

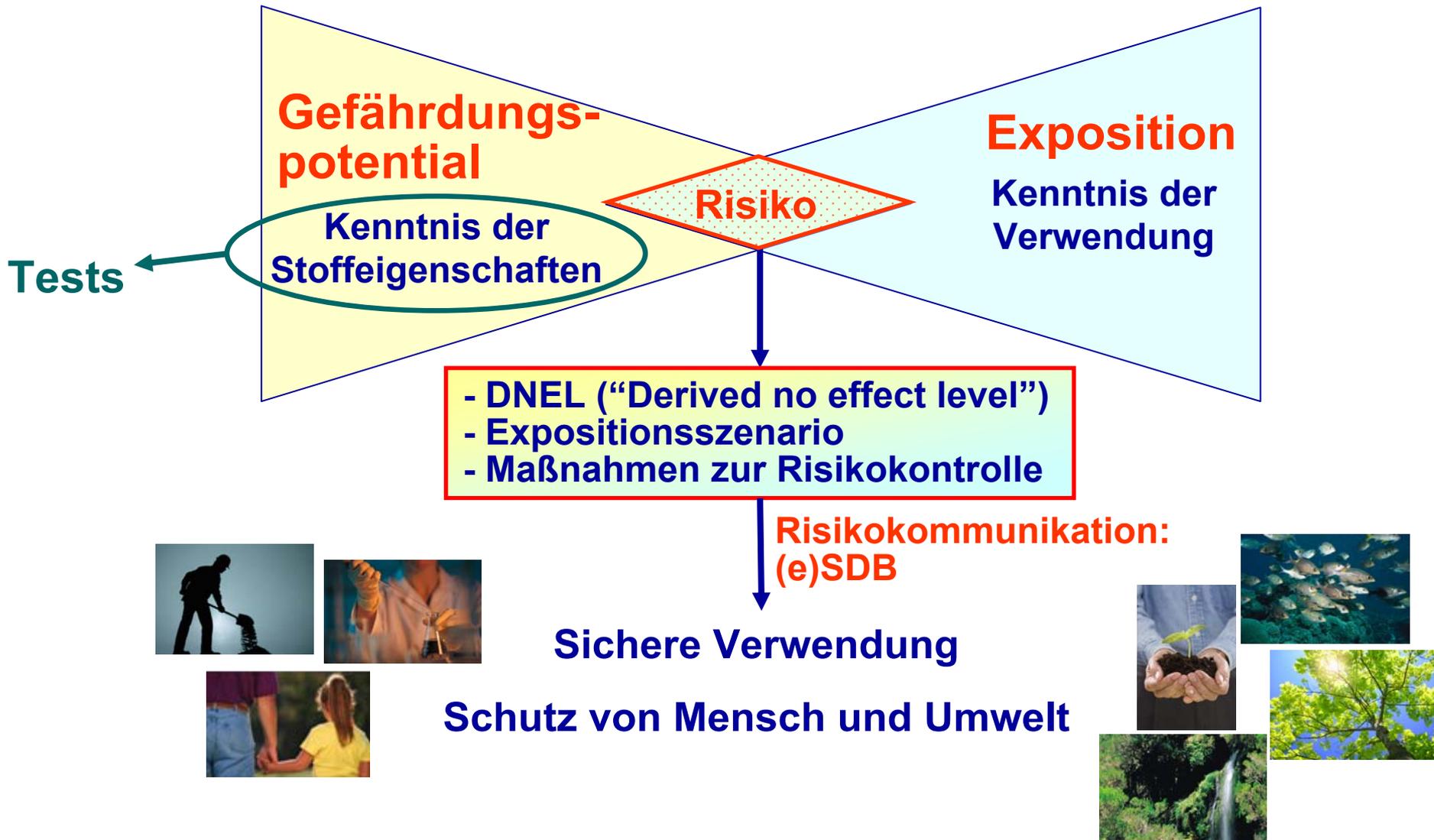
# Überblick über die Testanforderungen unter REACH

Dr. Simone Hoffmann-Dörr

20.11.2008

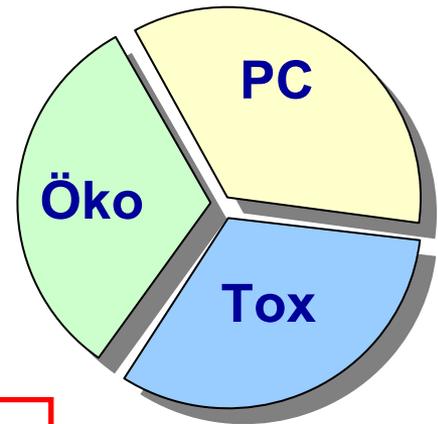
Cognis GmbH, Product Safety & Regulations

# Sicherheitsbewertung durch Hersteller / Importeure unter REACH



# Einzureichende Informationen als Hersteller / Importeur (REACH Art. 10)

- **Technisches Dossier, u.a. einschl.**
  - Identität des Registrierers
  - Identität der Substanz
  - Informationen zur Herstellung und Anwendung
  - Klassifizierung und Kennzeichnung
  - Anleitung zur sicheren Verwendung
  - Robust study summaries der Informationen aus Anhang VII – XI
  - ggf. Vorschläge für weitere Tests
- **Chemical Safety Report (ab 10 t/a)**



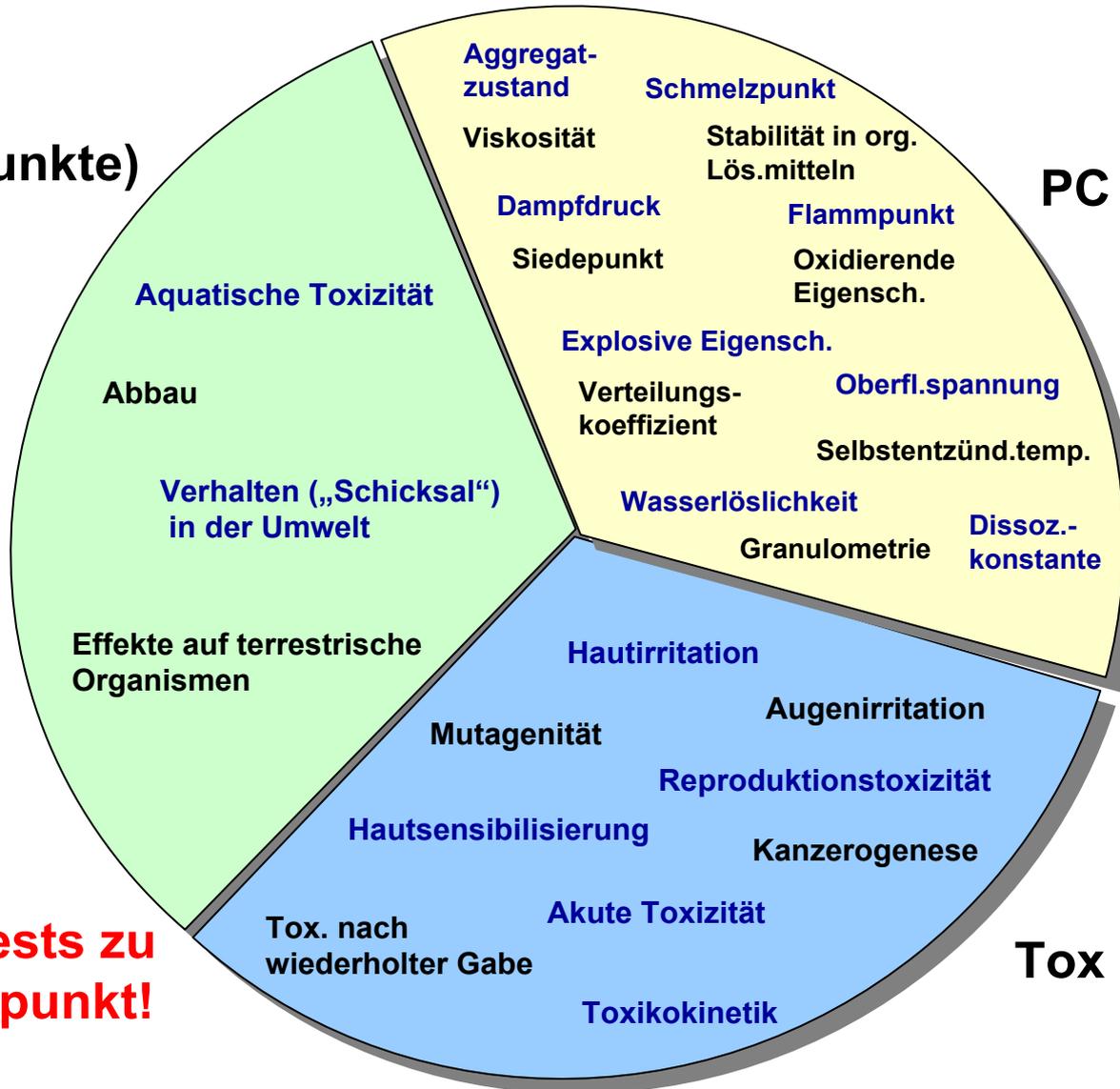
## Drei Informations-Blöcke:

- **Physikalisch-chemische Daten**
- **Toxikologische Daten (Aussage über Humantoxizität)**
- **Ökologische Daten (Aussage über Ökotoxizität / Abbau)**

# Informationsanforderungen unter REACH

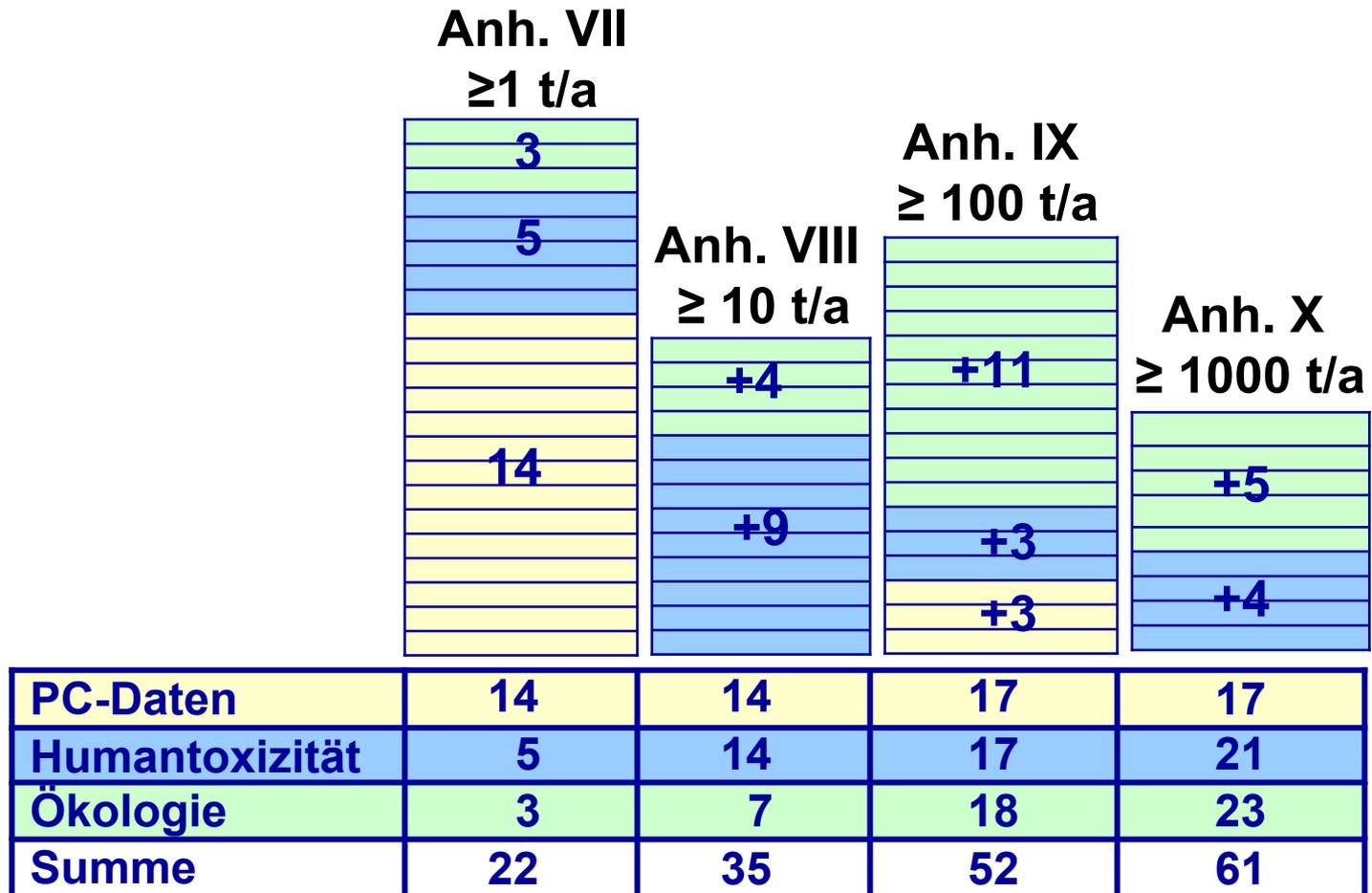
**Öko  
(4 Endpunkte)**

**PC (17 Endpunkte)**



**Tox / Öko:  
Mehrere Tests zu  
einem Endpunkt!**

# Anzahl Informationen pro Substanz, nach Tonnage



**Zeitschiene**

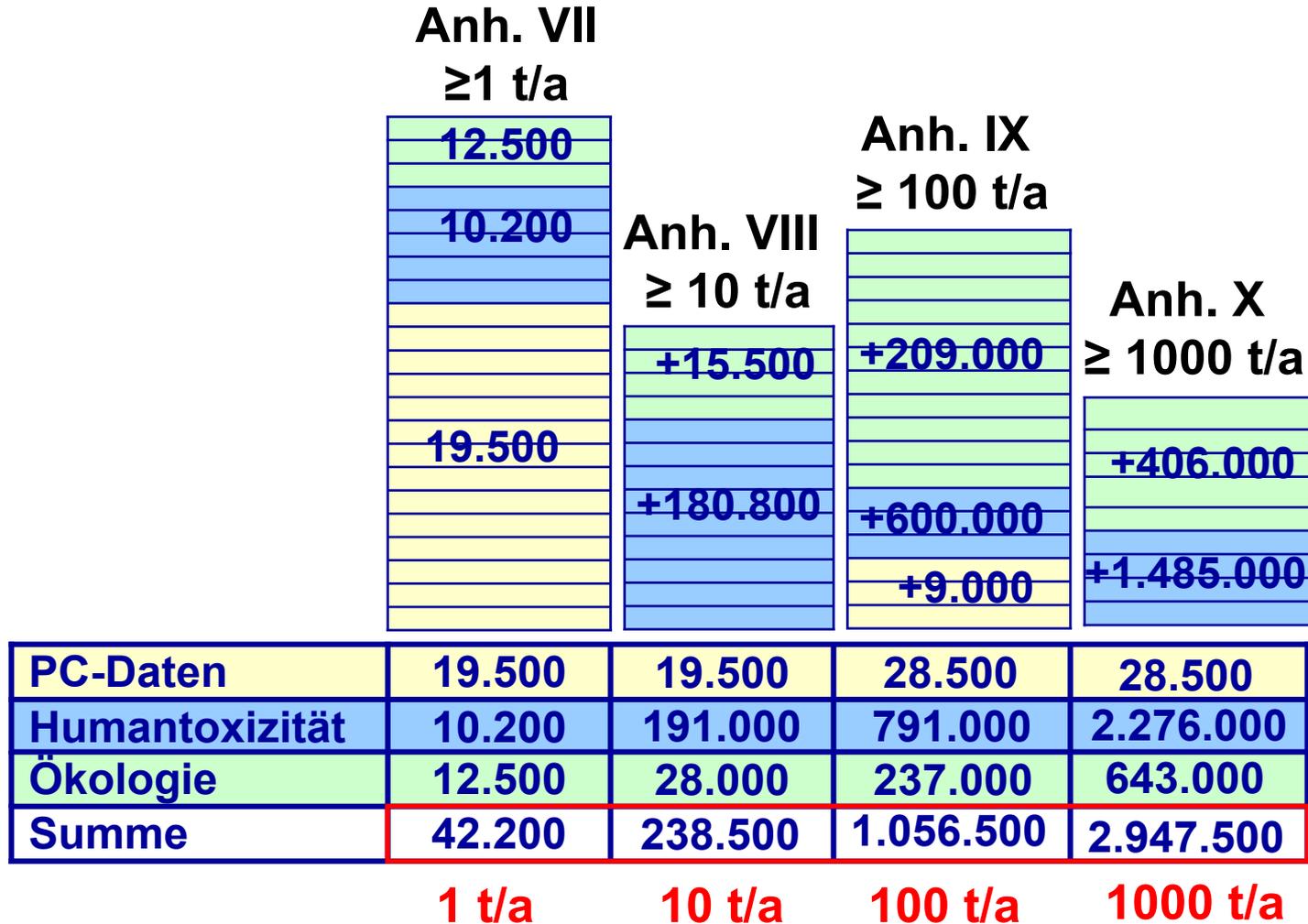
**30.5.2018**

**30.5.2013**

**30.11.2010**

# Testkosten\* pro Substanz

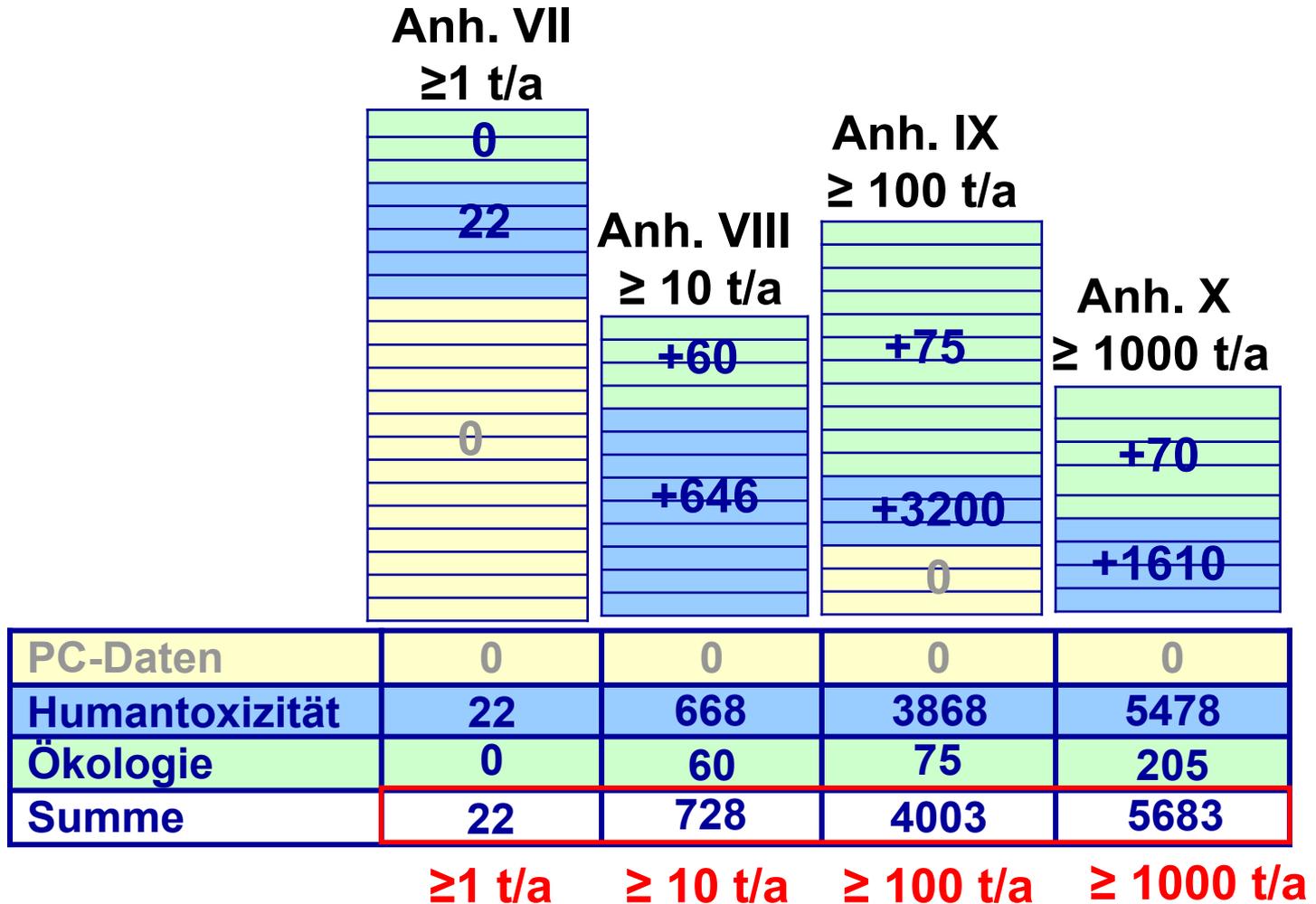
(Annahme: alle Endpunkte durch Tests abzudecken)



\*Kosten für einzelne Tests vom VCI, März 2004

# Tierzahl\* pro Substanz

(Annahme: alle Endpunkte durch Tests abzudecken)



\*aus OECD-Guidelines berechnet

# Informationen, Kosten und Tiere in Bezug auf alle vorregistrierten Substanzen der jeweiligen Phase

## Annahmen:

- Alle vorregistrierten Substanzen werden einzeln registriert
- Alle Informationsanforderungen durch Tests abgedeckt

	Vorregistrierte Substanzen*	Informationen / Phase	Testkosten / Phase	Tierzahl / Phase
Phase I	15.038	917.318	44.324.505.000	85.460.954
Phase II	4.435	230.620	4.685.577.500	17.753.305
Phase III ** (bis 100 t/a)	31.826	907.041	4.466.779.100	11.934.750
<b>Summe I-III</b>	<b>51.299</b>	<b>2.054.979</b>	<b>53.476.861.600</b>	<b>115.149.009</b>

**worst worst case!**

\*ECHA, Stand: 3.11.08

\*\*Phase III: Mittelwert aus Testkosten bzw. Tierzahlen für  $\geq 1$  und  $\geq 10$  t/a

# Warum Testkosten / Tierzahl in der Realität geringer?

## Annahmen:

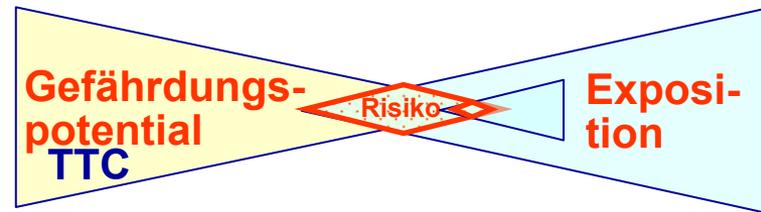
- alle vorregistrierten Substanzen werden einzeln registriert
  - Alle Informationsanforderungen durch Tests abgedeckt
- Andere Informationen akzeptiert, wenn Bedingungen in Anhang XI erfüllt (REACH Art. 13, 1.):
- Qual. / quant. **Struktur-Wirkungs-Beziehungen**
  - **Gruppenbetrachtung**
  - **Read-across**
  - **Auslassen des Tests wegen fehlender Exposition**  
„**Exposure Based Waiving**“ (EBW)

**Informationsanforderungen ≠ Testanforderungen!**

# Auslassen des Tests nach REACH Anhang XI

- **Spalte 2 Anhang VII – X: Adaptationen an Test-Anforderungen**
  - Höherer Test vorhanden
  - Best. Stoffeigenschaften  
(korrosiv, kanzerogen, keine Hautresorption, schlecht wasserlöslich, gut abbaubar + Infos über Abbauprodukte vorhanden)
  - Exposition unwahrscheinlich / nicht relevant (EBW)
- **Wissenschaftlich nicht sinnvoll** nach Anhang XI (1)
  - Adäquate nicht-GLP Tests
  - Historische Humandaten
  - „Weight of Evidence“
  - Qual. / quant. Struktur-Wirkungs-Beziehungen (QSAR)
  - Alternativmethoden (in vitro statt in vivo)
  - Substanzengruppierung / „Read across“
- **Technisch nicht möglich** nach Anhang XI (2)  
z.B. hochreaktiv, oder leichtflüchtig, oder nicht radioaktiv markierbar

# Auslassen des Tests (Anh. XI): Exposure Based Waiving



Zwei Möglichkeiten (beide ab Annex VIII, d.h.  $\geq 10$  t/a):

- Anhang VII – X , Spalte 2 → **qualitatives EBW (ECHA-Guid.)**
  - Akute dermale / inhalative Tox
  - 28d-Test (wenn in Einklang mit Annex XI) → **Problem**
  - 90d-Test
  - Repro-Screening (wenn in Einklang mit Annex XI) → **Problem**
  - 2-Generationenstudie
  - Entwicklungstoxizität
- Anhang XI, 3. → **quantitatives EBW (ECHA-Guid.)**
  - DNEL als Vergleich zur Exposition nötig (**NEU**) → **TTC?!** (ECHA-Guid.)
  - DNEL aus 28d-Studie nicht ausreichend für EBW von 90d-Studie (**NEU**)
  - DNEL aus Repro-Screening-Test nicht ausreichend für EBW von 2-Generations- oder Teratogenitäts-Studie (**NEU**)

**EBW nach Anhang XI nicht mehr möglich?**

# Alternativen bei reprotoxischen Untersuchungen: Repro-Screening

## Ab 10 t/a:

- 28d-Test + OECD 421 (Repro-Screening): **630 Tiere** ODER
- OECD 422 (Repro-Screening inkl. 42d-/54d-Test): **580 Tiere**  
Aussagekraft → nur Indikation ODER
- Um reprotoxische Parameter erweiterter 28d-Test + Teratogenität:  
**150 Tiere** (ab 100 t/a: erweiterter 90d-Test + Teratogenität, **200 Tiere**)
  - Effekte auf männl. Fertilität nach 4 Wo. histopathologisch nachweisbar (Mangelsdorf et al., 2003)
  - 90d-Test: gleiche Sensitivität wie Continuous Breeding Studies
  - Effekte auf Reprotox im Konz.bereich für allgemeintox. Wirkung sichtbar
  - reprotox. Substanz: meist Auswirkung auf mehrere Messparameter
  - wichtige Parameter: - Histopathologie/Gewichte der Geschlechtsorgane,  
- Spermienparameter (Zahl, Morphologie, Motilität)

→ Begründung über „Weight of Evidence“-Ansatz (Anhang XI, 1.)

# Alternativen bei reprotoxischen Untersuchungen: 2-Generationenstudie

- Exposure based waiving der 2-Gen.studie:  
z.B. kein Test, wenn Exposition < Reprotox-TTC

Oral:	TTC Entw.tox. = 1 µg / kg bw / d
	TTC Fertilität = 1.5 µg / kg bw / d
Inhalativ:	TTC Entw.tox. = 0.5 µg / kg bw / d
	TTC Fertilität = 1.0 µg / kg bw / d

(Bernauer et al., 2003)

→ Begründung mit Anhang IX, Spalte 2

- Erweiterter OECD 415 statt 416

(Cooper et al. 2006, Spielmann & Vogel 2006 / 2007)

- Keine 2. Generation, da keine zusätzliche Erkenntnis für Risikobewertung, Klassifizierung oder Einstufung (Janer et al. 2007)
- Änderungsvorschlag für erweiterte 1-Gen.studie liegt OECD vor
- Inhalt:
  - zusätzliche postnatale Untersuchungen
  - erweiterte Zeitdauer F1-Dosierung (Neurotoxizität)

# Beispiele für Tierersparnis durch alternative Teststrategien / EBW

- Erweiterter 28d-/90d-Test + Teratogenität statt Repro-Screening **580**
- EBW der 2-Gen.studie **3000**
- erweiterte 1-Gen.studie statt 2-Gen.studie **1200**
- Abgestufte Vorgehensweise beim akuten Fisch-Test:  
Daphnie → Alge → Fisch-Test als Limit-Test (ECVAM) **40**
- EBW eines akuten Tests (dermal, inhalativ) **10**
- EBW der 90d-Studie **100**

**Eingesparte Tiere / Substanz**

→ **Allein durch sinnvolle Testauswahl kann sich Tierzahl auf ca. 36. Mio reduzieren (immer noch zuviel...)**

# Fazit

- REACH erfordert Informationsbereitstellung in 3 Bereichen:  
**PC-, Tox- und Öko-Daten**
- Nach Annex XI sind zahlreiche **Alternativen zu Tests** erlaubt  
– Versuche an Wirbeltieren nur als letzte Maßnahme
- Größte Tiereinsparungen durch alternative Testsstrategien im **Bereich Reprotoxizität** möglich, aber mögliche **kleinere Einsparungen** auch beachtlich bei 51.000 zu registrierenden Substanzen !
- Spannungsfeld: strenge **regulatorische Testforderungen** vs. neue **wissenschaftliche Ansätze**
- Tendenz geht zu **restriktiverer Auslegung** (Beispiel Exposure Based Waiving) schon vor praktischem Erproben: welche theoretisch möglichen **Alternativen werden noch realisierbar** sein?

cognis.

we know how