



Instituto de Bioingeniería
Universidad Miguel Hernández
Unidad de Toxicología y Seguridad Química

La evaluación de los alteradores endocrinos
en el contexto de la regulación de biocidas y
fitosanitarios

Eugenio Vilanova Gisbert
Universidad Miguel Hernández De Elche
Unidad de Toxicología. Instituto Bioingeniería

<http://tox.umh.es>



Instituto de Bioingeniería

Universidad Miguel Hernández

Unidad de Toxicología y Seguridad Química



<http://tox.umh.es>

Disrupción endocrina (DE) ¿Peligrosidad o riesgo?

- La preocupación por disruptores endocrinos
- **Guía para identificar potencial DE** en el contexto de evaluación de **biocidas** y fitosanitarios
- Peligrosidad-peligro-riesgo
Clasificación por peligrosidad
¿Restricciones por riesgo o por peligrosidad?
- Peligros que generan especial preocupación y restricciones
¿se incluye disrupción endocrina?
- Conceptos a los que se aplica
- Consideraciones prácticas



Biocides Day 2018 – take part online

Our Biocides Day conference on 24 October is now full, but we invite you to take part online. The programme features the hot topics in biocides, with speakers from the European Commission, Member States, industry associations, companies and ECHA.



You can watch the event live and ask questions online. A video recording will be available shortly after the event. If you have registered but your plans change, cancel your registration at: echa-events@echa.europa.eu.

[More](#) | [Add the event in your calendar](#)

https://echa.europa.eu/-/biocides-day?_cldee=ZXZpbGFub3ZhQHVtaC5lcw%3d%3d&recipientid=lead-f22102cfc0e0e71180fa005056952b31-96ce7587ad7044fcb23d6734b8d68557&esid=359b995b-d4c6-e811-8105-005056952b31



ECHA Weekly

La preocupación por disruptores endocrinos

09:00-09:10

Opening remarks

Bjorn Hansen
European Chemicals Agency

- ECHA's Executive Director since 2018.
- Joined the European Commission, European Chemicals Bureau, Joint Research Centre in 1991.
- Head of the Chemicals Unit of Directorate General Environment from 2012.
- Involved in the development of REACH and CLP regulations from their very early days.



09:10-09:30

Where we are on biocides

Erik van de Plassche
European Chemicals Agency

- Chair of ECHA's Biocidal Products Committee.
- Senior Scientist at ECHA since 2012 coordinating preparatory activities for the Biocidal Products Regulation.
- Invited expert at DG Joint Research Centre for coordinating technical and scientific support for the implementation of the Biocidal Products Directive.
- Also worked at the European Commission's Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection.



09:30-09:50

Impact of endocrine disruptor criteria

Alan Breen
Department of Agriculture, Food and the Marine, Ireland

- Regulatory toxicologist with 25 years' experience in the area of chemical safety evaluation and risk assessment.
- Member of ECHA's endocrine disruptor expert group.



¿Porqué la necesidad de una regulación internacionalmente aceptada?

Para garantizar:

- **la seguridad y confianza del ciudadano**
- **la libre circulación de mercancías**



Guía identificación DE en la evaluación de biocidas y fitosanitarios

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

BIOCIDAS

Draft

FITOSANITARIOS

For consultation of the ECHA and EFSA Scientific Bodies (ECHA Biocidal Products Committee, EFSA Scientific Committee and PPR Panel, and the EFSA Pesticides Steering Network)

Drafted by EFSA and ECHA staff, with support from JRC

16 April 2018

EFSA Journal / Volume 16, Issue 6

Guidance |  Open Access |   

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC)

Niklas Andersson, Maria Arena, Domenica Auteri, Stefania Barmaz, Elise Grignard, Aude Kienzler, Peter Lepper, Alfonso Maria Lostia, Sharon Munn, Juan Manuel Parra Morte, Francesca Pellizzato, Jose Tarazona, Andrea Terron, Sander Van der Linden

First published: 07 June 2018

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>

Algunas SUSTANCIAS CON REGULACIONES ESPECÍFICAS

<i>Nombre</i>	<i>Referencia</i>
Plaguicidas (Fitosanitarios)	Dir 91/414/EEC Reg 2009/1107 (deroga 9/117 y 91/414)
Medicamentos veterinarios	EC Regulacion 2377/90 (y modif. posteriores)
Aditivo alimentarios	EC Directiva 70/524/EEC
Aditivos de alimentos	89/107/EEC (y mod post)
Cosméticos	Dir 76/768/CEE Dir 2003/15/CE y Dir 2008/112/CE (adapta a R1272/2008, (CLP) Dir 2009/1223 , (adapta métodos a R440/2008)
Materiales de embalaje	EC Directiva CSIPM/1025 (y modificación posterior)
Biocidas	Dir 98/8/EEC Reg 528_2012 (1 Sept Gestión a ECHA)

Carga de la prueba: Notificador-Solicitante (“Applicant”)

EATS

Estrogen
Androgen
Thyroid
Stereoidogenic

OECD Guidance 150 (2018b)

OECD Conceptual Framework
for Testing and Assessment of
Endocrine Disruptors

Although the ED criteria cover all endocrine disrupting modes of action, i.e. adverse effects which may be caused by any endocrine modality, this guidance document mainly addresses the effects caused by estrogen, androgen, thyroid and steroidogenic (EATS) modalities. This is because the EATS modalities are currently the pathways for which there is a relatively good mechanistic understanding of how substance-induced perturbations may lead to adverse effects via an endocrine disrupting MoA. In addition, only for the EATS modalities there are at present standardised test guidelines for *in vivo* and *in vitro* testing available where there is broad scientific agreement on the interpretation of the effects observed on the investigated parameters. These test guidelines are compiled in the OECD Guidance Document on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption (OECD GD 150) (OECD, 2018b), which includes the 'OECD Conceptual Framework (OECD CF) for Testing and Assessment of Endocrine Disruptors' providing a grouping of the studies into five levels according to the kind of information provided. OECD GD 150 including the OECD CF is currently undergoing revision

Text from *Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009*

EU Regulations and Directives

(After REACH)

REACH. New en existing chemicals

en general chemical regulation

Reg 1907/2006

Classification and labelingCLP

Reg 1272/2008

Testing Methods

Reg 440/2008

Animal experimentation

DIRECTIVE 2010/63/EU

Specific chemicals Regulation: Pesticides, biocides, veterinary drugs, human medicines, feed additives, food additives, cosmetics, packaging material

(Adapted to REACH)

Other Regulation: Occupational regulations, drinking water and foods, residues, transportation, other **(Adapted to REACH)**

Concepto de biocidas

“Sustancias activas y preparados que contienen una o más sustancias activas, presentados en la forma en que son suministrados al usuario, destinados a destruir, contrarrestar, neutralizar, impedir la acción o ejercer un control de otro tipo **sobre cualquier organismo nocivo** por medios químicos o biológicos”.

Lo que incluye: “biocidas”

científicamente:

todo lo que actúan contra formas de vida

legalmente:

excluyendo productos con “propiedades biocidas”
regulados por otras directivas:

- agroquímicos,
- medicamentos veterinarios y para humanos
- aditivos alimentos humanos y veterinarios
- cosméticos
- otros

Productos excluidos, los regulados por normas sobre:

- especialidades farmacéuticas
- medicamentos veterinarios
- aditivos alimentarios,
- aditivos de alimentación animal,
- cosméticos
- **fitosanitarios (plaguicidas)**
- otras derivadas.

Otras normas técnicas implicadas

- **productos fitosanitarios** “modelo” o base para establecer los datos requeridos de la directiva de biocidas
- **los métodos de ensayo** de acuerdo con Reglamento y coordinado con las guías de la OCDE).
- **Clasificación y etiquetado** (sobre clasificación, embalaje y etiquetado y empaquetamiento sustancias peligrosas).
- **aplicación de las GLP** Principios de prácticas correctas de laboratorio... para las pruebas sobre las sustancias químicas.
- **prevención de riesgos laborales**. Regulaciones ocupacionales
- **protección de los animales** para experimentación
Métodos alternativos. Red Española de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal (REMA) (www.remanet.net)

TIPOS DE BIOCIDAS

GRUPO PRINCIPAL 1.

Desinfectantes y biocidas generales

GRUPO PRINCIPAL 2.

Conservantes

GRUPO PRINCIPAL 3.

Plaguicidas

GRUPO PRINCIPAL 4.

Otros biocidas

TIPOS DE BIOCIDAS

GRUPO PRINCIPAL 1. Desinfectantes y biocidas generales

- 1 Biocidas para la higiene humana
 - 2 Desinfectantes utilizados en los ámbitos de la vida privada y de la salud pública y otros biocidas
 - 3 Biocidas para la higiene veterinaria
 - 4 Desinfectantes para las superficies que están en contacto con alimentos y piensos
 - 5 Desinfectantes para agua potable
-

GRUPO PRINCIPAL 2. Conservantes

- 6 Conservantes para productos envasados
 - 7 Conservantes para películas
 - 8 **Protectores para maderas**
 - 9 Protectores de fibras, cuero, caucho y materiales polimerizados
 - 10 Protectores de mampostería
 - 11 Protectores para líquidos utilizados en sistemas de refrigeración y en procesos industriales
 - 12 Productos antimoho
 - 13 Protectores de líquidos de metalistería
-

GRUPO PRINCIPAL 3. Plaguicidas

- 14 **Rodenticidas**
 - 15 Avicidas
 - 16 Molusquicidas
 - 17 Piscicidas
 - 18 Insecticidas, acaricidas y productos para controlar otros artrópodos
 - 19 Repelentes y atrayentes
-

GRUPO PRINCIPAL 4. Otros biocidas

- 20 Conservantes para alimentos o piensos
 - 21 Productos antiincrustantes
 - 22 Líquidos para embalsamamiento y taxidermia
 - 23 Control de otros vertebrados
-

“Registro de biocidas en la UE”

Sustancias activas:

Se registran y autoriza a nivel europeo

Dossier evaluado por un Estado Miembro

(Autoridad Competente –Ponente- “Rapporteur”)

El EM prepara informe y propuesta de evaluación

Se discute y modifica a nivel europeo

(ahora en la Agencia, ECHA)

Biocida (producto, formulado) :

Se autoriza en un EM con criterios del Regl Europeo

Los EMs pueden expresar objeciones

Se puede comercializar en toda la UE

Requisitos de datos para la evaluación: (según Art 8)

un expediente, llamado “el dossier”

de acuerdo con los datos (estudios) requeridos

Para ello, se desarrollan

documentos guías técnicas que describen:

- procedimientos prácticos y formatos de presentación,
- criterios para incluir los datos (estudios) requeridos (y las posibles exenciones).
- **Criterios para la evaluación** y
- procedimientos de emitir dictamen y autorización

¿Para qué un dossier?

Para disponer de los datos necesario

La información deberá ser suficiente para

- **hacer una evaluación** de los efectos y las propiedades
- **hacer la caracterización de riesgos**
- **obtener conclusiones** respecto a su autorización para usos sin riesgos a las personas, los animales y el medio ambiente

**Si se deduce cambio de clasificación,
proponer a la agencia**

La caracterización del riesgo requiere:

- la evaluación de **exposición**
- la evaluación de **efectos**

Evaluación de Riesgo

Evaluación exposición

Evaluación efectos

Identificación de peligro

Dosis respuesta

Caracterización del Riesgo

Clasificación [PELIGROSIDAD]

Gestión de Riesgo

Clasificación del Riesgo (SI/NO/ACEPTABLE)

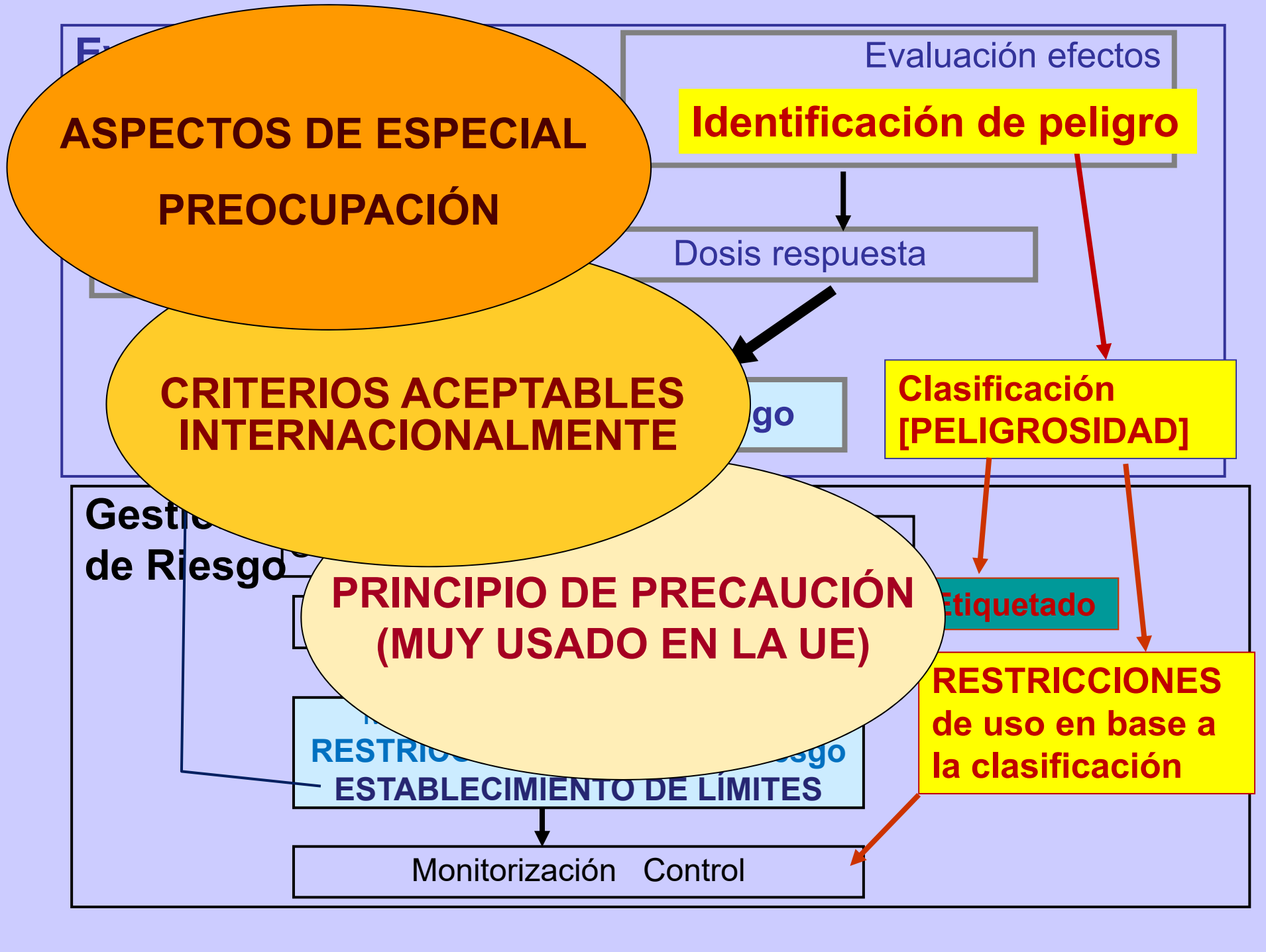
Análisis Riesgo-Beneficio

Medidas Reducción de Riesgo
RESTRICCIONES para evitar riesgo
ESTABLECIMIENTO DE LÍMITES

Monitorización Control

Etiquetado

RESTRICCIONES de uso en base a la clasificación



Hazard

dangerous products

Hazard Identification

dangerous substances

substances

chemicals

Risk

Risk characterization

mixtures

¿HABLAMOS EL MISMO IDIOMA?

Riesgo

Caracterización de riesgo

substancias

Identificación de peligros

Productos químicos

Peligro

Identificación de peligrosidad

mezclas

Peligrosidad

¿PELIGROSIDAD?

preparados

Peligro \neq Peligrosidad

¿HABLAMOS EL MISMO IDIOMA?

**En diccionario RAE
En lenguaje común**

***Risk* = Riesgo**

***Hazard* = Peligrosidad**

***Hazard* = Peligro**

Peligro = Riesgo

En el argot de toxicología y Seguridad química

Peligro \neq Riesgo

SUGIERO USAR

“PELIGROSIDAD”

CLASIFICACION DE LA PELIGROSIDAD

TABLA **EVALUACION DE TOXICIDAD EN HUMANOS**
TIPOS DE ESTUDIOS TOXICOLOGICOS QUE SUELEN REQUERIRSE
EN DIVERSAS NORMATIVAS

ESTUDIOS DE TOXICIDAD AGUDA.

Determinación DL50.
Toxicidad aguda por vía oral, dérmica y por inhalación
Irritación cutánea y, en caso necesario, ocular. Se hará si no es corrosivo.
Sensibilidad cutánea.

ESTUDIOS DE TOXICIDAD A CORTO PLAZO (28 DÍAS)

Toxicidad oral a dosis repetitivas (estudio de 28 días). No si hay estudio a 90 días
Otras vías (inhalación, dérmica, según proceda).

TOXICIDAD SUBCRÓNICA.

Estudio vía oral durante 90 días. Otras vías si procede.

ESTUDIOS DE TOXICIDAD CRÓNICA

Toxicidad oral a largo plazo (2 AÑOS)
Carcinogenicidad (2 años)

ESTUDIOS DE GENOTOXICIDAD.

Mutagenicidad invitro
Genotoxicidad in vivo..

ESTUDIOS DE TOXICIDAD A LA REPRODUCCIÓN.

Teratogenicidad.
Reproducción a múltiples generaciones Fertilidad y desarrollo.

ESTUDIOS DE METABOLISMO EN MAMÍFEROS

Absorción, distribución y excreción, tras la administración tanto oral como dérmica.
Metabolismo.

ESTUDIOS ADICIONALES

Neurotoxicidad. Neurotoxicidad retardada en gallinas adultas.
Metabolismo en vegetales (para agroquímicos)
Efectos tóxicos de metabolitos procedentes de vegetales.
Estudios de mecanismos para clarificar los efectos detectados.
Efectos tóxicos sobre el ganado y los animales domésticos.

LO QUE VEMOS
SON “EFECTOS”
Y
deducimos” dosis
sin efecto”
(NOAEL)

Poco sobre
mecanismos o
modos de acción



<http://tox.umh.es>

<http://remanet.net>

**Detección de
peligrosidad
y
Estudios sobre
mecanismos o
modos de acción**

RED ESPAÑOLA DE METODOS ALTERNATIVOS A LA EXPERIMENTACION ANIMAL

**Los principios de las 3Rs:
Reduccion
Refinamiento
Reemplazo**

**La participación de las
“CUATRO PARTES”:
Academia
Industria
Administración
Sociedad**

EN LA REGULACION PARA REGISTRO DE BIOCIDAS NO HAY ENSAYOS ESPECIFICAMENTE REQUERIDOS PARA EVALUACION DE **DISRUPCION ENDOCRINA**

PERO

Los estudios de toxicidad repetida y de reproducción, valoran “efectos” adversos que pueden producirse por mecanismos de alteraciones hormonales

La clasificación por toxicidad específica a órganos se establece por los efectos, independientemente de que esté o no bien establecido el modo de acción

¿Para qué un dossier?

Para disponer de los datos necesario

La información deberá ser suficiente para

- **hacer una evaluación** de los efectos y las propiedades
- **hacer la caracterización de riesgos**
- **obtener conclusiones** respecto a su autorización para usos sin riesgos a las personas, los animales y el medio ambiente

**Si se deduce cambio de clasificación,
proponer a la agencia**

La caracterización del riesgo requiere:

- la evaluación de **exposición**
- la evaluación de **efectos**

Algunas propiedades toxicológicas generan especial preocupación:

- a los investigadores y
- a la sociedad,
- a las autoridades reguladoras,

**ASPECTOS DE ESPECIAL
PREOCUPACIÓN**

Debido a:

- la potencial gravedad de sus efectos
- las incertidumbres en los efectos y riesgos

Preocupación especial

(Por ejemplo: Anexo VI. Dir 67/548)

1. Introducción general

2. Clasificación según sus propiedades fisicoquímicas

• **Sustancias Carcinogénicas,**

• **Sustancias Mutagénicas,**

• **Sustancias tóxicas para la Reproducción**

7. Etiquetado

8. Casos especiales: sustancias

9. Casos especiales: preparados

Sustancias CMR

La especial preocupación, de determinadas clases de peligrosidad

condiciona

restricciones de uso de estas sustancias,

más allá de lo que se deduciría de la evaluación de riesgos

que se basa en datos experimentales nos indica los niveles de exposición que pueden considerarse seguras sin riesgo a la salud y su comparación con exposición esperable de su uso

El ejemplo de los productos **biocidas** (**como insecticidas de uso doméstico**)

Si una sustancia se clasifica como:
carcinógena, mutágena, toxica a reproducción
categorías 1A o 1B,

- **no se autoriza para su uso no profesional**
- **pasa a lista de sustancias a sustituir**

(incluso si se deduce no-riesgo en su uso)

COSMETICOS 2003 -CONSIDERANDO (13)

- (13) Teniendo en cuenta los **“especiales riesgos”** que pueden presentar para la salud humana las sustancias clasificadas como **carcinógenas, mutágenas o tóxicas para la reproducción,**
- **su utilización en los productos cosméticos debe prohibirse.**

Algunas clases de peligrosidad basadas en

**CRITERIOS CUANTITATIVOS
BASADOS EN LA DOSIS NECESARIA**

EJEMPLO:

TOXICIDAD AGUDA POR INGESTION ORAL

Qué es nuevo y diferente II

Toxicidad oral aguda

Direc.
67/548



R28 Muy Tóxico < 25	R25 Tóxico > 25 - 200	R22 Nocivo > 200 - 2000
---------------------------	-----------------------------	-------------------------------

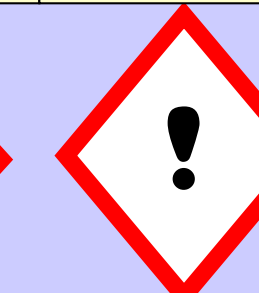
2000 - 5000

200 - 300

GHS
(SGA)

Categoría 1 H300 Mortal < 5	Categoría 2 H300 Mortal > 5 - < 50	Categoría 3 H301 Tóxico > 50 - < 300	Categoría 4 H301 Nocivo > 300 - < 2,000	Categoría 5 - option > 2,000 - < 5,000
--------------------------------------	---	---	--	---

No Pictogram



Criterios QUE NO DEPENDEN DE LA DOSIS

**CRITERIO:
EVIDENCIA DE QUE EL EFECTO SE
PUEDE PRODUCIR EN HUMANOS**

- Carcinogénicas (Carc. Cat. n)
- Mutagénicas, (Mut. Cat n)
- Tóxicas para la Reproducción (Repr. Cat. n)

Criterios de clasificación Sustancias CMR

- Carcinogénicas (Carc. Cat. n)
- Mutagénicas, (Mut. Cat n)
- Tóxicas para la Reproducción (Repr. Cat. n)

Se clasifican en categorías

- **No dependiendo de la dosis**
- **Dependiendo de: el peso de la evidencia de que el efecto se puede producir en humanos.**

Categoría 1A

Sustancias que, se sabe, que

producen ese efecto en humanos.

(SE HA OBSERVADO EN PERSONAS)

Se dispone de elementos suficientes para establecer la existencia de una relación de causa/efecto entre la exposición del hombre a tales sustancias y la aparición del efecto.

Categorías 1B

Sustancias que

pueden considerarse que producen el efecto en el hombre.

se fundamenta generalmente en:

- **estudios apropiados en animales,**
- otro tipo de información pertinente.

Categorías 2

Sustancias cuyos **posibles efectos en humanos son preocupantes,**

(SE SOSPECHA QUE PUEDEN PRODUCIR EL EFECTO EN PERSONAS)

pero

-no se dispone de información suficiente

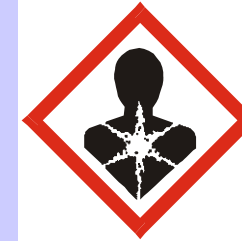
-Hay datos con animales, pero insuficientes para incluirlas

Qué es nuevo y diferente III

Carcinogénesis



Direc. 67/548	Categoría 1 R45 Puede causar cáncer	Categoría 2 R45 Puede causar cáncer	Categoría 3 R40 Posibles efectos cancerígenos
	Se sabe que es carcinógeno en humanos	Se considera que puede ser carcinógeno en humanos	Motivos de preocupación que pudiera ser carcinógeno en humanos
SGA	Categoría 1A H350 Puede provocar cáncer	Categoría 1B H350 Puede provocar cáncer	Categoría 2 H351 Susceptible de provocar cáncer
GHS	H350 May cause cancer	H350 May cause cancer	H351 Suspected of causing cancer
CLP UE	H350 Puede provocar cáncer	H350 Puede provocar cáncer	H351 Se sospecha que provoca cáncer



Qué es nuevo y diferente V

Tóxicidad a la reproducción



DSD

<p>Category 1 "May impair fertility/ May cause harm to the unborn child" R60 / R61</p>	<p>Category 2 "May impair fertility/ May cause harm to the unborn child" R60 / R61</p>
<p>Substances known to cause reproductive toxicity in humans</p>	<p>Substances which should be regarded as If they are toxic to reproduction in humans</p>

<p>Category 3 "Possible risk of impaired fertility/Possible harm to The unborn child" R62 / R63</p>
<p>Substances that cause concern for toxicity to reproduction</p>

CLP

<p>"May damage fertility or the unborn child" H360 Category 1</p>	
<p>Category 1A</p>	<p>Category 1B</p>

<p>"Suspected of damaging fertility or the unborn child" H361 Category 2</p>



EXPRESIONES QUE NO PUEDEN INDICARSE NI EN LA ETIQUETA NI EN FICHA DE SEGURIDAD

~~No es tóxica~~

~~No es nociva~~

~~No afecta a
la reproducción~~

~~No
mutagénica~~

~~atóxica~~

~~No produce
cáncer~~

~~Sin efecto
tóxico~~

La **especial preocupación**, de alguna clases de peligrosidad (CMR)

Se hace un uso del

“Principio de Precaución”

Restricciones de su uso

sobre la **base cualitativa de su clasificación**

sin considerar criterios cuantitativos de evaluación de riesgos.

LA CLASIFICACION DE PELIGROSIDAD

SE BASA EN “LOS EFECTOS”

Por ejemplo:

CARCINOGENICIDAD, si produce cáncer,
conozcamos o no el mecanismo

Toxicidad a la reproducción desarrollo, si se
observan alteraciones morfológicas o funcionales en
el feto

LOS EFECTOS son motivo de clasificación

LA ACTIVIDAD ENDOCRINA

¿ES UN EFECTO ADVERSO?

¿ES MOTIVO DE CLASIFICACION?

LA ACTIVIDAD ENDOCRINA

- La incertidumbre para su evaluación y
- La incertidumbre de la relación dosis-respuesta,
- La gravedad de algunos efectos

genera especial preocupación

Y surge la necesidad de:

Identificación de disruptores endocrinos

LA ACTIVIDAD ENDOCRINA

Identificación de disruptores endocrinos

Implica:

Detectar sustancias

- en las que el efecto adverso que producen, se relaciona con
- un mecanismo de actividad endocrina (alteración-respuesta hormonal) causada por la sustancia

LOS EFECTOS son motivo de clasificación

LA ACTIVIDAD ENDOCRINA

No está en una clase de peligrosidad en el Reglamento de Clasificación

Es una propiedad de preocupación

“NO ES UN EFECTO”

Es un mecanismo, un modo de acción relacionado con algunos efectos adversos

LOS EFECTOS son motivo de clasificación

LA ACTIVIDAD ENDOCRINA

Browser address bar: <https://echa.europa.eu/hot-topics/endocrine-disruptors#pc>


Navigation menu: REACH, CLP, BPR, PIC, PUBLIC CONSULTATIONS, CHEMICALS, SUPPORT

Breadcrumbs: ECHA > News > Hot topics > Endocrine disruptors

Hot topics

Granules and mulches on pitches | Tattoo inks and permanent make-up | Microplastics | Glyphosate | **Endocrine disruptors** | Bisphenol A

Endocrine disruptors



Endocrine disruptors are chemicals that may interfere with the hormonal system and thereby produce harmful effects in both humans and wildlife.

In all organisms, hormones link the nervous system and bodily functions such as growth and development, immunity, metabolism, reproduction and behaviour.

Substances that interact with the hormonal system but do not cause harmful effects are called **hormonally or endocrine active substances**. However, the line between endocrine activity and endocrine disruption is not always clear because, in some cases, the effect may only become evident after a delay.

A wide range of substances, both natural and man-made, may cause endocrine disruption. Sometimes, the effects caused by an endocrine-disrupting substance are only seen long after the

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

Draft

For consultation of the ECHA and EFSA Scientific Bodies (ECHA Biocidal Products Committee, EFSA Scientific Committee and PPR Panel, and the EFSA Pesticides Steering Network)

Drafted by EFSA and ECHA staff, with support from JRC
16 April 2018

▼ **Guidance for identification of endocrine disruptors**

Reference name:

Guidance on endocrine disruptors

Description:

This Guidance was developed jointly by ECHA and the European Food Safety Authority (EFSA) with support by the Joint Research Centre (JRC) and describes how to identify endocrine disruptors in the context of the Biocidal Products Regulation (EU) No 528/2012 and the Plant Protection Products Regulation (EC) No 1107/2009 in accordance with the scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties set out in Commission Delegated Regulation (EU) 2017/2100 and Commission Regulation (EU) 2018/605. The guidance document has been published in the EFSA Journal.

- [Link to the Guidance](#) (07/06/2018, amended 23/07/2018)
- [Link to Supporting Publication](#)

Additional information on the ECHA website

[Read more](#)

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5311>

The screenshot shows a web browser window displaying the EFSA Journal article page. The browser's address bar shows the URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5311#>. The page header includes the EFSA logo (European Food Safety Authority) and a search bar. Below the header, there are navigation links for "JOURNALS" and "SUBJECTS", and the website address "efsa.europa.eu".

The main content area features the "EFSA JOURNAL" logo and the article title: "Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009". The article is marked as "Open Access" and includes Creative Commons icons. The authors listed are Niklas Andersson, Maria Arena, Domenica Auteri, Stefania Barmaz, Elise Grignard, Aude Kienzler, Peter Lepper, Alfonso Maria Lostia, Sharon Munn, Juan Manuel Parra Morte, Francesca Pellizzato, Jose Tarazona, Andrea Terron, and Sander Van der Linden. The article was first published on 07 June 2018, with the DOI <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>.

Correspondence information is provided: For biological products: biocides@echa.europa.eu; For plant protection products: pesticides.peerreview@efsa.europa.eu. The requestor is the European Commission, and the question numbers are EFSA-Q-2016-00825 and ECHA-18-G-01-EN.

On the right side, there is a thumbnail of the journal cover for Volume 16, Issue 6, June 2018, e05311. Below the thumbnail, there are tabs for "Figures", "References", "Related", and "Information". The "Information" tab is active, showing a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International license notice: "any medium, provided the original work is properly cited and no modifications or adaptations are made." There is a "Check for updates" button and a "Keywords" section listing "biocidal product" and "plant protection product".

ADOPTED (ECHA): 5 June 2018

ADOPTED (EFSA): 5 June 2018

doi: 10.2903/j.efsa.2018.5311

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC)

Niklas Andersson, Maria Arena, Domenica Auteri, Stefania Barmaz, Elise Grignard, Aude Kienzler, Peter Lepper, Alfonso Maria Lostia, Sharon Munn, Juan Manuel Parra Morte, Francesca Pellizzato, Jose Tarazona, Andrea Terron and Sander Van der Linden

Abstract

This Guidance describes how to perform hazard identification for endocrine-disrupting properties by following the scientific criteria which are outlined in Commission Delegated Regulation (EU) 2017/2100 and Commission Regulation (EU) 2018/605 for biocidal products and plant protection products, respectively.

© 2018 European Chemicals Agency and © European Food Safety Authority.

According to the ED criteria^{4,5} a substance shall be considered as having endocrine disrupting properties if it meets all of the following criteria:

- a) *it shows an adverse effect in an intact organism or its progeny, which is a change in the morphology, physiology, growth, development, reproduction or life span of an organism, system or (sub)population⁶ that results in an impairment of functional capacity, an impairment of the capacity to compensate for additional stress or an increase in susceptibility to other influences;*
- b) *it has an endocrine mode of action, i.e. it alters the function(s) of the endocrine system;*
- c) *the adverse effect is a consequence of the endocrine mode of action.*

It should be highlighted that the 'endocrine mode of action' as stated in point (b) should be interpreted as 'endocrine activity' while the term 'endocrine mode of action' in point (c) covers the link between the adverse effect and the endocrine activity identified in point (a) and b), respectively.

= endocrine activity

Covers the link
between adverse
effect and endocrine
activity

¿¿ HAY RELACIÓN BIOLÓGICAMENTE PLAUSIBLE
ENTRE
ACTIVIDAD ENDOCRINA
Y
EFECTO ADVERSO OBSERVADO ??

Since conclusions as to whether the ED criteria are met need to be drawn separately for humans and non-target organisms, the hazard identification strategy starts with two *a priori* problem formulations:

- Is there a biologically plausible link between endocrine activity and observed adverse effect(s) that are relevant for humans?
- Is there a biologically plausible link between endocrine activity and observed adverse effect(s) that are relevant for non-target organisms at population level?

Both problem formulations above must be answered and conclusions be drawn with respect to both humans and non-target organisms (see section **3.1**).

EJEMPLO DE ESTABLECIMIENTO DE UN MODO DE ACCION.

Ruta de efecto adverso (AOP)

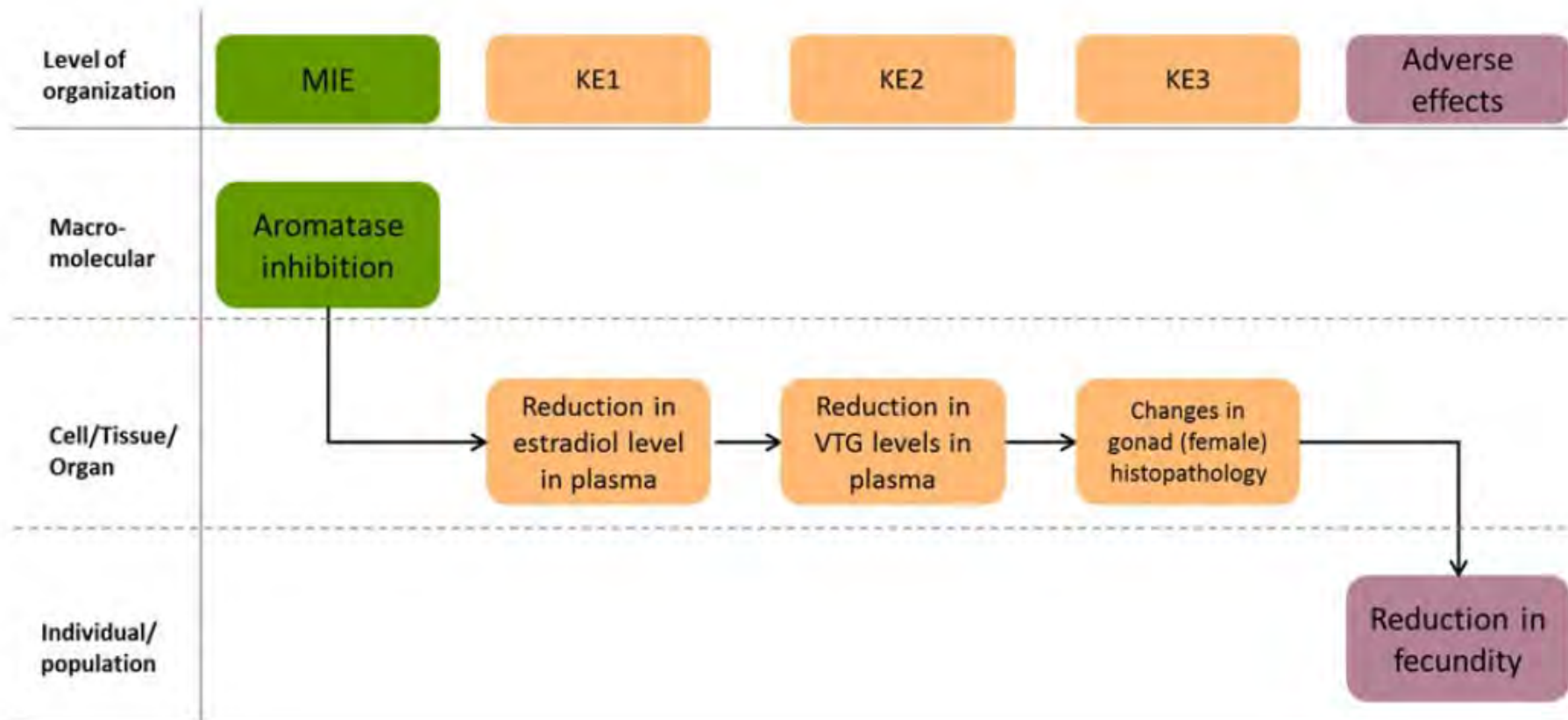


Figure G.1: Postulated MoA for aromatase inhibition leading to reproductive dysfunction in fish.

PESO DE LA EVIDENCIA:

TODA LA INFORMACION DISPONIBLE
SE CONSIDERA CONJUNTAMENTE

With regard to WoE, a reference is given to the approach provided in Regulation (EC) No 1272/2008^b on classification, labelling and packaging of substances and mixtures (CLP Regulation). According to Annex I, Section 1.1.1. of the CLP Regulation *'weight of evidence determination means that all available information bearing on the determination of hazard is considered together, such as the results of suitable in vitro tests, relevant animal data, information from the application of the category approach (grouping, read-across), (Q)SAR results, human experience such as occupational data and data from accident databases, epidemiological and clinical studies and well-documented case reports and observations. The quality and consistency of the data shall be given appropriate weight. Information on substances or mixtures related to the substance or mixture being classified shall be considered as appropriate, as well as site of action and mechanism or mode of action study results. Both positive and negative results shall be assembled together in a single weight of evidence determination.'*

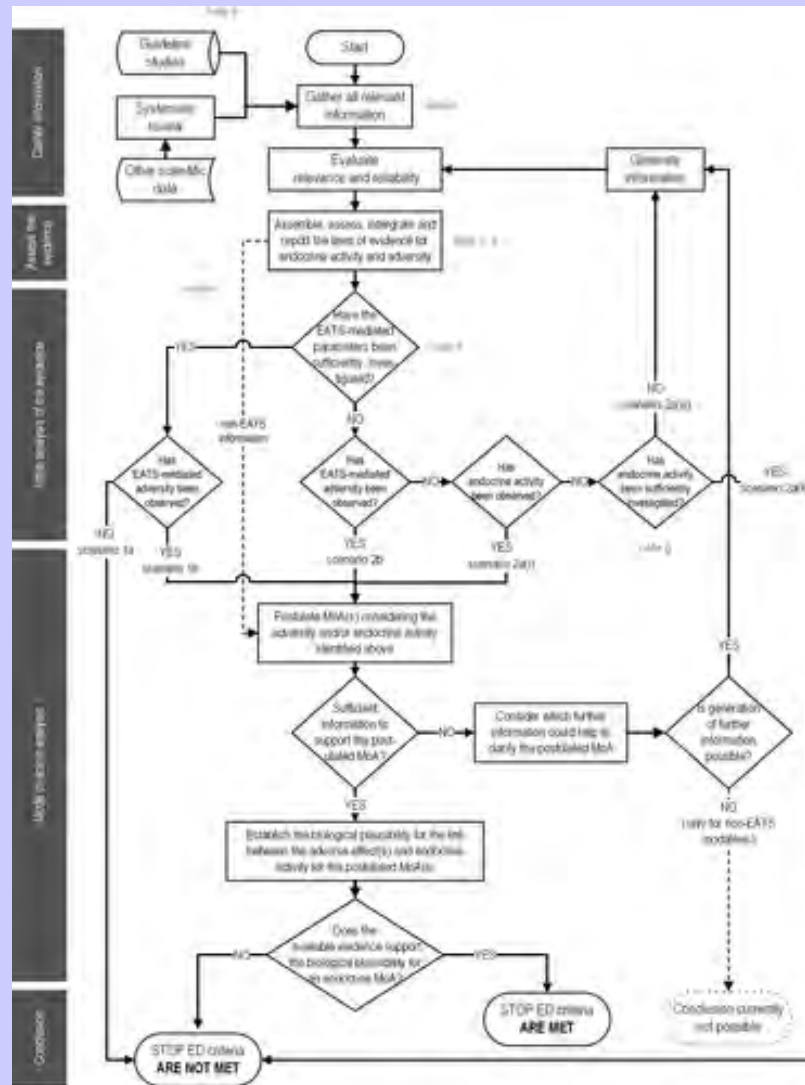
to be assessed.

- According to the ED criteria, *all available relevant scientific data* must be considered in the assessment (for further details on how to gather this information see Section [3.2](#));

and

- The ED criteria state that a weight of evidence approach shall be applied for the assessment of the available scientific data.

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009



EL DOSSIER ELABORADO POR LA A.C. en base al dossier presentado por la industria

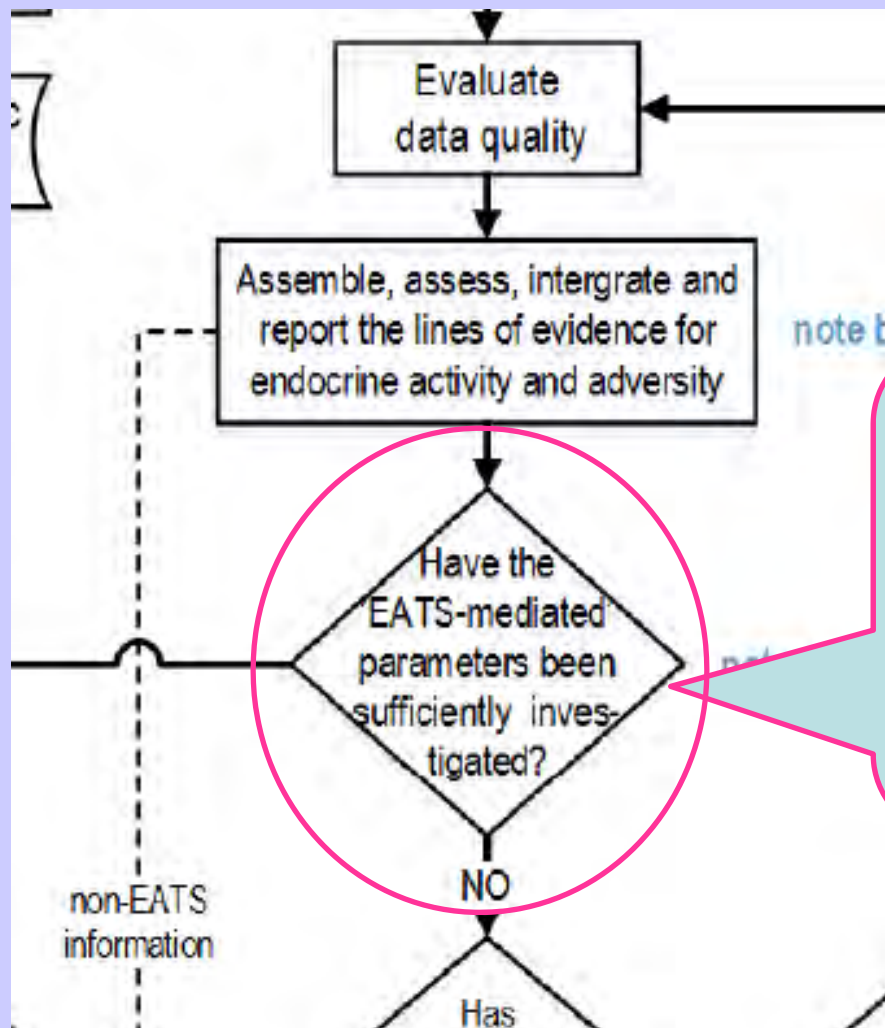
Lo más tedioso en un formato poco amigable

LO QUE NOS TOCA HACER DESPUES DE QUE YA HABIAMOS EVALUADO EL DOSSIER

Búsqueda en publicaciones científicas y bases dedatos

Figure 1. Flowchart illustrating the ED assessment strategy





ASUNTO CRÍTICO
Criterio para considerar si
está suficientemente
investigado

Nota d, refiere a sección 3.4

3.4.2. Sufficient dataset for EATS-related endocrine activity

Based on the current knowledge and available test guidelines, to consider the EATS-related endocrine activity sufficiently investigated with respect to humans and mammals (as non-target organisms), the information described below needs to be available in order to support a conclusion on absence of EATS-related endocrine activity.

E-modality – The output data from the ToxCast ER Bioactivity Model or Uterotrophic Bioassay in Rodents' (OECD TG 440) (OECD, 2007d).

A-modality – 'Hershberger Bioassay in Rats' (OECD TG 441) (OECD, 2009d).

T-modality – Due to lack of mechanistic tests, see section **3.4.1**

S-modality – The level 2 *in vitro* assays 'H295R steroidogenesis assay' OECD TG 456 (OECD, 2011c) and the 'aromatase assay (human recombinant)' OPPTS 890.1200 (US EPA, 2009b).

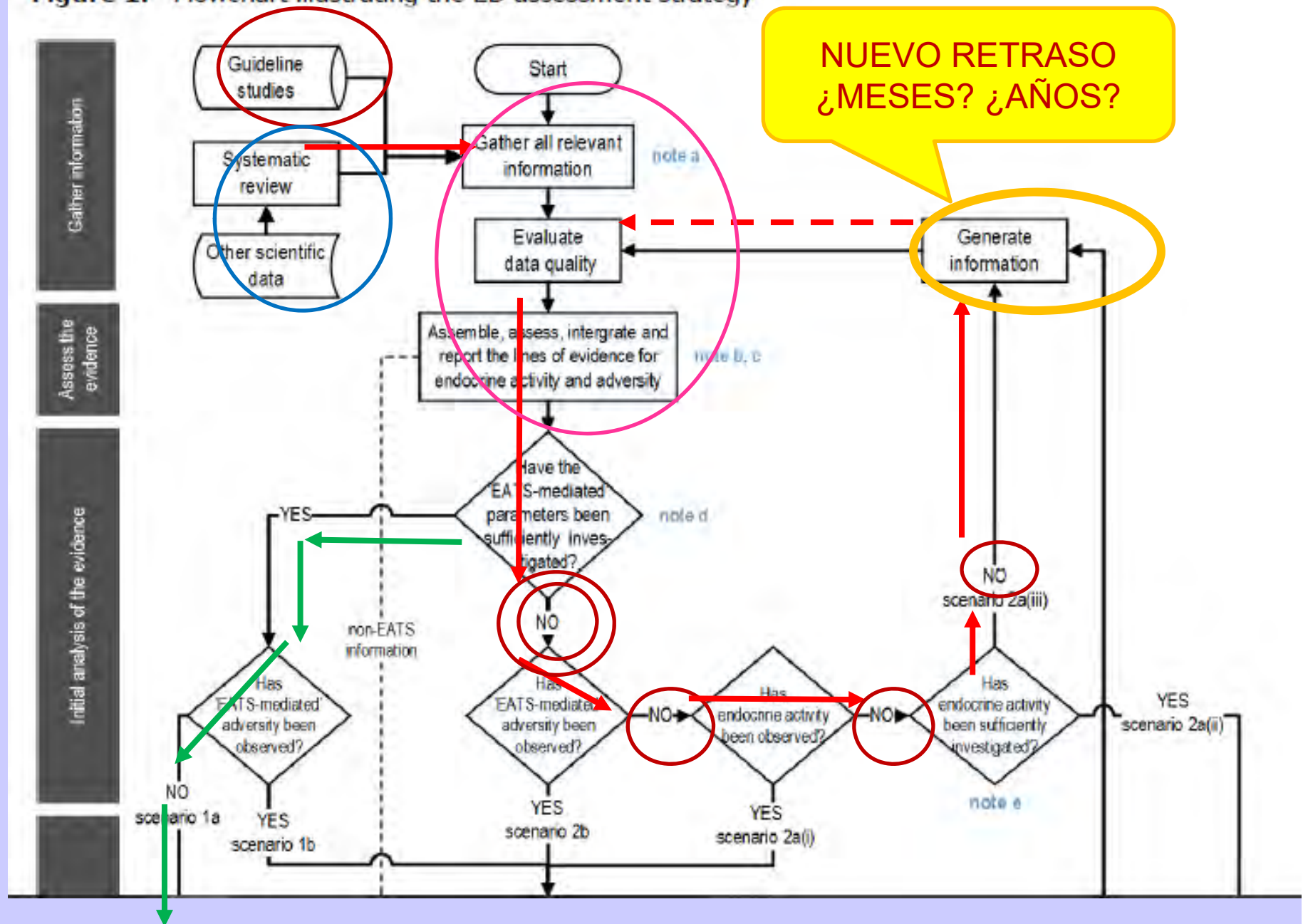
To consider the E, A, S modalities for non-target organisms other than mammals sufficiently investigated, preferably the 'Fish short term reproduction assay' (FSTRA; OECD TG 229) should have been conducted; however the 21-day fish assay OECD TG 230 (OECD, 2009b) is acceptable as well. To consider the T-modality sufficiently investigated, an 'amphibian metamorphosis assay' (AMA; OECD TG 231 (OECD, 2009c)) should have been conducted.

Estos ensayos específicos no es probable encontraren el dossier, puesto que no estaban en los requerimientos para el registro.

En algunos casos puede haber ensayos equivalentes publicados en la literatura científica.

→→ INCERTIDUMBRE EN LA DECISIÓN

Figure 1. Flowchart illustrating the ED assessment strategy



3.1.1. Grouping of parameters relevant for identification of endocrine disrupting properties

- ***In vitro* mechanistic** – parameters measured *in vitro*, that provide information on the mechanism through which a substance could be considered endocrine active (e.g. by binding to and activating a receptor or interfering with hormone production). These parameters are measured in OECD CF Level 2 assays and are currently placed under OECD CF Level 2.
- ***In vivo* mechanistic** – parameters measured *in vivo* that provide information on endocrine mechanisms that are usually not considered adverse. This group applies mainly to parameters measured in OECD CF level 3 assays. In addition changes in hormone levels are considered mechanistic even when they are measured in OECD CF level 4 and 5 assays¹⁰.
It should be noted that certain parameters within OECD CF Level 3 *in vivo* assays when measured in an intact animal model (e.g. Hershberger assay OECD TG 441 (OECD, 2009d) or fish sperm motility and reproduction assays OECD TG 229 (OECD, 2012c)) may also provide additional information on endocrine adversity in certain circumstances (Table 13, 15 and 16) and therefore should be treated as parameters grouped as "EATS-mediated" or 'Sensitive to, but not diagnostic of EATS' (see Table 13).

3.1.1. Grouping of parameters relevant for identification of endocrine disrupting properties (Cont...)

- **EATS-mediated** – parameters measured *in vivo* that may contribute to the evaluation of adversity, while at the same time (due to the nature of the effect and the existing knowledge as described in OECD GD 150) they are also considered indicative of an EATS MoA and thus (in the absence of other explanations) also imply underlying *in vivo* mechanistic information. This group includes the parameters mainly from OECD CF Level 4 and 5 labelled in OECD GD 150 as 'endpoints for estrogen-mediated activity', 'endpoints for androgen-mediated activity', 'endpoints for thyroid-related activity' and/or 'endpoints for steroidogenesis-related activity'. In specific cases, as already explained in the previous group, when measured in an intact animal, also parameters measured in OECD CF level 3 assays can provide EATS-mediated information.
- **Sensitive to, but not diagnostic of, EATS** – parameters measured *in vivo* that may contribute to the evaluation of adversity, however, due to the nature of the effect and the existing knowledge as described in OECD GD 150, these effects cannot be considered diagnostic on their own of any one of the EATS modalities. Nevertheless, in the absence of more diagnostic parameters, these effects might provide indications of an endocrine MoA that might warrant further investigation.

En resumen:

LA ACTIVIDAD ENDOCRINA

- No está en una clase de peligrosidad en el Reglamento de Clasificación
- Es una propiedad de preocupación
- “NO ES UN EFECTO FINAL”
- Es un mecanismo, un modo de acción relacionado con algunos efectos adversos
- LOS EFECTOS son motivo de clasificación
- La OCDE ha desarrollado una Guía (detección y ensayos)
- Guía EFSA-ECHA (2018): Se está aprovechando el proceso de evaluación de biocidas y fitosanitarios para un plan de detección de DE
- Riesgo de que retrase aun más el atasco existente en la evaluación de biocidas



Instituto de Bioingeniería
Universidad Miguel Hernández

Muchas gracias

<http://bioingenieria.umh.es/>