
Die Anwendung des TTC-Konzepts zur Beurteilung der Toxizität von Chemikalien

Dr. Inge Mangelsdorf



Fraunhofer
60 Jahre im Auftrag der Zukunft.

Übersicht

Vorstellung TTC

Überprüfung Cramer-Klassen (Forschungsprojekt ITEM)

Anwendung von TTC für Haarfarben

TTC = Threshold of Toxicological Concern

Grenzwerte für Substanzen mit

- bekannter Struktur
- fehlenden toxikologischen Daten

Mehrere TTCs (Entscheidungsbaum)

Jeweiliger TTC abgeleitet aus Daten zu Stoffen mit ähnlicher Struktur

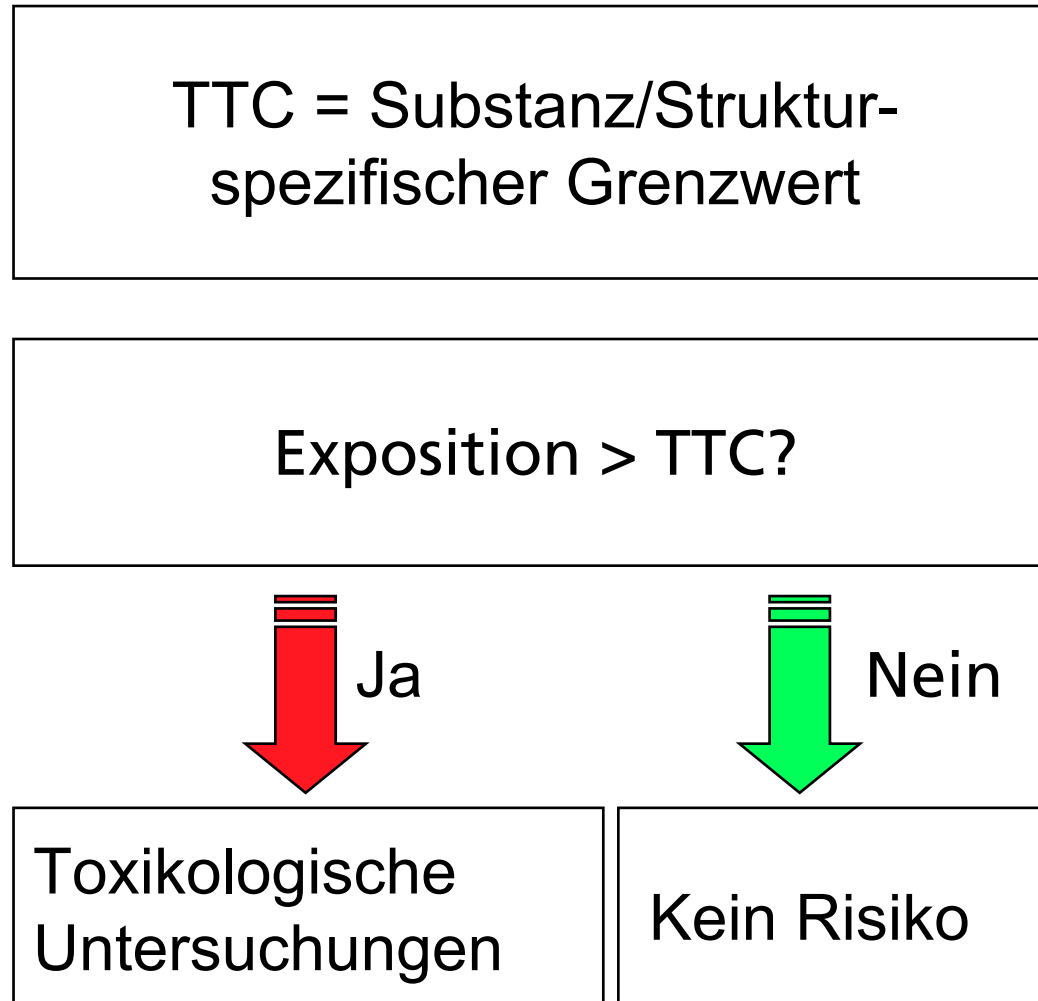
Statistik: 5tes Perzentil der NOELs + Sicherheitsfaktoren

Berücksichtigte Wirkungen:

- Wiederholte Verabreichung
- Kanzerogenität
- Neurotoxizität
- Reproduktionstoxizität

Risikoabschätzung bei Anwendung des TTC

(Kroes et al. 2004)



Overview on current TTC values (for oral Uptake)

(Kroes et al., 2004)

Special structural classes e.g. TCDD, steroids, aflatoxin like, Azoxy-like or nitroso compounds.

No TTC, compound specific data required

Alerts for carcinogenicity/mutagenicity

TTC_{genotoxic} 0,15 µg/person/d

No alerts for carcinogenicity/mutagenicity

TTC_{general} 1,5 µg/person/d

Organophosphates

TTC_{organophosphates} 18 µg/person/d

Classification according to Cramer decision tree

Class 3 toxic 90 µg/person/d
Class 2 moderate 540 µg/person/d
Class 1 non toxic 1800 µg/person/d

Basis für Ableitung der TTCs

	Aufnahme µg/Person/Tag	Basis für Ableitung	Substanzen Zahl
TTC _{genotoxic}	0,15	Kanzerogenitätsstudien	730
TTC _{general}	1,5		
TTC _{organophosphates}	18	Neurotox Untersuchungen CHE Hemmung Gehirn	19
Class 3 _{toxic}	90	} vorwiegend wiederholte Verabreichung PSM, LM-Inhaltsstoffe „Munro“-Datenbank	137
Class 2 _{moderate}	540		28
Class 1 _{non toxic}	1800		448

Overview on current TTC values

(Kroes et al., 2004)

Special structural classes e.g. TCDD, steroids, aflatoxin like, Azoxy-like or nitroso compounds.

No TTC, compound specific data required

Alerts for carcinogenicity/mutagenicity

TTC_{genotoxic} 0.15 µg/person/d

No alerts for carcinogenicity/mutagenicity

TTC_{general} 1.5 µg/person/d

Organophosphates

TTC_{organophosphates} 18 µg/person/d

Classification according to Cramer decision tree

Class 3 toxic 90 µg/person/d
Class 2 moderate 540 µg/person/d
Class 1 non toxic 1800 µg/person/d

Überprüfung der TTC-Werte für Cramer Klasse 1, 2, 3 mit RepDose

Inhalt von RepDose und Munro

	RepDose	Munro
Chemikalien	Altstoffe	„Industrial chemicals, pharmaceuticals, food substances, environmental, agricultural consumer chemicals“
Datenquellen	IPCS, MAK, BUA, OECD, EU, NTP, BG Chemie	JECFA, IRIS, NTP, DART

Inhalt RepDose und Munro

		RepDose		Munro
		Number of		Number of
		Chemicals	Studies	Chemicals
Overall		578	1625	541
LOEL values		553	553	475
NOEL values		340	340	255
Species	Rat	561	1218	434
	Mouse	289	494	75
Route	Oral	543	1122	540
	Inhalation	255	590	
Exposure duration	Subacute	258	382	22
	Subchronic	282	509	172
	Chronic	242	456	190

Nur etwa 100 Chemikalien gemeinsam in beiden Datenbanken

RepDose – www.fraunhofer-repdose.de



LRI project



Chemical parameter

CAS number - -

Name

Physical parameter

Boiling point

Water solubility

log POW

Vapour pressure

Molecular weight -

Study parameter

Species

Sex

Route feed

Study duration (days) -

LOEL mg/kg bw/d -

LOEL mmol -

NOEL mg/kg bw/d -

NOEL mmol -

Study reliability A B C D

Target/effect parameter

Organ/Target testes

Effect

Sex

effect LOEL mg/kg bw/d -

effect LOEL mmol -

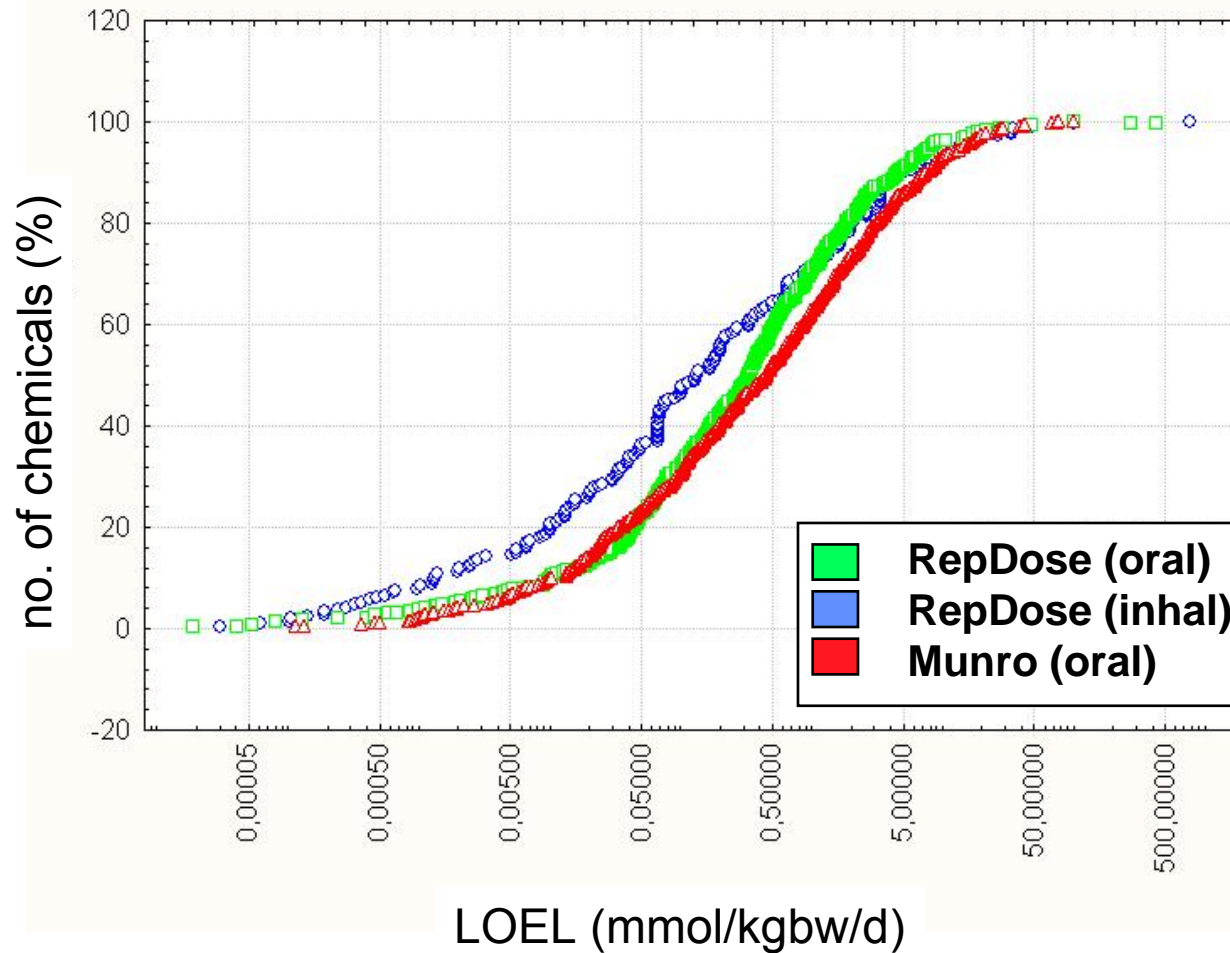
Level of detail according to selected criteria

all targets and effects

targets and effects at oLOEL of substance

CAS	Name	Species	Route	oLOEL(study) mg/kg bw/d	Organ	Effect	Add. Info on Effect	Effect LOEL mg/kg bw/d
38-55-9	Theophylline	rat	feed	75.000	testes	weight increased	absolute and relative wt.	450.000
39-87-0	Nitrofurazone	mouse	feed	40.300	testes	hypoplasia	---	80.600
39-87-0	Nitrofurazone	rat	feed	15.500	testes	atrophy	germinal epithelium	15.500
39-87-0	Nitrofurazone	rat	feed	15.500	testes	degeneration	---	15.500
39-87-0	Nitrofurazone	rat	feed	15.500	testes	spermiogenesis impaired	aspermatogenesis	15.500
39-87-0	Nitrofurazone	rat	feed	15.500	testes	tumour	mesotheliomas of the tunica vaginalis, low/high dose: 7/50, 2/50 vs. 0/50 in controls	15.500
39-87-0	Nitrofurazone	rat	feed	62.500	testes	hypoplasia	---	62.500
37-20-9	Nitrofurantoin	mouse	feed	39.000	testes	degeneration	germinal epithelium	169.000
37-20-9	Nitrofurantoin	rat	feed	125.000	testes	degeneration	germinal epithelium (seminiferous tubules)	125.000
79-07-2	Chloroacetamide	rat	feed	12.500	testes	spermiogenesis impaired	dose-dependent	12.500
79-07-2	Chloroacetamide	rat	feed	12.500	testes	weight decreased	dose-dependent	12.500
79-07-2	Chloroacetamide	rat	feed	50.000	testes	cell proliferation	Leydig's cells	50.000
79-07-2	Chloroacetamide	rat	feed	50.000	testes	changes in organ structure	reduction in size	50.000
79-07-2	Chloroacetamide	rat	feed	50.000	testes	spermiogenesis impaired	---	50.000
79-07-2	Chloroacetamide	rat	feed	50.000	testes	weight decreased	not reversible during p-e	50.000
79-34-5	Tetrachloroethane	mouse	feed	76.570	testes	spermiogenesis impaired	motilitydecreased; epididymial	1183.000
79-34-5	Tetrachloroethane	mouse	feed	76.570	testes	weight decreased	rel wt; rel and abs wt et 9100 ppm	591.500
79-34-5	Tetrachloroethane	rat	feed	20.000	testes	atrophy	minimal to mild at testicular germinal epithelium	320.000
79-34-5	Tetrachloroethane	rat	feed	20.000	testes	changes in organ structure	small	320.000
79-34-5	Tetrachloroethane	rat	feed	20.000	testes	spermiogenesis impaired	motility decreased	40.000

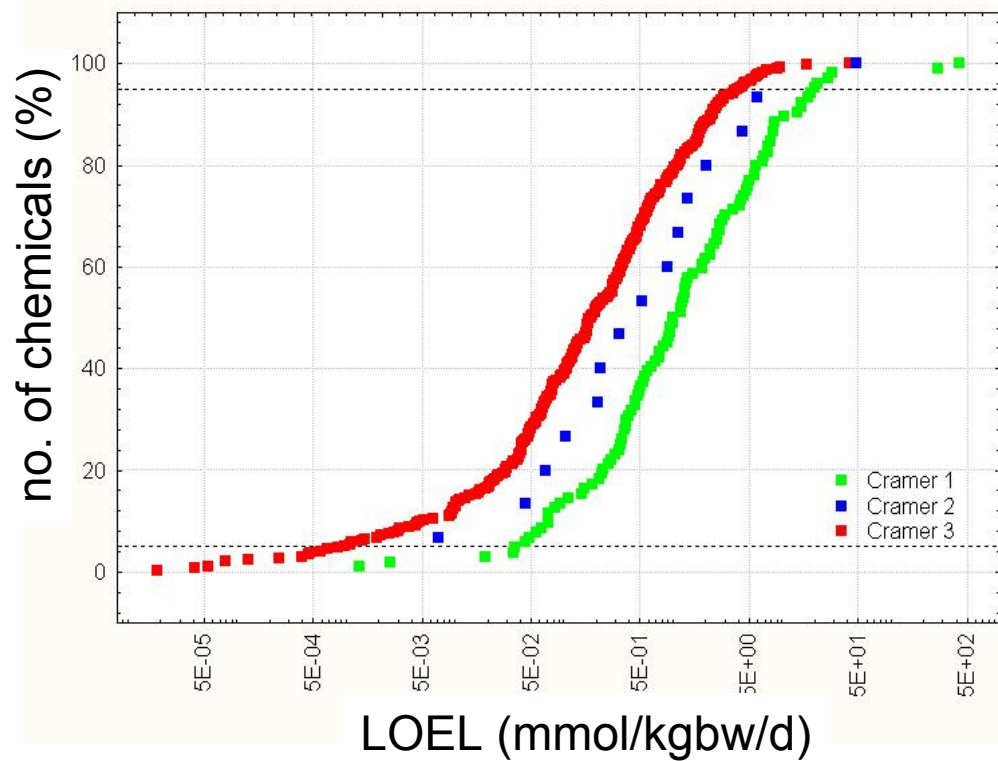
Distribution of LOELs in RepDose and Munro



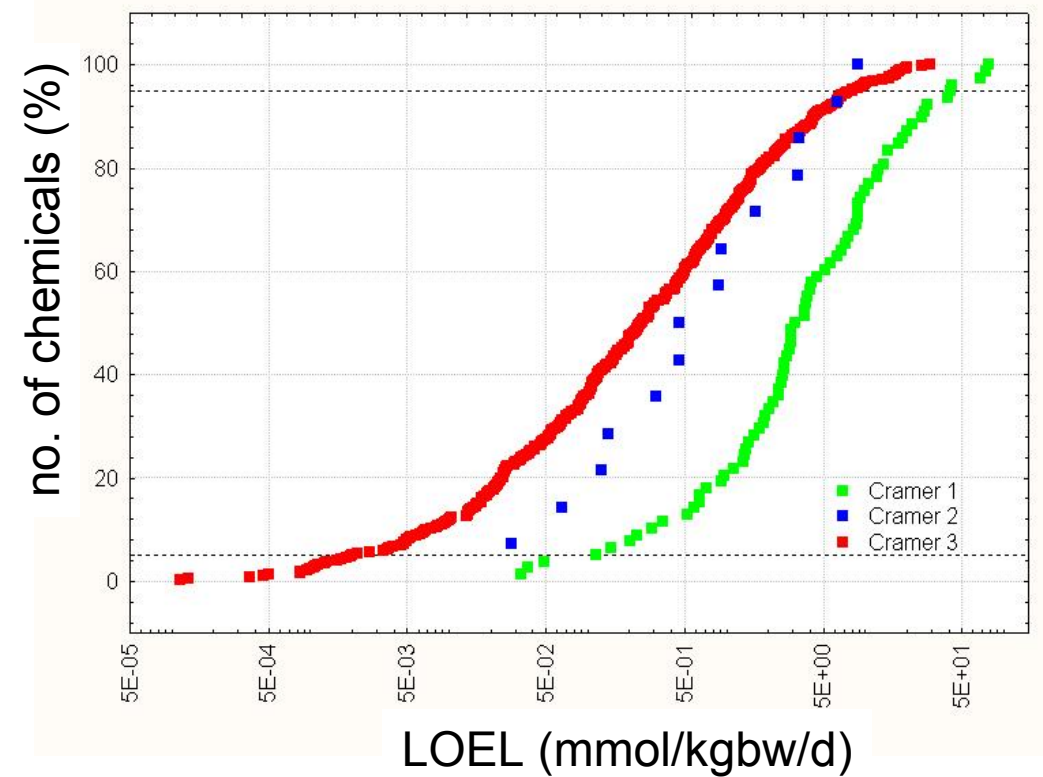
Distribution in RepDose (oral) and Munro is similar

Kumulative Verteilung der Chemikalien in den 3 Cramer Klassen

RepDose



Munro



Comparison RepDose and Munro 5th Percentiles of Distribution

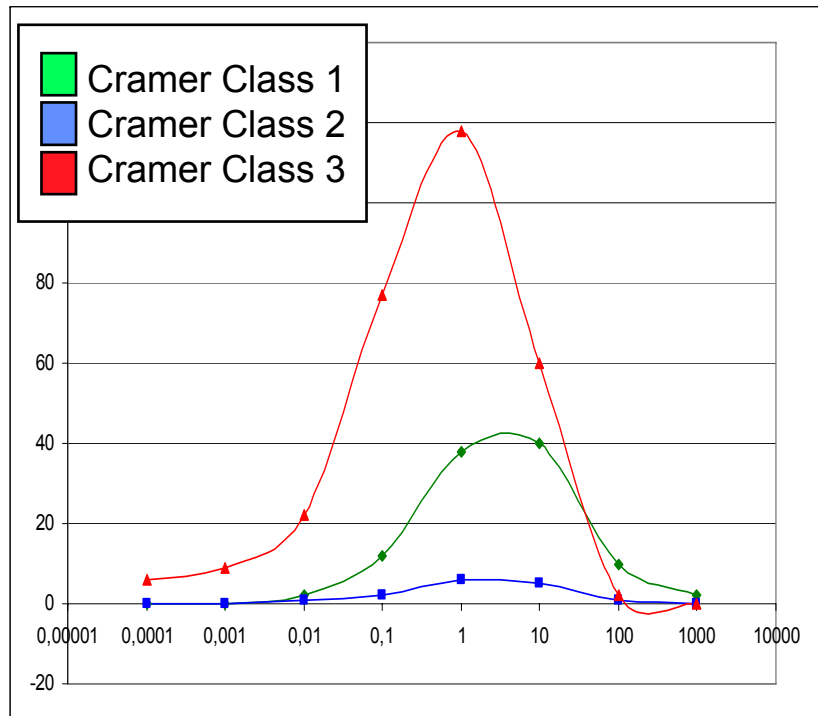
		All data	Cramer class 1	Cramer class 2	Cramer class 3
RepDose oral	Number of chemicals	413	104	15	294
	5 % (mmol/kg bw/d)	0,002	0,04	0,007	0,001
Munro	Number of chemicals	463	78	14	371
	5 % (mmol/kg bw/d)	0,004	0,11	0,03	0,002

Niedrigere Werte in RepDose, Unterschiede vernachlässigbar,

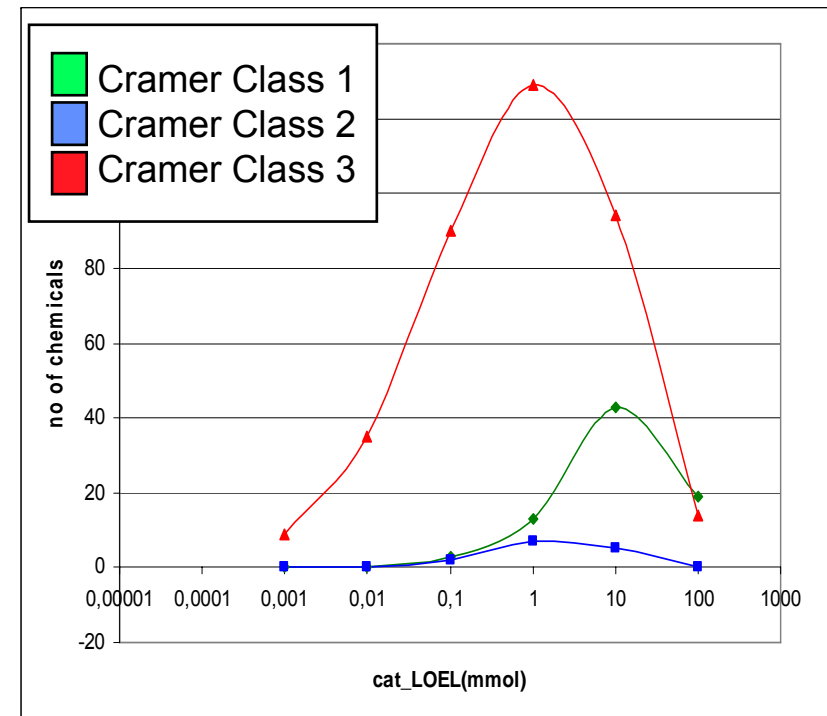
RepDose bestätigt Ergebnisse von Munro

Verteilung in Cramer Klassen

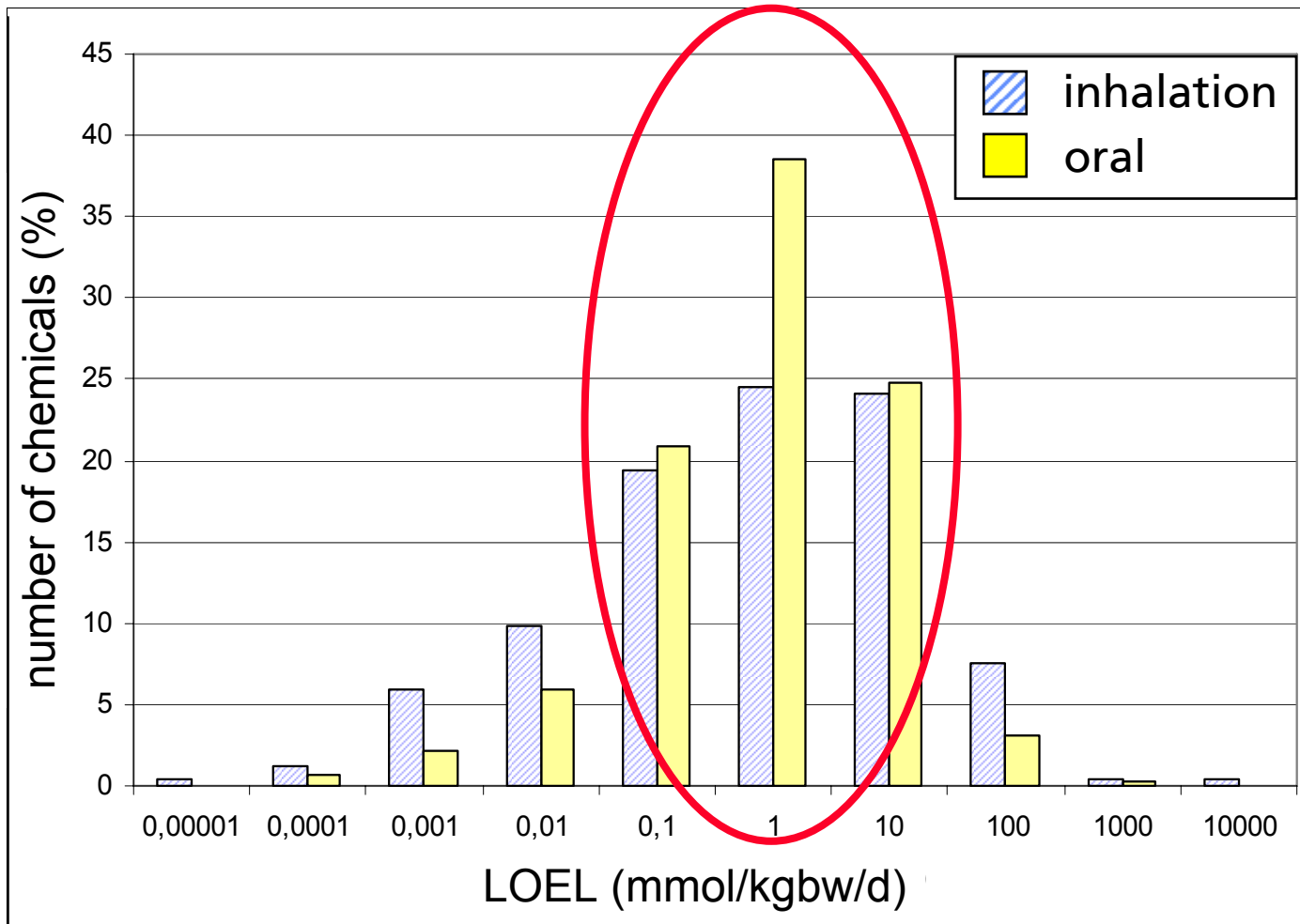
RepDose



Munro



Distribution of LOELs in RepDose



**most chemicals
have a moderate toxicity**

but

Cramer classification

24 % Cramer class 1

4 % Cramer Class 2

72 % Cramer Class 3

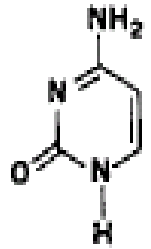
Analysis of Cramer Decision Tree

1. Is the substance a *normal constituent of the body* (F) or an optical isomer of such?

This question throws into class I all normal constituents of body tissues and fluids, including normal metabolites. Hormones are excluded, as are, by implication, the metabolites of environmental and food contaminants or those resulting from disease states.

no
...proceed to...
2

yes
I



NO
(2)

YES
(Class I)

e.g. Formaldehyde is assigned to Cramer Class I



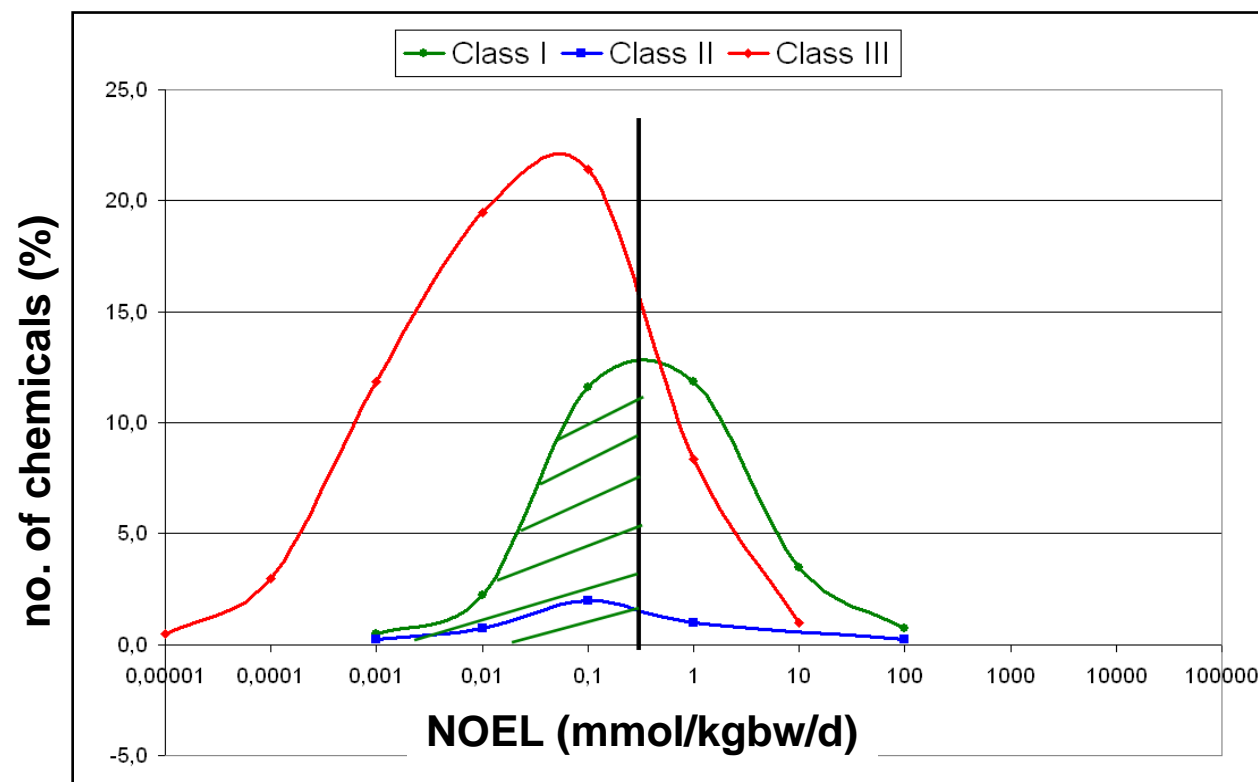
Potential for improvement

Analysis of outliers

Cramer Class I ➔ cut off ≤ 0.1 mmol/kg bw/d (~ 15 mg/kg bw/d)

Cramer class III ➔ cut off > 0.01 mmol/kg bw/d (\sim)

	N _{all}	N _{outlier}
Cramer Class I	122	57
Cramer Class II	17	undefined
Cramer Class III	266	124



Identification of structures for chemicals of Class I
with low NOAELS

TTC für Haarfarben?

Dermale Aufnahme von Haarfarben

Substanz	In vivo/in vitro	Spezies	Relative Absorption (% der Dosis)
P-Phenylendiamin	In vivo In vitro	Mensch	0,43 2,4
Imezine BD	In vitro	Mensch	0,9
Acit Yellow 23	In vitro	Schwein	0,26
Catechol	In vitro	Mensch	1,9

Daten aus Kroes et al., (2007), 30 min Exposition, 24 h Aufnahme

Aufnahme max 2,4 % der Dosis

Dermale Aufnahme i.A. geringer als orale Aufnahme

Korrektur für nicht-kontinuierliche Exposition

TTC für Lebensmittel: kontinuierliche Exposition

Kosmetika/Haarfarben seltenere Exposition
Korrekturfaktoren (Reduktion der Exposition)

Exposition 1x pro Woche

Faktor 3

Exposition seltener

Faktor 10

Vorschlag Kroes et al., 2007

Anwendungsdomäne

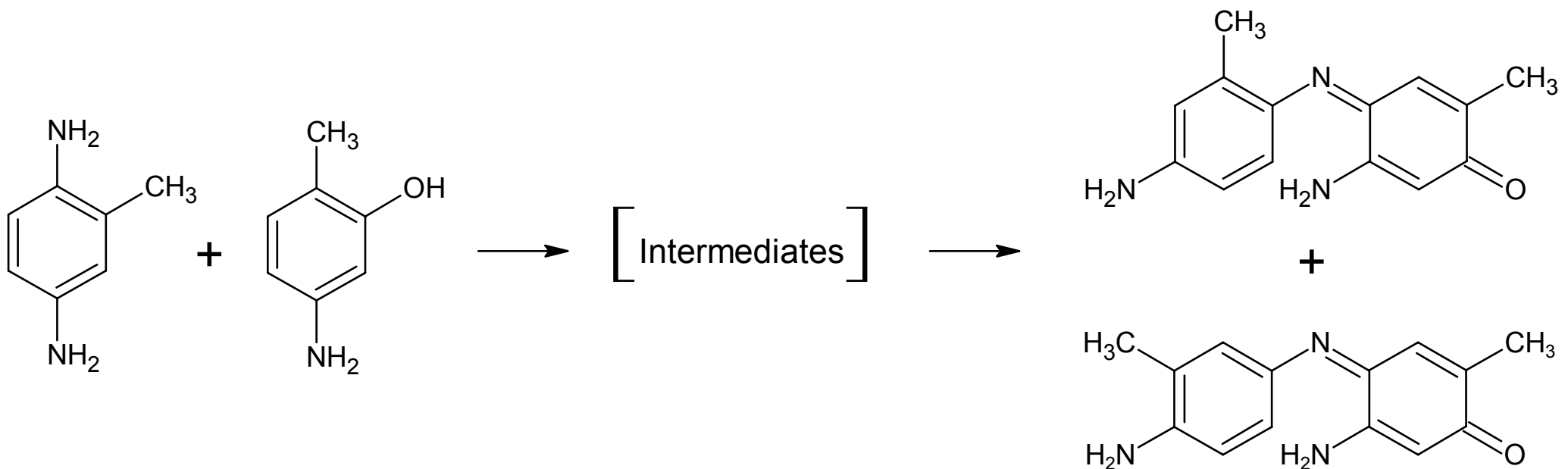
Ausgangsverbindungen:

z.B.

Aromatische Amine (63)

Aromatische Hydroxyverbindungen (52)

Strukturen in Munro und
RepDose enthalten



TTC für Haarfarben?

Geringere Aufnahme durch die Haut als durch den GI Trakt

Langsamere Aufnahme/keine Daten

Pfad-zu-Pfad-Extrapolation oral → dermal üblich in Toxikologie aber:

Metabolismus in Haut schwächer/anders als in Leber und Darm

Anderes Expositionsmuster (1 mal alle 3-8 Wochen)

Lokale Effekte nicht bewertbar

Anwendungsdomäne beachten

Anwendung des TTC für Haarfarben

Struktur überprüfen

Bestimmung der Dosis auf der Kopfhaut (äußere Exposition)

Messung/Abschätzung/Berechnung der dermalen Aufnahme

Anwendung von Korrekturfaktoren für die Häufigkeit der Exposition

Berechnung der inneren Exposition

Vergleich der Exposition mit TTC Entscheidungsbaum

Kritik des SCCP (2008)

Formeln zur Berechnung der dermalen Aufnahme nicht ausreichend abgesichert

Nur 19 der 250 Kosmetika mit ausführlichen Bewertungen durch SCCP/SCCNFP in Munro enthalten
Datenbasis unzureichend für Kosmetika oder Verunreinigungen in Kosmetika SES3

Schlußfolgerung/Forschungsbedarf

Anwendungsdomäne prüfen

Erweiterung der Datenbanken um Daten zu Kosmetika/Haarfarben
Überprüfung der Berechnungen zur Aufnahme

SES3

Das ist nur ein problem, wenn es sich um nicht genotoxische oder substnazen handelt die keinen alert für cancer haben- Wenn also die Cramer klassen anegwendet werden sollen.

für aromatische Amine ist das völlig egal???

Sylvia Escher; 12.10.2009

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

TTC erlaubt die Abschätzung der Toxizität unbekannter Substanzen

- Einfaches Konzept
- Einsparung von Tierversuchen
- Grenzwerte sehr niedrig (Vorsorgeprinzip)

Übertragung des oralen TTC auf dermale Anwendungen prinzipiell möglich

→ Anwendung auch für Kosmetika/Haarfarben

Anwendungsdomäne muss sichergestellt sein

Projektunterstützung

Sylvia Escher
Monika Batke
Annette Bitsch
Nelly Simetska
Inga Tluczkiewicz
Sara Weiss



Sylvia Jacobi
Christa Hennes



Dinant Kroese
Harry Buist
Gerrit Schüürmann



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

