



Advanced Course / Workshop
**„Risikobewertungskonzepte für
verschiedene regulatorische Bereiche**

Login

Allgemeine Aspekte zur Risikocharakterisierung von (Wirk-)Stoffen

Dr. Michael Werner, Dr. Knoell Consult GmbH

Arbeitskreis Regulatorische Toxikologie | 26. Februar 2018, Göttingen

Themenübersicht

- Behandlung von Themengebieten aus den Bereichen
 - Biozide
 - Pflanzenschutzmittel (PSMs)
 - Industriechemikalien („REACH“)
 - Human-/Veterinärpharmaka/Medizinprodukte
 - Kosmetika
 - Nahrungsmittelkontaktmaterialien (FCMs)
- Abdeckung einer breiten Palette verschiedenster regulatorischer Bereiche

Inhalt

- **Ziele des Advanced Course 2018**
- **Allgemeine Prinzipien der Risikocharakterisierung**
- **Gefahrenabschätzung und Ableitung von Referenzwerten:
Synergismen und Unterschiede zwischen den Regularien**
- **Elemente der Expositionsabschätzung**
- **Risikocharakterisierung**

Ziele des Advanced Course 2018

- Erläuterung der rechtlichen Hintergründe, der Risikobewertungskonzepte und spezieller Aspekte in den betrachteten regulatorischen Bereichen
- Überblick über die Herangehensweisen und “Werkzeuge” für die Durchführung der Risikocharakterisierung mit Fokus auf unbeabsichtigter Freisetzung für Unbeteiligte (≠ “Anwenderrisiko”)
- Förderung des „interregulatorischen“ Dialoges und Identifizierung von Harmonisierungs-/Kooperationspotenzialen
- Diskussion der Herausforderungen bei Mehrfachexpositionen gegenüber verschiedenen Stoffen (Podiumsdiskussion)

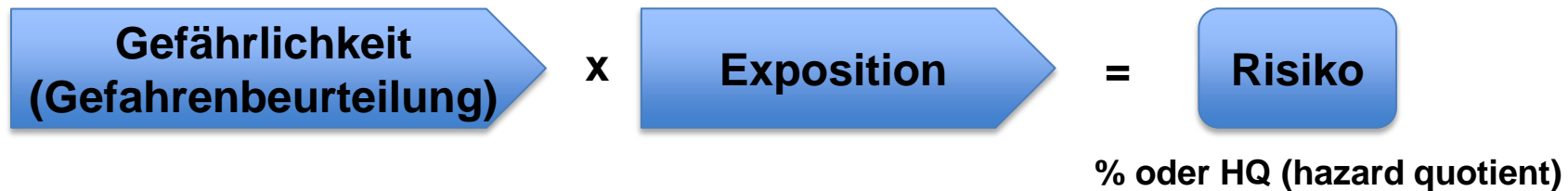
Allgemeine Prinzipien der Risikocharakterisierung

▪ Ursprung des Risikobegriffes

▪ Versicherungswesen!

➤ Risiko = Wahrscheinlichkeit eines Schadenseintrittes

➤ “Übersetzung” in den Bereich der Toxikologie:



▪ Ziel einer jeden Risikocharakterisierung:

➤ Nachweis der sicheren Verwendung von Stoffen/Produkten in ihren **beabsichtigten Anwendungen** für den **Anwender per se** als auch für **indirekt/unwissentlich exponierte Bevölkerungsgruppen**

Allgemeine Prinzipien der Risikocharakterisierung

- **Generelle Vorgehensweise bei einer Risikoabschätzung:**
 - **Vergleich der mit dem geeigneten Modell abgeschätzten oder der gemessenen Exposition** im betreffenden Expositionsszenarium mit einer **tolerablen externen/internen Referenz Dosis “RfD”** (z.B. ADI, ARfD, A(O)EL, DNEL; A(O)EC)



“Komponenten” und Ansätze der Risikoabschätzung sind in verschiedenen Regularien grundsätzlich sehr vergleichbar



Gefahrenabschätzung und Ableitung von Referenzwerten

■ Gefahrenbeurteilung:



- Ermittlung des Gefahrenpotentials einer Substanz und Identifikation des relevanten “PoD” (Point of Departure: z.B. NOAEL/NOAEC, BMD) anhand des vorhandenen toxikologischen Studienpaketes (mit Fokus auf RDT-/DART-Studien)
- Toxikologische Daten werden zumeist auf der Basis von Tierstudien erhoben
- Biozid-Verordnung (EU) Nr. 528/2012): Humanstudien dürfen nicht durchgeführt, jedoch vorhandene Daten berücksichtigt werden; vorhandene Humandaten können nicht zur Herabsetzung von Sicherheitsfaktoren herangezogen werden



Gefahrenabschätzung und Ableitung von Referenzwerten

▪ (Un-)Sicherheitsfaktoren (UF/AF) (1):

- Korrektur des aus Tierstudien abgeleiteten relevanten “PoD”
- Bei systemisch wirksamen Stoffen: Anwendung eines Faktors für Inter-/Intraspeziesunterschiede in Toxikokinetik (Allometrie/Metabolismus) und Toxikodynamik

“**Standard**”: $10 (4 \times 2.5) \times 10 (3.16 \times 3.16)$



(REACH - Intraspeziesfaktor Arbeiter = 5 / Allgemeinbevölkerung = 10)

- **Expositionsfrequenz/-dauer > Studiendauer:** Anpassung des PoD um die erwartete Expositionsfrequenz/-dauer

Gefahrenabschätzung und Ableitung von Referenzwerten

▪ (Un-)Sicherheitsfaktoren (UF/AF) (2):

- **Bioverfügbarkeit: Korrektur des RfD** (wenn Absorption < 80% und ADME-Studien vorhanden)
- **Bei lokal wirksamen Stoffen:** Berücksichtigung von Inter- und Intraspeziesunterschieden in der Toxikodynamik (lokale Effekte unabhängig von der Biotransformation)
- **Lokale Wirkungen** sehr häufig **abhängig von der Expositionskonzentration** → **Korrektur der Expositionsfrequenz/-dauer ist eine Fall zu Fall Entscheidung**



→ UF/AF im Bereich von 8 (2.5 x 3.16) oder 25 (2.5 x 10)

Gefahrenabschätzung und Ableitung von Referenzwerten

- Allgemein:

$$\frac{\text{NO(A)EL}}{\text{AF}} = \text{Reference Value}$$



Gefahrenabschätzung und Ableitung von Referenzwerten

Arten von Referenzwerten (1):

- abhängig von Anwendung und erwarteter Expositionsfrequenz/-dauer

- **Biozide:** $AEL_{\text{acute/short-term}}/AEL_{\text{medium-term}}/AEL_{\text{long-term}}$ bei systemischen Effekten nach dermalen/inhalativer Exposition

- **PSM:** A(O)EL/AA(O)EL nach dermalen/inhalativer Exposition von Anwendern/Arbeitern, Anwohnern und nebenstehenden Personen

- **ARfD/ADI** bei Kurz-/Langzeitexposition von Verbrauchern über den oralen Aufnahmeweg

- **Biozide:** $AEC_{\text{inhal}}/AEC_{\text{dermal}}$ für lokale dermale/inhalative Effekte

- **REACH:** $DNEL_{\text{dermal/inhal./oral}}$ für systemische und lokale Effekte (Arbeiter und Allgemeinbevölkerung)

interner RfD

externer RfD

Gefahrenabschätzung und Ableitung von Referenzwerten

▪ Beispiele für Arten von Referenzwerten (2):

Reference value "identifier"	Regulatory area		
	PPP	Biocides	REACH
Worker/non-professional/amateur: Systemic effects	A(O)EL AA(O)EL	AEL _{acute} AEL _{medium-term} AEL _{long-term}	DNEL _{acute/short-term, dermal} DNEL _{long-term, dermal} DNEL _{acute/short-term, inhalation} DNEL _{long-term, inhalation}
Worker/non-professional/amateur: Local effects	n.a.	AEC _{dermal} AEC _{inhalation}	DNEL _{acute/short-term, dermal} DNEL _{long-term, dermal} DNEL _{acute/short-term, inhalation} DNEL _{long-term, inhalation}
Consumer/general population Systemic effects	ARfD ADI	ARfD ADI	DNEL _{long-term, dermal} DNEL _{long-term, inhalation} DNEL _{long-term, oral}

Gefahrenabschätzung und Ableitung von Referenzwerten

- **Regularienübergreifende Synergismen bei der Gefährdungsbeurteilung:**
 - **Beispiel: Insektizider Wirkstoff (z.B. Pyrethroid)** → Einsatz im Bereich Biozide (PT18), PSM (Insektizid), Veterinärmedizin (Flohhsalsband)
 - **Kompletter toxikologischer Datensatz vorhanden!**
 - **Synergismus:** Bewertung auf Basis des/der identischen Endpunkte(s) unter Berücksichtigung identischer Sicherheitsfaktoren → identische Referenzwerte!
 - **Realität:** Harmonisierungsbedarf vorhanden → gleicher Wirkstoff bei Bioziden/PSM mit unterschiedlichen anwenderspezifischen Referenzwerten !



Elemente der Expositionsabschätzung

▪ Expositionsermittlung:

- **Ziel:** Abschätzung der mit einem bestimmten Verwendungszweck assoziierten dermalen/inhalativen/oralen Exposition
- **Voraussetzung:** Exakte Kenntnis über alle Schritte der Verwendung und des gesamten Expositionsszenarios sowie der betroffenen Bevölkerungsgruppen (professionelle/nicht-professionelle Anwender, Allgemeinbevölkerung)



Elemente der Expositionsabschätzung

- **Modellabschätzungen oder Messdaten?**



S
p
e
z
i
f
i
t
ä
t

- **Expositionsmodelle:**

- breite Anwendbarkeit auf verschiedene Expositionsszenarien mit ähnlichem Verwendungsmuster
- Modelle abhängig vom regulatorischen Bereich: REACH (ECETOC TRA, CHESAR, EASY TRA); Biozide (TNsG 2007, HEEG, HEAdhoc, ECHA Guidance Volume III (Parts B+C)); PSM (EFSA Model, PHED)

- **Meßdaten:**

- Hohe Spezifität für eine bestimmte Anwendung, Übertragbarkeit auf ähnliche Szenarien selten möglich, Fall zu Fall Entscheidung

- **Dermale Absorption:** Essentieller Parameter zur Expositionsermittlung bei PSM/Bioziden!

Elemente der Expositionsabschätzung

- **Unterscheidung der Art der Exposition:**
 - **Primäre (direkte) Exposition:**
 - “Anwenderexposition” bei professionellen/nicht-professionellen Anwendern
 - Expositionsminimierung durch “RMMs” teilweise möglich
 - **Sekundäre (indirekte) Exposition:**
 - unbeabsichtigte/unwissentliche Exposition von umstehenden Personen, Anwohnern
 - keine Schutzmaßnahmen möglich
- **Exposition über Rückstände in Nahrungsmitteln**
 - Nahrungsmittelkontakt mit behandelten Oberflächen (Schlachtereien)
 - Rückstände in essbaren Geweben und/oder Getreide/Früchten

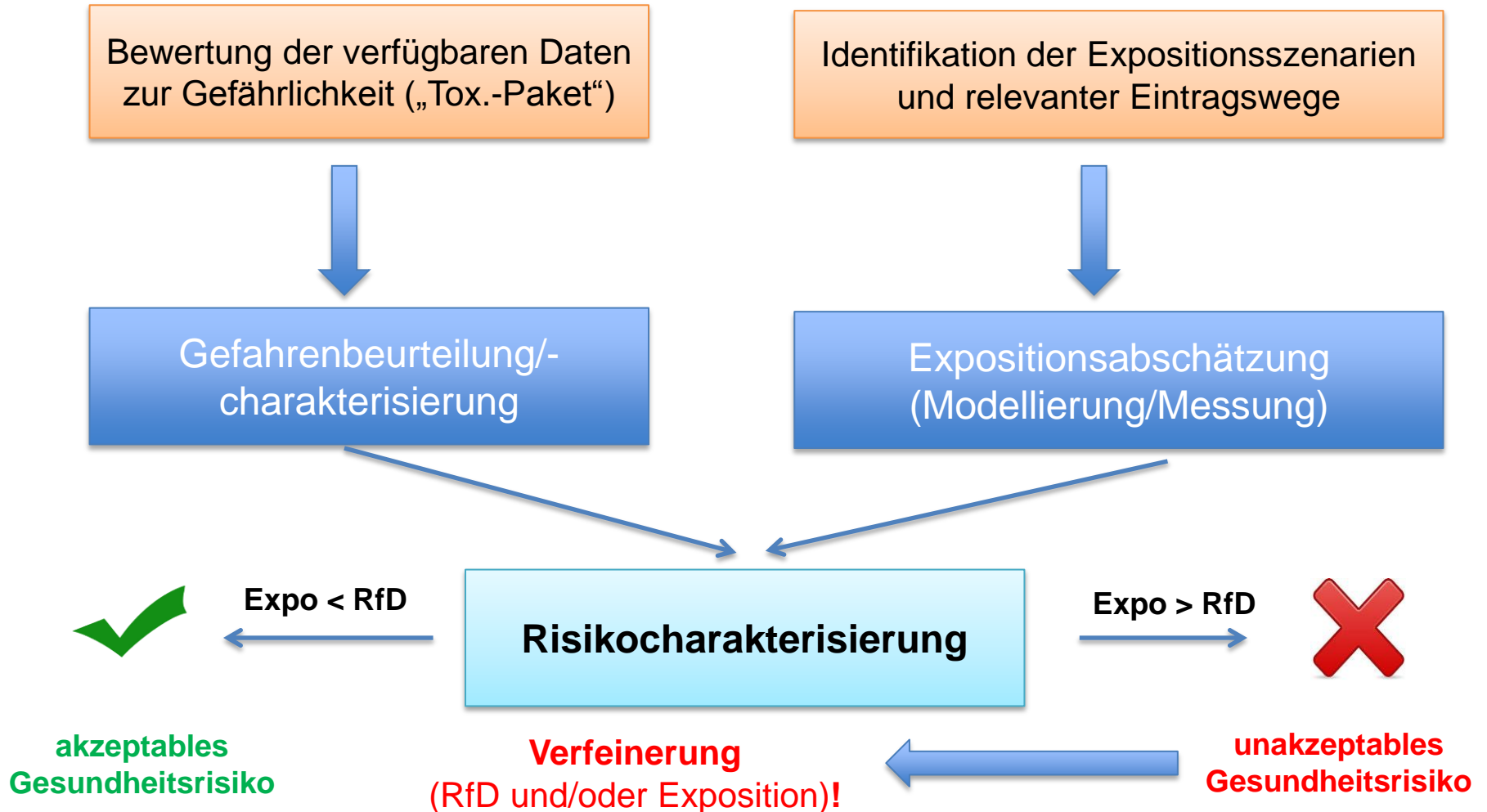
Elemente der Expositionsabschätzung

▪ Synergismen in der Expositionsermittlung?

- Anforderungen an die Expositionsermittlung aufgrund der Anwendungsmuster und Expositionsszenarien sehr unterschiedlich zwischen den regulatorischen Bereichen
- I. d. R.: spezifische Expositionsmodelle und Defaultwerte für die relevanten Anwendungen in verschiedenen regulatorischen Bereichen: REACH vs. PPPs vs. Biozide
- **Fallstricke:** Duplizierung der Expositionsabschätzungen!
 - Abschätzung der Exposition gegenüber Ko-Formulantien in Biozidprodukten unter REACH (PC8) über “PROCs”
 - kein Synergismus durch REACH, da spezifische Biozidmodelle zu verwenden sind!



- In allen regulatorischen Bereichen gültig:



▪ Aggregiertes vs. kumulatives Risiko:

- **Aggregiertes Risiko:** Ermittlung des Gesamtrisikos **gegenüber dem identischen (Wirk-)Stoff** nach Exposition aus verschiedenen Expositionsquellen (d.h. verschiedenen regulatorischen Bereichen):

$$HQ_{AS1PSM} + HQ_{AS1Biozide} + HQ_{AS1Vet} = \sum HQ_{AS1} = HI < 1: \checkmark; HI > 1: \times$$

- **Kumuliertes Risiko:** Ermittlung des Gesamtrisikos **gegenüber verschiedenen (Wirk-)Stoffen mit ähnlichen Wirkmechanismus** nach Exposition in einem regulatorischen Bereich (= 1 Anwendung):

$$HQ_{AS1PSM} + HQ_{AS2PSM} + HQ_{AS3PSM} = \sum HQ_{AS1-AS3} = HI < 1: \checkmark; HI > 1: \times$$



Herausforderung kumulatives Risiko: Nachweis des gleichen Wirkmechanismus und Ableitung “zielorganspezifischer RfDs” !



- **Kombination aus aggregiertem/kumuliertem Risiko:**
 - **Aktueller Status bei Bioziden:** Betrachtung des Gesamtrisikos nach Exposition gegenüber verschiedenen Wirkstoffen und Nicht-Wirkstoffen („Ko-Formulantien“) sowie gegenüber dem identischen Wirkstoff aus kombinierten Expositionsszenarien → Σ **Primäre + Sekundäre + Nahrungsmittel-Exposition**
 - „Extrapolation“ auf verschiedene regulatorische Bereiche:



Wichtig:
Förderung des
Dialoges und einer
konstruktiven
Zusammenarbeit
„across
legislations“ !

VIELEN DANK! FRAGEN?



Contact: mwerner@knoell.com | Phone +49-621-718858-152