



Prüfstrategien zur Erkennung von toxischen Eigenschaften



Science For A Better Life

REACH- Erweitertes Sicherheitsdatenblatt

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelrecht, München, 5. März 2013

Dr. Dieter Beyer, Global Early Development, Product Stewardship Industrial
Chemicals, Regulations



- Standarddatenanforderungen unter REACH (Anhänge VII –X)
- Abweichungen vom Standard-Prüfprogramm (Anhang XI)
- Aktuelle Themen
- Zusammenfassung

Datenanforderungen Toxikologie unter REACH



Grundprinzip:

- Gestufte Testung
- Umfang der Testung hängt im Wesentlichen von der Produktionsmenge ab (Anhang VII bis X)



Standarddatenanforderungen Toxikologie unter REACH



1 – 10 Tonnen/Jahr (Anhang VII)

- Reizung Haut *in vitro*
- Reizung Auge *in vitro*
- Genmutation *in vitro* (Bakterien)
- Akute orale Toxizität
- Sensibilisierung Haut (bevorzugt LLNA)



Standarddatenanforderungen Toxikologie unter REACH



10 – 100 Tonnen/Jahr (Anhang VIII)

wie 1 – 10 Tonnen/Jahr und zusätzlich:

- Reizung Haut *in vivo*
- Reizung Auge *in vivo*
- Zytogenetik *in vitro*
- Genmutation *in vitro* (Säugerzellen, z.B. HPRT Test)
- Akute Toxizität, 2. Aufnahmeweg (Haut oder Inhalation)
- Subakute Toxizität
- Reproduktions-Screening (OECD 421)





Standarddatenanforderungen Toxikologie unter REACH

100 - 1000 Tonnen/Jahr (Anhang IX)

wie 1-10 und 10-100 Tonnen/Jahr und zusätzlich
(Testvorschläge => Durchführung erst nach
Genehmigung möglich):

- Subchronische Toxizität
- Entwicklungstoxizität (OECD 414, Ratte)
- Fertilität (bei Verdacht, 2-Generationen-Studie, Ratte)



Standarddatenanforderungen Toxikologie unter REACH

> 1000 Tonnen/Jahr (Anhang X)

wie 1-10, 10-100, 100-1000 Tonnen/Jahr und
zusätzlich (Testvorschläge => Durchführung erst
nach Genehmigung möglich):

- Entwicklungstoxizität (OECD 414, Ratte; falls nicht bereits bei 100-1000 jato; 2. Spezies?)
- Fertilität (2-Generationen-Studie: falls nicht bereits bei 100-1000 jato)
- Ggf. weitere Studien zur Gentoxizität
- Ggf. chronische Toxizität Ratte
- Ggf. Kanzerogenität Ratte

Standarddatenanforderungen Toxikologie: Zusammenfassung



Grundprinzip Anhänge VII - X:

- Spalte 1: Standarddatenanforderungen
- Spalte 2: Besondere Bestimmungen für Abweichungen von Spalte 1

Grundprinzip Anhang IX und X:

- Testvorschlag => nur falls von der Behörde gewünscht

Standarddatenanforderungen Toxikologie und Tierschutz



Geert Dancet, Executive Director of ECHA said “REACH is all about protecting human health and the environment. **The challenge is to have scientifically sound information on the potential hazards of substances whilst at the same time minimising unnecessary animal testing.** One of the fundamental aims of REACH is to promote alternative methods for assessing hazards of substances and to see animal testing as a last resort. All parties involved should take this very seriously, and so do we here in ECHA. ...”

28. August 2009



Standarddatenanforderungen Kritische Punkte / Fragestellungen bei der Prüfstrategie unter REACH



Lokale Ätzwirkung

- wenn ätzend => vermindertes Testprogramm Anhänge VII und VIII

Toxizität nach wiederholter Applikation

- Subakute Studie *oder/und* sub-chronische Studie
 - Testung/Testvorschlag/Waiving

Reproduktionstoxizität

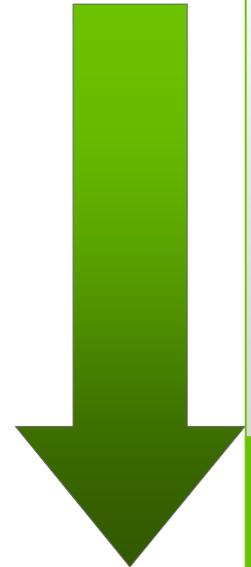
- Reproduktions-Screening (OECD 421) *oder/und* Entwicklungstoxizität (OECD 414)
- Testung/Testvorschlag/Waiving

Datenanforderungen Toxikologie – Abweichungen vom Standard-Prüfprogramm



Annex XI - Regeln für eine Teststrategie

- Verwendung existierender Daten
- „Weight of evidence“ = Summe aller Daten
- Structure Activity Relationship (SAR)
- In vitro Methoden
- Maßgeschneiderte Testung abhängig von der Exposition
- „Read Across Approach“ => „ähnliche Stoffe“;
Gruppenbetrachtung



Gruppenbetrachtung



Grundhypothese: Ähnlichkeit

- der chemische Struktur,
- der physiko-chemischen und
- (öko)toxikologischen Eigenschaften



Ggf. ist die Bildung von Sub-Kategorien erforderlich

Eine Kategorie ist in der Regel nicht Endpunkt-spezifisch, allerdings können z.B. lokale und systemische Effekte variieren

Gruppenbetrachtung



Ablauf:

1. **Hypothese** für die Gruppe (z.B. Wirkmechanismus korreliert mit chemischer Struktur) und Identifizierung der potentiellen Gruppenmitglieder
2. **Datensammlung** zu allen Gruppenmitgliedern inkl. Bewertung von Qualität und Relevanz der Daten
3. Zusammenstellung der Daten in einer **Matrix** nach relevanten Endpunkten
4. **Bewertung der Daten** vor dem Hintergrund der verfügbaren Daten
5. Ggf. Generierung von zusätzlichen Daten oder Modifizierung der Hypothese

➡ **Hypothese bestätigt?**

Gruppenbetrachtung Beispiel Menthole



Substanz	L-Menthol	D-Menthol	D/L Menthol	Menthol
CAS Nr.	2216-51-5	15356-60-2	89-78-1	1490-04-6
Akute Tox oral	Ja	Ja	Ja	Ja
Akute Tox dermal			Ja	(Ja)
Reizung Haut	Ja	Ja	Ja	Ja
Reizung Auge	Ja	Ja	Ja	Ja
Sensibilisierung	Ja		Ja	
Wiederholte Applikation	Ja		Ja	
Gentoxizität in vitro	Ja	(Ja)	Ja	
Gentoxizität in vivo	Ja		Ja	
Kanzerogenität			Ja	
Entwicklungstoxizität	Ja			
Reprotox (Fertilität)	X		X	

(Ja) = Daten nicht voll valide, X = Daten aus Studien zur wiederholten Applikation

Gruppenbetrachtung Beispiel Menthole



Die verfügbaren Daten zu den Mentholen zeigen ein sehr ähnliches toxikologisches Wirkprofil

- LD50 oral > 2000 mg/kg
- Lokale Reizeffekte (mäßig reizend Haut, leicht reizend Auge)
- Im Tierversuch nicht sensibilisierend
- Geringe Toxizität bei wiederholter Verabreichung (NOAEL oral ca. 200 – 1000 mg/kg KGW)
- Keine Hinweis auf Gentoxizität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität

Daher wurden im Rahmen des OECD HPV Programms weitere Studien nicht als notwendig angesehen

Aktuelle Themen: Neue Testmethoden



Reizwirkung Haut *in vitro*:

- In vitro Korrosionstest (OECD 431)
- In vitro Irritationstest (OECD 439)

Reizwirkung Auge *in vitro*:

- Bovine Cornea Opacity and Permeability Test (BCOP; OECD 437)
- Isolated Chicken Eye Test (ICE, OECD 438)
- Weitere Tests in der Validierung (z.B. HCE, HET-CAM)

Offene Fragen:

- Unterscheidung R36 / R41 mit *in vitro* Tests?
- In vivo* Testung nach Anhang VIII?

Aktuelle Themen: Neue Testmethoden



Extended One generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS; OECD TG 443)

- Ursprünglich für den Pflanzenschutz entwickelt
- Untersucht Reproduktionstoxizität (Gruppe 1), Immunotoxizität (Gruppe 2) und Neurotoxizität (Gruppe 3)

EOGRTS *versus* 2-Generationen Studie

- Mehr Parameter werden gemessen
- Kein Informationsverlust durch nur eine Generation (z.B. Piersma et al., Reproductive Toxicology 31, 392-401, 2011)
- Gruppen 2 und 3 nicht im Regelungsbereich von REACH
- Reduktion der Tierzahl

Zusammenfassung



- Unter REACH sind Standarddateninformationen definiert
- Abweichungen vom Standard-Prüfprogramm sind möglich
 - müssen aber die REACH Randbedingungen berücksichtigen
 - die Akzeptanz ist z.T. unsicher

=> Konkrete Prüfstrategie

- Ist eine Fall-zu-Fall Entscheidung



Herausforderungen:



- Integration neuer Testmethoden
- Wie flexibel ist das System?
- Akzeptanz von WoE, SAR, Waivings?

“The challenge is to have scientifically sound information on the potential hazards of substances whilst at the same time minimising unnecessary animal testing.” (Geert Dancet 2009)





Science For A Better Life

Vielen Dank für das
Interesse!



Menthol

