

Gesundheitliche Bewertung von Biozid-Produkten

*Was ändert sich bei Datenanforderungen und
Auswertungsrichtlinien?*

Vera Ritz

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Abt. Chemikaliensicherheit

Gliederung

- Aufgaben des BfR nach Neufassung ChemG 28.8.2013
- Datenanforderungen: Gesundheitliche Bewertung
- Waiving
- Neuerungen nach VO (EU) Nr. 528/2012
- Zusammenfassung

Aufgaben des BfR im Nationalen Zulassungsverfahren für Biozid-Produkte

Gesundheitliche Risikobewertung



- Gefahrenabschätzung
- Expositionsbewertung für Verbraucher und Öffentlichkeit
- Risikocharakterisierung
- Einstufung und Kennzeichnung



Bewertung von Rückständen



- Lebens- und Futtermittel
- Trinkwasser



Bewertung von Analysemethoden für die Überwachung



- Lebens- und Futtermittel
- Körperflüssigkeiten, -gewebe
- Boden, Luft, Wasser



~~Bewertung unannehmbarer Auswirkungen auf Zielorganismen~~



- ~~• Vermeidbare Leiden bei Wirbeltieren~~
- ~~• Resistenzentwicklung~~



Expositionsabschätzung

Primäre Exposition



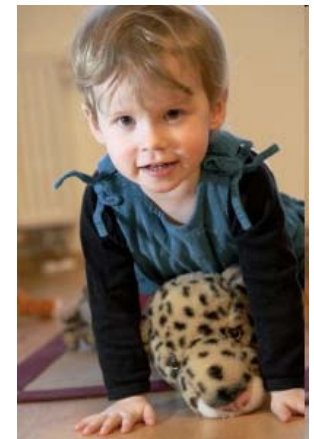
- bei der Anwendung!
- Mischen/Befüllen von Geräten, Anwendung, Reinigung/Entsorgung
- **BfR: Verbraucher**
- **BAuA FB4: Profis**



Sekundäre Exposition



- nach der Anwendung!
- Benutzung behandelter Gegenstände, Exposition über die Umwelt, Lebensmittel, Trinkwasser
- **BfR: Öffentlichkeit & Haustiere**
- **BAuA FB4: Profis**



Datenanforderungen: Was bleibt?

Wirkstoff

Zusätzliche Daten nach Anhang I – Aufnahme:

- ✓ Im Allgemeinen nicht erforderlich (Letter of Access)
- ! Im CA-Report festgelegte Datenanforderungen sowie spezifische in der Aufnahmeberichtlinie festgelegte Auflagen sind zu berücksichtigen
- ! Antragsteller muss nachweisen, dass die im EU-Verfahren eingereichten Daten alle beantragten Anwendungen abdecken (z. B. bzgl. Expositionspfad)

Datenanforderungen: Was bleibt?

Produkt

Daten für Biozid-Produkte nach Anhang III VO (EU) Nr. 528/2012:

- ✓ Unterlagen über BP müssen alle Punkte abdecken
- ✓ Angaben müssen durch entsprechende Daten belegt sein
- ✓ Akzeptable Begründung notwendig bei Nicht-Vorlage von Informationen
 - z. B. Studie ist technisch nicht durchführbar
- ✓ Akzeptable Begründung bei Ableitung von Informationen aus bereits vorliegenden Unterlagen
 - Read-across
 - Datenanforderungen durch alternative Studien erfüllt
- ✓ Tierversuche sind auf ein Minimum zu reduzieren

Toxikologische Bewertung von Biozidprodukten: Datenanforderungen (I) nach VO (EU) 528/2012

- **8.1. Verätzung oder Reizung der Haut,**
Sequenzielle Prüfstrategie auf Hautreizungen und -
verätzungen im Anhang zur Verordnung (EG) Nr. 440/2008,
Teil B.4 **(Teststrategie neu)**

- | | |
|--|--|
| 1) Vorliegende Human- und Tierdaten | ✓ keine weiteren Daten |
| 2) SAR-Bewertung | ✓ positiv: keine weiteren Daten |
| 3) pH-Messung | ✓ ≤ 2 od. $\geq 11,5$: keine weiteren Daten |
| 4) Akute dermale LD ₅₀ | ✓ Acute Tox 1 od. kein Hauteffekt:
keine weiteren Daten |
| 5) in vitro od. ex vivo Studie | ✓ positiv: keine weiteren Daten |
| 6) in vivo Studie, 1 Kaninchen | ✓ ätzend: keine weiteren Daten |
| 7) in vivo Studie, 1 od. 2 zusätzliche Tiere | |

Toxikologische Bewertung von Biozidprodukten: Datenanforderungen (II) nach VO (EU) 528/2012

➤ 8.2 Augenreizung,

Sequenzielle Prüfstrategie auf Augenreizungen und -
verätzungen im Anhang zur Verordnung (EG) Nr. 440/2008,
Teil B.5. **(Teststrategie neu)**

- | | |
|--|---|
| 1) Vorliegende Human- und Tierdaten | ✓ keine weiteren Daten |
| 2) SAR-Bewertung | ✓ positiv: keine weiteren Daten |
| 3) pH-Messung | ✓ ≤ 2 od. $\geq 11,5$: keine weiteren Daten |
| 4) Akute dermale LD50 | ✓ Acute Tox 1: keine weiteren Daten |
| 5) in vitro od. ex vivo Studie | ✓ positiv: keine weiteren Daten |
| 6) in vivo Studie, Hautreizung/-ätzung | ✓ ätzend: keine weiteren Daten |
| 7) in vivo Studie, 1 Kaninchen | ✓ ätzend: keine weiteren Daten |
| 8) in vivo Studie, 1 od. 2 zusätzliche Tiere | |

Toxikologische Bewertung von Biozidprodukten: Datenanforderungen (III) nach VO (EU) 528/2012

- **8.3. Hautsensibilisierung** **(Teststrategie neu)**
 - 1. Auswertung der vorliegenden Ergebnisse von Untersuchungen an Menschen und Tieren und von anderen Daten
 - 2. In-vivo-Prüfung Der lokale Test an Lymphknoten von Mäusen (LLNA) ist, ggf. auch in seiner reduzierten Form, das bevorzugte Verfahren für die In-vivo-Prüfung. Die Anwendung eines anderen Hautsensibilisierungstests ist zu begründen.

- **8.4. Sensibilisierung der Atemwege (ZDS)** **(neu)**

Toxikologische Bewertung von Biozidprodukten: Datenanforderungen (VI) nach VO (EU) 528/2012

8.5. Akute Toxizität — keine Versuche notwendig, wenn

- valide Daten zu jedem Bestandteil vorhanden sind und
 - keine Synergieeffekte zu erwarten sind
-
- 8.5.1. Orale Verabreichung
 - 8.5.2. Verabreichung durch Inhalation
 - 8.5.3. Dermale Verabreichung
 - 8.5.4 Für Biozidprodukte, die für die Verwendung zusammen mit anderen Biozidprodukten zugelassen werden sollen, werden die Risiken für die Gesundheit von Mensch und Tier und die Umwelt bewertet, die durch die Verwendung dieser Produktkombinationen entstehen.
(**neu**, RL 98/8/EG: nur derm. Tox., Haut- und Augenreizung)

Toxikologische Bewertung von Biozidprodukten: Datenanforderungen (VII) nach VO (EU) 528/2012

- **8.6. Angaben über die Aufnahme durch die Haut**
- **8.7. Verfügbare toxikologische Angaben zu**
 - **nicht wirksamen Stoff(en)** (d. h. bedenklichen Stoff(en) oder
 - **einem Gemisch**, zu dessen Bestandteilen (ein) bedenkliche(r) Stoff(e) gehören **(neu)**

Toxikologische Bewertung von Biozidprodukten

Methoden

Endpunkt	Bezeichnung der Prüfung	EU-Methode (VO (EG) 440/2008)	OECD Guideline
Akute orale Toxizität	(klassisch	EU B.1	OECD 401)
	Fixed dose procedure	EU B.1bis	OECD 420
	Acute toxic class method	EU B.1tris	OECD 423
	Up-and-down procedure		OECD 425
Akute dermale Toxizität		EU B.3	OECD 402
Akute inhalative Toxizität		EU B.2	OECD 403
Hautreizung (Teststrategie)	Hautätzung	EU B.40	OECD 430
	Hautreizung	EU B.4	OECD 431
Augenreizung (Teststrategie)	Augenreizung	EU B.5	OECD 405
Hautsensibilisierung	LLNA	EU B.42	OECD 429
	(GPMT	EU B.6	OECD 406)
	(Buehler-Test	EU B.6	OECD 406)
Dermale Absorption	In vitro		OECD 428
	(In vivo		OECD 427)

Die Vorgehensweise des Bundesinstitutes für Risikobewertung bei der Abschätzung der dermalen Absorption von Wirkstoffen in Pflanzenschutzmitteln und Biozidprodukten

Lars Niemann · Sabine Martin · Michaela Golle · Heiko Schneider ·
Bernd Stein · Rudolf Pfeil · Roland Solecki

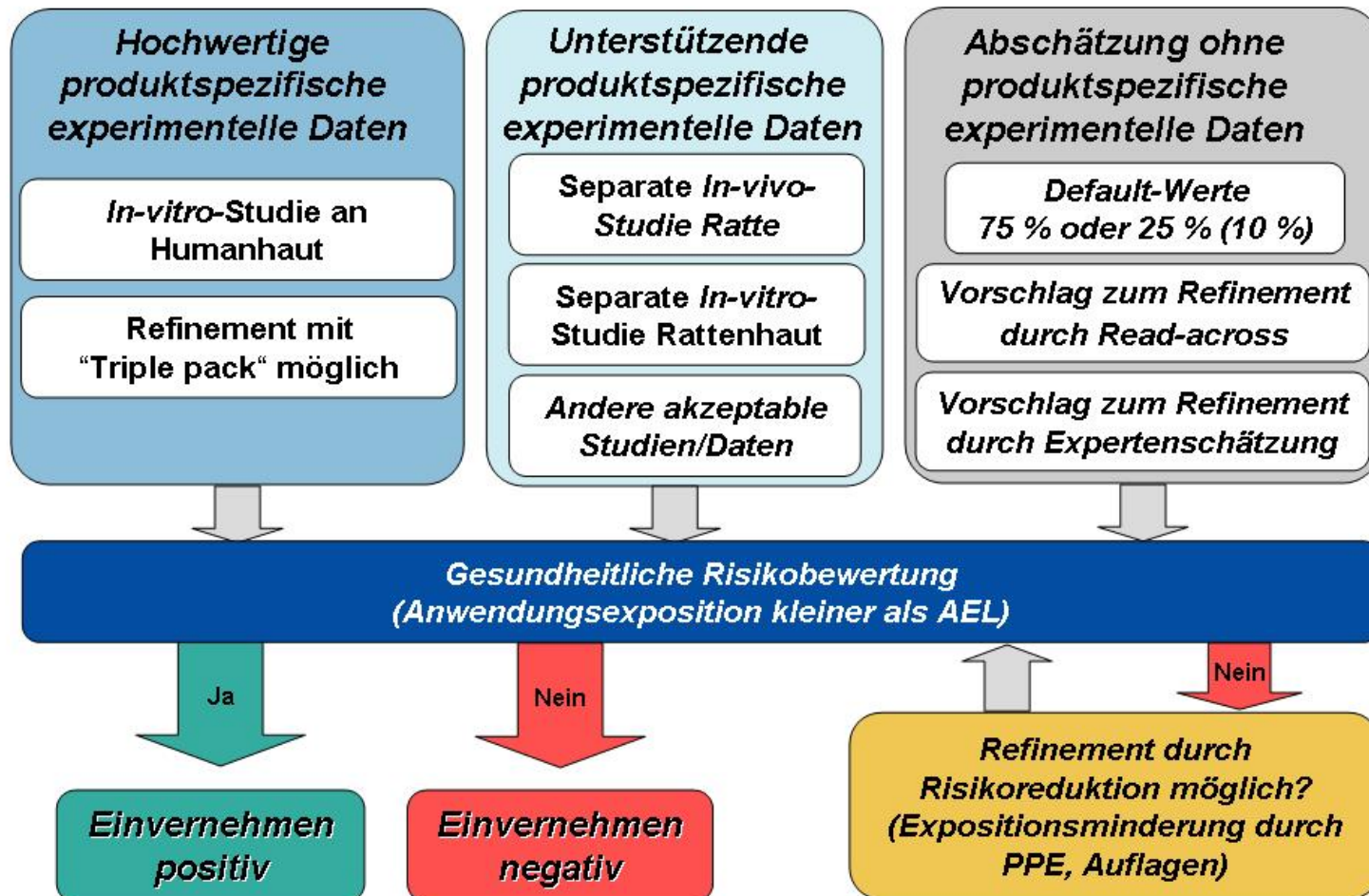
Received: 16 August 2013

© Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) 2013

Datenanforderungen zur Toxikologie

Dermale Absorption

BfR-Vorgehen bei der Ableitung der dermalen Absorption



Datenanforderungen zur Toxikologie

Dermale Absorption: Übertragbarkeit von Studien

Konzentration
Wirkstoff(e)



- ✓ bei vergleichbarer Konzentration
- ✓ i. d. R. bei ähnlicher bis geringerer Konzentration in der Studie
- ✗ i. d. R. keine Übertragbarkeit bei deutlich höherer Konzentration in der Studie

Bestandteile
Formulierung



- ✓ bei vergleichbarer Zusammensetzung
 - in Abhängigkeit von Eigenschaften des WS
 - in Abhängigkeit von Eigenschaften weiterer Bestandteile (z. B. Lösungsmittelanteil)

Datenanforderungen zur Toxikologie

Dermale Absorption: Übertragbarkeit von Studien

Beispiel 1

Testprodukt: Lipophiler WS,
lipophile Matrix

Biozid-Produkt: Lipophiler WS,
nicht-lipophile Matrix



In der Regel
nicht
übertragbar!

Beispiel 2

Testprodukt: Lipophiler WS,
nicht-lipophile Matrix

Biozid-Produkt: Lipophiler WS,
lipophile Matrix



In der Regel
übertragbar!



Entscheidung im Einzelfall! Voranfrage sinnvoll!

Expositionsbewertung von Biozidprodukten: Datenanforderungen nach VO (EU) 528/2012

- **8.8. Untersuchungen an Lebens- und Futtermitteln (ZDS)**
 - 8.8.1. Verbleiben Rückstände des Biozidprodukts für einen signifikanten Zeitraum auf den Futtermitteln, so werden Fütterungs- und Metabolismus-Untersuchungen an Nutztieren verlangt

- **8.9. Auswirkungen der industriellen Verarbeitung und/ oder der Zubereitung in den Haushalten auf die Art und Höhe der Rückstände des Biozidprodukts**

- **8.10. Weitere Untersuchungen im Zusammenhang mit der Exposition des Menschen.**

Es werden geeignete Prüfungen und eine Fallstudie für das Biozidprodukt verlangt. Für bestimmte Biozidprodukte, die direkt bei Nutztieren (einschließlich Pferden) oder in deren Umgebung angewandt werden, können zudem Untersuchungen der Rückstände erforderlich sein.

Toxikologische Bewertung von Biozidprodukten: Neue Bestandteile der Bewertung

VO (EU) Nr. 528/2012, Art. 19, 1 b) iii):

Das Biozidprodukt hat — weder selbst noch aufgrund seiner Rückstände — sofortige oder verzögerte unannehmbare Wirkungen auf die Gesundheit von Mensch oder Tier, **einschließlich gefährdeter Gruppen***, weder direkt noch über das Trinkwasser, über Lebens- oder Futtermittel oder über die Luft noch durch andere indirekte Effekte.

***gefährdete Gruppen:**

„YOPIs“: young, old, pregnant, immunosuppressed

Abweichungen von den Datenanforderungen (Waiving)

Artikel 21

Datenverzicht

(1) Abweichend von Artikel 20 muss der Antragsteller die nach jenem Artikel erforderlichen Daten nicht vorlegen, wenn einer der folgenden Umstände vorliegt:

- a) Die Daten sind wegen der Exposition, mit der die vorgesehenen Verwendungszwecke verbunden sind, nicht erforderlich, oder
- b) die Daten sind nicht wissenschaftlich erforderlich, oder
- c) die Daten können aus technischen Gründen nicht generiert werden.

(2) Ein Antragsteller kann vorschlagen, die Datenanforderungen nach Artikel 20 gemäß Anhang IV anzupassen. Die Begründung für die vorgeschlagenen Anpassungen von Datenanforderungen muss mit einem Verweis auf die einschlägigen Regeln in Anhang IV eindeutig aus dem Antrag hervorgehen.

Abweichungen von den Datenanforderungen (Waiving)

Anhang IV VO (EU) Nr. 528/2012

Keine wissenschaftliche
Notwendigkeit



- Nutzung vorhandener Daten
 - nicht GLP
 - andere Prüfmethoden
 - Humandaten
 - Evidenzbasierte Bewertung
 - (Q)SAR
 - Stoffgruppen-/Analogiekonzept

Technisch
nicht möglich

Produktspezifische
expositionsabhängige
Prüfung



- Verzicht auf Prüfungen aus Expositionserwägungen, falls
 - Expositionsdaten vorliegen,
 - realistische worst case Abschätzung möglich ist und
 - Begründung für den Verzicht klar und transparent dargelegt ist

Neuerungen nach VO (EU) Nr. 528/2012

Bedenkliche Beistoffe

EU-Leitfaden derzeit in Vorbereitung

Grundzüge:

1. Identifizierung

(Gesundheit):

- Einstufung
- Biozidwirkstoff $\geq 0,1$ %
- auf SVHC-Kandidatenliste $\geq 0,1$ %
- EU-weiter Arbeitsplatzgrenzwert
- ED (sobald Kriterien vorliegen)

2. Einordnung in 4 Gruppen

nach Einstufung bzw.
Gefahrenpotential

3. Bewertungserfordernis je nach Gruppe

Vergabe von S-Sätzen, qualitatives RA,
quantitatives RA

Neuerungen nach VO (EU) Nr. 528/2012: Vergleichende Bewertung

Derzeit COM-Diskussionspapier:

“Note for discussion with Competent Authorities for Biocidal Products
Subject: Comparative Assessment of biocidal Products“

Nach Abstimmung auf dem CA-Meeting muss
eine “Technical Guidance Note (TGN)
on comparative assessment of biocidal products (BPs)
as referred to in Article 24 of the biocidal products Regulation“
erstellt werden.

**Zeitschiene
und Inhalt ?**

Notwendigkeit der Bewertung:

Art. 8 (3) + Anhang III, Datenpunkt 8.5.4

Notwendigkeit der Entwicklung von Leitlinien:

Anhang VI, § 15

ECHA und COM: Aufgabe mit mittlerer Priorität,
bislang nur „Scoping Document“ von Juli 2012

**Zeitschiene
und Inhalt ?**

Was ändert sich unter der VO (EU) Nr. 528/2012?

Kaum Änderungen der **Datenanforderungen** per se, aber **Präzisierungen** zur Berücksichtigung von

- gefährdeten Bevölkerungsgruppen,
- Tierschutzaspekten,
- erwarteter Exposition

Neuerungen zu

- Substitution (Ausschlusskriterien!),
- bedenklichen Beistoffen,
- Bewertung kumulativer Effekte,
Leitfäden derzeit in Erarbeitung

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Dr. Vera Ritz

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Str. 8-10 • D-10589 Berlin

Tel. 030 - 18412 - 3255 • vera.ritz@bfr.bund.de