



Science For A Better Life

# Erfahrungen bei Read-Across/Kategorie Approach und DNEL Ableitungen

Dieter Beyer (Industrial Chemicals Regulations)



- Read-Across mit Hydrolyseprodukten
- Kategorie Approach basierend auf Metabolismus
- DNEL
- Zusammenfassung

# Read-Across mit Hydrolyseprodukten

## Beispiel 1



- Substanzeigenschaften:
  - Flüssigkeit; Siedepunkt: 76 °C
  - Dampfdruck: 13 kPa (RT)
  - Reagiert mit Wasser exotherm, schnell und vollständig zu HCl und SO<sub>2</sub> (Handbücher, Enzyklopädien)
- Einstufung:
  - EUH014 (Reagiert heftig mit Wasser)
  - EUH029 (Entwickelt bei Berührung mit Wasser giftige Gase)
  - H314 (Hautätzend 1A; Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden)
  - H302 Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.
  - H331 Giftig bei Einatmen.
- Dossier erstellt und eingereicht anhand von Substanzdaten und Daten der Hydrolyseprodukte.



# Read-Across mit Hydrolyseprodukten

## Beispiel 1



Draft Decision des ECHA Compliance Checks zur Kommentierung durch den Registranden in 2013 verschickt.



Folgende Wirbeltierstudien wurden gefordert:

- 1. Endpoint: Sub-chronic toxicity study (90-day), inhalation route (Annex IX, 8.6.2.; test method: OECD 413) in rats;
- 2. Endpoint: Pre-natal developmental toxicity study (Annex X, 8.7.2.; test method: EU B.31./OECD 414) in rats or rabbits, oral route.

=> Read-Across wurde von der ECHA nicht akzeptiert.



# Read-Across mit Hydrolyseprodukten

## Beispiel 1



- REACH Prüfanforderungen:
  - Annex 7 (1-10 Tonnen)
    - Akute orale Toxizität
    - Reizwirkung Haut und Auge
    - Sensibilisierung (LLNA)
    - Gentoxizität in Bakterien
  - Annex 8 (10-100 Tonnen)
    - Akute Toxizität 2. Aufnahmeweg
    - Zytogenetik und Mutagenität in Säugerzellen
    - Subakute Toxizität
    - Screening Test auf Reproduktionstoxizität
  - Annex 9 (100-1000 Tonnen)
    - Subchronische Toxizität
    - Entwicklungstoxizität
  - Annex 10 (>1000 Tonnen)
    - Generationsstudie (2-Gen. / EOGRT)
    - Entwicklungstoxizität 2. Spezies

# Read-Across mit Hydrolyseprodukten

## Beispiel 1



Im Zuge der Kommentierungsfrist wurde ein Dossier Update eingereicht:

- Schnelle und vollständige Hydrolyse zu HCl und SO<sub>2</sub>
  - in Wasser bestätigt durch zusätzliche, neue Guideline Studie (OECD TG 111 “Hydrolysis as a function of pH”). Halbwertszeit < 2 Minuten.
  - Halbwertszeit in der Gasphase 1.4 – 6 Minuten (Literatur)
- HCl und SO<sub>2</sub> Daten zu wiederholter Applikation und Entwicklungstoxizität robuster in das Dossier eingetragen.
  - Keine relevante systemische Toxizität
- Keine relevante Humanexposition genauer beschrieben



Keine Entscheidung durch die ECHA bis heute.

# Read-Across mit Hydrolyseprodukten

## Beispiel 2



- Substanzeigenschaften:
  - Ölige Flüssigkeit; Siedepunkt: 138 °C
  - Dampfdruck: 1,4 kPa (RT)
  - Reagiert mit Wasser schnell und exotherm zu HCl und Schwefelverbindungen einschließlich SO<sub>2</sub> (Handbücher, Enzyklopädien)
- Einstufung:
  - EUH014 (Reagiert heftig mit Wasser)
  - EUH029 (Entwickelt bei Berührung mit Wasser giftige Gase)
  - H314 (Hautätzend 1A; Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden)
  - H301+H331 Giftig bei Verschlucken oder Einatmen.
- Dossier erstellt und eingereicht anhand von Substanzdaten und Daten der Hydrolyseprodukte.



# Read-Across mit Hydrolyseprodukten

## Beispiel 2



Draft Decision des ECHA Compliance Checks zur Kommentierung durch den Registranten in 2013 verschickt.

Folgende Wirbeltierstudien wurden gefordert:

- 1. Endpoint: Sub-chronic toxicity study (90-day), inhalation route (Annex IX, 8.6.2.; test method: OECD 413) in rats;
- 2. Endpoint: Pre-natal developmental toxicity study (Annex X, 8.7.2.; test method: EU B.31./OECD 414) in rats or rabbits, oral route.

=> Read-Across wurde von der ECHA nicht akzeptiert.





# Read-Across mit Hydrolyseprodukten

## Beispiel 2



Im Zuge der Kommentierungsfrist wurde ein Dossier Update eingereicht:

- Schnelle und vollständige Hydrolyse
  - in Wasser bestätigt durch zusätzliche, neue Guideline Studie (OECD TG 111 “Hydrolysis as a function of pH”).
    - Quantitative Hydrolyse mit Halbwertszeit < 2 Minuten
    - Hydrolyseprodukte: HCl, diverse schwefelhaltige Säuren (Sulfit, Sulfat, Thiosulfat) und weitere Schwefelkomponenten
- Soweit vorhanden Daten der Hydrolyseprodukten zu wiederholter Applikation und Entwicklungstoxizität robuster in das Dossier eingetragen.
  - Keine relevante systemische Toxizität (nicht zu allen Hydrolyseprodukten liegen experimentelle Daten vor)
- Substanz wird nur unter „strictly controlled conditions“ gehandhabt (Annex XI, Absatz 3.2.)

# Read-Across mit Hydrolyseprodukten

## Beispiel 2



ECHA „Termination Letter“ im Sommer 2014:

- ECHA akzeptiert das expositionsbasierte Waiving nach Annex XI, Absatz 3.2.
- Read-Across mit den Hydrolyseprodukten nicht erwähnt.

Zusammenfassung Beispiel 1 und 2:

Hydrolyse-Studien zur Bestätigung der literaturbeschriebenen schnellen Hydrolyse durchgeführt und im Dossier Update beschrieben.

Unklar ob Read-Across korrosiver Stoffe (Cor. Cat. 1A) mit schneller und quantitativer Hydrolyse mit vorhandenen Daten der Hydrolyseprodukte von der ECHA akzeptiert wird.

# Kategorie Approach basierend auf Metabolismus



Substanz ist

- zugelassen als Zusatzstoff in
  - pharmazeutischen Produkten und Kosmetika
  - Lebensmitteln in der EU und außerhalb der EU
- kommt natürlich in einigen pflanzlichen Nahrungsmitteln vor.
- wurde von unterschiedlichen Gremien bereits im Rahmen einer Kategoriebetrachtung bewertet und keine Datenlücke identifiziert (MAK, OECD HPV, IPCS, EFSA, JECFA, CIR, US-NTP, EPA,...)

# Kategorie Approach basierend auf Metabolismus



Draft Decision des ECHA Compliance Checks zur Kommentierung durch den Registranden in 2013 verschickt.

Folgende Wirbeltierstudien wurden gefordert:

1. Transgenic rodent somatic germ cell mutation assay (Annex X, 8.4, column 2)
2. Pre-natal developmental toxicity study (Annex IX, 8.7.2)
3. Two-generation reproductive toxicity study (Annex X, 8.7.3)

Dossier enthielt robuste Studieneinträge zu der Substanz, zusätzliche Informationen zum Metabolismus im Kapitel Toxikokinetik und den Kategoriestoffen in den einzelnen Waivings.

# Kategorie Approach basierend auf Metabolismus



- Rational Read-Across:

- $R-CH_2OH \rightarrow [R-CHO] \rightarrow R-COOH \rightarrow$  Metabolismus (Konjugation mit Glycin und Glucuronidierung)  $\rightarrow$  Ausscheidung im Urin innerhalb von 24 Stunden).
- Registrierte Substanz: Alkohol
- In vivo Gentoxizitäts-Tests: Aldehyd und Säure; Kanzerogenitätsstudien: Säure  
 $\Rightarrow$  nicht Mutagen in vivo, nicht Kanzerogen
- Fertilität: 4-Generationsstudie: Säure; keine Effekte auf Geschlechtsorgane: alle Substanzen  
 $\Rightarrow$  Beeinträchtigt nicht die Fortpflanzung
- Entwicklungstoxizität: Maus, Ratte und Kaninchen: Säure (zusätzlich limitierte Daten für den Alkohol)  
 $\Rightarrow$  nicht entwicklungstoxisch

# Kategorie Approach basierend auf Metabolismus



Im Zuge der Kommentierungsfrist wurde ein Dossier Update eingereicht:

- Umfassenderes Rational für die Kategorie im Kapitel Toxikokinetik
- Key Studien der anderen Categoriesubstanzen zu den Endpunkten Genotoxizität, Fertilität und Entwicklungstoxizität
- Umfassende Waivings mit den Kategoriebetrachtungen anderer Gremien: MAK, OECD HPV, IPCS, EFSA, JECFA, CIR, US-NTP, EPA,...

Keine weitere Kommunikation durch die ECHA bis heute.



# Kategorie Approach basierend auf Metabolismus - DNEL



ECHA berechnet Assessment Faktoren in der Draft Decision:

	ECHA	Registrierende
Assessment Faktoren:		
Interspezies (Allometrie)	<b>7 – oral, dermal</b> (sub-akute inhalative Rattenstudie)	4 – oral, dermal (sub-akute inhalative Rattenstudie)
Interspezies (Zusätzlich)	2.5	2.5
Intraspezies	5/10	5/10
Zeitextrapolation	1 - oral, dermal („registrant justifies with substance specific data“) <b>6 – inhalativ („sub-acute to chronic“)</b>	1 (sub-akute, sub-chronische und chronische orale Studien im Ratten und Mäusen)
Startpunkt		
	<i>Nicht explizit genannt, aber wahrscheinlich die chronische Studie in Mäusen: <b>NOAEL &gt;200 mg/kg/Tag (höchste getestete Dosis)</b></i>	chronische Studie in Ratten mit NOAEL>400 mg/kg/Tag (höchste Dosis getestet)
DNEL Gesamtbevölkerung Langzeit oral	1.1 mg/kg/Tag (nicht explizit genannt)	4 mg/kg/Tag => ADI (EFSA) 5 mg/kg/Tag

# Kategorie Approach basierend auf Metabolismus - DNEL



## Zusammenfassung DNEL Berechnung:

- ECHA nennt abweichende Assessment Faktoren in der Draft Decision:
  - Mögliche Abweichung von den REACH Standard Vorgaben bei der Zeitextrapolation sind abhängig von der Expositionsform.
- Rückschlüsse anhand der abweichenden Assessment Faktoren.
  - Startpunkt für die DNEL Berechnung der formal niedrigste NOAEL obwohl in der Studie keine Effekte aufgetreten sind (NOAEL = höchste getestete Dosis)
  - DNEL 5-fach niedriger als EFSA's ADI





# Zusammenfassung

- Unklar ob ECHA Read-Across korrosiver Stoffe (Hautätzend 1A) mit schneller und quantitativer Hydrolyse mit vorhandenen Daten der Hydrolyseprodukte akzeptiert.
- Unklar ob Kategoriebetrachtung anderer Gremien in REACH übertragen werden können (MAK, OECD HPV, IPCS, EFSA, JECFA, CIR, US-NTP, EPA,...)
- ECHA Annahmen für die DNEL Berechnung führen zu sehr niedrigen DNEL unterhalb des bestehenden ADI.

⇒ **Finale ECHA Entscheidungen wären hilfreich für ein besseres Verständnis der Sichtweisen.**

⇒ **Der fachliche Austausch und die Weiterentwicklung von Bewertungsmethoden unter REACH auch unter Berücksichtigung der Vorgehensweisen anderen Gremien ist wünschenswert**

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit

## Fragen?



Vielen Dank an LANXESS Deutschland GmbH, Regulatory Affairs, REACH & Product Stewardship, für die Bereitstellung der Beispiele