

Registrierungsdossiers –  
Aktualisierung und  
Fehlerminimierung

Toxikologische Eigenschaften  
– Ausgewählte Endpunkte

Anika Brüning, Sebastian Schmeißer

# Gliederung

## 1. Standardinformationen gemäß den Anhängen VII-X (Spalten 1/2), Zahlen und häufige Mängel für ausgewählte Endpunkte:

- Reproduktionstoxizität (Anhang VIII-X 8.7.2. und 8.7.3. Entwicklungstoxizität)
- Toxizität bei wiederholter Applikation (Anhang VIII-X 8.6.2. Repeated Dose Toxicity, RDT)
- Mutagenität (Anhang VII-X 8.4.1, 8.4.2. und 8.4.3 )

## 2. Abweichungen nach Anhang XI und häufige Mängel

## 3. Generelle Empfehlungen

# 1. Standardinformationen (Spalten 1/2)

SPALTE 1 ERFORDERLICHE STANDARD- DATENANFORDERUNGEN	SPALTE 2 BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
8.6.2. Prüfung der subchronischen Toxizität (90 Tage) an männlichen und weiblichen Tieren einer Nagetierart; es ist der am besten geeignete Verabreichungsweg zu wählen, wobei der beim Menschen zu erwartende Expositionsweg zu berücksichtigen ist.	8.6.2. Die Prüfung der subchronischen Toxizität (90 Tage) kann entfallen,  — wenn aussagekräftige Ergebnisse einer Prüfung der Kurzzeittoxizität (28 Tage) eine stark toxische Wirkung des Stoffes belegen, die den Kriterien für die Einstufung in Gefahrenklasse R48 entspricht, und wenn für denselben Expositionsweg unter Anwendung eines Extrapolationsfaktors der beobachtete NOAEL-28 Tage auf den NOAEL-90 Tage extrapoliert werden kann;

## 1. Standardinformationen (Spalten 1/2)

# **Reproduktionstoxizität (8.7.2.) und Entwicklungstoxizität (8.7.3)**

# 1. Standardinformationen - Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Mengenbereich	Standarddatenanforderung
$\geq 1$ t/a	-
$\geq 10$ t/a	Screeningtest auf Reproduktions-/ Entwicklungstoxizität (OECD TGs 421 oder 422)*
$\geq 100$ t/a	Erweiterte Eingenerationen-Prüfung auf Reproduktionstoxizität (EOGRTS; OECD TG 443) wenn z. B. 28- Tage- oder 90-Tage-Prüfung, Screeningtests schädigende Wirkungen auf Reproduktion zeigen (Trigger)  Prüfung auf pränatale Entwicklungstoxizität an einer Tierart (OECD TG 414)
$\geq 1000$ t/a	EOGRTS (OECD TG 443)  Prüfung auf pränatale Entwicklungstoxizität an einer weiteren Tierart (OECD TG 414)

\* Nicht erforderlich, wenn Prüfung auf pränatale Entwicklungstoxizität oder erweiterte Eingenerationen-Prüfung auf Reproduktionstoxizität vorhanden ist

# 1. Standardinformationen - Reproduktions- und Entwicklungstoxizität: Zahlen

- **ECHA 2017:**

90 Datenforderungen zur Reproduktionstoxizität in 222 CCHs (**41 %**)

128 Datenforderungen zur Entwicklungstoxizität in 222 CCHs (**58 %**)

- **BfR/UBA Projekt „REACH Compliance“\*:**

Repro.tox.	t/a	“non-compliant”
	100-1000	<b>9 %</b>
	≥ 1000	<b>37 %</b>

Entw.tox.	t/a	“non-compliant”
	100-1000	<b>25 %</b>
	≥ 1000	<b>50 %</b>

\* Entscheidungskategorien im Projekt sind nicht gleichzusetzen mit den Ergebnissen der “Compliance Check” Prüfung der ECHA

# 1. Standardinformationen - Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

	Häufige Mängel	Erklärung/Empfehlung
	<p><b>Standarddatenanforderungen nicht erfüllt</b></p> <p><b>DATENLÜCKE</b></p>	Datennachlieferung zu:
Standarddaten 100-1000 t/a	<p><b>Repro.tox.:</b> Info für OECD TG 443 und 422 fehlt</p> <p><b>Entw.tox.:</b> Info für OECD TG 414 (PNDT, eine Tierart) fehlt</p>	<p>OECD TG 422 (Standarddatenanforderung Anhang VIII)</p> <p>OECD TG 443 bei Vorhandensein von Triggern und OECD TG 414 (Standarddatenanforderung Anhang IX)</p>
Standarddaten ≥1000 t/a	<p><b>Repro.tox.:</b> Info für OECD TG 443 fehlt</p> <p><b>Entw.tox.:</b> Info für OECD TG 414 (PNDT, weitere Tierart) fehlt</p>	<p>OECD TG 443 und OECD TG 414 (Standarddatenanforderung Anhang X)</p>

# 1. Standardinformationen - Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

	Häufige Mängel	Erklärung/Empfehlung
	<p><b>Kriterien für Datenverzicht nach Spalte 2 nicht (vollständig) erfüllt</b></p>	
Datenverzicht Anhang IX, 8.7 <b>Spalte 2</b> 3ter Anstrich	Stoff besitzt: 1. Geringe toxische Aktivität (alle Endpunkte) + 2. keine systemische Resorption + 3. keine Exposition  <p><b>Häufig 2. und 3. nicht erfüllt</b></p>	Jedes Kriterium muss mit adäquaten Daten belegt werden, z. B. <ul style="list-style-type: none"> <li>• „keine Resorption“ mit toxikologischen Daten oder Toxikokinetik</li> <li>• „keine Exposition“ mit Expositionsszenarien</li> </ul>
Datenverzicht Anhang IX, 8.7 <b>Spalte 2</b> 2ter Absatz	Begründung für Datenverzicht mit Repro 1B-Einstufung, jedoch weder Selbst- noch harmonisierte Einstufung vorhanden  <p><b>Nutzung von Waiving trotz fehlender Einstufung</b></p>	Auf Studien zur <b>Reproduktions-toxizität</b> kann nur verzichtet werden bei Einstufung als: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repro 1A oder 1B (H360F)</li> <li>• <b>Studien zur Entw.tox. können dennoch erforderlich sein!</b></li> </ul>



# 1. Standardinformationen - Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

	Häufige Mängel	Erklärung/Empfehlung
Datenverzicht Anhang IX, 8.7 <b>Spalte 2</b> 2ter Absatz	<p><b>Kriterien für Datenverzicht nach Spalte 2 nicht (vollständig) erfüllt</b></p> <p>Begründung für Datenverzicht mit Reprotox. 1B-Einstufung, jedoch weder Selbst- noch harmonisierte Einstufung vorhanden</p> <p><b>Nutzung von Waiving trotz fehlender Einstufung</b></p>	<p>Auf Studien zur <b>Entwicklungstoxizität</b> kann nur verzichtet werden bei Einstufung als:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Repto 1A oder 1B (H360D)</li><li>• <b>Studien zur Repto.tox. können dennoch nötig sein!</b></li></ul>

# **Toxizität bei wiederholter Applikation (repeated dose toxicity, RDT)**

# 1. Standardinformationen - RDT

Mengenbereich	Standarddatenanforderung
≥ 1 tpa	-
≥ 10 tpa	Prüfung der Kurzzeittoxizität (28 Tage) mit wiederholter Applikation*
≥ 100 tpa	Prüfung der subchronischen Toxizität (90 Tage)**
≥ 1000 tpa	-

\* Nicht erforderlich, wenn aussagekräftige Prüfung der subchronischen (90 Tage) oder chronischen Toxizität vorliegt

\*\* Nicht erforderlich, wenn aussagekräftige Prüfung der chronischen Toxizität vorliegt

# 1. Standardinformationen - RDT

- **ECHA:**

2017: 71 Datenforderungen zur RDT in 222 CCHs (**32 %**)

- **BfR/UBA Projekt „REACH Compliance“\*:**

t/a	“non-compliant”
100-1000	<b>26 %</b>
≥ 1000	<b>33 %</b>

\* Entscheidungskategorien im Projekt sind nicht gleichzusetzen mit den Ergebnissen der “Compliance Check” Prüfung der ECHA

# 1. Standardinformationen - RDT

Häufige Mängel		Erklärung/Empfehlung
	<p><b>Standarddatenanforderungen nicht erfüllt</b></p> <p><b>DATENLÜCKE</b></p>	<p>Datennachlieferung zu:</p>
Standarddaten ab 100-1000 t/a	<p>Information zur subchronischen Toxizität (90 Tage) fehlt</p>	<p>OECD TG 408/411/413 (Standarddatenanforderung nach Anhang IX)</p>
	<p>Nutzung von subakuten Studien zur Erfüllung der Datenanforderung (z. B. OECD TG 407,410,412,422)</p> <p><b>Waiving der subchronischen Studie mit Daten aus Kurzzeitstudien</b></p>	<p>OECD TG 408/411/413 Kurzzeitstudien stimmen in relevanten Parametern nicht mit 90-Tage-Studie überein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Route, Dauer, Höhe der Exposition</li> <li>• Zwei Geschlechter</li> <li>• Tierzahl</li> <li>• Organ-/Gewebespektrum</li> </ul>

\* Spezifische Zielorgantoxizität (Specific Target Organ Toxicity) gemäß CLP-VO

# 1. Standardinformationen - RDT

	Häufige Mängel	Erklärung/Empfehlung
	<b>Kriterien für Datenverzicht nach Spalte 2 nicht (vollständig) erfüllt</b>	
Datenverzicht Anhang IX, 8.6.2., <b>Spalte 2</b> , 4ter Anstrich	Stoff ist: Reaktionsunfähig, unlöslich und nicht inhalierbar, keine Anzeichen einer Resorption, keine Toxizität im 28-Tage-Limit-Test + geringe Exposition von Menschen <b>Meist sind mehrere Kriterien nicht erfüllt</b>	Jedes Kriterium muss adressiert und mit adäquaten Daten belegt werden z. B.: <ul style="list-style-type: none"><li>• „nicht inhalierbar“ mit Dampfdruck-Daten</li><li>• „keine Resorption“ mit toxikologischen oder toxikokinetischen Daten</li></ul>
	<b>Selten:</b>	
Datenverzicht Anhang IX, 8.6.2., <b>Spalte 2</b> , 1ter Anstrich	Starke toxische Wirkung im Kurzzeittest (28 Tage) + erfüllt Kriterien für R48*-Einstufung + NOAEL erlaubt Extrapolation auf 90-Tage-NOAEL <b>Nutzung von Waiving trotz fehlender Einstufung</b>	Jedes Kriterium muss adressiert und mit adäquaten Daten belegt werden, z. B.: <ul style="list-style-type: none"><li>• Einstufung STOT RE (R48)</li><li>• NOAEL-Extrapolation</li></ul>

\* Alte Einstufung aus Richtlinie (EG) 67/548, die in etwa STOT RE aus der CLP-VO entspricht.

# 1. Standardinformationen (Spalten 1/2)

## Mutagenität

# Mutagenität vs. Genotoxizität

**Unter REACH geht es darum herauszufinden, ob eine Substanz mutagen ist**

- **Mutagenität** (Mutagenitätstests):

- Vererbare, dauerhafte Veränderung der DNA
- In Keimzellen und in somatischen Zellen
- Mutationstypen/Muta-Endpunkte: Genmutationen (Genmutationstests), strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen (Zytogenitätstests)
- Testergebnisse sind direkte Evidenz bezogen auf die Bewertung des mutagenen Potenzials einer Substanz

- **Genotoxizität** (Indikatortests):

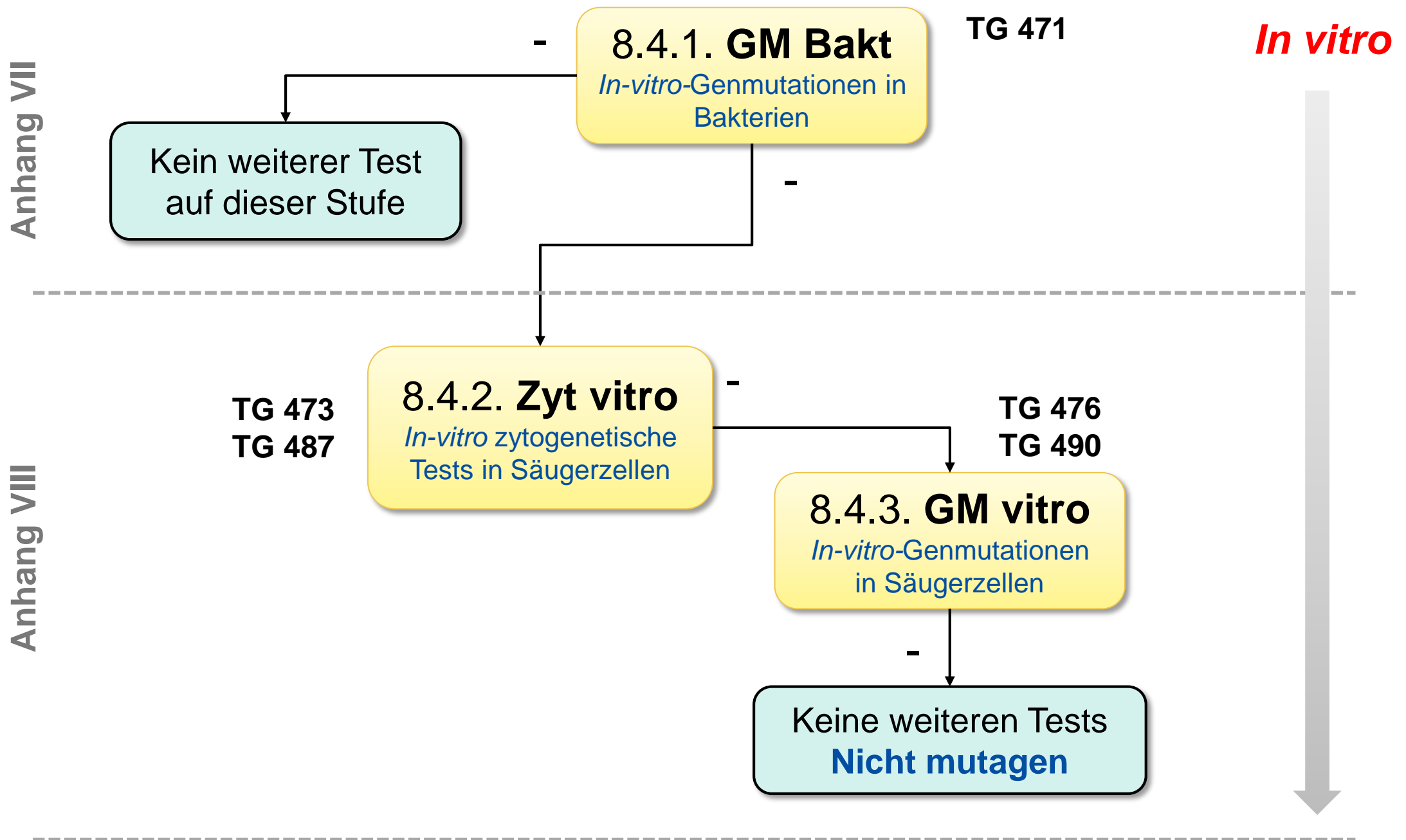
- Veränderungen/Schäden im genetischen Material
- Reversibel oder irreversibel (Reparatur, Apoptose, Vererbbarkeit möglich)
- Keine direkte Evidenz für Mutagenität
- Genotoxizitätstests benötigen zusätzliche Information bzgl. der Bewertung des mutagenen Potenzials einer Substanz



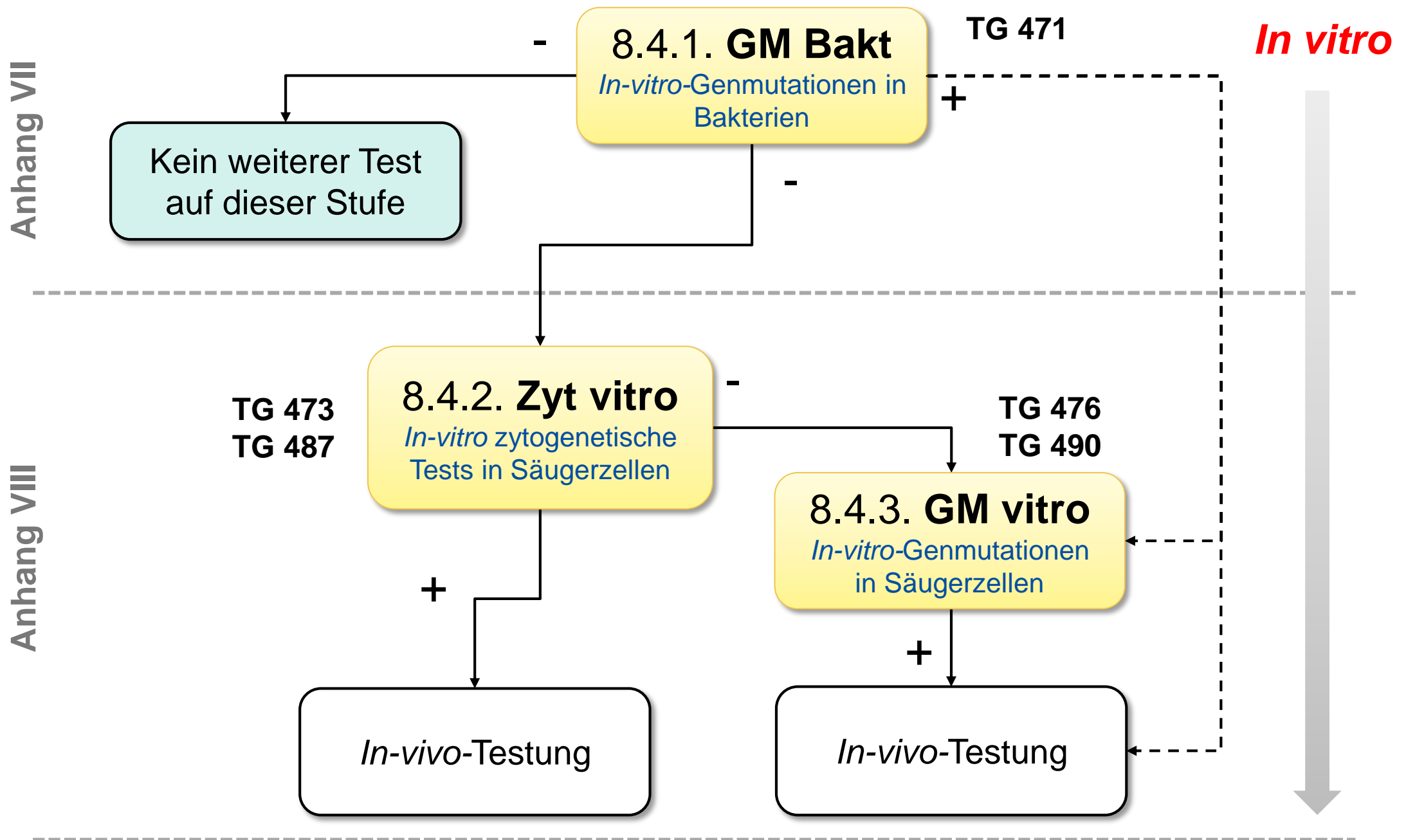
# 1. Standardinformationen – Mutagenität

SPALTE 1: ERFORDERLICHE STANDARDDATEN-ANFORDERUNGEN	SPALTE 2: BESONDERE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON SPALTE 1
<b>Anhang VII (≥ 1 t/a):</b> 1. <b>In-vitro</b> -Genmutationsversuch an Bakterien	Bei positivem Befund sind weitere Prüfungen der Mutagenität in Betracht zu ziehen.
<b>Anhang VIII (≥ 10 t/a):</b> 1. <b>In-vitro</b> zytogenetische Tests an Säugerkzellen  2. <b>In-vitro</b> -Genmutationsversuch an Säugerkzellen, wenn das Ergebnis der in Anhang VII und Anhang VIII genannten Prüfungen negativ ist.	1. Üblicherweise keine Prüfung erforderlich, <ul style="list-style-type: none"><li>wenn ausreichende Daten aus einer zytogenetischen Untersuchung <i>in vivo</i> vorliegen oder</li><li>wenn der Stoff als karzinogen (Kategorie 1A oder 1B) oder keimzellmutagen (Kategorie 1A, 1B oder 2) bekannt ist.</li></ul> 2. Üblicherweise keine Prüfung erforderlich, wenn ausreichende Daten aus einem <i>In-vivo</i> -Mutagenitätsversuch an Säugerkzellen vorliegen. Bei positivem Ergebnis aus Anhang VII oder VIII ist die Notwendigkeit geeigneter <i>In-vivo</i> -Mutagenitätsversuche zu prüfen.
<b>Anhang IX (≥ 100 t/a):</b>	Eine geeignete <b>In-vivo-Prüfung</b> auf <b>Genotoxizität an somatischen Zellen</b> soll vorgeschlagen werden, wenn positive <i>In-vitro</i> -Daten aus den Anhängen VII-VIII vorliegen. Eine mögliche <b>Keimzellmutagenität</b> ist in Betracht zu ziehen, wenn positive Ergebnisse einer <i>In-vivo-Prüfung</i> auf Genotoxizität an somatischen Zellen vorliegen. Falls keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Keimzellmutagenität gezogen werden können, sind zusätzliche Untersuchungen in Betracht zu ziehen.
<b>Anhang X (≥ 1000 t/a):</b>	Gegebenenfalls kann eine <b>zweite In-vivo-Prüfung an somatischen Zellen</b> erforderlich sein. Testung auf <b>Keimzellmutagenität</b> wie Anhang IX

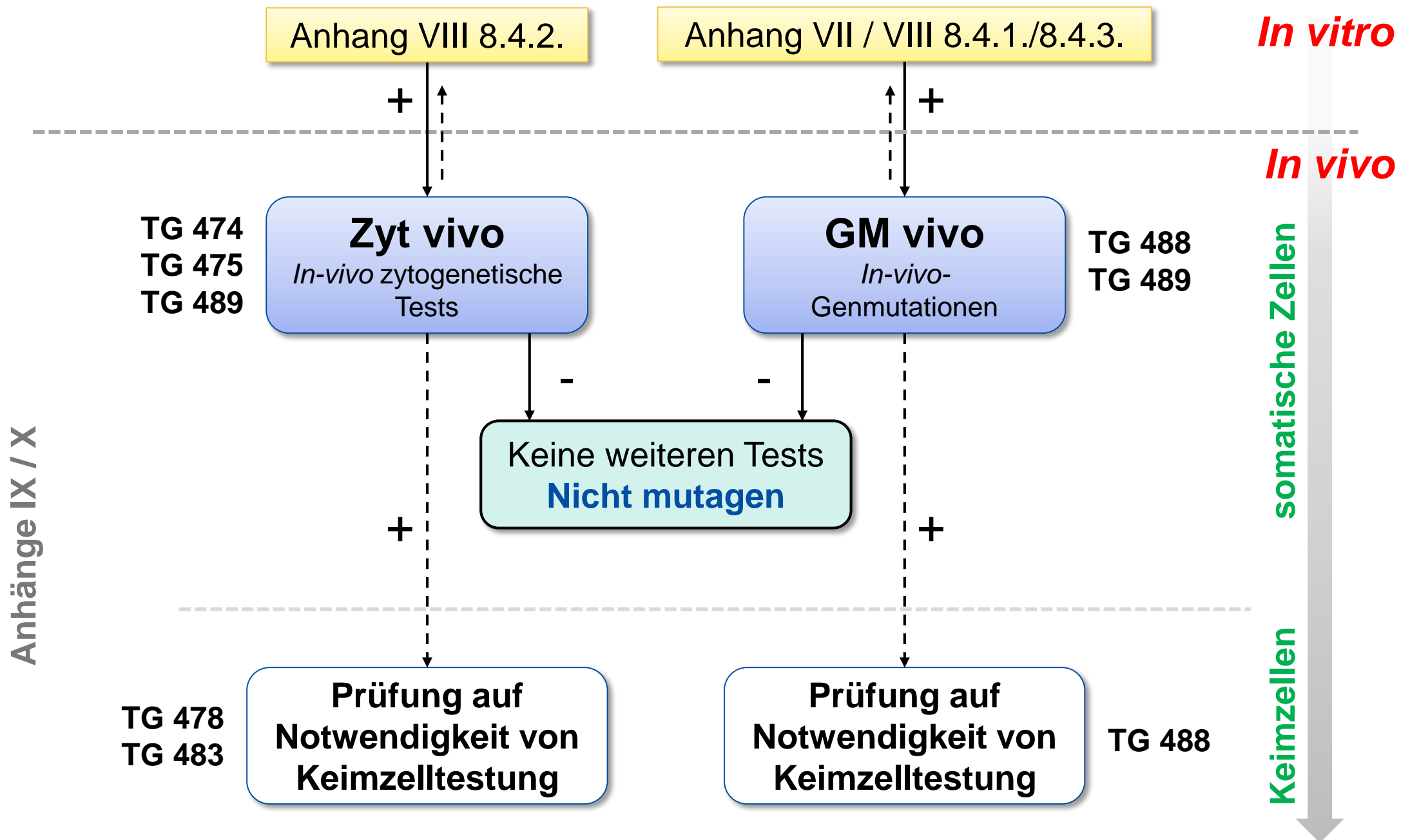
# 1. Standardinformationen – Mutagenität: Teststrategie



# 1. Standardinformationen – Mutagenität: Teststrategie



# 1. Standardinformationen – Mutagenität: Teststrategie



# 1. Standardinformationen – Mutagenität: Teststrategie

	<b>GM Bakt</b>	<b>Zyt vitro</b>	<b>GM vitro</b>	<b>Zyt vivo</b>	<b>GM vivo</b>	
Anhang VII	<b>neg</b>					Keine weiteren Tests
Anhang VIII-X	<b>neg</b>	<b>neg</b>	<b>neg</b>			Keine weiteren Tests

	<b>GM Bakt</b>	<b>Zyt vitro</b>	<b>GM vitro</b>	<b>Zyt vivo</b>	<b>GM vivo</b>	
Anhang VIII-X	<b>neg</b>	<b>pos</b>		<b>neg</b>		Keine weiteren Tests
Anhang VIII-X	<b>neg</b>	<b>neg</b>	<b>pos</b>		<b>neg</b>	Keine weiteren Tests

# 1. Standardinformationen – Mutagenität: Zahlen

- **ECHA:**

2017: 102 Datenforderungen zur Mutagenität/Genotoxizität in 222 CCHs (**46 %**; zweithäufigster Endpunkt)

- **BfR/UBA „REACH Compliance“\*:**

t/a	“non-compliant”
100-1000	<b>32 %</b>
≥ 1000	<b>43 %</b>

\* Entscheidungskategorien im Projekt sind nicht gleichzusetzen mit den Ergebnissen der “Compliance Check” Prüfung der ECHA

# 1. Standardinformationen – Mutagenität

Häufige Mängel	Lösung/Empfehlung
<p><b>Anforderung der aktuellen Guideline nicht erfüllt DATENLÜCKE</b></p> <p><b>5. Ames-Stamm</b> fehlt (OECD TG 471 mit TA102 oder WP2) Informationsgehalt der vorhanden Studie entspricht nicht den Anforderungen der aktuellen Guideline</p>	<p>Nachlieferung der fehlenden Information zum Nachweis von:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• oxidierenden Mutagenen</li><li>• Cross-Linking induzierenden Agenzien</li><li>• Hydrazinen</li></ul>

# 1. Standardinformationen – Mutagenität

## Häufige Mängel

## Lösung/Empfehlung

**Teststrategie unvollständig durchgeführt, z. B.:**

***In-vitro*-Genmutationen in Säugerzellen nicht adressiert**

GM Bakt	Zyt vitro	GM vitro	Zyt vivo	GM vivo
neg	neg	X	-	-
neg	neg	X	neg	-

Die Teststrategie sieht eine Prüfung auf verschiedene Muta-Endpunkte vor, in Abhängigkeit von den vorliegenden Testergebnissen *in vitro/in vivo* und der entsprechenden Tonnage.



# 1. Standardinformationen – Mutagenität

## Häufige Mängel

**Teststrategie fehlerhaft durchgeführt**

**Spalte 2, Anhang VIII: Waiving von Spalte 1**

GM Bakt	Zyt vitro	GM vitro	Zyt vivo	GM vivo
neg	neg	X	neg	-
neg	X	neg	-	neg

**Spalte 2, Anhang IX/X:**

neg	neg	pos	neg	X
-----	-----	-----	-----	---

## Lösung/Empfehlung

Spalte-2-Bestimmungen müssen sich auf den jeweiligen Muta-Endpunkt beziehen, d. h. :

GM Bakt	Zyt vitro	GM vitro	Zyt vivo	GM vivo
neg	neg	✓	neg	neg
neg	✓	neg	neg	neg

neg	neg	pos	neg	X
-----	-----	-----	-----	---

- Genmutationen *in vitro* ↔ *in vivo*,
- strukturelle Chromosomenaberrationen *in vitro* ↔ *in vivo*,
- numerische Chromosomenaberrationen *in vitro* ↔ *in vivo*,

## 2. Abweichungen nach Anhang XI und häufige Mängel für alle Endpunkte

# Abweichungen nach Anhang XI

## 2. Abweichungen nach Anhang XI und häufige Mängel für alle Endpunkte

### **Abweichung vom Standardprüfprogramm nach Anhang XI, wie z. B.:**

- Grouping and Read-across (Stoffgruppen- und Analogiekonzept)
- Weight of Evidence (Beweiskraft der Daten)
- Nutzung von Daten aus Nicht-Standard-Studien
- (Q)SAR

## 2. Abweichungen nach Anhang XI und häufige Mängel für alle Endpunkte

Mängel	Lösung/Empfehlung
<b>Read-across</b> Begründung fehlt oder ist eindeutig nicht ausreichend.	Eine ausführliche Begründung zur Validität der Read-across-Hypothese ist essentiell (z. B. “read-across justification document” unter 13.2)  Begründung muss endpunktspezifisch sein

## 2. Abweichungen nach Anhang XI und häufige Mängel für alle Endpunkte

Mängel	Lösung/Empfehlung
<b>Weight of evidence (WoE)</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nicht maßgeschneidert für Muta-Endpunkte</li></ul>	WoE-Analysen sollten separat für jeden Muta-Endpunkt durchgeführt werden (z. B. WoE für GM vitro nur mit relevanten Daten für diesen spezifischen Muta-Endpunkt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Verwendete Studien inadäquat (z. B. RDT 90 Tage)</li></ul>	Studien müssen in Schlüsselparametern übereinstimmen (Expositionsdauer, -route, -dosis, Tierzahl u. a. relevante Elemente einer 90-Tage-Studie)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Read-across/(Q)SAR nicht begründet/dokumentiert</li></ul>	Bei Kombination mit Read-across/(Q)SAR muss eine adäquate Begründung/Dokumentation für beides vorliegen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nur eine Quelle, die allein genommen, keine hinreichende Beweiskraft besitzt</li></ul>	Daten aus mehr als einer Quelle sollten vorliegen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Quelle unzureichend dokumentiert</li></ul>	Daten müssen angemessen dokumentiert werden (Endpoint Study Record (ESR) für jede Studie)

### 3. Generelle Empfehlungen

- Dokumentation: Handelt es sich beim Testmaterial um die registrierte Substanz oder um eine analoge/Read-across-Substanz?
- Dokumentation: Sind ESR für alle Studien vorhanden?
- Qualität der Studien: Liegen Schlüsseldaten (Key Studies) mit einer Verlässlichkeit von 1 oder 2 (Klimisch-Score) vor?
- Ist das Read-across als solches kenntlich gemacht?

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Anika Brüning

Sebastian Schmeißer

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Str. 8-10 • 10589 Berlin

Tel. 030 - 184 12 - 0 • Fax 030 - 184 12 – 99 0 99

[bfr@bfr.bund.de](mailto:bfr@bfr.bund.de) • [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)