

Praxisanleitungen 1:
Melden von *In-vitro*-Daten



RECHTLICHER HINWEIS

Die in diesen Praxisanleitungen enthaltenen Informationen stellen weder eine Rechtsberatung dar noch geben sie in rechtlichem Sinne die offizielle Haltung der Europäischen Chemikalienagentur wieder. Die Europäische Chemikalienagentur übernimmt keinerlei Haftung für den Inhalt dieses Dokuments.

HAFTUNGSAUSSCHLUSS

Hierbei handelt es sich um die Arbeitsübersetzung eines ursprünglich in Englisch veröffentlichten Dokuments. Das Originaldokument ist auf der ECHA-Website verfügbar.

Praxisanleitungen 1: Melden von In-vitro-Daten

Referenz: ECHA-10-B-04-DE
ISBN-13: 978-92-95035-73-7
ISSN: 1831-6743
Ausgabedatum: 24.3.2010
Sprache: DE

© Europäische Chemikalienagentur, 2010.

Deckblatt © Europäische Chemikalienagentur

Die Wiedergabe ist nur mit vollständiger Quellenangabe in der Form: „Quelle: Europäische Chemikalienagentur, <http://echa.europa.eu/>“ und mit schriftlicher Mitteilung an die ECHA-Kommunikationsabteilung (publications@echa.europa.eu) gestattet.

Das vorliegende Dokument wird in den folgenden 22 Sprachen erhältlich sein:

Bulgarisch, Dänisch, Deutsch, Englisch, Estnisch, Finnisch, Französisch, Griechisch, Italienisch, Lettisch, Litauisch, Maltesisch, Niederländisch, Polnisch, Portugiesisch, Rumänisch, Schwedisch, Slowakisch, Slowenisch, Spanisch, Tschechisch und Ungarisch.

Wenn Sie Fragen oder Kommentare zu diesem Dokument haben, reichen Sie diese bitte unter Verwendung des Kontaktformulars (unter Angabe der Referenznummer sowie des Ausgabedatums) ein. Das Kontaktformular ist auf der ECHA-Website unter folgender Adresse verfügbar: http://echa.europa.eu/about/contact_de.asp

Europäische Chemikalienagentur

Postanschrift: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finnland

Besuchersadresse: Annankatu 18, Helsinki, Finnland

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINFÜHRUNG.....	1
2. VERWENDUNG VON <i>IN-VITRO</i> -METHODEN UND <i>IN-VITRO</i> -DATEN GEMÄSS REACH.....	2
3. FRAGEN ZUR VERWENDUNG UND DOKUMENTATION/MELDUNG VON <i>IN-VITRO</i> -DATEN UND <i>-IN-VITRO</i> -METHODEN FÜR DIE REGISTRIERUNG GEMÄSS REACH... 3	
3.1. Welche REACH-Leitlinien sollten gelesen werden?.....	3
3.2. Wie sind die Angemessenheit und die Eignung der <i>In-vitro</i> -Methode und <i>In-vitro</i> -Daten zur Verwendung gemäß REACH zu beurteilen und zu melden?.....	3
3.3. Können <i>In-vitro</i> -Methoden und <i>In-vitro</i> -Daten für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung verwendet werden?	4
3.4. Wie sind <i>In-vitro</i> -Methoden und <i>In-vitro</i> -Daten als Teil des Weight-of-Evidence-Ansatzes zu verwenden?	4
3.5. Wie können <i>In-vitro</i> -Daten im Rahmen des Analogiekonzepts und der Bildung von Stoffgruppen verwendet werden?	4
3.6. Wie sind <i>In-vitro</i> -Methoden und <i>In-vitro</i> -Daten in IUCLID 5 zu melden?	5
WEITERE INFORMATIONEN	6
ANHÄNGE.....	7
Anhang 1: Beispiele.....	7

1. EINFÜHRUNG

Eine der Hauptaufgaben der REACH-Verordnung (EG Nr. 1907/2006) ist der Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt. Um über die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung chemischer Stoffe entscheiden zu können, sind ausreichende Informationen über die Stoffeigenschaften erforderlich.

Die Registranten müssen Informationen für die Registrierung und Bewertung gemäß den Anhängen VI-XI der REACH-Verordnung vorlegen.

Gemäß Artikel 13 Absatz 1 und Artikel 25 Absatz 1 der REACH-Verordnung können Informationen durch andere Mittel als Versuche gewonnen werden, während Wirbeltierversuche nur als letztes Mittel durchgeführt werden dürfen. Außerdem heißt es in Artikel 13 Absatz 4 der REACH-Verordnung, dass ökotoxikologische und toxikologische Prüfungen und Analysen gemäß Richtlinie 86/609/EWG durchzuführen sind.

Die REACH-Verordnung strebt auch die erträglichere Gestaltung, Reduktion und Ersetzung von Tierversuchen („Refinement, Reduction and Replacement“, 3R-Strategie) sowie die Förderung alternativer Prüfmethode (gemäß Richtlinie 86/609/EWG) an. Die Richtlinie 86/609/EWG des Rates zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftlichen Zwecke verwendeten Tiere fordert die Unterstützung der Entwicklung, Validierung und Genehmigung von Methoden, die die Verwendung von Versuchstieren reduzieren, erträglicher gestalten oder ersetzen könnten.

Im Zuge der Förderung von Alternativmethoden wurden mehrere *in-vitro*-Prüfmethode auf internationaler Ebene validiert und für die Verwendung gemäß der Verordnung anerkannt. Bei der Validierung werden die Zuverlässigkeit und die Relevanz eines Verfahrens für einen bestimmten Zweck festgestellt.

In der EU ist das Europäische Zentrum für die Validierung von Alternativmethoden (ECVAM) der Generaldirektion Gemeinsame Forschungsstelle (GD GFS) für die Koordinierung der wissenschaftlichen Validierung neuer alternativer Prüfmethode zuständig. Bei der Entwicklung neuer Prüfmethode gibt es fünf festgelegte Schritte, nämlich Versuchsentwicklung, Vorvalidierungsphase, Validierungsphase, unabhängige Beurteilung und schließlich die Anerkennung der Verwendung gemäß der Verordnung. Mit der Vorvalidierung wird sichergestellt, dass jede Methode, die in eine formale Validierungsstudie aufgenommen wird, die für die Aufnahme in eine solche Studie festgelegten Kriterien in angemessener Weise erfüllt.

Die Vorvalidierungs- und Validierungsgrundsätze und die Kriterien für die Durchführung von Validierungsstudien von neuen oder aktualisierten Prüfmethode sind in den REACH-Leitlinien zu den Informationsanforderungen (R.4) beschrieben und wurden vom OECD-Leitliniendokument 34 übernommen.

Da die EU der Annahme von validierten und relevanten Alternativmethoden eine hohe Priorität einräumt und die Abstimmung mit dem OECD-Prüfrichtlinienprogramm zur Sicherstellung einer globalen Harmonisierung und Zulassung Vorteile bietet, wird für Projekte zu Alternativmethoden vorzugsweise das OECD-Verfahren angewandt. Bei einer übermäßigen Verzögerung in diesem Forum oder bei dringendem Bedarf in der EU kann die Arbeit zur Annahme einer neuen Alternativmethode jedoch parallel dazu oder ausschließlich und unmittelbar im Rahmen des EU-

Verfahrens geführt werden. Wird die Methode später in der OECD genehmigt, wird die EU-Methode entsprechend aktualisiert.

2. VERWENDUNG VON *IN-VITRO*-METHODEN UND *IN-VITRO*-DATEN GEMÄSS REACH

Die durch *In-vitro*-Prüfmethoden gewonnenen Daten können gemäß REACH dann verwendet werden, wenn die Informationen für den jeweiligen Endpunkt für die Zwecke der Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung ausreichen. Solche Daten können geforderte Informationen, die andernfalls aus *In-vivo*-Daten gewonnen werden müssten, vollständig oder teilweise ersetzen. *In-vitro*-Daten, einschließlich solcher, die durch Methoden gewonnen werden, die den international anerkannten Validierungskriterien für einen spezifischen Endpunkt nicht entsprechen (Angemessenheit und Eignung), werden in dem Registrierungsdossier als Teil aller zusammengetragenen verfügbaren Informationen bzw. zur Verwendung bei einem Weight-of-Evidence-Ansatz (Beweiskraft der Daten) (Anhang XI Abschnitt 1.2) oder zur Unterstützung der Gruppierung von Stoffen (Anhang XI Abschnitt 1.5) berücksichtigt und vorgelegt.

Es gibt drei Kategorien von *In-vitro*-Methoden und -Daten, die für die Zwecke der Registrierung von Stoffen gemäß der REACH-Verordnung verwendet werden können, nämlich validierte *In-vitro*-Methoden (angemessen), vorvalidierte *In-vitro*-Methoden (geeignet) und andere *In-vitro*-Daten, die mittels nicht-vorvalidierter *In-vitro*-Methoden gewonnen wurden.

Validierte *In-vitro*-Methoden

Sobald sie gemäß den international anerkannten Validierungsgrundsätzen (R4 und OECD GD 34) wissenschaftlich anerkannt sind, können validierte *In-vitro*-Methoden eine *In-vivo*-Prüfung vollständig oder teilweise ersetzen, je nachdem für welchen Zweck die Methode validiert und angenommen wurde. Einige *In-vitro*-Prüfmethoden gehören zu den Standardinformationen, die bei verschiedenen Mengenbereichen erforderlich sind (z. B. *In-vitro*-Assays für Hautreizung, *In-vitro*-Assays zur Beurteilung der Mutagenität). Dabei handelt es sich um validierte Methoden, die sich als angemessen und geeignet erwiesen haben, um Informationen für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung zu liefern.

Vorvalidierte *In-vitro*-Methoden

Auch *In-vitro*-Prüfungen, die die international anerkannten Vorvalidierungskriterien (R4 und OECD GD 34) erfüllen, gelten als für die Verwendung gemäß REACH geeignet, wenn die Ergebnisse dieser Prüfungen auf eine bestimmte gefährliche Eigenschaft schließen lassen. Lassen die Ergebnisse vorvalidierter Methoden jedoch nicht auf eine gefährliche Eigenschaft schließen (Negativergebnisse), müssen diese Ergebnisse durch die Prüfung bestätigt werden, die in Anhang VII-X für den jeweiligen Endpunkt festgelegt ist (Anhang XI Abschnitt 1.4). Wenn Daten aus vorvalidierten *In-vitro*-Methoden verwendet werden, müssen die ECVAM-Kriterien zur Aufnahme der Vorvalidierungsphase, einschließlich des Nachweises der Reproduzierbarkeit der Methode, ihrer mechanistischen Relevanz und ihres Vorhersagevermögens, in dem Registrierungsdossier angegeben werden.

Nicht vorvalidierte *In-vitro*-Methoden

Ferner können beim Zusammentragen von Informationen Daten aus vorvalidierten Methoden und andere *In-vitro*-Daten (nicht vorvalidiert) verwendet werden, um zusätzliche Daten für die

Auswertung und Interpretation von *In-vivo*- oder *In-vitro*-Daten als Teil der Wirkweise/des Wirkmechanismus zu liefern (z. B. kinetische *In-vitro*-Daten, Toxikogenomik, Metabolomik), und um Abweichungen von den Standardprüfprogrammen gemäß Anhang XI zu unterstützen (Verwendung bestehender Daten, Analogie und Gruppierung von chemischen Stoffen, Beweiskraft von Daten). Der Zweck der Verwendung derartiger Methoden muss jedoch in jedem Fall in dem Registrierungsdossier klar erkenntlich, begründet und gut dokumentiert sein. Falls zutreffend (z. B. bei vorvalidierten Methoden, die als unterstützende Belege verwendet werden), müssen die in den Leitlinien festgelegten Kriterien für die Eignung angegeben werden.

3. FRAGEN ZUR VERWENDUNG UND DOKUMENTATION/MELDUNG VON *IN-VITRO*-DATEN UND *-IN-VITRO*-METHODEN FÜR DIE REGISTRIERUNG GEMÄSS REACH

3.1. Welche REACH-Leitlinien sollten gelesen werden?

Leitlinien zur Verwendung von *In-vitro*-Methoden im Rahmen von REACH sind in den Leitlinien zu den Informationsanforderungen (Kapitel R.4.3.1.1 *In-vitro*-Daten) sowie in den Leitlinien zu den Informationsanforderungen und zur Stoffsicherheitsbeurteilung (R7a und R7b) für jeden (öko)toxikologischen Endpunkt zu finden.

3.2. Wie sind die Angemessenheit und die Eignung der *In-vitro*-Methode und *In-vitro*-Daten zur Verwendung gemäß REACH zu beurteilen und zu melden?

Wird eine validierte *In-vitro*-Prüfmethode mit dem Registrierungsdossier eingereicht, müssen die in dem EG- oder OECD-Protokoll für den entsprechenden Endpunkt festgelegten Qualitätskriterien beurteilt und in dem jeweiligen IUCLID-Endpunktstudienbericht gemeldet werden. Ist die Methode in der EG-Verordnung zur Festlegung von Prüfmethoden oder in den OECD-Prüfrichtlinien aufgeführt, ist die Angemessenheit für die Verwendung für einen spezifischen Endpunkt bereits auf internationaler Ebene beurteilt worden, und die Methode kann verwendet werden, um Tierversuche vollständig oder teilweise zu ersetzen. Beschränkungen, die gegebenenfalls in dem Protokoll der Prüfmethode oder in den technischen Leitliniendokumenten beschrieben werden, sind zu beachten. Zum Beispiel sind manche *In-vitro*-Methoden nur für die Vorhersage von Positivergebnissen (Hinweis auf eine gefährliche Eigenschaft), jedoch nicht für Negativergebnisse angemessen. Wenn ein Registrant vorvalidierte *In-vitro*-Methoden verwenden möchte, um Informationsanforderungen gemäß REACH zu erfüllen, kann dies nur unter den in Anhang XI Abschnitt 1.4 festgelegten Bedingungen erfolgen. Die Eignung der Methode gemäß den ECVAM-Kriterien muss beurteilt und in das einzureichende IUCLID-Dossier aufgenommen werden.

Was die Verwendung aller anderen *In-vitro*-Methoden als Teil des Weight-of-Evidence-Ansatzes betrifft, so müssen Qualitätsfragen in Bezug auf die Methode wie z. B. Relevanz des Prüfmaterials,

biologische Relevanz, Qualitätsstandards (Reproduzierbarkeit von Prüfergebnissen) beurteilt und als Teil des Endpunktstudienberichts in das IUCLID-Dossier aufgenommen werden.

3.3. Können *In-vitro*-Methoden und *In-vitro*-Daten für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung verwendet werden?

Es können nur validierte und vorvalidierte *In-vitro*-Methoden unter speziellen Bedingungen für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung verwendet werden. Wird eine validierte, in den Anhängen VII-X festgelegte *In-vitro*-Methode oder eine vorvalidierte Prüfmethode verwendet, die auf gefährliche Eigenschaften eines Stoffes schließen lässt, können die Ergebnisse als ausreichend für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung angesehen werden. Andere *In-vitro*-Daten können nur als Teil des Weight-of-Evidence-Ansatzes verwendet werden, um die Entscheidungsfindung zu unterstützen.

3.4. Wie sind *In-vitro*-Methoden und *In-vitro*-Daten als Teil des Weight-of-Evidence-Ansatzes zu verwenden?

Durch *In-vitro*-Methoden gewonnene Informationen können nützlich sein, um zusätzliche Belege zur besseren Erklärung von *In-vivo*-Prüfergebnissen zu liefern. Insbesondere können *in vitro* erzeugte metabolische und kinetische Daten bei der Ermittlung der Wirkweise helfen, wenn sie mit Daten aus *In-vivo*-Prüfungen kombiniert werden, und sie können auch bei der Entwicklung kinetischer Modelle hilfreich sein.

Fortgeschrittene Methoden wie die Toxikogenomik können außerdem die Risikobeurteilung unterstützen und bei der Entscheidungsfindung in Bezug auf die Entwicklung effizienter und wirkungsvoller Prüfstrategien helfen. Darüber hinaus können solche Methoden die mechanistische Grundlage für die Wirkweise, für die biologische Relevanz der in den *In-vivo*-Studien beobachteten Effekte und für die Relevanz für den Menschen bilden.

Werden *In-vitro*-Daten in dem Registrierungsdossier als Teil des Weight-of-Evidence-Ansatzes („WoE“) verwendet, sind die Leitlinien in den Praxisanleitungen 2 zur Verwendung des WoE (*Practical Guide 2, How to report weight of evidence*) zu befolgen. Vor allem müssen die Daten ausreichend beschrieben werden, damit bei der Risikobeurteilung die Relevanz bewertet werden kann, und die Relevanz dieser Daten muss für den speziellen Fall gut dokumentiert und in das Registrierungsdossier aufgenommen werden.

3.5. Wie können *In-vitro*-Daten im Rahmen des Analogiekonzepts und der Bildung von Stoffgruppen verwendet werden?

Mit Daten, die durch *In-vitro*-Prüfmethoden gewonnen werden, können Datenlücken geschlossen werden, wenn Daten aus ähnlichen Stoffen extrapoliert (Analogiekonzept) oder Stoffgruppen gebildet werden. In solchen Fällen können *In-vitro*-Daten mechanistische Betrachtungen verdeutlichen und dabei helfen, die Robustheit des Analogiekonzepts im Zusammenhang mit gängigen metabolischen Erzeugnissen aus ähnlichen Stoffen (Anwendung des metabolischen

Profiling) zu erhöhen. Darüber hinaus können *In-vitro*-Daten verwendet werden, um den biologischen Wert der in (Q)SAR-Modellen verwendeten „mechanistischen Terminologie“ zu belegen, z. B. um die Festlegung des Anwendungsbereichs eines (Q)SAR-Modells zu unterstützen.

3.6. Wie sind *In-vitro*-Methoden und *In-vitro*-Daten in IUCLID 5 zu melden?

Werden validierte *In-vitro*-Methoden zur Erfüllung der REACH-Anforderungen in einem Registrierungsdossier verwendet, müssen die qualifizierte Studienzusammenfassung oder die Studienzusammenfassung im IUCLID-Dossier enthalten sein. In diesem Fall müssen die Praxisanleitungen zur Meldung der qualifizierten Studienzusammenfassung („*Robust Study Summary*“, „RSS“) (*Practical Guide 3: How to report robust study summaries*) und die IUCLID-Leitlinien (Nutzerhandbuch IUCLID 5) befolgt, und die Prüfbedingungen sowie die Ergebnisse und die Interpretation für die Entscheidungsfindung in Bezug auf die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung müssen ausreichend beschrieben werden.

Werden die Ergebnisse einer vorvalidierten *In-vitro*-Methode als Schlüsselstudie eingereicht, um Datenanforderungen für einen spezifischen Endpunkt zu erfüllen, muss die Relevanz der Methode klar ersichtlich sein. Zusätzlich zu den Anforderungen bezüglich einer RSS (siehe *Practical Guide 3: How to report robust study summaries* und Nutzerhandbuch IUCLID 5) muss in dem Registrierungsdossier die Erfüllung der Kriterien für die Eignungsbeurteilung gemäß den ECVMA-Kriterien dokumentiert werden, damit beurteilt werden kann, ob die Methode geeignet ist und für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobeurteilung akzeptiert werden kann. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass, falls die durch solche Methoden gewonnenen Ergebnisse auf keine bestimmten gefährlichen Eigenschaften für den jeweiligen spezifischen Endpunkt schließen lassen, die relevante Prüfung durchgeführt werden muss, um die Negativergebnisse zu bestätigen, es sei denn, es kann aufgrund der besonderen und allgemeinen Bestimmungen für Abweichungen von den Standardprüfprogrammen (Anhänge VII-XI) auf die Prüfung verzichtet werden.

Werden die Ergebnisse aus einer vorvalidierten *In-vitro*-Methode oder einer nicht vorvalidierten *In-vitro*-Methode als unterstützende Studien oder als Teil eines WoE-Ansatzes oder als nicht berücksichtigte Studien eingereicht, muss dies in dem Registrierungsdossier unter Verwendung der entsprechenden IUCLID-Felder in den Endpunktstudienberichten klar angegeben und begründet werden. Weitere Informationen zur Verwendung von Informationen im Rahmen eines WoE-Ansatzes sind auch in den Praxisanleitungen 2 über WoE zu finden (*Practical Guide 2: How to report weight of evidence*). Bei Verwendung solcher Informationen im Rahmen des WoE-Ansatzes müssen im IUCLID-Format für qualifizierte Studienzusammenfassungen genaue Angaben über die Methode gemacht werden. Zudem muss die Relevanz der Studienergebnisse hinsichtlich der aus dem gesamten Datensatz gezogenen Schlüsse ausführlich dokumentiert werden. Eine ausführliche Beschreibung kann aber auch für andere möglicherweise relevante Studien erforderlich sein. Vor allem bei Studien, die fehlerhaft sind, aber auf kritische Ergebnisse schließen lassen, müssen qualifizierte Studienzusammenfassungen erstellt werden, die die Schwächen der Studien aufzeigen. Solche Studien können im Feld „Purpose flag“ in IUCLID als „disregarded study“ gekennzeichnet werden.

WEITERE INFORMATIONEN

- *Practical Guide 3: How to report robust study summaries*
(Praxisanleitungen 3: Melden von qualifizierten Studienzusammenfassungen)
- *Practical Guide 2: How to report weight of evidence*
(Praxisanleitungen 2: Melden der Beweiskraft von Daten)
- *Tracking System for alternative test methods review (TSAR)* von GD GFS
<http://tsar.jrc.ec.europa.eu/>
Das Tool TSAR bietet eine transparente Ansicht des Status von Alternativmethoden, von rein wissenschaftlichen Protokollen, die zur Vorvalidierung eingereicht werden, bis zur aktiven Verwendung gemäß der Verordnung.
- Europäisches Zentrum für die Validierung von Alternativmethoden ECVAM
<http://ecvam.jrc.it/>
- OECD-Prüfrichtlinien für Chemikalien
http://www.oecd.org/department/0,3355,en_2649_34377_1_1_1_1_1,00.html
- EG-Verordnung zur Festlegung von Prüfmethoden
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:142:0001:0739:DE:PDF>
- Nutzerhandbuch IUCLID 5
<http://iuclid.echa.europa.eu/index.php?fuseaction=home.documentation&type=public>

ANHÄNGE

Anhang 1: Beispiele

Anhang 1 enthält erläuternde Beispiele zum Ausfüllen eines IUCLID-Endpunktstudienberichts, wenn:

1. eine validierte *In-vitro*-Prüfmethode als Schlüsselstudie verwendet wird;
2. eine vorvalidierte *In-vitro*-Prüfmethode als Schlüsselstudie verwendet wird;
3. eine nicht vorvalidierte *In-vitro*-Prüfmethode als unterstützende Studie verwendet wird.

1. Validierte *In-vitro*-Prüfmethode als Schlüsselstudie

Administrative Data

Purpose flag: key study robust study summary used for classification used for MSDS

Data waiving: [dropdown]

Justification for data waiving: [text area]

Study result type: experimental result Study period: From 22 to 28 August, 2009

Reliability: 1 (reliable without restriction)

Rationale for reliability incl. deficiencies: GLP, Guideline study

Data source

Reference

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic s...	Testing laborat...	Report no.	Owner company	Company study...	Report date
study report	Mustermann	2009	In vitro Skin Irritation: Human Skin Model		testing Laboratory	1234567			2009-09-12

Buttons: Add... Edit... Delete Move up Move down Select Insert

Data access: data submitter is data owner [dropdown]

Data protection claimed: yes, but willing to share [dropdown]

Materials and methods

Type of method
in vitro

Test guideline

Qualifier	Guideline	Deviations
	other guideline: EU Method B.46 (Skin Irritation)	no

according to

Add... Edit... Delete Move up Move down

Principles of method if other than guideline

GLP compliance
yes

Identity of test material same as for substance defined in section 1 (if not read-across)
yes

Test materials

Test material identity

Identifier	Identity
CAS number	123456-78-9

Add... Edit... Delete Move up Move down

Details on test material

-State the analytical purity of the substance
- Lot/Batch number with expiration date

Test system

Type of coverage

Preparation of test site

Vehicle
unchanged (no vehicle)

Amount/concentration applied
10 ul applied to each tissue. Spread to match tissue size.

Duration of treatment / exposure
15 min

Observation period

Number of animals
Not applicable

Details on study design

Any other information on materials and methods incl. tables

State here how the test was performed and what were the test conditions e.g.

- positive and negative controls
- test/incubation conditions
- how many parallel samples
- how was the relative viability of the tissue calculated and used for classification

For the current test, an irritation potential of a test item according to EU classification R38 is predicted if the mean relative tissue viability of three individual tissues is reduced below 50% of the negative control.

In vitro result	In vivo prediction
Mean tissue viability <50%	Irritant , R38
Mean tissue viability > 50%	Non-irritant

The absolute OD 570 nm of the negative control tissues in the MTT test is an indicator of tissue viability obtained after the shipping and storing procedure and under specific conditions of the assay. Tissue viability meets the acceptance criterion if the mean OD of the two tissues is ≥ 0.6 . An assay meets the acceptance criterion if mean relative tissue viability of the Positive Control is $\geq 40\%$.

Results and discussions

Irritation / corrosion results

Irritation parameter	Basis	Time point	Score	Max. score	Reversibility	Remarks
other: Absorbance (570 nm)	mean	10 min	1.02	1.07	no data	

Add... Edit... Delete Move up Move down

Irritant/corrosive response data

State here the relevant information of the results.

Any other information on results incl. tables

Results after the treatment with the test substance

Dose group	Treatment interval	Absorbance 570 nm Tissue 1	Absorbance 570 nm Tissue 2	Absorbance 570 nm Tissue 3	Mean Absorbance of 3 Tissues	Rel. Absorbance [% of Negative control]
Negative control	15 min	1.2	1.5	1.2	1.3	100.00
Positive control	15 min	0.3	0.3	0.3	0.3	23.1
Test substance	15 min	0.85	1.05	0.95	0.95	73.1

Optical evaluation of the MTT-reducing capacity of the test item after 1 hour incubation with MTT-reagent did not show blue colour.

The decrease in relative absorbance values noted for the test substance was well below the threshold for irritancy of relative absorbance=50%. Therefore the test substance is not considered to possess an irritant potential.

Applicant's summary and conclusion

Interpretation of results

Criteria used for interpretation of results

Conclusions

Executive summary

Normal Arial 10 A B I U

State here a brief description of the method, the results and the conclusions.

2. Vorvalidierte *In-vitro*-Prüfmethode als Schlüsselstudie

Wenn Sie *In-vitro*-Daten über die Sensibilisierung durch Hautkontakt als Schlüsselstudie verwenden möchten, um die technische Vollständigkeitsprüfung (TCC) zu bestehen, müssen Sie einen zusätzlichen Endpunktstudienbericht vorlegen und, wie im nachstehenden Beispiel gezeigt, den Verzicht der *In-vivo*-Prüfung mit einer Begründung angeben (Anhang VII Abschnitt 8.3 Spalte 2).

Verzicht

Administrative Data

Purpose flag robust study summary used for classification used for MSDS

Data waiving

Justification for data waiving

Study result type Study period

Reliability

Rationale for reliability incl. deficiencies

Schlüsselstudie

Administrative Data

Purpose flag: key study robust study summary used for classification used for MSDS

Data waiving:

Justification for data waiving:

Study result type: experimental result Study period: April 2009

Reliability: 2 (reliable with restrictions)

Rationale for reliability incl. deficiencies: GLP, test method is under validation.

Data source

Reference

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic s...	Testing laborat...	Report no.	Owner company	Company study...	Report date
study report	Mustermann	2009	In vitro skin sensitisation		Testing Laboratory	123456			2009-11-30

Add... Edit... Delete Move up Move down Select Insert

Data access: data submitter is data owner

Materials and methods

Type of method: in vitro

Type of study: other:

Test guideline

Qualifier	Guideline	Deviations
according to	other guideline: Human Cell Line Activation Test (h-CLAT) according publication X	no

Add... Edit... Delete Move up Move down

Principles of method if other than guideline

The method is based on the increase of CD86 and CD54 expression on THP-1 cell line. Both of these surface molecules are involved in leukocyte recruitment and activation. Expression is measured by Flow Cytometry.

GLP compliance: yes

Test materials

Identity of test material same as for substance defined in section 1 (if not read-across): no

Test material identity

Identifier	Identity
CAS number	123456-78-9

Add... Edit... Delete Move up Move down

Details on test material

If the test material is not completely the same as the registered substance, then you need to give here the details of the test material e.g.

- molecular formula (of other than the submission substance)
- purity of the substance
- Lot/Batch No.

3. Nicht vorvalidierte *In-vitro*-Prüfmethode als unterstützende Studie

(IUCLID Abschnitt 7.1.1. Elementare Toxikokinetik)

Administrative Data

Purpose flag: supporting study robust study summary used for classification used for MSDS

Data waiving:

Justification for data waiving:

Study result type: experimental result Study period: April 2009

Reliability: 2 (reliable with restrictions)

Rationale for reliability incl. deficiencies: peer reviewed publication

Data source

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic s...	Testing laborat...	Report no.	Owner company	Company study...	Report date
publication	Mustermann et al	2009	In vitro liver cell metabolism of chemical A	In vitro cell Biology Journal			N/A		

Add... Edit... Delete Move up Move down Select Insert

Data access: data published

Materials and methods

Type of method: in vitro

Objective of study: metabolism

Test guideline

Qualifier	Guideline	Deviations
no guideline followed		

Add... Edit... Delete Move up Move down

Principles of method if other than guideline

Explain here the principle of the method e.g. Measurements of the induced activities of Cytochrome P450 isozymes in the presence of SUBSTANCE A by using PICM-19H cell line.

GLP compliance: yes

Identity of test material same as for substance defined in section 1 (if not read-across)

yes

Test material identity

Identifier	Identity
CAS number	12345-67-8
<input type="button" value="Add..."/>	<input type="button" value="Edit..."/>
<input type="button" value="Delete"/>	<input type="button" value="Move up"/>
	<input type="button" value="Move down"/>

Radiolabelling

no

Test materials

Details on test material



Provide details on test material based on the information available.

Confidential details on test material



Test animals

Species

other: PICM-19 cell line

Administration / exposure

Route of administration

other: cell culture

Vehicle

unchanged (no vehicle)

Details on exposure



Duration and frequency of treatment / exposure

Provide information on cell culture and reagents (including sources)

Doses / concentrations

provide information on the preparation of doses, and the actual concentrations tested.

Any other information on materials and methods incl. tables

Provide information on the assays employed in the study, giving the basis of the assay and description of the procedure followed.

State here the detailed protocol of a method used e.g.

- cell culture conditions and reagents used e.g. the passage number
- exposure doses and duration exposure
- cell viability assay e.g. plate reader and what was the wave length used
- Induction of CYP450 e.g. how were the cells treated
- Assay of induced phase I and II activities e.g. treatment time, how were the samples analysed (wave length measured etc.)
- Protein determination (how it was measured)
- LC-MS e.g. how the samples were treated before measurement, what were the measurement conditions etc.)
- any other relevant information on test conditions

Information

In vitro Cell Biology Vol1 p. 25-28.doc / 23.5 KB

Metabolite characterisation studies

Metabolites identified

yes

Details on metabolites

Provide details on the metabolites formed, the analytical techniques for detection, statistical methods, quality criteria if available.

Any other information on results incl. tables

Provide available tables here with the results obtained from the study.

Overall remarks, attachments

Overall remarks

Provide an evaluation of the findings of the study including their relevance to the toxicological profile of the registered substance.

Under the section Illustration (picture/graph) you can upload graphs of the results if available.

Attached background material

Attached document	Remarks
<input type="button" value="Add..."/> <input type="button" value="Edit..."/> <input type="button" value="Delete"/> <input type="button" value="Move up"/> <input type="button" value="Move down"/>	

Attached full study report

Attached full study report
<input type="button" value="Add..."/> <input type="button" value="Edit..."/> <input type="button" value="Delete"/> <input type="button" value="Move up"/> <input type="button" value="Move down"/>

Illustration (picture/graph)

Applicant's summary and conclusion

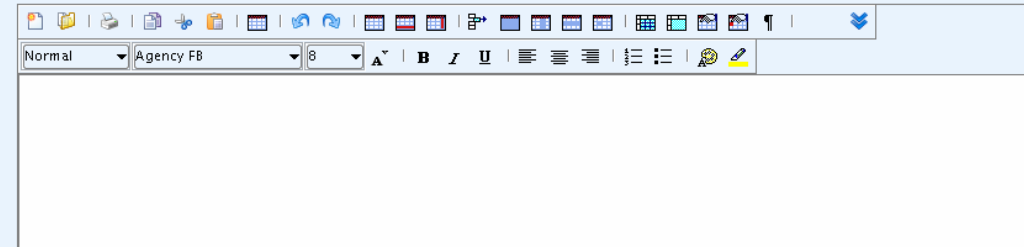
Interpretation of results

other:

Conclusions

Provide conclusions on the findings of the study.

Executive summary



A rich text editor toolbar with various icons for text formatting, alignment, and editing. The toolbar includes options for font color, background color, bold, italic, underline, strikethrough, text color, text background color, bulleted list, numbered list, indent, outdent, link, unlink, insert link, insert image, insert table, insert video, insert audio, insert code, insert link, insert image, insert video, insert audio, insert code, insert link, insert image, insert video, insert audio, insert code.

Cross-reference to other study

Report the studies where the information from this study summary can be used: e.g. Repeated dose toxicity study.

European Chemicals Agency

P.O. Box 400 FI-00121 Helsinki

<http://echa.europa.eu>