



Aan de staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu

Onderwerp : Briefadvies *Test chemische Stoffen*
Uw kenmerk : IENM/BSK-2012/178475
Ons kenmerk : I-1349/12/SD/fs/873-G1 Publicatie nr. 2012/34
Bijlagen : 2
Datum : 14 december 2012

Geachte staatssecretaris,

Op 26 september 2012 vroeg uw ambtsvoorganger (zie bijlage A) de Gezondheidsraad of het wenselijk is om – zoals in het kader van de Europese stoffenregelgeving (REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances) wordt overwogen – de huidige *Two-Generation Reproduction Toxicity Study (TGRTS)* te vervangen door de zogeheten *Extended One Generation Reproduction Toxicity Study (EOGRTS)*. Op mijn verzoek heeft de commissie Prenatale blootstelling aan stoffen van de raad (zie bijlage B) zich over deze vraagstelling gebogen. Haar beantwoording daarvan staat in deze brief.

Achtergrond

Voor de beoordeling van de veiligheid van chemische stoffen worden verschillende testen met proefdieren gebruikt. Sinds de jaren tachtig is de *Two-Generation Reproduction Toxicity Study (TGRTS, OECD-testrichtlijn 416)*¹ de meest uitgebreide bij de OECD internationaal afgestemde studie om effecten van blootstelling aan stoffen op de reproductie op te sporen. Deze test omvat alle fasen van de reproductiecyclus. Blootstelling aan de te testen stof begint bij volwassen mannelijke en vrouwelijke proefdieren, en wordt voortgezet gedurende achtereenvolgens de paring, de dracht, de geboorte en de zoogperiode. Ook bij de eerste generatie nakomelingen wordt blootstelling aan de teststof gecontinueerd gedurende volwassenheid, paring, en dracht tot en met de zoogperiode van de tweede generatie nakomelingen.

Om een aantal redenen ontstond behoefte aan een nieuwe test. Een daarvan was het grote aantal proefdieren dat nodig is voor de TGRTS. In 2006 werd een eerste voorstel gedaan voor een *Extended One Generation Reproduction Toxicity Study*.² Deze EOGRTS onderzoekt een generatie



Onderwerp : Briefadvies *Test chemische Stoffen*
Ons kenmerk : I-1349/12/SD/fs/873-G1 Publicatie nr. 2012/34
Pagina : 2
Datum : 14 december 2012

minder dan de TGRTS, wat een aanzienlijke reductie in het gebruik van proefdieren betekent (een vermindering van ongeveer 2.600 naar 1.400 proefdieren per test). Daarnaast kwam de behoefte aan een nieuwe test voort uit het beperkte voorspellend vermogen van de TGRTS voor (ontwikkelings)-neurotoxische en immunotoxische effecten. Om dat vermogen voor deze effecten te vergroten, omvat de EOGRTS een groot aantal additionele parameters. De parameters voor de neurotoxische effecten zijn ontleend aan een bestaand testprotocol (OECD-testrichtlijn 426).³ De parameters voor de immunotoxische effecten worden veel toegepast bij onderzoek in volwassen dieren, maar zijn nog niet eerder gebruikt in reproductietoxiciteitsstudies. Verder worden in de EOGRTS meer parameters gemeten die informatie geven over een eventuele endocriene verstoring door een stof (de TGRTS kende al een aantal parameters op dit vlak). Sinds 2006 is de EOGRTS verder ontwikkeld, aan de hand van een aantal workshops, expert meetings en publicaties.^{4,5,6} In 2011 heeft dat geresulteerd in een OECD richtlijn voor de EOGRTS (OECD-testrichtlijn 443).⁷

Beschermingsniveau van de nieuwe test

In een internationaal samenwerkingsverband is een databaseanalyse van 498 beschikbare TGRTS uitgevoerd.⁵ Daarbij zijn de uitkomsten in gevoeligheid voor de verschillende stoffen in de volledige TGRTS vergeleken met die wanneer geen rekening wordt gehouden met bevindingen in de tweede generatie nakomelingen. Deze vergelijking liet geen verschil zien in het 'geen-waargenomen-nadelig-effect-niveau' (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level).

Ook in een tweede internationale analyse bleek het meewegen van effecten bij de tweede generatie nakomelingen geen verschil te maken.⁶ Dit ging om classificatie en labeling van vijftig stoffen voor reproductietoxiciteit (op basis van de daarvoor geldende Europese richtlijn), waarvoor een TGRTS was uitgevoerd.

Deze analyses tonen aan dat de TGRTS in de praktijk voor zowel de risico-evaluatie als de classificatie en labeling geen toegevoegde waarde heeft boven de EOGRTS.

Zoals vermeld omvat de EOGRTS additionele eindpunten die niet in de TGRTS worden getest. Met deze set van parameters voor neurotoxiciteit en immuuntoxiciteit - die tot dusverre binnen het beoordelingskader REACH niet regulier worden gemeten - zouden zich schadelijke effecten van pre- en postnatale blootstelling beter laten opsporen. Inmiddels zijn er studies die erop wijzen dat deze parameters inderdaad relatief gevoelig zijn (bijvoorbeeld Raffaele e.a., Tonk e.a.).^{8,9} In het geval van stoffen waarvoor deze parameters het gevoeligst zijn, zal dit leiden tot een hoger niveau van bescherming voor de mens. Dit beschermingsniveau wordt nog verhoogd



Onderwerp : Briefadvies *Test chemische Stoffen*
Ons kenmerk : I-1349/12/SD/fs/873-G1 Publicatie nr. 2012/34
Pagina : 3
Datum : 14 december 2012

doordat de additionele parameters worden bepaald in tijdens de test geboren dieren. Daarmee neemt – zonder dat het proefdiergebruik wordt verhoogd – het statistisch onderscheidend vermogen van de test toe, en daarmee ook het beschermingsniveau.

Advies

Samenvattend concludeert de commissie dat de EOGRTS een minimaal even hoog niveau van bescherming voor de gezondheid biedt als de TGRTS. Daarnaast levert de EOGRTS een duidelijke meerwaarde op, omdat ook getest wordt op de effecten van blootstelling aan de schadelijke stoffen op de ontwikkeling van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en het endocriene systeem. De commissie beveelt de invoering van de EOGRTS dan ook aan.

Ik onderschrijf de conclusie en het advies van de commissie Prenatale blootstelling aan stoffen, gehoord de Beraadsgroep Gezondheid en omgeving en de Subcommissie Classificatie reproductietoxische stoffen.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. H. Obertop
vicevoorzitter



Onderwerp : Briefadvies *Test chemische Stoffen*
Ons kenmerk : I-1349/12/SD/fs/873-G1 Publicatie nr. 2012/34
Pagina : 4
Datum : 14 december 2012

Referenties

- 1 OECD Test Guideline 416. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Two-generation Reproduction Toxicity Study. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France; 2001.
- 2 Cooper RL, Lamb JC, Barlow SM, Bentley K, Brady AM, Doerrer NG, e.a. Technical Committee on Agricultural Chemical Safety Assessment (ACSA) Life Stages Task Force White Paper. *Crit Rev Toxicol* 2006;36:69-90.
- 3 OECD. 2007. Test Guideline 426. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Developmental Neurotoxicity Study. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development.
- 4 Cooper RL. Current developments in reproductive toxicity testing of pesticides. *Reproductive Toxicology* 28 (2009) 180–187.
- 5 Piersma, A.H.; Rorije, E.; Beekhuijzen, M.E.; Cooper, R.; Dix, D.J.; Heinrich-Hirsch, B.; Martin, M.T.; Mendez, E.; Muller, A.; Paparella, M.; Ramsingh, D.; Reaves, E.; Ridgway, P.; Schenk, E.; Stachiw, L.; Ulbrich, B.; Hakkert, B.C. Combined retrospective analysis of 498 rat multi-generation reproductive toxicity studies: on the impact of parameters related to F1 mating and F2 offspring. *Reproductive Toxicology* 31 (2011) 392-401.
- 6 Rorije, E.; Muller, A.; Beekhuijzen, M.E.; Hass, U.; Heinrich-Hirsch, B.; Paparella, M.; Schenk, E.; Ulbrich, B.; Hakkert, B.C.; Piersma, A.H. On the impact of second generation mating and offspring in multi-generation reproductive toxicity studies on classification and labelling of substances in Europe. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 61 (2011) 251-260.
- 7 OECD, 2012. Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects.
- 8 Raffaele, K.C.; Rowland, J.; May, B.; Makris, S.L.; Schumacher, K.; Scarano, L.J. The use of developmental neurotoxicity data in pesticide risk assessments. *Neurotoxicol. Teratol* 2010; 32:563-572.
- 9 Tonk, E.C.; de Groot, D.M.; Penninks, A.H.; Waalkens-Berendsen, I.D.; Wolterbeek, A.P.; Slob, W.; Piersma, A.H.; van Loveren H. Developmental immunotoxicity of methylmercury: the relative sensitivity of developmental and immune parameters. *Toxicology Letters* 2011; 204 156-163.

De adviesaanvraag

**Datum aanvraag: 26 september 2012,
briefkenmerk: IENM/BSK-2012/178475**

Geachte Voorzitter,

Met deze brief wil ik uw advies vragen over het toepassen van een nieuwe test ter beoordeling van de veiligheid van chemische stoffen.

Het is een groot maatschappelijk belang dat chemische stoffen die worden gebruikt, veilig zijn voor gezondheid en milieu. Hiertoe is in 2006 een Europese verordening vastgesteld (REACH) die eisen stelt ten behoeve van het veilig gebruik van chemische stoffen. Producenten of degenen die een stof op de markt brengen moeten vaststellen dat die stoffen veilig kunnen worden toegepast. Om dat te kunnen vaststellen, bestaan er gestandaardiseerde testmethodes.

Door de testmethodes te gebruiken, wordt informatie verkregen beneden welke concentraties geen gevolgen voor de gezondheid of milieu te verwachten zijn. In combinatie met gegevens over eventuele blootstelling kan zo worden bepaald welke stoffen veilig zijn, bij welke stoffen voorzorgsmaatregelen nodig zijn om veilig gebruik mogelijk te maken en welke stoffen moeten worden geweerd omdat veilig gebruik (praktisch) niet mogelijk is.

Naast de bescherming van de gezondheid is ook van belang bij testmethoden dat het gebruik van proefdieren tot het noodzakelijke minimum wordt beperkt en dat de testen proportioneel moeten zijn.

In 2011 heeft de OESO (Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling) een nieuwe test vastgesteld, nr. 443 met als naam “Extended One Generation Reproductive Toxicity Study”^{*} (EOGRTS). Deze studie kan dienen ter vervanging van de bestaande test nr. 416, No. 416, Two-Generation Reproduction Toxicity^{**} (TGRTS).

De nieuwe test heeft als voordeel dat het aantal benodigde proefdieren in beginsel aanzienlijk kleiner is (vrijwel wordt gehalveerd). Daarbij kan de test op onderdelen meer relevante informatie opleveren.

Binnen de EU is er echter nog discussie over het toepassen van de EOGRTS bij het beoordelen van testvoorstellen onder de Europese stoffenregelgeving, REACH. In REACH is het uitvoeren van testen met dieren streng gereguleerd. De producent/importeur van een stof heeft de verantwoordelijkheid om een testvoorstel in te dienen. Dit wordt beoordeeld door het ECHA, het Europees chemicaliën agentschap, dat vervolgens op basis van het voorstel een conceptbesluit voorlegt aan lidstaten.

ECHA en sommige lidstaten houden vooralsnog vast aan gebruik van de TGRTS, ondermeer omdat er angst is dat met het toepassen van de EOGRTS en dus het niet standaard uitvoeren van testen op een tweede generatie, toch waardevolle informatie over gezondheidsrisico's wordt gemist.

Om te beoordelen of de nieuwe test daadwerkelijk ter vervanging kan dienen van de oude is van groot belang dat de EOGRTS naast de genoemde voordelen daadwerkelijk een minimaal gelijk niveau van bescherming biedt voor gezondheid ten opzichte van de tot nu toe gehanteerde test.

Naar aanleiding daarvan wil ik de volgende vragen aan de Gezondheidsraad voorleggen:

1. Levert de EOGRTS naar de mening van de Gezondheidsraad een minimaal even hoog niveau van bescherming voor de gezondheid als de TGRTS?
2. Ziet de Gezondheidsraad andere voordelen of nadelen van de EOGRTS ten opzichte van de bestaande test(s)?
3. Kan de Gezondheidsraad vanuit het perspectief van veilig gebruik van chemische stoffen, het gebruik van de EOGRTS aanbevelen?

Op ambtelijk niveau is reeds contact geweest ter voorbereiding van uw werkzaamheden in deze. Om een effectieve rol te kunnen spelen in het (Europese) debat over deze test zou het dienstig zijn indien u uw antwoord op de vragen voor 1 december 2012 aan mij kunt doen toekomen.

Hoogachtend,

DE STAATSSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN MILIEU

(w.g.) Joop Atsma

* http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264122550-en

** http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-416-two-generation-reproduction-toxicity_9789264070868-en

De commissie

-
- prof. dr. M van den Berg, *voorzitter*
hoogleraar toxicologie, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht
 - prof. dr. J. de Boer
hoogleraar milieuchemie en toxicologie, VU, Amsterdam
 - dr. M.M.L. Dingemans
neurotoxicoloog, IRAS, Utrecht
 - dr. D.M. G. de Groot
neurotoxicoloog; TNO zeist
 - prof. dr. D. Lindhout
hoogleraar medische genetica, Universiteit Utrecht
 - prof. dr. H. van Loveren
hoogleraar immunotoxicologie, Universiteit Maastricht; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. A.H. Piersma,
hoogleraar reprotoxicologie, IRAS; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. P.J.J. Sauer
hoogleraar kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr. F.J. van Schooten
hoogleraar genetische toxicologie, Universitair Medisch Centrum Maastricht
 - dr. H.E.K. de Walle
epidemioloog Eurocat, Groningen
-

- prof. dr. N. Weisglas-Kuperus
kinderarts, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Erasmus Medical Center-Sophia Children's Hospital, Rotterdam
- ir. H.A. Meijer, *waarnemer*
ministerie van Infrastructuur en Milieu, Den Haag
- drs. J.W. Dogger, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.