



Arbeitskreis  
„Regulatorische Toxikologie“

Advanced Course / Workshop

# **Ansätze zur Gefahren- und Risikobewertung zur lokalen Toxizität: Stellenwert von Alternativverfahren**

29. Februar 2016, Berlin

Einführung - Walter Aulmann, Monheim am Rhein

# Inhalt



Arbeitskreis  
„Regulatorische Toxikologie“

- ❖ Rechtlicher Rahmen
- ❖ Methodeninventar
- ❖ Offene Fragen / Klärungsbedarf

# Rechtlicher Rahmen

Arbeitskreis  
„Regulatorische Toxikologie“



## ❖ CLP Verordnung (1272/2008)

- ❖ <http://echa.europa.eu/web/quest/regulations/clp/legislation>



## ❖ ECHA Leitfaden: Guidance on the Application of the CLP Criteria Version 4.1. vom Juni 2015

- ❖ ‚soft regulation‘ – keine verbindliche Rechtskraft
- ❖ [https://echa.europa.eu/documents/10162/13562/clp\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13562/clp_en.pdf)



# CLP-Verordnung

- ❖ Setzt den allgemeinen Rechtsrahmen
- ❖ Titel II (Artikel 5 bis 15)
  - ❖ Ermittlung von Informationen (Art 5 und 6)
  - ❖ Versuche am Tier und am Menschen (Art 7)
  - ❖ Gewinnung neuer Daten (Art 8)
  - ❖ Bewertungsverfahren (Art 9)
  - ❖ Spezifische Konzentrationsgrenzwerte (Art 10)
  - ❖ Berücksichtigungsgrenzen (Art 11)
  - ❖ Überprüfungspflicht, Aktualisierung (Art 15)
- ❖ Anhang I
  - enthält technische Ausführungsbestimmungen

# ECHA Leitfaden



Arbeitskreis

„Regulatorische Toxikologie“

- ❖ Technisch-wissenschaftliches Dokument mit Anleitungen im Detail zur Einstufung von physikalischen, gesundheitlichen und Umweltgefahren
- ❖ Illustriert mit Beispielen und Fließschemata
- ❖ Zielgruppen
  - ❖ Hersteller und Importeure
  - ❖ Behörden in den Mitgliedsstaaten (MS CA),
  - ❖ EU-Kommission und ECHA (ECHA).
- ❖ Aus einem REACH Implementationsproject (RIP 3.6) hervorgegangen
- ❖ Erarbeitet zwischen 2007 und 2009 unter Beteiligung von Experten aus den Behörden der Mitgliedsstaaten und der Industrie

# Ermittlung der Beweiskraft „Weight-of-Evidence“



Arbeitskreis  
„Regulatorische Toxikologie“

CLP Anhang I

- 1.1.1.3. Die Ermittlung der Beweiskraft bedeutet, dass alle verfügbaren Informationen, die für die Gefahrenbestimmung relevant sind, im Zusammenhang betrachtet werden, beispielsweise die Ergebnisse von geeigneten *In-vitro*-Tests, einschlägige Tierversuchsdaten, Informationen aus der Anwendung des Kategorienkonzepts (Gruppierung, Übertragung), Ergebnisse von (Q)SAR-Verfahren und Erfahrungen beim Menschen wie Daten über berufsbedingte Exposition, Daten aus Unfalldatenbanken, epidemiologische und klinische Studien sowie gut dokumentierte Fallberichte und Beobachtungen. Die Qualität und Schlüssigkeit der Daten erhält eine angemessene Gewichtung. Informationen über Stoffe oder Gemische, die mit dem einzustufenden Stoff oder Gemisch verwandt sind, sind in der Regel ebenso als geeignet zu betrachten wie Studienergebnisse über den Wirkungsort, den Wirkungsmechanismus oder die Wirkungsweise. Sowohl positive als auch negative Befunde sind in einer Ermittlung der Beweiskraft zusammen zu berücksichtigen.

# Ermittlung der Beweiskraft

## Vorgehensweise

Sammlung aller verfügbaren Informationen zu einem toxikologischen Endpunkt

(ungefiltert, d.h. positive und negative Ergebnisse)

- ❖ Integration der Informationen
- ❖ Hierarchisierung nach Relevanz
- ❖ Berücksichtigung der Informationsqualität
- ❖ Schließung von Informationslücken
- ❖ Bewertung durch Experten

# ECHA Leitfaden: Ermittlung der Beweiskraft zu lokalen Hauteffekten



Arbeitskreis

„Regulatorische Toxikologie“

Step		
1a	<p>Is the substance an organic hydro peroxide or an organic peroxide? <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b></p> <p><b>↓</b></p>	<p>Consider to classify as</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– corrosive (Skin Corr. 1B) if the substance is a hydro peroxide, or</li> <li>– irritating (Skin Irrit. 2) if the substance is a peroxide.</li> </ul>
		<p>OR</p> <p>Provide evidence for the contrary and proceed to step 1b</p>
1b	<p>Is the pH of the substance <math>\leq 2</math> or <math>\geq 11.5</math>? <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b></p> <p><b>↓</b></p>	<p>Consider to classify as corrosive.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Where classification is based upon consideration of pH alone (i.e. buffering capacity is not known), Skin Corr. 1A should be applied.</li> <li>– Where consideration of alkali/acid reserve suggests that the substance is not corrosive, this has to be confirmed (preferably by use of an appropriate <i>in vitro</i> test). Proceed to step 1c</li> </ul>



# ECHA Leitfaden: Ermittlung der Beweiskraft zu lokalen Hauteffekten



Arbeitskreis

„Regulatorische Toxikologie“

1c	<p>Are there other physical or chemical properties that indicate that the substance is irritating / corrosive? <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b></p> <p>↓</p>	<p>Use this information for weight of evidence (WoE) determination (step 7).</p> <p>Proceed to step 2</p>
2	<p>Are there adequate existing <u>human data</u> which provide evidence that the substance is corrosive or irritant? <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b></p> <p>↓</p>	<p>Classify accordingly.</p>
3	<p>Are there data from existing studies <i>on irritation and corrosion</i> in laboratory animals, which provide sound conclusive <u>evidence</u> that the substance is a corrosive, irritant or non-irritant? <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b></p> <p>↓</p>	<p>Classify accordingly (either Skin Corr. 1A/1B/1C or Skin Irrit. 2 or no classification).</p>

# ECHA Leitfaden: Ermittlung der Beweiskraft zu lokalen Hauteffekten

Arbeitskreis

„Regulatorische Toxikologie“

4a	<p>Has the substance proven to be a corrosive, irritant or non-irritant in a suitable acute dermal toxicity test? <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b></p> <p>↓</p>	<p>If test conditions are consistent with OECD TG 404, classify accordingly (Skin Corr. 1A/ 1B/1C or Skin Irrit. 2 or no classification)</p> <p>If test conditions are not consistent with OECD TG 404, use this information in the WoE determination (step 7) and proceed to step 4b</p>
4b	<p>Has the substance proven to be a corrosive or an irritant in sensitisation studies or after repeated exposure? <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b></p> <p>↓</p>	<p>Classification cannot be considered directly. Use this information for WoE determination (step 7).</p> <p>Proceed to step 5a</p>

# ECHA Leitfaden: Ermittlung der Beweiskraft zu lokalen Hauteffekten

Arbeitskreis

„Regulatorische Toxikologie“

<p>5a</p>	<p>Are there <u>structurally related substances</u> (suitable “read-across” or grouping), which are classified as corrosive (Skin Cat. 1) on the skin, or do suitable (Q)SAR methods indicate corrosive potential of the substance?  <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b></p> <p>↓</p>	<p>Consider to classify as Skin Corr. 1.</p> <p>Proceed to step 5b</p>
<p>5b</p>	<p>Are there <u>structurally related substances</u> (suitable “read-across” or grouping), which are classified as irritant on the skin (Skin Cat. 2), or do suitable (Q)SAR methods indicate the presence of irritating potential of the substance?  <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b></p> <p>↓</p>	<p>Consider to classify as Skin Irrit. 2.</p> <p>Proceed to step 6a</p>

# ECHA Leitfaden: Ermittlung der Beweiskraft zu lokalen Hauteffekten

Arbeitskreis

„Regulatorische Toxikologie“

6a	<p>Has the substance demonstrated corrosive properties in an OECD adopted <u><i>in vitro</i></u> test?  <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b>  <b>↓</b></p>	<p>Classify as corrosive. If discrimination between Skin Corr. 1A/1B/1C is not possible, Skin Corr. 1 must be chosen.</p>
6b	<p>Are there acceptable data from a validated <i>in vitro</i> test (adopted by OECD or not), which provide evidence that the substance is an irritant or non-irritant?  <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b>  <b>↓</b></p>	<p>Consider to classify accordingly (Skin Irrit. 2 or no classification).</p> <p>Proceed to step 6c</p>
6c	<p>Are there data from a suitable <i>in vitro</i> test, which provide sound conclusive evidence that the substance is an irritant?  <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b>  <b>↓</b></p>	<p>Consider to classify as Skin Irrit. 2</p> <p>Proceed to step 7</p>

# ECHA Leitfaden: Ermittlung der Beweiskraft zu lokalen Hauteffekten

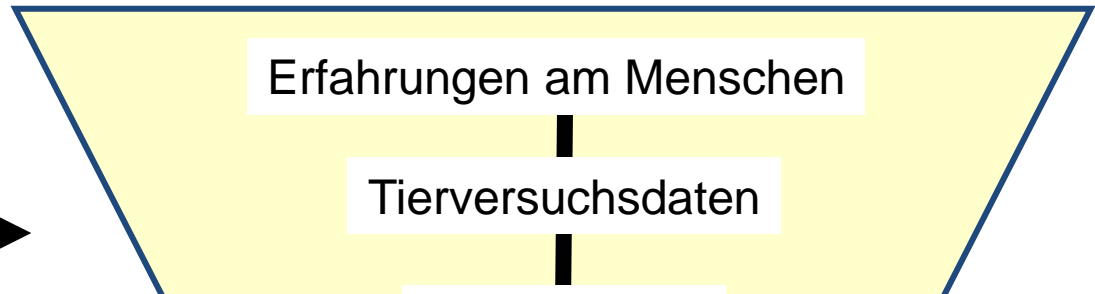
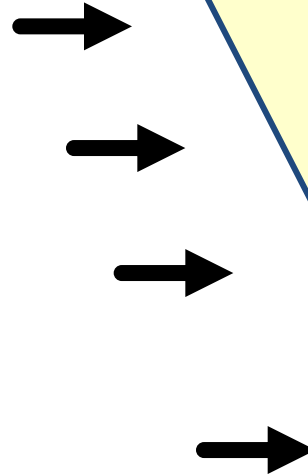
7	<p>Taking all existing and relevant data (steps 1-6) into account, is there sufficient information to make a decision on classification? <b>YES →</b></p> <p><b>NO</b></p> <p><b>↓</b></p>	<p>Classify accordingly (Skin Corr. 1A or Skin Corr. 1B or Skin Corr. 1C or Skin Irrit. 2 or no classification)</p>
	<p>Unable to classify substance for skin corrosion/irritation</p>	<p>Decision to undertake generation of new test data should be made in compliance with REACH and Article 8 of CLP.</p> <p>It is recommended that IR/CSA R.7.2.6 should also be considered.</p>

# Phase 1: Beweiskraft Vorhandener Informationen

Arbeitskreis

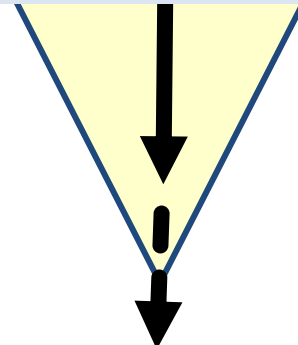
„Regulatorische Toxikologie“

**Entscheidung  
über Einstufung**



CLP Anhang I 3.2.2.4  
Ganz allgemein ist an erster Stelle bestehenden Erfahrungen beim Menschen, dann Ergebnissen aus Tierversuchen und schließlich sonstigen Informationsquellen Beachtung zu schenken. Dies ist jedoch von Fall zu Fall zu entscheiden.

**Wenn keine  
Entscheidung möglich:  
Weiter zu Phase 2**

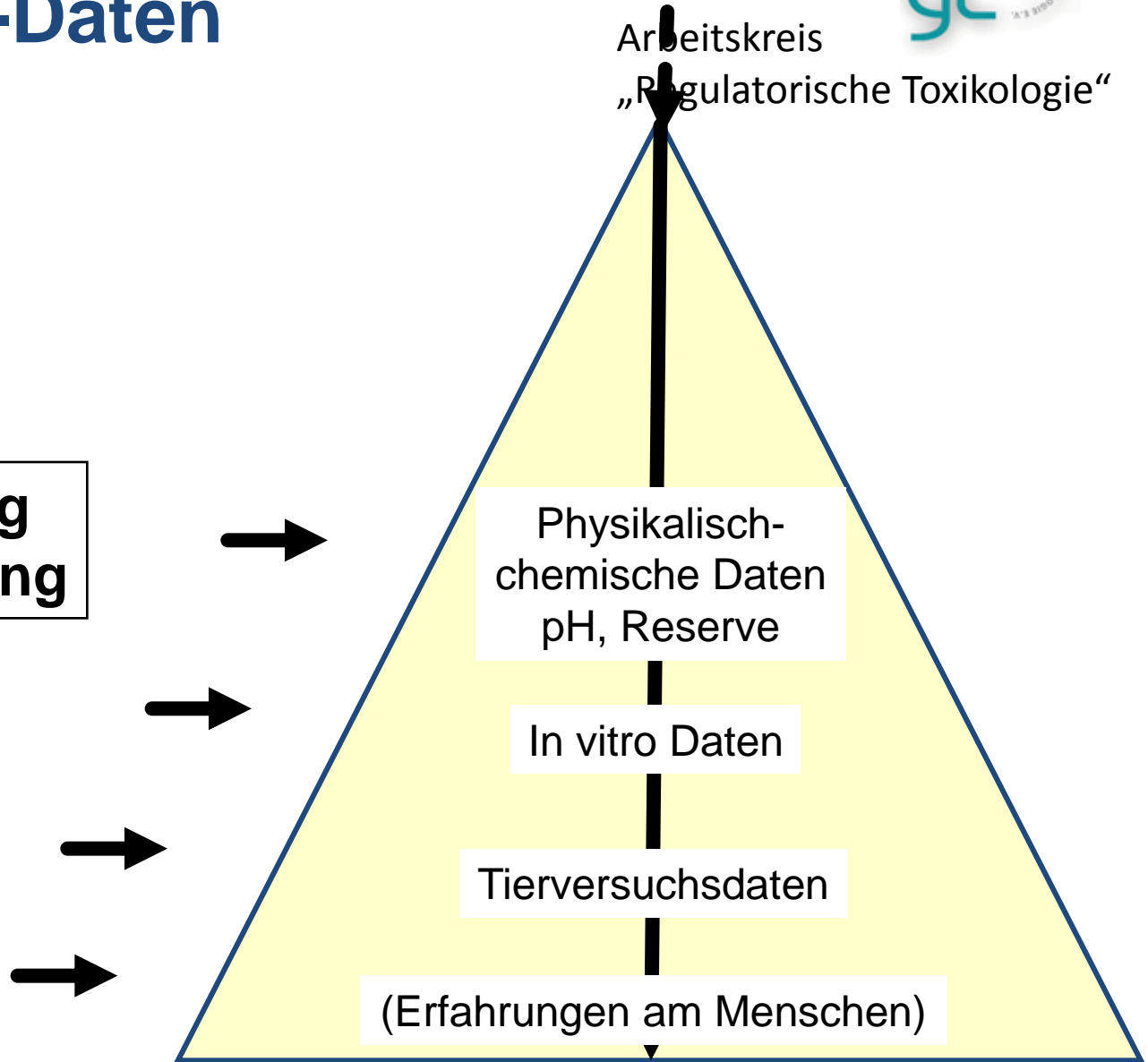


# Phase 2 – Erhebung neuer (Test)-Daten

Arbeitskreis  
„Regulatorische Toxikologie“

**Erhebung  
neuer Daten**

**Entscheidung  
über Einstufung**



# Prüfschema Auge für pH extreme Gemische



Arbeitskreis  
„Regulatorische Toxikologie“

## ECHA Leitfaden 3.3.3.2.1.1

Nicht eingestuft als Haut Corr. 1 und ohne in vivo Daten zu 'ernsten Augenschäden/Augenreizungen oder relevante Daten von ähnlichen getesteten Gemischen

<b>Gibt die Säurereserve Hinweise, dass das Gemisch nicht korrosiv ist?</b>		<b>Einstufung in Kategorie 1 - verursacht schwere Augenschäden</b>
	Nein →	
<b>Ja</b>		
<b>Wurde das Gemisch auf schwere augenschädigende Wirkungen getestet in einem anerkannten <b>in-vitro-Test</b>?</b>		
	Nein →	
<b>Ja</b>		
<b>Zeigt das Gemisch schwere Augenschädigende Wirkungen in einem anerkannten <b>in-vitro Test</b>?</b>		
	Ja →	
<b>Nein</b>		
<b>Einstufung entsprechend Kalkulationsmethode nach CLP Verordnung Anhang I</b>		



# Entwicklung von In-vitro-Methoden 'Auge'



Arbeitskreis  
„Regulatorische Toxikologie“

- ❖ Validierung durch Internationale Institutionen zur Entwicklung von Alternativmethoden
  - ❖ BGA/BMBF EC/HO IRAG CTFA COLIPA MHW/JCIA
  - ❖ HET-CAM, Neutralrot, Pollenschlauchtest, BCOP u.a.
- ❖ Anerkennung durch die OECD:
  - ❖ OECD 437 BCOP / OECD 438 ICE
    - ❖ Identifikation möglich von Chemikalien, die schwere Augenschäden (Kategorie 1) verursachen möglich
  - ❖ OECD 460 Fluoreszein Leakage – für Kategorie 1
- ❖ Erweiterte Auswertungsmöglichkeiten für OECD 437 und 438
  - ❖ Identifikation möglich von Chemikalien, die
    - ❖ schwere Augenschäden (Kategorie 1) verursachen
    - ❖ Nicht einzustufen sind
    - ❖ Für den mittleren Bereich gilt ‚no prediction can be made‘
- ❖ OECD 492 (RhCE)

Gescheitert

1988

1998

2009

2012

2013

2015



❖ Identifikation möglich von Chemikalien, die nicht einzustufen sind  
Einführung - Walter Aulmann, Monheim am Rhein # Reconstructed human Cornea-like Epithelium test method

# Offene Fragen / Klärungsbedarf



Arbeitskreis

„Regulatorische Toxikologie“

- ❖ Wie verlässlich sind die Aussagen aus in-vitro Verfahren
- ❖ Können in-vitro Methoden zur Ableitung von SCLs genutzt werden?
- ❖ Zukünftige Wertigkeit von in-vivo / in-vitro Daten insbesondere für Gemische