



REACH

für Toxikologen



Bundesministerium
für Umwelt, Naturschutz
und Reaktorsicherheit

Ausgangslage

- Unzulänglichkeiten des gegenwärtigen Systems zur Regelung von Stoffgefahren
- mangelhafte Transparenz in der Produktkette
- hohe Kosten im Gesundheitswesen durch stoffbedingte Erkrankungen
- unzureichender Schutz der Umwelt

Ausgangslage

Gegenwärtiges Regelungssystem:

- lückenhaft:
von 30.000 relevanten Chemikalien sind nur 4.000 Neustoffe und 110 Altstoffe geprüft
- unübersichtlich und unsystematisch:
mehr als 40 Rechtsvorschriften konkurrieren miteinander
- unzweckmäßig:
Substitutionsanreize fehlen; Beweislast bei Behörden
- innovationsfeindlich:
Altstoffe werden gegenüber Neustoffen bevorzugt

Ausgangslage

Mangelhafte Transparenz in der Produktkette:

- zu geringes Wissen bei Formulierern und industriellen Anwendern über Gefahren bzw. sichere Verwendungen von Stoffen

REACH auf einen Blick

Paradigmenwechsel durch REACH:

- Beweislastumkehr
- Berücksichtigung der gesamten Produktkette
- einheitliches System für Alt- und Neustoffe
- mehr Transparenz bzgl. der Stoffeigenschaften und damit sichere Verwendungen



Registrierung: **Dossiers**

Für jeden Stoff ≥ 1 t/a muss ein **Registrierungsdossier** eingereicht werden. Es umfasst je nach Stoffmenge:

Stoff ≥ 1 t/a	Stoff ≥ 10 t/a	Stoff ≥ 100 t/a
Technisches Dossier	Technisches Dossier	Technisches Dossier
	Stoffsicherheitsbericht	Stoffsicherheitsbericht
		Zusätzliche Informationen
Anhang VII	Anhang VIII	Anhang IX / X

Registrierung: **Technisches Dossier**

Allgemeine Angaben:

- Name und Adresse von Hersteller und Verwender
- Stoffidentität und -eigenschaften
- Verwendungsbereich
- Herstellungsmenge und -verfahren
- Einstufung und Kennzeichnung
- Empfehlungen zur sicheren Verwendung
- Erklärung, ob Wirbeltierversuche durchgeführt wurden
- Erklärung, ob Informationen aus Nicht-Wirbeltiertests von anderen genutzt werden dürfen

Registrierung: **Technisches Dossier**

Spezifische Stoffdaten:

- mengenabhängig (1, 10, 100, 1000 t/a)
- genauer definiert in den Anhängen VII bis X
- Versuchsvorschläge (falls erforderlich)

Registrierung: **Stoffe 1–10 t/a**

Datenumfang nach Anhang VII:

Chemisch-physikalische Eigenschaften

- Aggregatzustand
- Schmelzpunkt/Siedepunkt
- Relative Dichte
- Dampfdruck
- Flammpunkt
- Explosionseigenschaften
- Selbstentzündungstemperatur
- Verteilungskoeffizient
n-Oktanol/Wasser
- Oxidationseigenschaften
- Entflammbarkeit

Toxikologie

- Hautreizung, -ätzung
- Augenreizung
- Hautsensibilisierung
- In-vitro-Mutagenität mit Bakterien

Ökotoxikologie

- ⊙ **Daphnien-Kurzzeittest**
- ⊙ **Algentest**
- ⊙ **biologische Abbaubarkeit**



Registrierung: **Stoffsicherheitsbericht**

Pflicht für Stoffe > 10 t/a

- **Beurteilung der Gefährlichkeit für den Menschen**
- Beurteilung der Gefährlichkeit der physikalisch-chemischen Eigenschaften für den Menschen
- Beurteilung der Gefährlichkeit für die Umwelt
- PBT- und vPvB-Bewertung

zusätzlich für gefährliche Stoffe, PBT- und vPvB-Stoffe

- Expositionsbeurteilung
- Risikobeschreibung

Abweichung vom Prüfprogramm

Vor Durchführung neuer Prüfungen:

- Bewertung bestimmter Eigenschaften anhand bereits vorliegender Daten
 - historische Daten
 - in-vitro-Daten, in-vivo-Daten
 - validierte (Q)SAR-Daten
 - Daten von strukturell verwandten Stoffen (Analogiekonzept)
- Flexibilität bei der Unterbreitung der Daten – Abweichungen vom Basisdatensatz möglich
- Voraussetzung: adäquate Begründung und deren Dokumentation!

Bewertung: Dossierbewertung

- Zweck: unnötige Tierversuche vermeiden
- Vorgehen:
 - bei allen Stoffen ≥ 100 t/a: zuständige Behörde prüft Versuchsvorschläge des Registrierungspflichtigen
 - Registrierungspflichtiger legt Informationen nach abgestimmter Teststrategie vor
- Ergebnis: bei Verdacht auf Risiken des Stoffes
 - weitere Informationen anfordern (Stoffbewertung)
 - Maßnahmen festsetzen (Zulassung, Beschränkung)
- Entscheidungen durch Chemikalienagentur



Datenanforderungen

Stoffe über 10 t/a:

- ⊙ Reizung der Haut (in vivo)
- ⊙ Reizung der Augen (in vivo)
- ⊙ Zytogenetik (in vitro)
- ⊙ Genmutation an Säugerzellen
- ⊙ Akute Toxizität (inhalativ)
- ⊙ Akute Toxizität (dermal)

Datenanforderungen

Stoffe über 10 t/a:

- ⊙ Kurzzeittoxizität (28-Tage-Test)
- ⊙ Screening Entwicklungstoxizität
- ⊙ Kurzzeittoxizität (Fische)
- ⊙ Hemmung Belebtschlammatmung

Datenanforderungen

für Stoffe über 100 t/a zusätzlich:

(ggf. Waiving)

- ⊙ Subchronische Tox. (90-Tage Test)
- ⊙ Kurzzeittox. (terrestrische Organismen)
- ⊙ Entwicklungstoxizität
- ⊙ Langzeittox. (Daphnien)
- ⊙ Langzeittox. (Fische)
- ⊙ Bioakkumulation

Datenanforderungen

für Stoffe über 1.000 t/a zusätzlich:

(ggf. Waiving)

- ⊙ Langzeittox. (> 12 Monate)
- ⊙ Reproduktionstox. (2-Generationen-Prüfung)
- ⊙ Karzinogenität
- ⊙ Langzeittox. (terrestrische Organismen)
- ⊙ Langzeittox. (Organismen im Sediment)
- ⊙ Langzeittox. (Vögel)

Registrierungsfristen für Phase-in-Stoffe:

☉ bis **01.12.2010**:

Stoffe > 1.000 t/a

CMR-Stoffe >1 t/a

R50/R53 > 100 t/a

☉ bis **01.06.2013**:

Stoffe > 100 t/a

Datenbank

© allg. zugängliche Datenbank der Agentur enthält nichtvertrauliche Informationen aus Registrierungen

→ darunter auch Zusammenfassungen der toxikologischen und ökotoxiko-logischen Studien

Ablauf Stoffevaluierung

1. Auswahl der zu evaluierenden Stoffe

- Kriterien: Informationen über schädliche Wirkungen, Exposition, Gesamtmenge am Markt

2. ausgewählte Stoffe werden in fortlaufenden Aktionsplan aufgenommen (sog. rolling plan)

- wird vom Ausschuss der Mitgliedstaaten angenommen und im Internet veröffentlicht

Ablauf Stoffevaluierung

3. Mitgliedstaaten wählen aus rolling plan Stoff(e) aus, die sie bewerten möchten

- Agentur hat nur koordinierende Funktion

4. zuständige Behörde in MS führt Bewertung durch

- innerhalb von 12 Monaten nach Veröffentlichung des rolling plan

5. ggf. werden Informationen nachgefordert, um Bewertung abzuschließen

- dann weitere 12 Monate Zeit für die Bewertung

Ablauf Stoffevaluierung

6. Folgen der Stoffbewertung können sein

- Zulassungskandidatenstoff
- Beschränkungsmaßnahme
- harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung

Wie sind Toxikologen durch REACH gefordert?

- 1) Durchführung der Standardprüfungen nach den Anhängen VII bis X

(Es ist die „Stunde der Auftragslabors“!)

- 2) Mitarbeit an der Fortentwicklung von Anhang XI:
begründbare Abweichungen von den Standarddatenanforderungen nach den Anhängen VII bis X

Wie sind Toxikologen durch REACH gefordert?

Mitarbeit an der Fortentwicklung von Anhang XI/
begründbare Abweichungen von den
Standarddatenanforderungen nach den Anhängen
VII bis X:

Schwerpunkt **expositionsabhängiges Waiving**:

Festlegung akzeptabler Bedingungen, bei deren Einhaltung der Verzicht auf Prüfanforderungen aufgrund geringer oder fehlender Exposition begründet werden kann.

Dazu gibt es Ergebnisse aus einem von BMU und VCI gemeinsam finanzierten Forschungsvorhaben.

Wie sind Toxikologen durch REACH gefordert?

Mitarbeit an der Fortentwicklung von Anhang XI
begründbare Abweichungen von den Standarddatenanforderungen
nach den Anhängen VII bis X:

Schwerpunkt **QSAR**:

Verbesserung der Prognose von Stoffeigenschaften durch
Struktur-Wirkungsbeziehungen

Zeichnet sich die Nutzbarkeit von Rechenmodellen auch für die verlässliche
Vorhersage von chronisch-toxischen Wirkungen bzw. systemischer Toxizität ab?

REACH Begleitforschung

Wie sind Toxikologen durch REACH gefordert?

Schwerpunkt **neue Bewertungsstrategien**:

Gibt REACH uns so viele neue Stoffkenntnisse, dass wir unsere Bewertungsansätze grundlegend erneuern können?

Daten im Wert von 6 bis 9 Mrd. €

Regulatorische Ziele: Chemikaliensicherheit

- **Erkennung der inhärenten toxischen Eigenschaften eines Fremdstoffes**
→ **Klassifizierung/Down stream consequences/Verbote**
- **Abschätzung eines Risikos, d.h. Exposition beim Menschen (mit Modellannahmen abgeschätzt, informiert über vorhandene „uses“)**
gegenübergestellt dem NOAEL/LOAEL meist aus Daten an einer anderen Spezies als der Mensch
→ **ggf. Expositionsminderung**

„Neues“ Methodenspektrum für „neue“ Fragen

- QSAR
- *in vitro* Methoden
- Molekulare Toxikologie
(toxikologischer Fingerabdruck): *in vivo* + *in*



QSAR -Expert systems to predict mammalian toxicity

- **TOPKAT**
- **CASE/M-CASE**
- **DEREKfW**
- **HazardExpert**
- **OASIS**
- **SuCCSES**
- **OncoLogic**
- **DSS BfR**



Use of (Q)SAR under existing regulation (Cronin et al., 2003)

EU: No guidance in the TGD

Danish EPA: list for self-classification using QSAR models

TOPCAT, MCASE acute oral toxicity, sensitization by skin contact, mutagenicity, carcinogenicity, reprotoxicity

BfR: own Decision Support System for skin and eye corrosion/irritation



Use of (Q)SAR under existing regulation (Cronin et al., 2003)

USA

- Toxic Substances Control Act Interagency Testing Committee (ITC): statutory mandate to consider SARs when recommending chemicals for testing
- US EPA: Toxic Substances Control Act covers Premanufacture Notification. Health effects predicted by SAR/QSAR
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry: computational toxicology laboratory. hazardous waste site
- US FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Exploration of QSAR to support regulatory decisions. Special interest in carcinogenicity.

(Q)SAR- Welche Frage kann beantwortet werden?



Erkennung der inhärenten toxischen Eigenschaften eines Fremdstoffes

- Klassifizierung/ Down stream consequences/
Verbote
oder
- Priorisierung für eine Testung zur Abschätzung eines Risikos



Nicht verwendbar für Risikoabschätzung

Struktur-Wirkungs- Beziehung

Historie

Tool

- maßgeschneiderte Stoffprüfung
- Früherkennung

Leitbilder für die Stoffsynthese

Leitbilder für die Substitution

Leitbilder für die Forschungspolitik

Staatlich initiiertes Innovationspotential

Fazit

REACH fordert gerade die Toxikologen zum Beschreiten neuer Wege voraus.

Fühlen Sie sich bitte dringlich zur Mitarbeit aufgerufen!

REACH Wissenschaft

Daten werden ermittelt und der Wissenschaft zur Verfügung gestellt – Datenexplosion

Sekundärnutzen der Daten

Begleitforschung

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Abbau der Lehrstühle Toxikologie

Reduzierung der Ausbildung Toxikologen/Ökotoxikologen

gravierender Mangel an Toxikologen (etwa 1000)

gravierender Mangel an Ökotoxikologen (etwa 500)

