

Le linee guida dell'OCSE per la valutazione tossicologica



A. Meneguz, E. Testai

L’OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), di cui OCSE è l’acronimo italiano, è una organizzazione

intergovernativa che riunisce i rappresentanti di 29 Paesi industrializzati di Nord America, Europa e area del Pacifico. Uno degli obiettivi di questa organizzazione è quello di trovare risposte a problematiche di mutuo interesse quanto più possibile

coordinate e armonizzate, in modo da favorire gli scambi commerciali. Per questo motivo l’OCSE ha sviluppato il Programma per la Salute e la Sicurezza Ambientale (Environmental Health and Safety Programme), nell’ambito del quale si svolge un considerevole lavoro correlato alla “sicurezza chimica”. Come è noto, infatti, l’immissione sul mercato di tutte le sostanze chimiche deve essere preceduta da un processo di autorizzazione e classificazione ed etichettatura da parte dell’autorità competente, a seguito della presentazione di un dossier tossicologico, la cui entità varia in relazione alla specificità del prodotto (pesticida, farmaco, aromatizzante, ecc). In questo ambito, l’OCSE pubblica una serie di documenti tra cui le Test Guideline (TG) o Linee Guida, in cui vengono descritti metodi utilizzati per l’identificazione di ha-

zard associato all’esposizione a sostanze chimiche e i Guidance Document, in cui vengono raccolti una serie di dettagli tecnico-scien-

tifici utili per la conduzione dei singoli test. Questi metodi sono considerati uno standard di riferimento nell’ambito del *chemical testing* e, spaziando dalle proprietà chimico-fisiche, agli effetti sulla salute umana e ambientale, coprono

l’intero spettro dei test richiesti dalle Autorità regolatorie nei dossier tossicologici ed ecotossicologici per la commercializzazione dei prodotti chimici.

Lo scopo delle TG, strettamente correlate al sistema della Buona Pratica di Laboratorio (BPL), è quello di assicurare la produzione di dati armonizzati e di qualità, che possano essere riconosciuti come validi da tutti gli Stati membri. Il principio del Mutuo Riconoscimento dei Dati evita la duplicazione dei test, inutile dal punto di vista scientifico e dispendiosa in termini economici,

Autorizzazione, classificazione ed etichettatura precedono l’immissione sul mercato di tutte le sostanze chimiche

L’OCSE riunisce i rappresentanti di ventinove Paesi industrializzati

riducendo inoltre il numero di animali da esperimento utilizzati. Allo stesso modo sono facilitati gli scambi commerciali tra gli Stati membri, fermo restando il principio di sicurezza per la salute dell’uomo e per l’ambiente.

La pubblicazione delle TG (originariamente 51) è iniziata nel 1981. Al momento attuale oltre a numerosi Guidance Document, sono presenti più di 90 TG, a cui si aggiungono quelle attualmente in discussione. Tutte le pubblicazioni sono reperibili sul sito web: <http://www.oecd.org/ehs/>.

Da qualche anno l’OCSE è impegnata nel processo di revisione delle TG pubblicate e di introduzione di nuove TG; tale processo è dovuto alla necessità

di adeguamento sia al progresso scientifico e tecnologico compiuto dalla sperimentazione tossicologica, che a problematiche sanitarie e/o ambientali emergenti e collegato al “benessere animale”.

L’iter attraverso cui una nuova TG viene adottata è purtroppo piuttosto lungo. In molti casi sono

Annarita Meneguz¹ e Emanuela Testai²

¹Laboratorio di Farmacologia, ISS

²Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia, ISS

necessari diversi anni perché, essendo l'OCSE una organizzazione di consenso, l'approvazione si ottiene solo dopo il raggiungimento di un accordo unanime tra gli Stati membri (Figura 1). La proposta per una nuova TG, proveniente da uno degli Stati membri e/o dalla comunità scientifica, deve rispondere ad alcuni criteri essenziali. Il contributo della TG al sistema di armonizzazione internazionale nel processo di *risk assessment*; la necessità di reperimento dei dati ai fini regolatori, soprattutto nei confronti di *end point* non ancora coperti da altre TG; la validità e la rilevanza scientifica; la risposta a un reale problema sanitario e/o ambientale; la considerazione del benessere animale; e soprattutto il supporto di uno Stato membro rappresentano requisiti fondamentali per l'avvio del processo. L'iter fa perno sull'attività dei Coordinatori nazionali, che definiscono la priorità della proposta, sulla base della quale inizia la discussione in vari Joint Meeting. Un gruppo di Esperti *ad hoc* prepara una bozza della TG, che inizia a circolare attraverso i Coordinatori, tra gli Esperti nazionali (che sono circa 6 000, divisi nelle varie discipline di competenza) (Figura 2). I commenti degli Esperti, che contribuiscono alla formalizzazione delle varie posizioni nazionali, vengono analizzati in una serie di Meeting fino al raggiungimento di un consenso unanime e alla successiva adozione.

In Italia, l'attività di Coordinamento nazionale è svolta presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), da Alessandro di Domenico (Laboratorio Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia) coadiuvato dalla Segreteria Tecnica (Anna Maria Lopomo). Alessandro di Domenico si avvale dell'attività di numerosi Esperti nazionali, molti dei quali presenti in ISS, ma anche provenienti dal mondo industriale e dall'università.

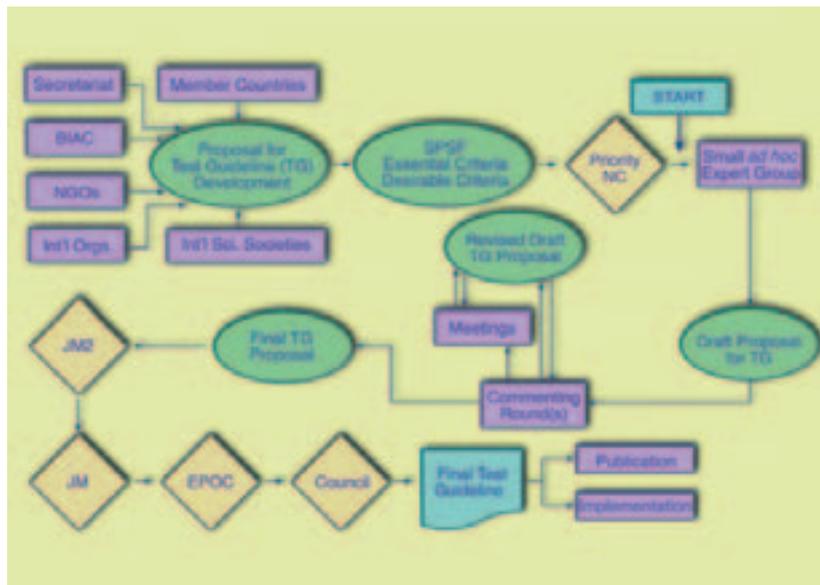


Figura 1 - Esempio del processo di sviluppo di una nuova linea guida dell'OCSE. JM: Joint Meeting; SPSF: Standard Project Submission Form; NGOs: Non Governmental Organizations; BIAC: Business and International Affair Committee

In questi ultimi anni molto lavoro è stato fatto per la revisione delle TG sui test di tossicità acuta, essenziali per i processi di classificazione di tossicità delle sostanze chimiche. Tale attività, nella quale sono state impegnate Annarita Meneguz, membro del gruppo di lavoro di Esperti *ad hoc*, ed Emanuela Testai come Esperto nazionale, ha portato alla decisione di eliminare la TG 401 sulla tossicità acuta per

via orale, a partire dall'inizio del 2002. La vecchia TG verrà sostituita da tre TG (420 o Fixed dose procedure; 423 o Acute toxic class method e 425 Up and down procedure) ognuna delle quali, nella forma revisionata del 2001, pur seguendo approcci sperimentali diversi, consentirà l'uso di un numero limitato di animali rispetto alla TG 401 (Tabella). Ne consegue che studi condotti a partire dal 2002 in ac-



Figura 2 - Schema di distribuzione delle bozze delle TG dal segretario OECD ai vari esperti per la stesura dei documenti di posizione degli Stati membri dell'industria e delle altre organizzazioni interessate

Tabella - Evoluzione delle TG per la sperimentazione di tossicità acuta per via orale

Linee guida	Anno di adozione	Rilevanza per il benessere animale
401 Acute oral toxicity	1981	Procedura originale
401 Acute oral toxicity	1987	Diminuzione del numero di animali; abbassamento del livello di dose massima
401 Acute oral toxicity	2001	Test su un solo sesso; introduzione del "Limit test"
401 Acute oral toxicity	2002	Eliminazione
420 Fixed-dose procedure Acute oral toxicity	1992	Test <i>in vivo</i> alternativo alla TG 401 convenzionale; diminuzione della sofferenza; ridotto numero di animali
420 Fixed-dose procedure Acute oral toxicity	2001	Ulteriore riduzione del numero di animali rispetto alla versione del 1992
423 Acute toxic class method	1996	Test <i>in vivo</i> alternativo alla TG 401 convenzionale. Rilevante riduzione numero di animali (10% della TG 401)
423 Acute toxic class method	2001	Ulteriore riduzione del numero di animali rispetto alla versione del 1996
425 Up-and down procedure	1998	Test <i>in vivo</i> alternativo alla TG 401 convenzionale. Ridotto numero di animali; possibilità di stima puntuale della DL50
425 Up-and down procedure	2001	Ulteriore riduzione del numero di animali rispetto alla versione del 1998: miglioramento dell'accuratezza
GD 24 Guidance document	2001	Fornisce informazioni di base e una guida dettagliata all'uso delle tre LG

cordo alla TG 401, non dovrebbero essere più presentati alle Autorità Regolatorie, le quali si dovranno fare carico di informare i vari soggetti coinvolti, inclusi i valutatori dei dossier tossicologici, invitandoli a controllare la congruità delle TG utilizzate nei test presentati, seppur condotti in conformità ai principi di BPL.

È sembrata perciò essenziale la diffusione dell'informazione relativa a questa attività sia presso gli utilizzatori delle TG (Centri di Saggio certificati BPL presso istituzioni pubbliche e private, Centri di Ricerche a contratto) che presso i valutatori (esperti nelle commissioni nazionali per la registrazione di farmaci, pesticidi, sostanze chimiche e altro) e gli ispettori ed esperti dell'Unità di Monitoraggio della BPL. Per questo motivo è stato organizzato il Workshop "Linee guida dell'OCSE per la valutazione tossicologica: presentazione ed aggiornamenti" svoltosi il 25 e 26 ottobre, 2001 presso l'Istituto Superiore di Sanità, che ha vi-

sto la partecipazione di un folto numero di operatori interessati, provenienti dalle varie realtà lavorative, sia pubbliche che private, a cui le organizzatrici intendevano rivolgersi.

La prima giornata del Workshop è stata dedicata alla presentazione dell'attività OCSE a livello internazionale, grazie all'intervento del responsabile del Programma per la Salute e la Sicurezza Ambientale dell'OCSE, Herman Koeter, il quale ha sottolineato come il Workshop sia stato la prima iniziativa di questo tipo in uno Stato membro, auspicando che venga presa a modello da altri Paesi. L'esperienza di coordinamento nazionale è stata illustrata dal responsabile Alessandro di Domenico, il quale ha messo in evidenza l'onere e l'importanza di que-

sta attività che l'Italia svolge nonostante alcune gravi carenze, legate essenzialmente all'esiguo numero di esperti dell'ISS in ambito tossicologico e alla mancanza di fondi specifici che permettano una partecipazione certa delle delegazioni italiane alle varie riunioni.

La considerazione del "benessere animale" e la progressiva

introduzione di metodi, scientificamente validi e affidabili, alternativi ai test sugli animali sono ormai parte della politica dell'OCSE, come illustrato da Anna Laura Stammati (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia) che ha presentato la situazione aggiornata delle TG in revisione o in discussione riguardanti l'argomento.

Le tre nuove TG sono state presentate direttamente dai responsabili dei gruppi che ne han-

L'individuazione di modalità e tempi per il recepimento delle TG aggiornate riveste una notevole importanza

no curato la stesura: rispettivamente Peter Ridgway dell'Health and Safety Executive, Health Directorate del Regno Unito, Eva Schlede del BgVV, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine di Berlino e Deborah McCall dell'Environmental Protection Agency degli Stati Uniti.

Durante la seconda giornata sono stati affrontati aspetti più applicativi tra cui i legami con il sistema della BPL (Giuseppe Battaglini della DG Prevenzione del Ministero della Salute e Sergio Caroli del Laboratorio di Tossicologia Applicata) e l'armonizzazione del sistema di classificazione delle sostanze chimiche (Paola Di Prospero del Laboratorio di Tossicologia Applicata). Il punto di vista del mondo industriale e dei Centri di ricerca a contratto, diretti fruitori del sistema delle TG dell'OCSE e della BPL, è stato poi illustrato da Giuseppe Malinverno (Ausimont), da Mario Marubini (LCG Bioscience-RBM) e da Mercedes Brunetti (RTC-SpA).

Dalla vivace discussione seguita alla presentazione sono emerse problematiche con implicazioni e coinvolgimenti differenziati. L'individuazione delle modalità e dei tempi per il "recepimento" delle TG aggiornate rivestirà una notevole importanza, sia per i valutatori che per coloro che sottoporranno i dossier tossicologici per la registrazione, anche perché al momento non è stato definito alcun approccio comune a livello europeo. Qualunque esso sia, sarà necessario formalizzarlo e renderlo valido in tutti i contesti di valutazione del rischio, per evitare difformità di comportamento. È stata inoltre evidenziata la discrepanza tra le richieste regolatorie di vari Stati e la diversità di richieste provenienti dai vari settori, ancora presenti nonostante l'opera armonizzatrice delle organizzazioni come l'OCSE. Questo ovviamente comporta un aggravio non giustificabile sia in termini



economici che nell'uso di animali e che potrebbe essere evitato ricorrendo a un'opera di maggior coordinamento.

Un altro aspetto che è stato presentato è quello relativo alla formazione, strumento indispensabile per rendere sempre più efficiente, adeguato e aggiornato il processo di valutazione. Il dossier di registrazione, da cui deriva la valutazione del rischio, ha raggiunto un notevole grado di complessità; il suo esame non può prescindere dall'acquisizione preventiva e dall'aggiornamento sulla normativa specifica che regola la conduzione, la presentazione, l'esecuzione e la valutazione degli studi che compongono il dossier stesso. L'esperienza, che gli esperti attuali hanno acquisito sul campo, potreb-

be essere proficuamente trasferita a nuove forze per preparare, in tempi relativamente brevi, un bacino di esperti più ampio.

È inoltre chiaramente emersa la necessità di aumentare gli scambi di informazioni tra le varie componenti del sistema coinvolto nella sicurezza chimica, da attuarsi con varie modalità sia tradizionali che elettroniche, ivi compresa la trasformazione di questa prima positiva esperienza in un appuntamento periodico a cadenza biennale. È stato da tutti auspicato che l'ISS assuma, come nel caso dell'organizzazione del Workshop, il ruolo di promotore e coordinatore di altre iniziative, rispondendo a una delle missioni che sono proprie ed esclusive dell'ISS.

In brief

OECD test guidelines in the toxicological evaluation process

Within the Environmental Health and Safety Programme, starting from 1981, OECD has been publishing more than 90 Test Guidelines (TG) for toxicological/ecotoxicological methods. The aim of OECD TGs is to provide standard methods to be used during the preparation of toxicological dossiers for authorisation, classification and labelling of chemical compounds (drugs, pesticides, flavourings, industrial chemicals, etc). Together with the Good Laboratory Practice (GLP) system, TGs improved the harmonisation of scientific data production and their quality, allowing the Mutual Acceptance of Data between OECD Member States. TGs are periodically revised following the scientific and technological progress, arising relevant health problems and the principle of Animal Welfare. A successful Workshop on this topic was organised and some of the issues therein discussed have been summarised.