

## Teil 2: Sicherheitstoxikologische Prüfungen ohne Tierversuche

# Vermeidung von toxikologischen Tests durch das TTC-Konzept

*Dr. Marcus Kleber*

*Cognis GmbH*

*Product Safety & Regulations*

*Henkelstr. 67*

*D-40589 Düsseldorf*

Für eine Risikobewertung von Stoffen wird die vom Menschen aufgenommene Konzentration (Exposition) einer für den Menschen sicheren Dosis (ADI, Acceptable Daily Intake) gegenübergestellt. Dabei resultiert die für den Menschen als sicher anzusehende Dosis aus Tierversuchen, bei denen die Tiere meist mit verschiedenen Konzentrationen über einen längeren Zeitraum gefüttert werden und dadurch die „systemische Toxizität“ ermittelt wird. Daraus lässt sich der sog. NOAEL (No observed adverse effect level) des Experimentes ableiten. Durch Einbeziehung von Sicherheitsfaktoren (100 für den Menschen) erhält man den ADI bzw. DNEL (Derived no effect level).

Das TTC-Konzept bietet einen alternativen Ansatz zum Umgang mit Stoffen, für die nur unzureichende Daten vorliegen und soll dazu beitragen den Verbrauch von Versuchstieren zu minimieren. Von der Definition her wird Threshold (Schwellenwert) als diejenige Dosis bezeichnet, bei der oder unterhalb derer keine toxikologisch relevanten Effekte mehr erkennbar sind. Das Prinzip des TTC wird vom FDA-Ansatz „Threshold of Regulation (TOR)“ für indirekte Lebensmittelzusatzstoffe abgeleitet.

Das vorgestellte TTC-Konzept (Threshold of toxicological concern-Konzept) ermöglicht es, zu einem Stoff eine Unbedenklichkeitsschwelle für den Menschen anzugeben, ohne dass dieser Stoff selbst in einem Langzeittest an Tieren getestet wurde. Das Konzept basiert auf den Arbeiten von Munro (1990) FDA (1995) und JECFA (1998), die einen generellen Schwellenwert als “Threshold of Toxicological Concern (TTC)” für indirekte Lebensmittelzusatzstoffe bzw. Geschmacksverbesserer/Aromastoffe eingeführt haben. Sie definierten, dass bei einer Konzentration eines Stoffes  $< 1,5 \mu\text{g}/\text{Person}/\text{Tag}$  keine Gesundheitsgefährdung vorliegt.

Die Basis hierzu bildet eine Auswertung der Cancer Potency-Datenbank und ein politisch akzeptiertes Lebenszeit-Krebsrisiko von 1 zu einer Million. Dieses Konzept wurde weiter ausgearbeitet und in den Arbeiten von Kroes et al. (2004 sowie 2006) der gegenwärtige Stand der Wissenschaft zusammenfassend dargestellt.

Verschiedene Substanz-Klassen wurden entsprechend ihrer chemischen Struktur in das Konzept integriert, für die zusätzliche Schwellenwerte abgeleitet wurden. Auch diese Schwellenwerte stützen sich auf toxikologische Langzeitdaten von nicht-genotoxischen und nicht-mutagenen Substanzen.



Zusammenfassend konnten folgende TTC-Werte abgeleitet werden:

Ein sehr niedriger TTC von 0,15 µg/Tag/Person wird hochpotenten mutagenen/kanzerogenen Stoffen zugeordnet. Der TTC für Stoffe, die nicht zu der ersten Kategorie gehören, beträgt 1,5 µg/Person und Tag bei Annahme einer durchschnittlichen Aufnahme von 1500 g Nahrung und 1500 g Flüssigkeit. In Abhängigkeit von Strukturklassen (Cramer-Klassen 1-3) wurden weitere Werte festgelegt. Mit abnehmender Reaktivität sind dies: 90 µg/Tag/Person (Cramer-Klasse 3), 540 µg/Tag/Person (Cramer-Klasse 2), 1800 µg/Tag/Person (Cramer-Klasse 1).

Beim Unterschreiten dieser Expositionsangaben sind unabhängig vom Wirkprofil keine Risiken zu erwarten. Das TTC-Konzept kann als Baustein in der Risikobewertung betrachtet werden und wird als Ersatz von tierexperimentellen Langzeit-Untersuchungen genutzt. Es gibt bezogen auf eine spezifische Substanzklasse eine unbedenkliche Schwellenkonzentration an. Die Anwendungsgebiete erlauben Expositionsabschätzungen für Lebensmittelkontaktmaterialien, Aromastoffe, gentoxische Verunreinigungen in Pharmazeutika und REACH.

Nicht anwendbar ist das TTC-Konzept für folgende Stoffgruppen:

Akkumulierende Stoffe wie Schwermetalle, endokrine Disruptoren, hochmolekulare Substanzen, Proteine und allergene Substanzen, da die zugrundeliegende Datenbasis nicht ausreichend ist.

Die Übertragbarkeit des Konzeptes auf die Sicherheitsbewertung kosmetischer Mittel wird diskutiert.

