



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Toxikologische Daten zur Stoffsicherheitsbeurteilung, z.B. auch über „Gruppenbetrachtung“

Dr. Gisela Stropp

Toxicology, Wuppertal

Toxikologische Daten zur Stoffsicherheitsbeurteilung

Inhalt

- Stoffsicherheitsbeurteilung
 - Welche Daten werden benötigt
 - Gruppenbetrachtung: Methode
 - Beispiel aus dem OECD HPV-Programm
 - Menthole
 - Ethylenglycolether
- Fazit und Zusammenfassung



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Stoffsicherheitsbeurteilung – Welche Daten werden benötigt

- **Der Stoffsicherheitsbericht umfasst folgende Aspekte (vgl. Annex 1, 0.6):**
 - 1. Ermittlung schädlicher Wirkungen auf die Gesundheit des Menschen**
 2. Ermittlung schädlicher Wirkungen auf die Gesundheit des Menschen durch physikalisch-chemische Eigenschaften
 3. Ermittlung schädlicher Wirkungen auf die Umwelt
 4. Ermittlung der PBT- und vBvP-Eigenschaften
 - 5. Expositionsbeurteilung**
 - 6. Risikobeschreibung**



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Stoffsicherheitsbeurteilung – Welche Daten werden benötigt

- **Zu 1: Ermittlung schädlicher Wirkungen auf die Gesundheit des Menschen:**
- Dies beinhaltet (vgl. Annex 1, 1.0.1):
- ... alle relevanten Endpunkte und sämtliche verfügbaren Informationen (vgl. Annex 1, 1.0.2) und erfolgt in folgenden Schritten (vgl. Annex 1, 1.0.3):
 - Bewertung der Information, die nicht am Menschen gewonnen wird (Tierversuche, in vitro, in silico)
 - Bewertung von Humaninformation
 - Einstufung und Kennzeichnung
 - Ableitung Tolerabler Expositionshöhen (DNEL, DMEL)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Stoffsicherheitsbeurteilung – Welche Daten werden benötigt

- **Zu 5: Expositionsbeurteilung**

- Entwicklung eines oder mehrerer Expositionsszenarios/en oder Entwicklung einschlägiger Verwendungs- und Expositions-kategorien

- **Expositionsabschätzung**

- **Zu 6: Risikobeschreibung**

- Die Risikobeschreibung wird für jedes Expositionsszenario vorgenommen (Annex 1, 6.1)
- Die Risikobeschreibung besteht für die Wirkung auf die Gesundheit des Menschen aus (Annex 1, 6.3):
 - **Vergleich jeder exponierten Bevölkerungsgruppe mit DNEL**
 - Beurteilung der Wahrscheinlichkeit und Schwere eines auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Stoffes zurückzuführenden Vorkommnisses



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Stoffsicherheitsbeurteilung – Welche Daten werden benötigt

- **Informationen gemäß Anhang VII bis XI**

- Mengenmäßige Informationsanforderungen (Artikel 12)
- Informationen können durch andere Mittel als Versuche an Wirbeltieren gewonnen werden (Artikel 13 und Anhang XI)
 - In Vitro Methoden
 - Quantitative oder qualitative Struktur-Wirkungs-Beziehung
 - Gruppierung oder Analogie (Daten zur strukturell verwandten Stoffen)
 - Expositionsabhängige Prüfung (Annex XI, 3; auf Prüfungen nach Anhang VIII Abschnitt 8.6 und 8.7 sowie nach den Anhängen IX und X kann verzichtet werden, wenn entsprechende Expositionsszenarien entwickelt wurden).



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Stoffsicherheitsbeurteilung – Welche Daten werden benötigt

- **Informationen sind demnach notwendig:**

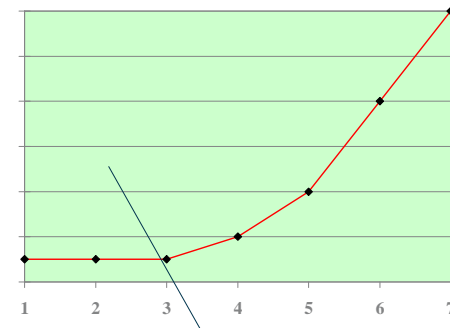
- Beschreibung des toxikologischen Profils (unter Berücksichtigung der mengenmäßigen Informationsanforderung)

- Zielorgane
- Typische Wirkungen
- Einstufung?



- Grundlage für die Risikobewertung

- Ableitung Tolerabler Expositionshöhen (DNEL, DMEL)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Gruppenbetrachtung - Methode

- Erfahrungen liegen vor aus der OECD Altstoffbearbeitung (OECD HPV Programm)
- Manual der OECD für die Gruppenbetrachtung:
http://www.oecd.org/document/7/0,3343,en_2649_34379_1947463_1_1_1_1,00.html sowie „Series on Testing and Assessment No. 80 – Guidance on Grouping of Chemicals“ (JT03232745)
- Anleitung für REACH in Arbeit unter RIP 3.3 auf der Grundlage der Erfahrungen bei der OECD
=> http://reach.jrc.it/guidance_en.htm



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Gruppenbetrachtung - Methode

- **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



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Gruppenbetrachtung - Methode

- 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



Hypothese bestätigt?

- 5. ggf. Generierung von zusätzlichen Daten oder Modifizierung der Hypothese



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Gruppenbetrachtung – Beispiele aus dem OECD HPV-Programm

- Kettenlänge; homologe Reihen:
 - Hypothese: gleicher Wirkmechanismus innerhalb definierter Bereiche („cut-off point“; z.B. alpha-Olefine, Ethylenglykole)
- Metabolisierung:
 - Hypothese: Toxizität wird durch den (gemeinsamen) Metaboliten bestimmt
- Isomeren und Isomeren-Gemische:
 - Hypothese: gleicher Wirkmechanismus; aber: Bsp. Thalidomid!
- Metalle:
 - Hypothese: die Toxizität wird durch das Metall-Ion bestimmt.
Wichtig für die Gruppendifinition ist die Löslichkeit

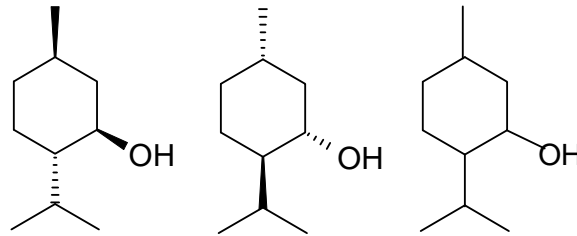


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Gruppenbetrachtung – Beispiel Menthole

- **Beispiel aus der Altstoffbearbeitung:**

- OECD HPV-Programm: Menthole (Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-)
- Vgl. <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/index7'.htm>



L-Menthol D-Menthol Menthol

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



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

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 Genotoxizität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität

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

Gruppenbetrachtung Ethylenglykolether

OECD SIDS

HIGH BOILING ETHYLENE GLYCOL ETHERS

SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE

High Boiling Ethylene Glycol Ethers Category

CAS No.	143-22-6 23783-42-8 1559-34-8
Chemical Name	Triethylene glycol butyl ether Tetraethylene glycol methyl ether Tetraethylene glycol butyl ether
Structural Formula	$\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}$ $n= 3 \text{ or } 4; \text{R}=\text{methyl or butyl}$ <p>Note: Both tetraethylene glycol methyl ether and tetraethylene glycol butyl ether are available as mixtures with other glycol ethers and some other compounds. Therefore, the molecular and structural formulas for tetraethylene glycol methyl ether and tetraethylene glycol butyl ether presented represent structures for only a portion of the compounds in the methyl and butyl high boiling streams.</p>

<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/sidspub.html>

=> 5 zusätzliche Stoffe wurden für die Bewertung herangezogen



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Gruppenbetrachtung Ethylenglykolether

Substanz	TGBE	TetraME	TetraBE	TGME	Sonstige: TGEE MPEG 350 Brake Fluid DOT 4
CAS Nr.	143-22-6	23783-42-8	1559-34-8	112-35-6	112-50-5, 9004-74-
Akute Tox	Ja	Ja		Ja	Ja
Reizung Haut Reizung Auge	Ja	(Ja)		Ja	Ja
Wiederholte Applikation	Ja			Ja	Ja
Gentoxizität Mutation	Ja			Ja	Ja
Gentoxizität Cytogen.				Ja	
Kanzerogenität	+	+	+	+	+
Entwicklungstoxizität	Ja			Ja	Ja
Reprotox (Fertilität)				Ja	

+ aufgrund der negativen Gentoxizitätstests geringe Besorgnis



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Gruppenbetrachtung Beispiel Ethylenglykolether

- Die verfügbaren Daten zu den Ethylenglykolethern zeigen ein sehr ähnliches toxikologisches Wirkprofil
 - Geringe akute Toxizität bei oraler, dermalen und inhalativer Aufnahme
 - Reizeffekte (aber: unterschiedliche Ausprägung am Auge)
 - Geringe Toxizität bei wiederholter Verabreichung (NOAEL oral ca. 200 – 1000 mg/kg KGW)
 - Keine Hinweis auf Genotoxizität
 - Keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität < 1000 mg/kg

=> Im Rahmen des OECD HPV Programms wurden weitere Studien nicht als notwendig angesehen



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Gruppenbetrachtung

- Im Rahmen des OECD HPV Programms wird die Gruppenbetrachtung zum Verzicht auf weitere Studien akzeptiert
- ⇒ **Aber:** im Rahmen des HPV-Programms wird das toxikologische Wirkpotential bewertet, es werden aber keine tolerablen Expositionshöhen festgelegt
- ⇒ Gruppenbetrachtung auch für die Ableitung von DNEL akzeptabel?
- ⇒ Werden bei der Bewertung von Daten aus einer Gruppenbetrachtung zusätzliche Faktoren benötigt?

Fazit und Zusammenfassung

- **Testanforderungen können je nach Fragestellung variieren**
 - **Aussage zum toxikologischen Profil über den Wirkmechanismus**
 - In Vitro Methoden
 - Quantitative oder qualitative Struktur-Wirkungs-Beziehung
 - Gruppierung oder Analogie (Daten zur strukturell verwandten Stoffen)
 - **Abschätzung der Dosis; Ableitung DNEL/DMEL**
 - Nur eingeschränkt möglich? Am ehesten über die Gruppenbetrachtung
 - Erfordert eine gute Datenbasis





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit