cruris beobachtet (Begründung 2006).

In einer neueren Übersicht zu den toxikologischen Eigenschaften des Benzylalkohols wurden weitere, vor allem japanische Untersuchungen aufgeführt, in denen mit 5%igen oder 10%igen Testkonzentrationen ähnlich hohe Reaktionsquoten ermittelt wurden (Scognamiglio et al. 2012). Bei der Testung mit einer 1%igen Zubereitung (zumeist in Vaseline) wurden hingegen deutlich geringere Reaktionsquoten von unter 1%, z.B. bei etwa 0,4% von 11373 Getesteten beobachtet oder es traten keine positiven Reaktionen auf (Begründung 2006).

Zur Testung wird wegen der bei höheren Konzentrationen häufiger auftretenden irritativen Reaktionen inzwischen von der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG) eine 1%ige Zubereitung in Vaseline empfohlen. Der Reaktionsindex (RI)²⁾ von –0,15 und die Positivity Ratio (PR)³⁾ von 74,9% (Schnuch et al. 2008) weisen diese Testzubereitung als hinreichend geeignet aus.

In einer vergleichenden Auswertung fand sich bei 441 Patienten mit einer Reaktion auf das in den Kliniken des IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) als Irritans-Kontrolle getestete Natriumdodecylsulfat (SLS) keine erhöhte Quote positiver oder fraglich erythematöser Reaktionen im Vergleich zu 641 Patienten ohne SLS-Reaktion (Geier et al. 2003 b).

Allenfalls niedrige Reaktionsquoten traten auch in neueren klinisch-epidemiologischen Untersuchungen auf. So wurden in Finnland in den Jahren 1995 und 1996 bei 0,1% von 4922 Patienten positive Reaktionen auf Benzylalkohol beobachtet, im Zeitraum von 2000 bis 2002 jedoch bei keinem von 6125 Patienten (Hasan et al. 2005).

In einer dänischen und einer niederländischen Untersuchung über Sensibilisierung durch Duftstoff-Komponenten fand sich zwischen Januar 2008 und Juli 2010 bzw. zwischen April 2005 und Juni 2007 bei zwei von 1508 bzw. einem von 320 Patienten, also ebenfalls bei etwa 0,1% der Getesteten, eine positive Reaktion auf Benzylalkohol (Heisterberg et al. 2011; van Oosten et al. 2009).

Eine spanische Untersuchung zeigt für den Zeitraum zwischen Oktober 2004 und Juni 2008 bei insgesamt zwei von 86 Patienten mit diagnostischen oder anamnestischen Hinweisen auf eine Duftstoff-Unverträglichkeit auch eine positive Reaktion auf 1%igen Benzylalkohol (k.w.A.) (Cuesta et al. 2010).

In den Jahren 2011 und 2012 wurden in zwei britischen dermatologischen Zentren 1951 Patienten mit der Standardreihe und einer Duftstoffreihe getestet, wobei in vier Fällen eine positive Reaktion auf eine 10%ige Benzylalkohol-Zubereitung auftrat (Mann et al. 2014).

Auch in den Kliniken des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) waren bei entsprechenden Untersuchungen mit positiven Reaktionen bei einem von 1059 (getestet in den Jahren 2003 und 2004) sowie sieben von 2166 Ge-

2) Der Reaktionsindex ist definiert als der Quotient: $(a - d - i) / (a + d + i)$; mit: a = Anzahl allergischer Reaktionen, d = Anzahl fraglicher Reaktionen, i = Anzahl irritativer Reaktionen (Brasch und Henseler 1992).

3) Die Positivity Ratio ist definiert als der Prozentsatz einfach positiver Reaktionen an der Gesamtheit der positiven Reaktionen (Geier et al. 2003 a).

testeten (getestet in den Jahren 2005 bis 2008) (Schnuch et al. 2007; Uter et al. 2010) ähnlich geringe Reaktionsquoten zu verzeichnen.

Wenn Benzylalkohol in den Kliniken des IVDK unter dem Verdacht einer Sensibilisierung gegen Konservierungsstoffe getestet wurde, fand sich in den Jahren 2005 bis 2008 und 2006 bis 2009 mit 0,24% von 23 257 bzw. 0,18% von 17 740 Getesteten nur eine geringe Quote positiver Reaktionen. Als irritativ oder fraglich wurden die Reaktionen bei 0,53% der Patienten des größeren Kollektives eingestuft (Schnuch et al. 2011; Uter et al. 2010).

Eine Auswertung der in den Kliniken des IVDK zwischen 1995 und 1999 dokumentierten Epikutantest-Befunde bei 5183 Patienten mit und 14 722 Patienten ohne atopische Diathese zeigte, dass in diesen Kollektiven mit Reaktionsquoten von 0,28% bzw. 0,30% praktisch kein Unterschied besteht. Eine positive Reaktion war hingegen stark mit einem höheren Alter (>40 Jahre) assoziiert. Patienten mit Ulcus cruris oder chronischem Beineckzem waren in diese Untersuchung nicht eingeschlossen (Jappe et al. 2003).

Insgesamt wurden in den zwölf Jahren von 1996 bis 2007 in den Kliniken des IVDK mehr als 120 000 Patienten epikutan getestet, davon mehr als 60 000 zusätzlich zur Standardreihe auch mit einer Konservierungsmittel-Reihe. Auf 1% Benzylalkohol in Vaseline zeigten dabei 223 von 65 398 Patienten (0,3%) eine positive Reaktion (Schnuch et al. 2008).

Eine ähnlich geringe Häufigkeit von positiven Reaktionen auf 1%igen Benzylalkohol in Vaseline in Höhe von 0,4% zeigte sich in einer australischen Untersuchung bei 4552 getesteten Patienten. Weniger als ein Drittel der positiven Reaktionen wurden von den Autoren als relevant bewertet (Chow et al. 2013).

Die Epikutantestung mit 1%igem Benzylalkohol in Vaseline führte nur bei einem von 290 Patienten mit Verdacht auf allergisch bedingte periorale Symptome zu einer positiven Reaktion, die von den Autoren jedoch nicht als relevant erachtet wurde (Torgerson et al. 2007).

Keine positiven Reaktionen auf 1%igen Benzylalkohol in Vaseline wurden bei der Testung von 232 Patienten mit Dermatitis unterschiedlicher Genese an den Augenlidern und in einer indischen Untersuchung bei 436 Patienten mit Verdacht auf Kosmetika-Unverträglichkeit beobachtet (Cooper und Shaw 2000; Penchalaiah et al. 2000).

Im Rahmen von fünf photokontaktallergischen Untersuchungen wurde auch Benzylalkohol in 5%iger Konzentration im belichteten Epikutantest untersucht und führte nur bei einem von insgesamt 2365 Getesteten zu einer Reaktion (Scognamiglio et al. 2012).

Daneben wurden auch einige weitere Fallbeschreibungen publiziert, die jedoch immer im Zusammenhang mit einer (möglichen) außerberuflichen Exposition standen, wie bei einer Patientin mit einer zweifach positiven Reaktion auf Benzylalkohol, das in einer semipermanenten Haarfarbe-Zubereitung enthalten war (Carrascosa et al. 2006). Eine Patientin mit seit zehn Jahren bestehender Dermatitis der Arme und Beine und wiederholter topischer Antibiotika- und Corticoid-Behandlung des chronischen Beineckzems reagierte im Epikutantest auf Benzylalkohol, mehrere Benzylalkohol als Konservierungsstoff enthaltende Externa und Kosmetika sowie einige weitere Substanzen, darunter auch Wollwachsalkohol und Neomycin (Curry und Warshaw 2005).

Bei einer anderen Patientin mit Unverträglichkeit auf eine topische Pimecrolimus-Zubereitung vermuteten die Autoren den als Konservierungsstoff eingesetzten Benzylalkohol als ursächlich und beschrieben ein Aufflammen der Dermatitis im Augenbereich nach Provokation mit einem Benzylalkohol-haltigen Produkt (Jacob und Stechschulte 2008). Wegen der multiplen einfach positiven Reaktionen der Patientin auf 13 Testsubstanzen, darunter auch Benzoesäure und Dodecylgallat, ist die Relevanz der Reaktion auf Benzylalkohol jedoch fraglich.

Auch eine Patientin mit peri-genitalem Pruritus und rezidivierendem erythematösem Ödem nach Anwendung verschiedener topischer Antimykotika und Antibiotika, reagierte im Epikutantest auf zahlreiche Substanzen, darunter neben p-Phenylendiamin, Benzocain, Paraben-Mix, einigen Duftstoffen und Perubalsam auf mehrere mit Benzylalkohol konservierte Externa sowie auf 5%igen Benzylalkohol in Vaseline (Sestini et al. 2004).

Ohne nähere Angaben zu machen wurde außerdem über positive Reaktionen auf Benzylalkohol bei zwei Patienten berichtet, die nach einer Injektion von Benzylalkohol-haltigen Botulinumtoxin-A-Zubereitungen mit Dermatitis der Augenlider reagierten (Amado und Jacob 2007).

Mit Gruppen von 46 bis 110 Probanden wurden Repeated Insult Patch Tests mit Benzylalkohol-Zubereitungen in einem Gemisch aus Diethylphthalat/Ethanol (3:1) durchgeführt. Zur Induktion wurden innerhalb von drei Wochen an insgesamt neun alternierenden Tagen je 0,3 ml die jeweilige Zubereitung am Oberarm oder Rücken in einer 25 mm großen Testkammer für jeweils 24 Stunden okklusiv appliziert. Nach einer 10- bis 14-tägigen Behandlungspause erfolgte eine entsprechende Auslösebehandlung auf einem zuvor unbehandelten Hautareal mit Ablesungen nach 24 und 48 sowie nochmals nach 72 oder nach 96 Stunden. Die verwendeten Substanzkonzentrationen und die pro cm² applizierten Mengen betrugen 20%/23 622 µg (Gruppe 1); 15%/17 717 µg (Gruppe 2); 7,5%/8858 µg (Gruppe 3); 5%/5906 µg (Gruppe 4) sowie 3%/3543 µg (Gruppe 5). In Gruppe 1 traten bei sieben Probanden während der Induktionsphase ödematöse Reaktionen auf. Bei vier von ihnen wurde die Induktionsbehandlung abgesetzt, da sie auch bei einer erneuten Testung reagierten. Bei der Auslösung zeigten zwei und drei der 56 Probanden zweifach bzw. einfach positive Reaktionen, die bei je einem der Probanden auch bei einer erneuten sowohl okklusiven als auch semi-okklusiven Auslösung reproduzierbar waren. Hingegen reagierte keiner der beiden Probanden in einem fünftägigen, dreimal täglich auf dem Unterarm vorgenommenen Repeated Open Application Test (ROAT). Fünf der 46 Probanden in Gruppe 2 hatten während der Induktionsphase ödematöse Reaktionen. Bei zwei dieser Probanden trat auch bei einer Testung in einem zuvor unbehandelten Areal eine erneute Reaktion auf, die Anlass für den Abbruch der Induktionsbehandlung war. Einer der Probanden zeigte bei dieser Testung eine fraglich (+/-) transiente Reaktion, so dass die Induktionsbehandlung fortgeführt wurde. Die Auslösebehandlung führte bei vier Probanden zu zweifach positiven Reaktionen und bei je einem Probanden zu einer einfachen bzw. fraglichen Reaktion. Die zweifach und einfach positiven Reaktionen wurden von den Untersuchern als Ausdruck einer Sensibilisierung gewertet. In Gruppe 3 entwickelte einer der 110 Probanden eine ausgeprägte irritative Reaktion, die die Entfernung des Testmaterials erforderlich machte. Dieser Proband zeigte auch

nach der Auslösebehandlung in der 96-Stunden-Ablesung eine zweifach positive Reaktion. Zwei weitere Probanden reagierten bei der Auslösebehandlung ebenfalls. Die erneute okklusive und semi-okklusive Auslösebehandlung führte bei einem dieser drei Probanden auf allen Testarealen zu einer als Ausdruck einer Sensibilisierung gewerteten Reaktion, während die beiden anderen nur auf die okklusive Auslösebehandlung eine minimale erythematöse Reaktion entwickelten. Zwei der 101 Probanden der Gruppe 4 zeigten während der Induktionsbehandlung eine ödematöse Reaktion. Da auch eine erneute Testung auf einem unbehandelten Areal zu einer Reaktion führte, wurde die weitere Behandlung abgebrochen. Die Auslösebehandlung führte bei je einem der beiden Probanden zu einer dreifach positiven ödematösen Reaktion bzw. zu einer einfach positiven, ödematösen Reaktion, die die Untersucher als Ausdruck einer vorher bestehenden Sensibilisierung werteten. In Gruppe 5 trat bei keinem der 107 Probanden eine Reaktion auf (Scognamiglio et al. 2012). Es fehlen Angaben, ob die Probanden vor den Studien auf eine bereits bestehende Sensibilisierung gegen Benzylalkohol getestet wurden.

Ein Maximierungstest mit fünf im Abstand von jeweils einem Tag durchgeführten, 48-stündigen Applikationen einer 10%igen Benzylalkohol-Zubereitung in Vaseline führte bei keinem der 25 Probanden zu einer Sensibilisierung (Begründung 2006; Nair 2001; Scognamiglio et al. 2012).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Für Benzylalkohol ergibt sich auf der Basis eines Sättigungsdampfdrucks von 0,13 hPa bei 25°C eine Sättigungskonzentration von 567 mg/m³ (126 ml/m³). Damit kann davon ausgegangen werden, dass unabhängig von der Generierung der Expositionsatmosphären oberhalb von 500 bis 600 mg Benzylalkohol/m³ (111–133 ml/m³) ein Gleichgewicht von Aerosol- und Dampfphase existiert. Bei deutlich darunterliegenden Konzentrationen liegt Benzylalkohol vermutlich überwiegend als Dampf vor.

In der Begründung von 2006 wird für Ratten eine 8-Stunden-LC₅₀ von 1000 ml/m³ (4492 mg/m³) berichtet. Eine weitere Studie gibt eine LC₅₀ von 1059 mg/m³ an, wobei vier Ratten für sechs Stunden ein Benzylalkohol-Aerosol inhalierten. Die Tiere, die verendeten zeigten Schwäche, Hyperthermie, Tremor sowie Bewegungsstörungen und Lähmungen der Hinterbeine. Bei allen Tieren der hohen Konzentrationsgruppe traten Verfärbungen im Nasenbereich auf. Keine substanzbedingten Effekte, auch keine makroskopischen Veränderungen, konnten bei Tieren beobachtet werden die 182, 357 oder 781 mg Benzylalkohol/m³ inhalierten (k. w. A.; Katz und Fennikoh 1983). Bei allen weiteren akuten Inhalationsstudien mit Expositionszeiten zwischen vier und sechs Stunden wurde keine Mortalität beobachtet, die untersuchten Konzentrationen lagen zwischen 61 ml/m³ (274 mg/m³) und 4178 mg/m³. In einer validen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 403, mit vierstündiger Kopf-Nasenexposition von Ratten mit 4178 mg Benzylalkohol/m³ wurde von gesträubtem Fell

sowie verlangsamter Atmung berichtet, was als leichte sensorische Reizung am oberen Atemtrakt interpretiert wurde (Bayer AG 1990 a).

Ebenfalls keine Mortalität trat in einer 4-Wochen-Inhalationsstudie (siehe Abschnitt 5.2.1) bei Konzentrationen von bis zu 1072 mg/m³ bei Ratten auf.

5.1.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer Studie wurden je vier Ratten gegen 0, 190, 334, 643 oder 1119 mg Benzylalkohol/m³ für sechs Stunden an drei Tagen inhalativ exponiert. Die Beobachtungszeit betrug 16 Tage. In der Gruppe mit der höchsten Konzentration starb ein Tier nach der ersten Exposition, ein weiteres Tier wurde nach der zweiten Exposition moribund getötet. Als klinische Zeichen konnte bei diesen Tieren eine Störung der Bewegungskoordination der Hinterbeine festgestellt werden. Bei allen Tieren der mit 1119 mg Benzylalkohol/m³ exponierten Gruppe sowie zwei Tieren der mit 334 mg Benzylalkohol/m³ exponierten Gruppe traten Verfärbungen im Nasenbereich auf. Makroskopische Veränderungen wurden bei keiner Gruppe festgestellt (k. w. A.; Katz und Fennikoh 1983).

Eine Zwei-Wochen-Studie mit 4-stündiger Ganzkörper-Exposition an sechs männlichen Ratten mit 971 bis 1214 mg Benzylalkohol/m³ zeigte keine klinischen Zeichen oder pathologischen Befunde (Begründung 2006). Die Studie enthält keine Angaben über eine histopathologische Auswertung, allerdings wird in einer zusätzlich beschriebenen akuten oralen Studie von mikroskopischen Untersuchungen berichtet. Es ist somit möglich, dass auch in der Zwei-Wochen-Studie eine mikroskopische Untersuchung durchgeführt wurde, allerdings fehlen Informationen, ob die Lunge betrachtet wurde.

In einer 4-Wochen-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 412 wurden je zehn männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe sechs Stunden pro Tag an fünf Tagen pro Woche Kopf-Nase gegen Benzylalkohol in Konzentrationen von 0, 41, 102, 290 oder 1072 mg/m³ exponiert. Die Expositionsatmosphäre wurde aus unverdünnter Substanz generiert. Der massenmediante aerodynamische Durchmesser (MMAD) sowie die geometrische Standardabweichung (GSD) konnte nur für 1072 mg/m³ bestimmt werden (MMAD: 3,3 µm; GSD: 2,39), eine Massenbilanzierung fand nicht statt. Untersucht wurde die Anzahl der Überlebenden, das Körpergewicht, der Futterkonsum, die Hämatologie und Gerinnung, die Serumchemie, Veränderungen der Augen, Organgewichte, makroskopische sowie histopathologische Veränderungen. Von klinischen Zeichen wie lokalen Reizwirkungen wurde nicht berichtet. Als einzig

signifikanter Effekt zeigte sich bei 290 und 1072 mg/m³ eine konzentrationsabhängige Zunahme des Gewichts der Nebenhoden relativ zum Körpergewicht.

In Tabelle 2 sind die histologischen Veränderungen nach der Exposition mit 1072 mg/m³ sowie die der Kontrollgruppe aufgeführt. Als Effekt mit höchster Inzidenz traten in der Lunge mononukleäre Infiltrate minimaler Ausprägung bei 5/10 männlichen Tieren der hohen Konzentration auf, allerdings bei keinem Tier der Kontrollgruppe. Das Lungengewicht nahm konzentrationsabhängig aber nicht signifikant ab. Weiterhin zeigten sich in der hohen Konzentration bei den männlichen Tieren in Schnitten der Nasenhöhle leichte Hyperplasien (2/10) der Plattenepithelzellen (Schnittebene I) sowie akute (1/10) und subakute (1/10) Entzündungen (Schnittebene II) im geringsten Schweregrad, die in der Kontrollgruppe mit geringerer Inzidenz beobachtet wurden. Die histologische Untersuchung der Lymphknoten des Atemtraktes bei den männlichen Tieren ergab eine minimale Hyperplasie (1/10, Mandibular-Region) sowie Blutungen (1/10, 2/9, Mandibular- und Mediastinal-Region) bei Tieren der mit 1072 mg/m³ dosierten Gruppe und keinem bzw. einem Tier der Kontrollgruppe.

Bei einem der weiblichen Tiere der hohen Konzentrationsgruppe ließ sich in der Lunge eine leichte Zunahme an eosinophilen sowie mononukleären Infiltraten beobachten, jedoch bei keinem Tier der Kontrollgruppe. Die Schnitte der Nasenhöhlen zeigten minimale Hyperplasien der Plattenepithelzellen (2/10, Schnittebene I), minimale subakute Entzündungen (2/10, Schnittebene I) und minimale mononukleäre Infiltrate (2/10 und 1/10, Schnittebene I und II) mit einer höheren Inzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei 3/10 weiblichen Tieren, jedoch bei keinem der Kontrolltiere ergab die Untersuchung der Lymphknoten der Mandibular-Region eine Hyperplasie mit minimaler Ausprägung. Die histopathologischen Untersuchungen erfolgten nur in der Gruppe mit der höchsten Konzentration, bei der es sich um Aerosolexposition handelte.

Tab. 2 Histologische Veränderungen nach 4-wöchiger inhalativer Exposition gegen 1072 mg Benzylalkohol/m³ (The Personal Care Products Council 2010)

	♂		♀	
Konzentration (mg/m ³)	0	1072	0	1072
Anzahl untersuchter Tiere	10	10	10	10
Lunge				
Hyperplasie (Typ II PZ ^{a)})	0	1	0	0
minimal		1		
Hypertrophie (bronchiolar)	0	1		
leicht		1		
Infiltrate (eosinophil)	2	0	0	1
minimal	2			
leicht				1

Tab. 2 (Fortsetzung)

	♂		♀	
Konzentration (mg/m ³)	0	1072	0	1072
Infiltrate (mononukleär)	0	5	0	1
minimal		5		
leicht				1
Nasenhöhle (Schnittebene I)				
Hyperplasie (Plattenepithel)	1	2	0	2
minimal				2
leicht	1	2		
Entzündung (subakut)	3	1	0	2
minimal	2	1		2
leicht	1			
Infiltrate (mononukleär)			1	2
minimal			1	2
Nasenhöhle (Schnittebene II)				
Entzündung (akut)	0	1		
minimal		1		
Entzündung (subakut)	0	1		
minimal		1		
Infiltrate (mononukleär)			0	1
minimal				1
Nasenhöhle (Schnittebene III)				
Entzündung (subakut)	1	0	0	0
minimal	1			
Nasenhöhle (Schnittebene V)				
Entzündung (Tränen-Nasen-Gang)	1	0	0	0
leicht	1			
LK^{b)} (mandibular)				
Hyperplasie (lymphatisch)	0	1	0	3
minimal		1		3
Blutung	0	1		
leicht		1		
LK^{b)} (mediastinal)				
Blutung	1	2 ^{c)}		
minimal	1	2		

a) PZ: Pneumozysten; b) LK: Lymphknoten; c) nur 9 anstelle von 10 Lymphknoten untersucht; Schnittebene IV und VI waren bei ♂ und ♀ unauffällig

Alle Befunde wurden als nicht substanzabhängig bewertet und die NOAEC auf die höchste eingesetzte Konzentration von 1072 mg/m³ festgesetzt (The Personal Care Products Council 2010).

Die Durchführung der Studie wird von der Kommission kritisch bewertet. Folgende Punkte sind aufgefallen: Die Studie wurde nicht nach OECD-Leitlinie 39 (2009) durchgeführt und berichtet. So wurde kein Real-Time-Monitoring durchgeführt, um Aerosole nachzuweisen. Insgesamt liegen keine nachvollziehbaren Daten zur Partikelmessung vor. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte über zwei in eine Reihe gestellte Waschflaschen, wobei nur die erste analysiert wurde, allerdings ohne Nachweis, dass die zweite Waschflasche frei von Testsubstanz war. Die im Messsystem verwendeten Waschflaschen wurden mit leicht verdampfbarem Isopropanol befüllt. Durch das Verdampfen können Volumenfehler entstehen und die Berechnung der Expositionskonzentration wird fehlerhaft. Angaben zur Validierung wie Informationen über die „collection efficiency“ fehlen. Weiterhin wurde die Inhalationskammer mit Unterdruck betrieben, wodurch über den Zustrom von Außenluft die Konzentration in der Kammer beeinflusst werden konnte. Untersuchungen zur Rückatmung und Abluftbilanzierung fehlen. Als besonders kritisch sieht die Kommission das Fehlen einer histopathologischen Untersuchung der mittleren und unteren Konzentrationsgruppen mit Dampfexposition.

Die Durchführung der Inhalationsstudie entspricht nicht in allen Aspekten dem heutigen Standard; dies wird bei der Bewertung der Studie berücksichtigt. Die Studie wird aber dennoch für die Ableitung eines Grenzwertes herangezogen.

Fazit:

Die mikroskopischen Veränderungen des Atemtrakts, insbesondere der Lunge, bei weiblichen und mit erhöhter Inzidenz bei männlichen Tieren bei 1072 mg Benzylalkohol/m³ stellen aus Sicht der Kommission zumindest den Beginn eines Effektes dar, und die Konzentration von 1072 mg/m³ wird daher als LOAEC angesehen. Vor dem Hintergrund der fehlenden histopathologischen Untersuchung der mittleren und unteren Konzentration ist der Verlauf der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung nicht nachvollziehbar, allerdings kann aufgrund des geringen Schweregrades der mikroskopischen Veränderungen im Atemtrakt bei der höchsten untersuchten Konzentration die NAEC als LOAEC/3 (ECETOC 2003) im Bereich von 300 mg/m³ abgeschätzt werden.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer validen 16-Tage-Studie wurden jeweils fünf männliche und fünf weibliche F344/N-Ratten sowie B6C3F1-Mäuse oral mit Benzylalkohol in Konzentrationen von 0, 125, 250, 500, 1000 oder 2000 mg/kg KG und Tag zwölf Tage lang behandelt. In der hohen Dosisgruppe starben alle Ratten und Mäuse. Bei 1000 mg/kg KG und Tag starben 2/5 männlichen und 3/5 weiblichen Ratten sowie 1/5 männlichen und 2/5 weiblichen Mäusen. In den zwei höchsten Dosierungsgruppen traten Lethargie sowie Blutungen um Maul und Nase, im Gastrointestinaltrakt, subkutan sowie in Urin und Harnblase auf. Tiere, die mit geringeren Dosen (125, 250, 500 mg/kg KG und Tag) behandelt wurden, zeigten keine klinischen und histopathologischen Be-

funde, die auf die Verabreichung von Benzylalkohol zurückzuführen waren (NTP 1989).

Wie in der Begründung von 2006 berichtet, ergab die 13-wöchige orale Verabreichung von 50, 100, 200, 400 oder 800 mg Benzylalkohol/kg KG und Tag (5 Tage pro Woche) bei der F344/N-Ratte Vergiftungssymptome wie Lethargie oder schwerfällige Atmung und histopathologische Veränderungen in Gehirn, Thymus, Skelettmuskeln und Niere bei der höchsten Dosierungsgruppe. Bei 200 mg/kg KG und Tag (7% im Vergleich zur Kontrolle) und 400 mg/kg KG und Tag (9% im Vergleich zur Kontrolle) war die relative Körpergewichtszunahme bei den weiblichen Tieren vermindert, für die männlichen Tiere ließ sich dies bei 800 mg/kg KG und Tag (7% im Vergleich zur Kontrolle) beobachten. Die Körpergewichtszunahme war bei der Zweijahresstudie mit Benzylalkohol in Dosen von 200 und 400 mg/kg KG und Tag bei F344/N-Ratten nicht vermindert (NTP 1989), weshalb der Effekt bei 200 und 400 mg/kg KG und Tag in der 13-Wochen-Studie nicht als advers angesehen wird (OECD 2004).

Bei Mäusen zeigten sich nach 13-wöchiger oraler Gabe von 0, 50, 100, 200, 400 oder 800 mg Benzylalkohol/kg KG und Tag (fünf Tage pro Woche) bei beiden Geschlechtern klinische Vergiftungssymptome nur bei der höchsten Dosisgruppe. Die relative Körpergewichtszunahme der weiblichen Tiere war ab 200 mg/kg KG und Tag (4,8% im Vergleich zur Kontrolle), die der männlichen Tiere ab 400 mg/kg KG und Tag (4,7% im Vergleich zur Kontrolle) reduziert (Begründung 2006). Die Behandlung von männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen in der Zweijahresstudie (NTP 1989) mit 100 und 200 mg Benzylalkohol/kg KG und Tag ließ keine veränderte Körpergewichtszunahme bei den behandelten Mäusen erkennen, sodass der Effekt bei 200 mg/kg KG und Tag in der 13-Wochen-Studie nicht als advers angesehen wird (OECD 2004).

In oralen Zweijahresstudien (NTP 1989) wurden F344/N-Ratten für fünf Tage pro Woche mit Benzylalkohol behandelt. Der NOAEL betrug 400 mg/kg KG und Tag, die höchste Dosis, die untersucht wurde. Für B6C3F1-Mäuse konnte ein NOAEL bei der höchsten Testdosis von 200 mg/kg KG und Tag ermittelt werden, nachdem die Tiere für zwei Jahre an fünf Tagen pro Woche oral Benzylalkohol erhielten (Begründung 2006).

Fazit:

Der sensibelste Endpunkt für eine systemische Wirkung ist bei der Maus und der Ratte eine verringerte KG-Zunahme. Der NOAEL für die Maus liegt bei 200 mg/kg KG und Tag und bei der Ratte bei 400 mg/kg KG und Tag, abgeleitet aus Zweijahresstudien.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Seit der Begründung 2006 sind neue Daten zur Hautreizung an Kaninchen und Meerschweinchen (Nair 2001) sowie aus In-vitro-Untersuchungen veröffentlicht worden (Cotovio et al. 2005; ECHA 2014). Eine Studie an der Nacktmaus wurde nicht zur Bewertung der dermalen Reizung herangezogen. Eine Zusammenfassung aller verfügbaren Studien ist in Tabelle 3 dargestellt.

Eine hautreizende Wirkung von Benzylalkohol in vivo zeigte sich nur in unzureichenden Untersuchungen: Zum einen fehlen Angaben über die Beobachtungszeit und Abdeckungsmethode, sodass eine Evaluierung der Ergebnisse erschwert wird (Opdyke 1973). Weiterhin wurde in einem offenen Epikutantest ein positives Ergebnis detektiert, sobald 25% der Versuchstiere nach einer Expositionszeit von 24 Stunden oder von 21 aufeinanderfolgenden Tagen eine leichte Erythembildung zeigten (Klecak et al. 1977). In einer Studie am Kaninchen wurde Benzylalkohol als mäßig reizend beurteilt, allerdings wurde Benzylalkohol zweimal aufgetragen, und der primäre Irritationsindex setzte sich aus mehreren Endpunkten zusammen (Motoyoshi et al. 1979). Die Auswertungsmethoden wie auch die mehrfachen Applikationen entsprechen nicht heutigen Anforderungen. Insgesamt können diese Studien daher nicht als bewertungsrelevant angesehen werden.

In allen weiteren verfügbaren In-vivo-Studien an Kaninchen, Meerschweinchen und am Minischwein erwies sich Benzylalkohol als nicht hautreizend, darunter auch in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 404 (Bayer AG 1990 b).

In-vitro-Untersuchungen an humaner Epidermis lassen auf eine nicht-hautreizende Wirkung von Benzylalkohol schließen. Zwar zeigt eine der zwei Studien ein positives Ergebnis, allerdings wird das Ergebnis ohne Angabe von Gründen als falsch positiv eingeschätzt (ECHA 2014).

Fazit:

Aufgrund der verfügbaren In-vitro- und In-vivo-Daten wird Benzylalkohol als nicht hautreizend bewertet.

Tab. 3 Zusammenfassung der Studien zur Hautreizung von Benzylalkohol

Testsystem, Spezies (Anzahl)	Expositionszeit [h]	Beobachtungszeit [h]	Konzentration/ Methode	Ergebnis	Literatur
In vivo					
Kaninchen	24	k. w. A.	0,05 ml/k. w. A.	leicht reizend	Smyth et al. 1951
Meerschweinchen	24	k. w. A.	unverdünnt/k. w. A.	reizend	Opdyke 1973
Meerschweinchen	24	24	0,1 ml (10%)/k. w. A.	nicht reizend	Sharp 1978
Kaninchen (6); Meerschweinchen (6)	1. Applikation: 24 2. Applikation: 24	24, 48, 72	0,1 g (100%)/ Kaninchen: offen Meerschweinchen: k. w. A.	<u>Kaninchen:</u> mäßig reizend ^{b)} <u>Meerschweinchen:</u> nicht reizend ^{a)}	Motoyoshi et al. 1979
Minischwein (6)	48	k. w. A.	0,05 g/semiokklusiv	nicht reizend	Motoyoshi et al. 1979
Kaninchen (3)	4	1, 24, 48, 72 sowie 7 u. 14 d	0,5 ml (100%)/semiokklusiv	nicht reizend ^{b)}	Bayer AG 1990 b
Meerschweinchen (6–8)	24	24	30%, 10%/offen	30%: reizend ^{c)} 10%: nicht reizend	Klecak et al. 1977
Meerschweinchen (6–8)	wiederholte Applikation, 21 d, k. w. A.	24	3%, 1%/offen	3%: reizend ^{c)} 1%: nicht reizend	Klecak et al. 1977
Maus	24	k. w. A.	10%/okklusiv	stark reizend	Lashmar et al. 1989
Kaninchen	24	24, 72	0,3 ml (10% in Squalan)/okklusiv	nicht reizend ^{d)}	Nair 2001
Meerschweinchen	wiederholte Applikation, 3 d, 24 h	24	0,3 ml (10% in Squalan)/offen	nicht bis leicht reizend ^{e)}	Nair 2001

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem, Spezies (Anzahl)	Expositionszeit [h]	Beobachtungszeit [h]	Konzentration/ Methode	Ergebnis	Literatur
In vitro					
humane Epidermis	3 min, 60 min	k. w. A.	50 µl (unverdünnt)	positiv ^{d)}	ECHA 2014
humane Epidermis	k. w. A.	k. w. A.	10 µl	nicht reizend	Cotovio et al. 2005

^{a)} primärer Irritationsindex basierend auf: Erweiterungsrate Blutgefäße, Ödembildung, Erythembildung, Blaufärbung der Kapillare nach Injektion von 40 mg/g „Evans blue“

^{b)} Erythem Score (24, 48, 72 h; max. Score 4) Tier 1: 0; Tier 2: 0; Tier 3: 0,6; Ödem Score (24, 48, 72 h; max. Score 4) Tier 1: 0; Tier 2: 0; Tier 3: 0; nach OECD-Prüfrichtlinie 404

^{c)} angegeben als minimal irritierende Konzentration, d. h. bei der mindestens 25% der Tiere leichte Erytheme hatten

^{d)} Score von 0 (maximaler Score: 8)

^{e)} Score 0,4 (maximaler Score: 4)

^{f)} die Autoren schätzen das Ergebnis als falsch positiv ein
d: Tage; h: Stunden; k. w. A.: keine weiteren Angaben

5.3.2 Auge

In der Begründung 2006 wird Benzylalkohol als augenreizend beschrieben. Dies wird durch neue Daten bestätigt (ECHA 2014). In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 405 wird Benzylalkohol als reizend am Kaninchenauge beschrieben. Alle verfügbaren Daten zur Augenreizung von Benzylalkohol sind in Tabelle 4 dargestellt.

Fazit:

Aufgrund der verfügbaren Daten am Kaninchen wird Benzylalkohol als reizend am Auge bewertet.

Tab. 4 Zusammenfassung der Studien zur Augenreizung von Benzylalkohol

Testsystem, Spezies (Anzahl)	Expositionszeit	Beobachtungszeit	Menge, Konzentration/ Methode	Ergebnis	Literatur
Kaninchen (k.A.)	k.A.	k.A.	750 µg/k. w.A.	stark augenreizend	NTP 1989
Kaninchen (3)	24 h	1, 24, 48, 72 h sowie 7, 14 u. 21 d	100 µl (100%)/ Auswaschen nach 24 h	mäßig augenreizend ^{a),b)}	Bayer AG 1990 b
Kaninchen (k.A.)	k.A.	k.A.	4% wässrige Lösung/k. w.A.	nicht augenreizend	OECD 2004
Kaninchen (2)	7 d	1, 24, 48 h sowie 7 d	100 µl (100%)	mäßig augenreizend	ECHA 2014
Kaninchen (3)	ohne Auswaschen	1, 24, 48, 72 h sowie 7 u. 18 d	100 µl (100%)	augenreizend ^{b),c)}	ECHA 2014

^{a)} Hornhaut-Trübung (24, 48, 72 h; max. Score 4): Tier 1: 1; Tier 2: 1; Tier 3: 1; Iris (24, 48, 72 h; max. Score 2): Tier 1: 0; Tier 2: 0,3; Tier 3: 0; Rötung (24, 48, 72 h; max. Score 3): Tier 1: 2; Tier 2: 2; Tier 3: 2; Schwellung (24, 48, 72 h; max. Score 4): Tier 1: 1; Tier 2: 0,6; Tier 3: 0,6; Ausfluss (24, 48, 72 h; max. Score 3): Tier 1: 0,6; Tier 2: 1,3; Tier 3: 1; Effekte reversibel, spätestens nach 3 Wochen

^{b)} nach OECD-Prüfrichtlinie 405

^{c)} Hornhaut-Trübung (24, 48, 72 h; max. Score 4): Tier 1: 2; Tier 2: 2; Tier 3: 2; Iris (24, 48, 72 h; max. Score 2): Tier 1: 1; Tier 2: 1; Tier 3: 1; Rötung (24, 48, 72 h; max. Score 3): Tier 1: 2; Tier 2: 3; Tier 3: 2–3; Schwellung (24, 48, 72 h; max. Score 4): Tier 1: 1–2; Tier 2: 3; Tier 3: 2; Effekte reversibel, spätestens bis Tag 18

d: Tage; h: Stunden; k. w.A.: keine weiteren Angaben

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Local Lymph Node Assay (LLNA) an weiblichen CBA/Ca/Ola/Hsd-Mäusen wurde nach Applikation von 2,5%, 5%, 10%, 25% und 50% Benzylalkohol in Diethylphthalat/Ethanol (3:1) keine Verdreifachung der Lymphozytenproliferation erzielt, so dass auch kein EC3-Wert ermittelt werden konnte und das Ergebnis als negativ zu werten ist. Der als Positivkontrolle mitgeführte Hexylzimtaldehyd führte in 10%- und 25%iger Konzentration zu einem mehr als dreifachen Anstieg der Lymphozytenproliferation (Scognamiglio et al. 2012).

Benzylalkohol wurde auch in vitro in einem Screening-Test an Kulturen von Hepa1C1C7-Hepatomzellen der Maus mittels Bestimmung der Luciferase-Aktivität nach Aktivierung des „antioxidant response element“ ohne metabolische Aktivierung („KeratiNoSens Assay“) sowie in einem modifizierten Verfahren zur Erkennung von potentiellen Prohaptenen mittels Zusatz einer S9-Fraktion aus Aroclor-induzierter Rattenleber mitgeführt. Beide Tests lieferten ein negatives Resultat (Emter et al. 2010; Natsch und Emter 2008; Natsch und Haupt 2013). Auch in einem ähnlichen In-vitro-Experiment mit einer humanen Hautzelllinie (HaCaT) sowie in Untersuchungen zur chemischen Reaktivität mittels Messung der Glutathion-Depletion lieferte Benzylalkohol negative Befunde (McKim et al. 2010).

Für Benzylalkohol wurde ein No Expected Sensitisation Induction Level (NESIL) in Höhe von 5900 µg/cm² abgeleitet (IFRA 2009); die Substanz wurde jedoch anhand von QSAR-Betrachtungen als nicht reaktiv eingestuft und dennoch eingetretene Sensibilisierungen wurden auf mögliche, jedoch nicht näher genannte, Verunreinigungen zurückgeführt (Safford et al. 2011). In einer Gegenüberstellung von mutagenen und (kontakt-)sensibilisierenden Substanzen wurde Benzylalkohol ohne nähere Angaben aufgrund nicht näher dokumentierter firmeninterner Untersuchungen (Maximierungstest oder LLNA) als sensibilisierend aufgeführt (Wolfreys und Basketter 2004).

Fazit:

Insgesamt weisen auch die neuen experimentellen Daten nicht auf eine hautsensibilisierende Wirkung hin.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Spezielle Untersuchungen mit Benzylalkohol zur Wirkung auf die Fertilität liegen nicht vor. In den Zweijahresstudien (NTP 1989) mit wiederholter oraler Gabe an Ratten und Mäuse wurden keine Effekte auf die Reproduktionsorgane beobachtet.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Der NOAEL für die Entwicklungstoxizität wurde in der Begründung 2006 mit 550 mg/kg KG und Tag in Mäusen beschrieben. Teratogenität wurde nicht untersucht. Der LOAEL einer zweiten Studie betrug aufgrund eines reduzierten Geburtsgewichts bei starker maternaler Toxizität 750 mg/kg KG und Tag. Die Studien liegen nicht im Original vor (Begründung 2006).

Seither veröffentlichte Studien zur Entwicklungstoxizität von Benzylalkohol liegen ebenfalls nicht im Original vor und sind nur unzureichend beschrieben. Benzylalkohol wurde dabei in Maiskeimöl subkutan in Dosen von 100, 250 oder 500 mg/kg KG an 25 Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe vom 6. bis zum 17. Trächtigkeitstag verabreicht. Eine Vorstudie ergab signifikante maternale Mortalität in einer Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag. Für die Hauptuntersuchung berichten die Studienautoren von einem NOEL für maternale Toxizität von 250 mg/kg KG und Tag aufgrund von vermindertem Körpergewicht (8%) und reduzierter Körpergewichtszunahme (17%) sowie von einem NOEL für fetale Toxizität bei 250 mg/kg KG und Tag infolge eines verminderten fetalen Körpergewichts im Vergleich zu Feten der Kontrolltiere. Die Untersuchung der Weichteile, des Skeletts und weiterer Parameter der Feten ergab bis zur höchsten Dosisgruppe von 500 mg/kg KG und Tag keinen substanzabhängigen Effekt (FDA 2009).

An 23 Neuseeländer-Kaninchen pro Gruppe wurde Benzylalkohol subkutan in Dosen von 100, 250 oder 400 mg/kg KG vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag verabreicht. In einer Vorstudie konnte eine signifikante maternale Mortalität bei 1000, 750 und 650 mg/kg KG und Tag festgestellt werden. In der Hauptstudie zeigte sich bei den Muttertieren bei 400 mg/kg KG und Tag Mortalität (7/23), vermindertes Körpergewicht (7%) und verminderte Körpergewichtsentwicklung (31%) sowie vermehrt klinische Zeichen (z. B. geringere Aktivität, Atemprobleme). Bei der mittleren Dosisgruppe ließen sich Mortalität (2/23) und eine reduzierte Körpergewichtsentwicklung (20%) feststellen. Bei 100 mg/kg KG und Tag trat keine maternale Toxizität auf. Bei den Feten zeigte sich ein geringeres Körpergewicht (9% für beide Geschlechter), vermutlich aufgrund der maternalen Toxizität. Die Studienautoren ermittelten einen NOEL von 250 mg/kg KG und Tag. Bei der höchsten Dosis von 400 mg/kg KG und Tag konnte keine teratogene Wirkung beobachtet werden (FDA 2009).

Fazit:

Anhand der vorliegenden, allerdings unzureichend beschriebenen Studien zeigt sich für Benzylalkohol nach Schlundsondengabe von 750 mg/kg KG und Tag bei Mäusen als sensibelster Endpunkt ein vermindertes Körpergewicht der Feten bei gleichzeitig vorliegender Maternaltoxizität sowie bei Ratten und Kaninchen nach subkutaner Gabe von 500 bzw. 400 mg/kg KG und Tag. Teratogenität wurde bei der Studie mit subkutaner Gabe nicht beobachtet. Die orale Studie wurde ohne die Untersuchung der Teratogenität durchgeführt.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Seit der Begründung 2006 sind neue Daten zur Mutagenität mit Bakterien, zur Induktion von Mikronuklei sowie zur Bildung von DNA-Doppelstrangbrüchen durch Benzylalkohol publiziert worden. Keine Erhöhung der Mutationen zeigte sich nach Inkubation mit 100 bis 5000 µg Benzylalkohol/Platte mit und ohne metabolische Aktivierung in Bakterienstämmen (Fall et al. 2007). In einem Comet-Assay unter alkalischen Bedingungen wurden menschliche Lymphozyten mit Benzylalkohol in Konzentrationen von 1 bis 50 nM mit und ohne metabolische Aktivierung inkubiert. Die Auswertung ergab bei 25 und 50 nM ein positives Ergebnis, allerdings ohne Dosis-Wirkungsbeziehung und ohne Informationen über die Zytotoxizität (Demir et al. 2010). In CHL- und TK6-Zellen konnte nach drei Stunden Inkubationszeit bei 10 mM Benzylalkohol mit metabolischer Aktivierung keine Zunahme an Mikronuklei detektiert werden. Zytotoxizität wurde nicht festgestellt, weitere Angaben zur Durchführung fehlen (Fowler et al. 2012). Alle verfügbaren Daten zur Genotoxizität von Benzylalkohol in vitro sind in Tabelle 5 zusammengefasst (siehe auch Begründung 2006).

5.6.2 In vivo

Seit der Begründung 2006 ist eine Untersuchung auf somatische Mutationen und Rekombinationen mit Benzylalkohol durchgeführt worden. Dieser Test, durchgeführt als Flügel-Mosaik-Test (SMART) an *Drosophila melanogaster*, ergab bei 50 mM Benzylalkohol am trans-heterozygoten Flügel (mwh/flr3) ein positives Ergebnis (Demir et al. 2010). Ein Test auf X-chromosomal-gebundene rezessive Letalmutationen (SLRL) an Keimzellen von *Drosophila melanogaster* in vergleichbaren Konzentrationen (46,1 mM, 73,8 mM) zeigte hingegen für Benzylalkohol keine genotoxische Wirkung (Foureman et al. 1994). Eine Zusammenfassung der Untersuchungen zur Genotoxizität von Benzylalkohol in vivo ist in Tabelle 6 aufgeführt (siehe auch Begründung 2006).

Zusammenfassung und Fazit:

Untersuchungen zur DNA-Reparatur mittels Rec-Assay/Pol A^{+/−}-Assay in Bakterien ergaben ein positives sowie ein negatives Ergebnis. In beiden Studienbeschreibungen fehlt die Angabe zur Zytotoxizität, weshalb ein falsch positives Ergebnis möglich ist. Eine Induktion von DNA-Strangbrüchen wurde durch alkalische Elution sowie einen alkalischen Comet-Assay getestet. DNA-Doppelstrangbrüche zeigten sich bei Zugabe von metabolischer Aktivierung in primären Rattenhepatozyten in der höchsten Konzentration (1084 mg/ml). Eine Reevaluierung der Auswertungsmethode deutet auf ein falsch positives Ergebnis hin. Ein positives Ergebnis mittels alkalischem Comet-Assay wurde in humanen Lymphozyten in den zwei höchsten Dosisgruppen (2710, 5420 µg/ml) ohne Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt. Informationen zur Zytotoxizität fehlen, sodass ein falsch positives Ergebnis ebenfalls nicht ausgeschlossen werden kann.

Tab. 5 Genotoxizität von Benzylalkohol in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konz.	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
DNA-Reparatur (Pol A ⁺ -Assay)	E. coli	10, 25, 50 µl (ohne Lösungsmittel)	–	–	Kontrolle: Dimethylsulfat, Ampicillin und Colistin, keine Angabe über Zytotox	Fluck et al. 1976
DNA-Reparatur (Rec-Assay)	Bacillus subtilis M45 (rec–), H17 (rec+)	20 µl/Platte	20 µl/Platte	+ ^{a)}	DNA-schädigender Effekt: schwach positiv, keine Angabe über Zytotox	Kuroda et al. 1984; Yoo 1985
Genmutation (bakterieller Mutagenitätstest)	E. coli Wp2 uvrA	–	–	– ^{a)}	Positivkontrolle: AF-2, Zytotox negativ	Kuroda et al. 1984; Yoo 1985
Genmutation (bakterieller Mutagenitätstest)	S. typhimurium TA100	100, 250, 500, 1000 µg/Platte	–	– ^{a)}	Positivkontrolle: Methylmethansulfonat, Zytotox negativ	Ball et al. 1984
Genmutation (bakterieller Mutagenitätstest)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	3 µmol/Platte	–	–	Positivkontrolle: Benz[a]pyren, Chrysen, Benz[a]anthrazen, Perylen, β-Naphthylamin, Zytotox negativ	Florin et al. 1980
Genmutation (bakterieller Mutagenitätstest)	S. typhimurium TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537	10 000 µg/Platte	–	–	Präinkubationsmethode, Zytotox negativ	Ishidate et al. 1984
Genmutation (bakterieller Mutagenitätstest)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1538	5 µl (k. w. A.)	–	– ^{a)}	keine Angabe über Zytotox	Milvy und Garro 1976

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentra- tion	wirksame Konz.	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
Genmutation (bakterieller Muta- genitätstest)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1538	100, 333, 1000, 3333, 5000, 6666 µg/ Platte	–	–	Präinkubationsmethode, Negativkontrolle: Kaliumchlorid, Positivkontrolle: 9-Aminoacridin-hy- drochlorid, 4-Nitro-O-phenyldiamin, Tris(1,3-dichlor-2-propyl)phosphat, Zytotox negativ	Mortelmans et al. 1986
Genmutation (bakterieller Muta- genitätstest)	S. typhimurium TA98, TA100	100, 500, 1000, 2500, 5000 µg/ Platte	–	–	Positivkontrolle: 2-Nitrofluoren, Natrium- azid, 2-Aminoanthracen	Fall et al. 2007
DNA-DSB (alkalische Eluti- on ^{b)})	primäre Rattenhe- patozyten (Leber- perfusion)	108,4; 325,2; 1084 µg/ ml (1, 3, 10 mM)	1084 µg/ml	n. u. +/–	Zytotoxizität negativ, Trypanblau-Färbung ohne Erholungszeit: ≥70%, Trypanblau-Färbung nach 3 h Erholung: ≥70%, intrazellulärer ATP-Gehalt ≥50%, DNA-DSB positiv (Elia et al. 1994): um 2,5% ↑ relativ zur Lösungsmittelkont- rolle aber weniger als Positivkontrolle (40 Gy Gamma-Strahlung) DSB falsch positiv (Storer et al. 1996): neue Auswertungskriterien	Elia et al. 1994; Storer et al. 1996

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konz.	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
DNA-SB (alkalischer Comet-Assay)	humane Lymphozyten	108,4–5420 µg/ml (1–50 mM)	2710, 5420 µg/ml	–m. A. +m. A. n. u. +	Positivkontrolle: EMS, Lymphozyten von zwei gesunden Probanden, Angabe Kometenmoment (tail moment), % DNA im Schweif (% tail DNA) nicht Schweiflänge (tail length), keine Angabe über Zytotox, keine Dosis-Wirkungs-Beziehung	Demir et al. 2010
Schwesterchromatidaustausch	CHO-Zellen	16 bis 4000 µg/ml	1250 µg/ml (–m. A.), 4000 µg/ml (+m. A.)	+ ^s	Positivkontrolle: Mitomycin, Cyclophosphamid, 4000 µg/ml (+m. A.): gesamte Chromosomen-Anzahl 647 im Vergleich zu 1045 bei der Lösungsmittelkontrolle, ansonsten keine Zytotox	Anderson et al. 1990
Chromosomenaberration	CHL-Zellen	1000 µg/ml	–	– n. u.	Zytotox: mittels Zellzahl, nicht durch mitotischen Index; keine Angabe über Positivkontrolle, Zytotox negativ	Ishidate et al. 1984, 1988
Chromosomenaberration	CHO-Zellen	50–5000 µg/ml	4000 µg/ml	– +	Positivkontrolle: Mitomycin, Cyclophosphamid, +m. A.: Zytotox negativ, –m. A.: 5000 µg/ml Zytotox (20 anstelle von 100 Zellen in Metaphase)	Anderson et al. 1990
Mikronukleustest	CHL-, TK6-Zellen	1084 µg/ml (10 mM)	–	n. u. –	Zytotox: negativ, 3 h Exposition, k. w. A.	Fowler et al. 2012

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentra- tion	wirksame Konz.	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
Genmutation (TK ^{+/+} -Mutations- test)	L5178Y-Mauslym- phomzellen	156- 5000 µg/ml	4500 µg/ml	-m. A. +m. A. - +	Positivkontrolle: EMS, 3-MC, signifikant positiver Effekt bei zytotoxi- schen Konzentrationen (RTG: 20%), ab 5000 mg/ml letale Dosis, keine Angabe der Koloniegröße	McGregor et al. 1988

a) keine Angaben über metabolische Aktivierung; b) Lyse unter neutralen Bedingungen; AF-2: Furfylfamid; DSB: Doppelstrangbrüche; Pol A⁺: DNA-Polymerase defizienter Stamm; Pol A⁻: DNA-Polymerase profizienter Stamm; k. w. A.: keine weiteren Angaben; n. u.: nicht untersucht; SB: Strangbruch; +^s: schwach positiv

Tab.6 Genotoxizität von Benzylalkohol in vivo

Testsystem	Spezies (Anzahl)	Dosis, Gabe	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
Somazellen					
SMART (Drosophila-wing-spot-Test)	Drosophila melano-gaster	0; 0,1; 0,5; 1; 10; 25; 50 mM	+	Positivkontrolle: EMS, 80 Flügel pro Gruppe, trans-heterozygous wings (mwh/flr3): positiv: 50 mM (small size spots, total mwh spots, total spots), balancer-heterozygous wings (mwh/TM3): positiv: 1; 10; 50 mM (large size spots), keine Dosis-Wirkungsbeziehung	Demir et al. 2008
Mikronukleustest	Mäuse, (6 ♂/Gruppe)	0; 50; 100; 200 mg/kg KG, intraperitoneal	-	Knochenmarkszellen, Positivkontrolle: MMC, Sampling time: 24 h, PCE (%): 0: 48,8±6,2 50: 55,5±4,0 100: 51,8±9,5 200: 48,7±5,2 keine Zytotox	Hayashi et al. 1988
Keimzellen					
SLRL (Test auf x-chromosomale rezessive Letal-mutation)	Drosophila melano-gaster	Fütterung: 0; 46,1 mM (5000 mg/l), Injektion: 0; 73,8 mM (8000 mg/l)	-		Fourman et al. 1994

EMS: Ethylmethansulfonat; MMC: Mitomycin C; mwh: multiple wing hair; PCE: polychromatische Erythrozyten; SLRL: X-chromosomal-gebundene rezessive Letalmutationen; SMART: Somatischer Mutations- und Rekombinationstest

Genmutationen in vitro in verschiedenen Stämmen von *Salmonella typhimurium* sowie *Escherichia coli* Wp2 uvrA waren negativ. Der TK⁺-Mutationstest in Mauslymphomazellen mit metabolischer Aktivierung war positiv, jedoch bei eindeutig zytotoxischen Konzentrationen, sodass der Effekt auf die toxische Wirkung von Benzylalkohol und nicht auf dessen mutagenes Potential zurückgeführt werden kann. In vivo wurde in somatischen Zellen für Genmutationen mittels des Flügel-Mosaik-Tests an *Drosophila melanogaster* bei der höchsten Konzentration (50 nM) zwar ein positives Ergebnis beschrieben, allerdings zeigte sich im Test auf X-chromosomal-gebundene rezessive Letalmutationen in den Keimzellen bei einer vergleichbaren Konzentration ein negatives Resultat.

Ein Test auf Schwesterchromatid-Austausch in CHO-Zellen zeigte ein positives Ergebnis ohne Zusatz von metabolischer Aktivierung bei 1250 µg/ml ohne erkennbare Zytotoxizität. Mit metabolischer Aktivierung ergab sich ein positives Resultat bei 4000 µg/ml. Hierbei war die ausgewertete Chromosomenanzahl im Vergleich zur Lösungsmittelkontrolle vermindert, was als Hinweis auf einen zytotoxischen Konzentrationsbereich gedeutet werden kann. In einer unzureichend dokumentierten Studie (z. B. keine Angabe über eine Positivkontrolle) zur klastogenen Wirkung von Benzylalkohol wurde in CHL-Zellen bei 1000 µg/ml ohne metabolische Aktivierung keine Zunahme an Chromosomenaberrationen detektiert. In einer zweiten Studie in CHO-Zellen ergab sich ein Anstieg von Chromosomenaberrationen in hohen, jedoch nicht zytotoxischen Konzentrationen von 4000 µg/ml mit metabolischer Aktivierung. Weitere zytogenetische Untersuchungen in vitro und in vivo waren negativ. So ergab ein Mikronukleustest in CHL- und TK6-Zellen mit metabolischer Aktivierung keinen Anstieg von Mikronuklei in der nicht zytotoxischen Konzentration von 1084 µg/ml, allerdings ohne genauere Angaben zur Durchführung. Dieses Ergebnis bestätigte sich in vivo in Knochenmarkszellen der Maus. Nach intraperitonealer Gabe von bis zu 200 mg Benzylalkohol/kg KG wurde im Vergleich zur Kontrolle keine erhöhte Häufigkeit an Mikronuklei detektiert, während die Positivkontrolle Mitomycin C den erwarteten Anstieg an Mikronuklei zeigte. Zytotoxizität wurde nach Gabe von Benzylalkohol nicht beobachtet, weshalb ein falsch negatives Ergebnis nicht ausgeschlossen werden kann. Allerdings ergab sich für Benzoessäure, dem Metabolit von Benzylalkohol, in vivo ebenfalls kein Hinweis auf eine klastogene Wirkung (siehe Nachtrag „Benzoessäure und Alkalibenzoate“ 2017).

Die In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zu Benzylalkohol zeigen keine genmutagene Wirkung. Eine klastogene Wirkung tritt nur in vitro in hohen Konzentrationen auf. In vivo kann im Mikronukleustest keine Klastogenität festgestellt werden, allerdings tritt bis zur höchsten getesteten Konzentration keine Zytotoxizität auf. Der Hauptmetabolit von Benzylalkohol, Benzoessäure, gibt in vivo keinen Hinweis auf eine klastogene Wirkung. Zusammenfassend ergibt sich für Benzylalkohol kein Verdacht auf eine genotoxische Wirkung in somatischen Zellen oder in Keimzellen.

5.7 Kanzerogenität

In den NTP-Zweijahresstudien mit oraler Gabe an Ratten und Mäuse wurden keine erhöhten Tumorzinzenzen beobachtet (Begründung 2006). Weiterhin liegen keine neuen Daten vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

In vitro führte Benzylalkohol zu Nekrosen und Apoptosen in Zellen des retinalen Pigmentepithels (Chang et al. 2011). In-vivo-Untersuchungen am Kaninchenauge mit intravitrealer Injektion von 0,073%, 0,222% und 0,733% Benzylalkohol zeigten Veränderungen der äußeren Retinaschicht sowie Verlust und Rückbildung des Außensegments und der Photorezeptoren (Morrison et al. 2006). Eine intravitreale Injektion von 0,1 ml Benzylalkohol in das Auge von Kaninchen ergab strukturelle und funktionelle Veränderungen hauptsächlich in der inneren Retinaschicht. Die stärksten Schäden fanden sich in den Schichten der Ganglienzellen sowie der inneren und äußeren Körnerschicht (Mackey et al. 2007). Die intravitreale Gabe des Arzneistoffs Triamcinolonhexacetonid, in dem Benzylalkohol als Konservierungsmittel zu 0,132% enthalten war, führte in lichtmikroskopischen Untersuchungen zu Nekrosen und Atrophie der Retina und strukturellen Schädigungen der Photorezeptoren (Li et al. 2008). Im Gegensatz dazu konnten, nachdem 0,1 ml (0,99 mg) Benzylalkohol ins Auge injiziert wurden, keine morphologischen oder funktionellen Veränderungen am Kaninchenauge festgestellt werden (Ruiz-Mereno et al. 2007).

6 Bewertung

Kritischer Effekt ist die lokale Reizwirkung an der Lunge von Ratten mit minimalen Hyperplasien der TypII-Pneumozyten und leichter bronchiolarer Hypertrophie, vor allem aber mit mononukleären Infiltraten. Als systemische Wirkung steht die verringerte Körpergewichtszunahme im Vordergrund.

MAK-Wert. Zur Ableitung eines MAK-Wertes geeignete Daten beim Menschen liegen nicht vor. Der NOAEL für die systemische Toxizität liegt für Benzylalkohol bei der Maus bei 200 mg/kg KG und Tag und bei der Ratte bei 400 mg/kg KG und Tag nach zweijähriger oraler Gabe an fünf Tagen pro Woche. Zur Übertragung dieser NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Maus bzw. Ratte und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1:7 bzw. 1:4), die nachgewiesene sehr gute orale Resorption (100%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von 200 mg/m³ (44 ml/m³) bzw. 700 mg/m³ (155 ml/m³).

Neben der systemischen Toxizität ist für Benzylalkohol jedoch vor allem die lokale Wirksamkeit zu beachten. Erfahrungen beim Menschen (BIBRA 1991 in Begründung 2006) und am Kaninchen zeigen eine Reizwirkung am Auge. Weiterhin wird in Tier-

studien von einer Reizwirkung nach akuter (Tränenfluss bei 450 mg/m^3 , verfärbter Nasenbereich bei 1059 mg/m^3 , verlangsamte Atmung bei 4182 mg/m^3) sowie subakuter (verfärbter Nasenbereich bei 334 mg/m^3 und 1119 mg/m^3) Inhalation berichtet.

In der Begründung 2006 konnte kein MAK-Wert aufgestellt werden, da Daten zur Bestimmung der Konzentration ohne Reizwirkung nach Inhalation fehlten. In der Zwischenzeit liegt eine vierwöchige Inhalationsstudie an Ratten vor (The Personal Care Products Council 2010). Obgleich die Studie einige Schwächen bei der Durchführung aufweist und nicht in allen Aspekten heutigem Standard entspricht, wird sie als ausreichend zur Ableitung eines Grenzwertes angesehen. Aufgrund von mikroskopischen Veränderungen des Atemtraktes (v. a. in der Lunge) bei 1072 mg/m^3 lässt sich eine NAEC (1:3) im Bereich von $300 \text{ mg Benzylalkohol/m}^3$ abschätzen. Bei dieser Konzentration kann Benzylalkohol als Dampf (67 ml/m^3) vorliegen. Ob sich die Effekte an der Lunge mit einer längeren Expositionszeit verstärken, kann aus den vorhandenen Daten nicht entschieden werden. Daher ist nicht auszuschließen, dass bei einer chronischen Inhalation eine Wirkungsverstärkung eintritt und somit die chronische NAEC (1:6) im Bereich von 11 ml/m^3 liegt. Da dieser Wert von einer NAEC aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (Übertragung Tier-Mensch 1:2), kann entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (siehe Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte-Liste) und dem Preferred-Value-Approach ein MAK-Wert von 5 ml/m^3 (22 mg/m^3) abgeleitet werden.

Spitzenbegrenzung. Aufgrund der lokalen Reizwirkung gilt für Benzylalkohol die Spitzenbegrenzungs-Kategorie I. Die Reizwirkung an der Lunge zeigt sich bei der höchsten eingesetzten Konzentration von 1072 mg/m^3 durch Effekte mit nur minimalem bis leichtem Schweregrad. Da das Zielorgan vor allem die Lunge darstellt und eine Reizwirkung durch sensorische Irritation eher die Nase betrifft, ist anzunehmen, dass die in der 4-Wochen-Inhalationsstudie (The Personal Care Products Council 2010) beobachteten histopathologischen Veränderungen in der Lunge mehr durch das Konzentrations-Zeit-Produkt und nicht durch eine kurzzeitige höhere Spitzenkonzentration beeinflusst werden.

Weiterhin ergibt sich nach Brüning et al. (2014) aus der NOAEC an der Nase der Ratten von 1072 mg/m^3 eine chronische NAEC (1:6) von 179 mg/m^3 und daraus eine NAEC für sensorische Irritation (1:3) von 60 mg/m^3 (13 ml/m^3). Da die Konzentration bei zweifacher Überschreitung des MAK-Wertes (10 ml/m^3) unterhalb dieser NAEC von 13 ml/m^3 liegt, wird der Überschreitungsfaktor 2 zugeordnet.

Fruchtschädigende Wirkung. In zwei Entwicklungstoxizitätsstudien mit Benzylalkohol an Mäusen mit Schlundsondengabe ergaben sich bei 750 mg/kg KG und Tag erniedrigte Körpergewichte der Nachkommen bei erheblicher Maternaltoxizität, wie erhöhte Mortalität, erniedrigtem Körpergewicht und verminderter Körpergewichtszunahme. Die Dosis von 550 mg/kg KG und Tag verblieb bei den Nachkommen ohne Wirkung, allerdings wurden teratogene Effekte nicht untersucht (OECD 2004). Die systemischen Effekte der Benzoesäure, dem Hauptmetabolit von Benzylalkohol, werden als ähnlich denen des Salzes bewertet, da die Effekte über das Benzoat vermittelt werden. Für Natriumbenzoat wurden aus den NOEL für Entwicklungstoxizität folgende Luftkonzentrationen von 2345 (Ratte), 175 (Maus), 730 (Kaninchen) bzw. 382 (Hamster) mg/m^3 errechnet (Nachtrag „Benzoesäure und

Alkalibenzoate“ 2017). Daraus ergeben sich für Benzylalkohol auf Grundlage der Molekulargewichte für Natriumbenzoat und Benzylalkohol folgende Luftkonzentrationen: 1760 (Ratte), 131 (Maus), 563 (Kaninchen) und 289 (Hamster) mg/m³. Die Abstände zum MAK-Wert von 22 mg/m³ betragen damit 80 (Ratte), 6 (Maus), 25 (Kaninchen) bzw. 12 (Hamster). Da es sich bei der Maus um die höchste Dosis handelte und daher der wahre NAEL höher liegt, und alle anderen Abstände zum MAK-Wert ausreichend sind, wird Benzylalkohol der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Seit der Begründung 2006 liegen keine neuen Daten vor. Benzylalkohol wird daher weiterhin nicht in eine der Kategorien für Kanzerogene eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Benzylalkohol zeigt keine genmutagene Wirkung in Bakterien und Säugerzellen. Eine klastogene Wirkung tritt nur in vitro in hohen Konzentrationen auf. In vivo konnte im Mikronukleustest keine Klastogenität festgestellt werden, allerdings war bis zur höchsten getesteten Konzentration keine Zytotoxizität zu beobachten. Der Hauptmetabolit von Benzylalkohol, die Benzoesäure, gibt in vivo keinen Hinweis auf eine klastogene Wirkung. Somit ergibt sich für Benzylalkohol kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung, und es erfolgt keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Die vorliegenden In-vitro-Studien zur Penetration von Benzylalkohol durch die menschliche Haut ergaben Flux-Werte von 29 bis 275 µg/cm² und Stunde, wenn physiologische Rezeptormedien verwendet wurden. In vivo wurde an Affen ein erheblich geringerer Flux von 0,1 µg/cm² und Stunde gefunden, in diesem Fall wurde allerdings eine sehr geringe absolute Stoffmenge appliziert (4 µg). Im Sinne einer „Worst-Case“-Betrachtung resultiert bei einem maximalen Flux von 275 µg/cm² und Stunde eine dermale Aufnahme (einstündige Exposition von beiden Händen und Unterarmen mit Penetrationsfläche von ca. 2000 cm²) von 550 mg. Auf der Basis des NOAEL nach chronischer oraler Gabe an Mäuse von 200 mg/kg KG und Tag lässt sich eine systemisch tolerierbare Dosis für den Menschen von 1015 mg abschätzen. Dabei werden berücksichtigt der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Maus und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:7), das Körpergewicht von 70 kg, die Halbierung der Dosis aufgrund der Übertragung der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen (1:2) (siehe Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte Liste) und die Annahme einer vollständigen Resorption nach oraler Aufnahme. Demzufolge liegt die abgeschätzte dermale Aufnahme von Benzylalkohol bei mehr als 25% der tolerierbaren Dosis, so dass ein möglicher Beitrag der Hautresorption zur systemischen Toxizität als nicht vernachlässigbar bewertet wird. Benzylalkohol wird daher mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine neuen Fallberichte über eine beruflich bedingte kontaktallergische Reaktion auf Benzylalkohol vor. Andere neue Fallberichte nach nicht beruflicher Exposition oder Ergebnisse der Testung mit Benzylalkohol im Epikutantest an größeren Kollektiven, die auf ein wesentliches Sensibilisierungspotential an der Haut hindeuten, gibt es nicht. Insgesamt wird

auch durch die neueren Befunde bestätigt, dass Benzylalkohol zwar zu einer positiven Reaktion führen kann, häufig aber im Zusammenhang mit der Anwendung von topischen Zubereitungen auf vorgeschädigter Haut. Die Ergebnisse älterer tierexperimenteller Untersuchungen deuten auf ein nur gering ausgeprägtes Sensibilisierungspotenzial hin, und ein neuerer Local Lymph Node Assay liefert ein negatives Resultat. Insgesamt ist es daher weiterhin nicht zu begründen, Benzylalkohol mit „Sh“ zu markieren. Zur Bewertung der atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Daten vor, so dass ebenfalls weiterhin keine Markierung mit „Sa“ erfolgt.

7 Literatur

- Amado A, Jacob SE (2007) Letter: Benzyl alcohol preserved saline used to dilute injectables poses a risk of contact dermatitis in fragrance-sensitive patients. *Dermatol Surg* 33: 1396–1397
- Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulati DK, Ivett JL, Loveday KS (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 16: 55–137
- Ball JC, Foxall-VanAken S, Jensen TE (1984) Mutagenicity studies of p-substituted benzyl derivatives in the Ames Salmonella plate-incorporation assay. *Mutat Res* 138: 145–151
- Barry BW, Harrison SM, Dugard PH (1985 a) Correlation of thermodynamic activity and vapour diffusion through human skin for the model compound, benzyl alcohol. *J Pharm Pharmacol* 37: 94–90
- Barry BW, Harrison SM, Dugard PH (1985 b) Vapour and liquid diffusion of model penetrants through human skin; correlation with thermodynamic activity. *J Pharm Pharmacol* 37: 226–235
- Bayer AG (1990 a) Benzylalkohol. Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität an der Ratte. Bericht Nr. 19799, 12. Dez 1990, unveröffentlicht
- Bayer AG (1990 b) Benzylalkohol. Study for skin and eye irritation/corrosion in rabbits according to OECD guideline no. 404 and 405. Bericht Nr. 19232, 6. Juli 1990, unveröffentlicht
- Brasch J, Henseler T (1992) The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis* 27: 203–204
- Bronaugh RL, Wester RC, Bucks D, Maibach HI, Sarason R (1990) In vivo percutaneous absorption of fragrance ingredients in rhesus monkeys and humans. *Food Chem Toxicol* 28: 369–373
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879
- Carrascosa JM, Domingo H, Soria X, Ferrándiz C (2006) Allergic contact dermatitis due to benzyl alcohol in a hair dye. *Contact Dermatitis* 55: 124–125
- Carter DV, Charlton PT, Fenton AH, Housley JR, Lessel B (1958) The preparation and the antibacterial and antifungal properties of some substituted benzyl alcohols. *J Pharmacol, Suppl* 10: T149–T159
- Chang YS, Lin CF, Wu CL, Kuo PY, Wu FS, Shieh CC, Gean PW, Chen ST, Chen MS, Wu WC, Tai MH, Tseng SH (2011) Mechanisms underlying benzyl alcohol cytotoxicity (triamcinolone acetonide preservative) in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 4214–4222

- Chapman DE, Moore TJ, Michener SR, Powis G (1990) Metabolism and covalent binding of [¹⁴C] toluene by human and rat liver microsomal fractions and liver slices. *Drug Metab Dispos* 18: 929–936
- Chow ET, Avolio AM, Lee A, Nixon R (2013) Frequency of positive patch test reactions to preservatives: The Australian experience. *Australas J Dermatol* 54: 31–35
- CIR (Cosmetic Ingredient Review) (2011) Amended final safety assessment benzyl alcohol, and benzoic acid and its salts and benzyl ester. Washington, DC, USA, <http://online.personalcarecouncil.org/jsp/CIRList.jsp?id=2128>
- Cooper SM, Shaw S (2000) Eyelid dermatitis: an evaluation of 232 patch test patients over 5 years. *Contact Dermatitis* 42: 291–293
- Cotovio J, Grandidier M-H, Portes P, Roguet R, Rubinstenn G (2005) The in vitro acute skin irritation of chemicals: Optimisation of the EPISKIN prediction model within the framework of the ECVAM validation process. *Altern Lab Anim* 33: 329–349
- Cuesta L, Silvestre JF, Toledo F, Lucas A, Perez-Crespo M, Ballester I (2010) Fragrance contact allergy: a 4-year retrospective study. *Contact Dermatitis* 63: 77–84
- Curry EJ, Warshaw EM (2005) Benzyl alcohol allergy: importance of patch testing with personal products. *Dermatitis* 16: 203–208
- Demir E, Kocaoglu S, Kaya B (2008) Genotoxicity testing of four benzyl derivatives in the *Drosophila* wing spot test. *Food Chem Toxicol* 46: 1034–1041
- Demir E, Kocaoglu S, Kaya B (2010) Assessment of genotoxic effects of benzyl derivatives by the comet assay. *Food Chem Toxicol* 48: 1239–1242
- ECHA (European Chemicals Agency) (2014) Information on registered substances. Dataset on Benzyl alcohol (CAS Number 100-51-6), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 26.05.2014, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2003) Derivation of assessment factors for human health risk assessment. Monographie Nr. 86, ECETOC, Brüssel, Belgium
- Elia MC, Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Barnum JE, Harmon LS, DeLuca JG, Nichols WW (1994) Rapid DNA degradation in primary rat hepatocytes treated with diverse cytotoxic chemicals: analysis by pulsed field gel electrophoresis and implications for alkaline elution assays. *Environ Mol Mutagen* 24: 181–191
- Emter R, Ellis G, Natsch A (2010) Performance of a novel keratinocyte-based reporter cell line to screen skin sensitizers in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 245: 281–290
- Fall M, Haddouk H, Morin JP, Forster R (2007) Mutagenicity of benzyl chloride in the *Salmonella*/microsome mutagenesis assay depends on exposure conditions. *Mutat Res* 633: 13–20
- FDA (US Food and Drug Administration) (2009) Pharmacology/Toxicology review and evaluation, application number 22-129, Silver Spring, MD, USA, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022129s000_PharmR.pdf
- Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology* 15: 219–232
- Fluck ER, Poirier LA, Ruelius HW (1976) Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E. coli* for the rapid detection of carcinogens. *Chem Biol Interact* 15: 219–231
- Fourman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen* 23: 51–63

- Fowler P, Smith K, Young J, Jeffrey L, Kirkland D, Pfuhrer S, Carmichael P (2012) Reduction of misleading ("false") positive results in mammalian cell genotoxicity assays. I. Choice of cell type. *Mutat Res* 742: 11–25
- Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2003 a) The positivity ratio – another parameter to assess the diagnostic quality of a patch test preparation. *Contact Dermatitis* 48: 280–282
- Geier J, Uter W, Pirker C, Frosch PF (2003 b) Patch testing with the irritant sodium lauryl sulfate (SLS) is useful in interpreting weak reactions to contact allergens as allergic or irritant. *Contact Dermatitis* 48: 99–107
- Grégoire C, Ribaud F, Benech JR, Meunier A, Guy GM, Guy RH (2009) Prediction of chemical absorption into and through the skin from cosmetic and dermatological formulations. *Br J Dermatol* 160: 80–91
- Hasan T, Rantanen T, Alanko K, Harvima RJ, Jolanki R, Kalimo K, Lahti A, Lammintausta K, Lauerma AI, Laukkanen A, Luukkaala T, Riekk R, Turjanmaa K, Varjonen E, Vuorela AM (2005) Patch test reactions to cosmetic allergens in 1995–1997 and 2000–2002 in Finland – a multicentre study. *Contact Dermatitis* 53: 40–45
- Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M Jr (1988) Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol* 26: 487–500
- Heisterberg MV, Menné T, Johansen JD (2011) Contact allergy to the 26 specific fragrance ingredients to be declared on cosmetic products in accordance with the EU cosmetics directive. *Contact Dermatitis* 65: 266–275
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2015) Benzylalkohol, GESTIS-Stoffdatenbank, <http://www.dguv.de/ifa/Stoffdatenbank/>
- IFRA (International Fragrance Association) (2009) IFRA standard – Benzyl alcohol. 42nd Amendment, 14.10.2009, http://www.ifraorg.org/en-us/search/s/NESIL_benzyl_alcohol
- Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A (1984) Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol* 22: 623–636
- Ishidate M Jr, Harnois MC, Sofuni T (1988) A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat Res* 195: 151–213
- Jacob SE, Stechschulte S (2008) Eyelid dermatitis associated with balsam of Peru constituents: benzoic acid and benzyl alcohol. *Contact Dermatitis* 58: 111–112
- Jappe U, Schnuch A, Uter W (2003) Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared with non-atopic individuals: analysis of multicentre surveillance data, 1995–1999. *Br J Dermatol* 149: 87–93
- Jimbo Y (1983) Penetration of fragrance compounds through human epidermis. *J Dermatol* 10: 229–239
- Jimbo Y, Ishihara M, Osamura H, Takano M, Ohara M (1983) Influence of vehicles on penetration through human epidermis of benzyl alcohol, isoeugenol and methyl isoeugenol. *J Dermatol* 10: 241–250
- Katz GV, Fennikoh FW (1983) Acute inhalation toxicity of benzyl alcohol in rats following single or multiple vapor or aerosol exposure. Study number TX-83-04, 22. March 1983, unveröffentlicht
- Klecak G, Geleick H, Frey JR (1977) Screening of fragrance materials for allergenicity in the guinea pig. I. Comparison of four testing methods. *J Soc Cosmet Chem* 28: 53–64

- Kuroda K, Yoo YS, Ishibashi T (1984) Antimutagenic activity of food additives. *Mutat Res* 130: 369
- Lashmar U, Hadgraft J, Thomas N (1989) Topical application of penetration enhancers to the skin of nude mice: a histopathological study. *J Pharm Pharmacol* 41:118–122
- LeBel M, Ferron L, Masson M, Pichette J, Carrier C (1988) Benzyl alcohol metabolism and elimination in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 11: 347–356
- Li Q, Wang J, Yang L, Bin Mo, Huiyang Zeng, Wu Lin (2008) A morphologic study of retinal toxicity induced by triamcinolone acetonide vehicles in rabbit eyes. *Retina* 28: 504–510
- Mackey TA, Helmy D, El Shazly N (2007) Retinal toxicity of triamcinolone's vehicle (benzyl alcohol): an electrophysiological and electron microscopic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 817–824
- Mann J, McFadden, JP, White JML, White IR, Banerjee P (2014) Baseline series fragrance markers fail to predict contact allergy. *Contact Dermatitis* 70: 276–281
- McCloskey SE, Gershanik JJ, Lertora JJ, White L, George WJ (1986) Toxicity of benzyl alcohol in adult and neonatal mice. *J Pharm Sci* 75: 702–705
- McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk– mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 12: 85–154, 345
- McKim Jr JM, Keller DJ III, Gorski JR (2010) A new in vitro method for identifying chemical sensitizers combining peptide binding with ARE/EpRE-mediated gene expression in human skin cells. *Cutan Ocul Toxicol* 29: 171–192
- Menzel E, Maibach HI (1970) In vitro human percutaneous penetration of benzyl alcohol and testosterone: epidermal-dermal retention. *J Invest Dermatol* 54: 386–394
- Merck KGaA (2013) Benzylalkohol. Spezifikation (16.05.2013), http://www.merckmillipore.com/DE/de/product/Benzylalkohol,MDA_CHEM-109626#anchor_COA
- Merck KGaA (2014) Benzylalkohol. Sicherheitsdatenblatt (16.09.2014), http://www.merckmillipore.com/DE/de/product/Benzylalkohol,MDA_CHEM-109626#anchor_MSD
- Miller MA, Bhatt V, Kasting GB (2006) Dose and airflow dependence of benzyl alcohol disposition on skin. *J Pharm Sci* 95: 281–291
- Milvy P, Garro AJ (1976) Mutagenic activity of styrene oxide (1,2-epoxyethylbenzene), a presumed styrene metabolite. *Mutat Res* 40: 15–18
- Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, Bessho K, Davidson MC, Freeman WR (2006) Intravitreal toxicity of the Kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. *Retina* 26: 339–344
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E (1986) Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8: 1–119
- Motoyoshi K, Toyoshima Y, Sato M, Yoshimura M (1979) Comparative studies on the irritancy of oils and synthetic perfumes to the skin of rabbit, guinea pig, rat, miniature swine and man. *Cosmet Toilet* 94: 41–48
- Nair B (2001) Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate. *Int J Toxicol* 20, Suppl 3: 23–50
- Natsch A, Emter R (2008) Skin sensitizers induce antioxidant response element dependent genes: Application to the in vitro testing of the sensitization potential of chemicals. *Toxicol Sci* 102: 110–119
- Natsch A, Haupt T (2013) Utility of rat liver S9 fractions to study skin-sensitizing prohaptenes in a modified KeratinoSens assay. *Toxicol Sci* 135: 356–368

- NLM (National Library of Medicine) (2015 a) Benzyl alcohol. ChemIDplus Database, <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>
- NLM (2015 b) Benzyl alcohol. Hazardous Substances Data Bank, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- NTP (National Toxicology Program) (1989) Toxicology and carcinogenesis studies of benzyl alcohol. NTP Technical Report Series No. TR 343, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- Penchalaiah K, Handa S, Lakshmi SB, Sharma VK, Kumar B (2000) Sensitizers commonly causing allergic contact dermatitis from cosmetics. *Contact Dermatitis* 43: 311–313
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2004) Benzoates, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/benzoates.pdf>
- Opdyke DL (1973) Monographs on fragrance raw materials. *Food Cosmet Toxicol* 11: 1011–1081
- Rowe VK, McCollister SB (1982) Benzenemethanol. In: Clayton GD, Clayton FE (Hrsg) *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Band 2C, Wiley, New York, USA, 4636–4641
- Ruiz-Mereno JM, Montero JA, Bayon A, Rueda J, Vidal M (2007) Retinal toxicity of intravitreal triamcinolone acetonide at high doses in the rabbit. *Exp Eye Res* 84: 342–348
- Safford RJ, Aptula AO, Gilmour N (2011) Refinement of the dermal sensitisation threshold (DST) approach using a larger dataset and incorporating mechanistic chemistry domains. *Regul Toxicol Pharmacol* 60: 218–224
- Saiyasombati P, Kasting GB (2003) Disposition of benzyl alcohol after topical application to human skin in vitro. *J Pharm Sci* 92: 2128–2139
- Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ (2007) Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. *Contact Dermatitis* 57: 1–10
- Schnuch A, Uter W, Lessmann H, Geier J (2008) Kontaktallergien gegen Konservierungsmittel. Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) 1996 bis 2007. *Allergo J* 17: 631–638
- Schnuch A, Mildau G, Kratz EM, Uter W (2011) Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products. *Contact Dermatitis* 65: 167–174
- Scognamiglio J, Jones L, Vitale D, Letizia CS, Api AM (2012) Fragrance material review on benzyl alcohol. *Food Chem Toxicol* 50: S140–S160
- Sestini S, Mori M, Francalanci S (2004) Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol in multiple medicaments. *Contact Dermatitis* 50: 316–317
- Sharp DW (1978) The sensitization potential of some perfume ingredients tested using a modified Draize procedure. *Toxicology* 9: 261–271
- Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS (1951) Range-finding toxicity data: List IV. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 4: 119–122
- Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG (1996) Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for 81 compounds. *Mutat Res* 12: 59–101
- The Personal Care Products Council (2010) A 4-week inhalation toxicity study of aerosolized benzyl alcohol and benzoic acid in Sprague-Dawley rats. Study number WIL-703002, 8. Feb. 2010, unveröffentlicht
- Torgerson RR, Davis MDP, Bruce AJ, Farmer SA, Rogers RS (2007) Contact allergy in oral disease. *J Am Acad Dermatol* 57: 315–321

498 MAK Value Documentations

- Uter W, Geier J, Frosch P, Schnuch A (2010) Contact allergy to fragrances: current patch test results (2005–2008) from the Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis* 63: 254–261
- Van Oosten EJ, ML Schuttelaar, PJ Coenraads (2009) Clinical relevance of positive patch test reactions to the 26 EU- labelled fragrances. *Contact Dermatitis* 61: 217–223
- Wolfreys AM, Basketter DA (2004) Mutagens and sensitizers - An unequal relationship? *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol* 23: 197–205
- Yoo YS (1985) Mutagenic and antimutagenic activities of flavoring agents used in foodstuffs. *Osaka City Med J* 34: 267–288

abgeschlossen am 08.10.2015