

Praxisanleitungen 2:

**Melden von Daten mit dem
„Beweiskraft der Daten“-Ansatz**



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 2: Melden von Daten mit dem „Beweiskraft der Daten“-Ansatz

Referenz: ECHA-10-B-05-DE
ISBN-13: 978-92-9217-025-7
ISSN: 1831-6743
Ausgabedatum: 24.03.2010
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 ist in den folgenden 22 Sprachen erhältlich:

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
Besucheradresse: Annankatu 10, Helsinki, Finnland

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINFÜHRUNG	1
2. GRUNDLAGEN.....	2
2.1. Was bedeutet „Beweiskraft der Daten?“	2
2.2. Rechtsgrundlage für die Verwendung des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes gemäß REACH	3
2.3. Welche Vorteile hat der „Beweiskraft der Daten“-Ansatz?.....	3
3. FAKTOREN BEIM „BEWEISKRAFT DER DATEN“-ANSATZ.....	4
3.1. Zuverlässigkeit, Eignung, Relevanz und Quantität	4
4. SCHRITTE ZUM ERSTELLEN EINES „BEWEISKRAFT DER DATEN“-FALLES	5
4.1. Zusammentragen aller relevanten Informationen.....	5
4.1.1. Informationen aus Handbüchern und Datenbanken	5
4.1.2. Vorhandene Studien – Alte Daten.....	6
4.1.3. Analogien	7
4.1.4. (Q)SAR	7
4.1.5. In-vitro- und neuartige Prüfungen	8
4.1.6. Historische Humandaten	8
4.2. Beurteilen des Gesamtpakets, um eine Schlussfolgerung zu einem Endpunkt zu ziehen	8
4.2.1. Kumulative Beweiskraft: Bündeln von Informationen	8
4.2.2. Umgang mit sich widersprechenden Studienergebnissen.....	9
4.2.3. Expertenmeinungen.....	9
4.3. Vorgehensweise bei der Einreichung in IUCLID.....	10
5. DER „BEWEISKRAFT DER DATEN“-ANSATZ IN DER PRAXIS.....	14
5.1. Hauptelemente des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes.....	14
5.2. Erfahrungen mit Registrierungs dossiers	14
5.3. Fallstudie 1: Korrekte Anwendung eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes.....	15
5.4. Fallstudie 2: Inkorrekte Anwendung eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes	19
6. FAZIT	21
WEITERFÜHRENDE INFORMATIONEN.....	22
QUELLEN.....	23

1. EINFÜHRUNG

Diese Anleitungen befassen sich mit dem Konzept des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes (auch „Weight of Evidence“-Ansatz“ oder „WoE-Ansatz“ genannt) und erläutern, wie dieser Ansatz bei Schlussfolgerungen zu einer Stoffeigenschaft verwendet werden kann. Das Dokument enthält eine praktische Schritt-für-Schritt-Anleitung, wie eine Meldung anhand des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes gemäß Anhang XI Absatz 1.2. erstellt werden kann, um so die in den Anhängen VII bis X Spalte 1 der REACH-Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 genannten Informationsanforderungen zu erfüllen.

Die in diesen Praxisanleitungen enthaltenen Informationen stellen keine Beschreibung der Anforderungen dar, die erfüllt werden müssen, um die technische Vollständigkeitsprüfung zu bestehen. Diese werden im Nutzerhandbuch für die Einreichung von Daten 5, „Erstellen eines technischen Dossiers für die Registrierung und PPORD-Anmeldungen“, erläutert.

Dieses Dokument ist das Ergebnis der „SIEF Awareness“-Kampagne zur Förderung des Bekanntheitsgrads der SIEFs. Es soll Registranten helfen, den „Beweiskraft der Daten“-Ansatz in Betracht zu ziehen und ihn (wo möglich) zu verwenden, um die Anforderungen gemäß REACH-Verordnung zu erfüllen und so unnötige Tierversuche zu vermeiden.

2. GRUNDLAGEN

2.1. Was bedeutet „Beweiskraft der Daten?“

Der Begriff „Beweiskraft der Daten“ (Weight of Evidence) ist weder ein wissenschaftlich klar definierter Begriff noch ein durch definierte Hilfsmittel und Verfahren gekennzeichnetes allgemeingültiges formales Konzept (Weed, 2005). Bei einem „Beweiskraft der Daten“-Ansatz werden die relativen Werte/Gewichtungen vorhandener Informationen bewertet, die in vorherigen Schritten abgerufen und zusammengetragen wurden. Am Ende muss jeder Information ein Wert zugewiesen werden. Diese Gewichtungen/Werte können entweder auf *objektive* Weise durch die Verwendung eines formalisierten Verfahrens oder auf der Grundlage von Expertenmeinungen zugewiesen werden. Welche Gewichtung (Beweiskraft) dem vorhandenen Beweis zugemessen wird, richtet sich nach Faktoren wie Qualität der Daten, Konsistenz der Ergebnisse, Art und Schweregrad der Wirkungen und Relevanz der Informationen für den jeweiligen Regulierungsendpunkt.

Eine Definition für „Beweiskraft der Daten“ lautet wie folgt: „Prozess der Betrachtung der Stärken und Schwächen von Informationen mit dem Ziel, eine Schlussfolgerung zu einer Eigenschaft des Stoffes zu ziehen und diese zu untermauern“.

Im Rahmen der REACH-Verordnung ist der sogenannte „Beweiskraft der Daten“-Ansatz eine Komponente des Entscheidungsfindungsprozesses bei Stoffeigenschaften und damit ein wichtiger Teil der Stoffsicherheitsbeurteilung. Im Rechtstext wird die Verwendung des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes in Anhang XI als eine Möglichkeit genannt, die Informationsanforderungen in den Anhängen VII bis X zu erfüllen.

Die Art und Weise der Umsetzung des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes hängt vom jeweiligen Fall ab. Sie wird vom Verhältnis zwischen der Menge an benötigten Informationen und der Wichtigkeit der zu treffenden Entscheidung beeinflusst. Außerdem wird berücksichtigt, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass es sich bei den vorliegenden Informationen um Fehlinformationen handelt, und welche Auswirkungen es haben könnte, wenn diese Fehlinformationen zur Grundlage von Entscheidungen werden. Wichtig ist, auf zuverlässige, qualifizierte und transparente Weise zu dokumentieren und zu kommunizieren, wie der „Beweiskraft der Daten“-Ansatz verwendet wurde. Wenn in einer Begründung dargestellt wird, dass die Daten den betreffenden REACH-Endpunkt angemessen beschreiben, sind möglicherweise keine weiteren Informationen zu diesem konkreten Endpunkt erforderlich.

Der „Beweiskraft der Daten“-Ansatz ist eng mit *integrierten Prüf-/Informationsstrategien (ITS)* verknüpft, da die vorhandenen Beweise bei der Ermittlung der möglichen nachfolgenden Prüfschritte hilfreich sein können.

2.2. Rechtsgrundlage für die Verwendung des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes gemäß REACH

Der „Beweiskraft der Daten“-Ansatz wird in Anhang XI der REACH-Verordnung als eine Möglichkeit erwähnt, die (in den Anhängen VII bis X aufgeführten) Informationsanforderungen zu erfüllen.

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN FÜR ABWEICHUNGEN VON DEN STANDARD-PRÜFPROGRAMMEN DER ANHÄNGE VII BIS X:

DIE DURCHFÜHRUNG EINER PRÜFUNG IST WISSENSCHAFTLICH NICHT NOTWENDIG:

„1.2. Beweiskraft der Daten

Es ist möglich, dass Daten aus verschiedenen Quellen vorliegen, die in ihrer Gesamtheit hinreichend beweiskräftig sind und die Annahme/den Schluss zulassen, dass ein Stoff eine bestimmte gefährliche Eigenschaft besitzt oder nicht besitzt, während die Daten aus irgendeiner einzelnen dieser Quellen eine solche Aussage nicht erlauben.

Es ist möglich, dass hinreichend beweiskräftige Daten aus neuartigen Prüfungen vorliegen, die noch nicht bei den Prüfmethode gemäß Artikel 13 Absatz 3 aufgeführt sind, oder aus einer internationalen Prüfmethode, die die Kommission oder die Agentur als gleichwertig anerkannt hat, und die den Schluss zulassen, dass ein Stoff eine bestimmte gefährliche Eigenschaft besitzt oder nicht besitzt.

Gibt es hinreichende Beweise für das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer bestimmten gefährlichen Eigenschaft, gilt Folgendes:

— *Weitere Versuche an Wirbeltieren zur Feststellung dieser Eigenschaft sind zu unterlassen.*

— *Auf weitere nicht an Wirbeltieren vorgenommene Versuche kann verzichtet werden.*

In jedem Fall ist eine ausreichende und aussagekräftige Dokumentation vorzulegen.“

Dieser Text aus der REACH-Verordnung bildet die Rechtsgrundlage für die Möglichkeit, zur Erfüllung der Informationsanforderungen einen „Beweiskraft der Daten“-Ansatz zu verwenden. Speziell wird darin die Verwendung von Beweisen aus verschiedenen Quellen erwähnt, wenn die Informationen aus einer einzelnen dieser Quellen als unzureichend angesehen werden könnten. Wenn die Beweise ausreichen, können Versuche an Tieren weggelassen werden.

2.3. Welche Vorteile hat der „Beweiskraft der Daten“-Ansatz?

Das *Beweiskraft der Daten*-Konzept bietet die Möglichkeit, weniger zuverlässige Informationen/Studien zu verwenden, indem diese mit anderen Informationen zusammengefasst werden. Es eignet sich für die Entwicklung einer integrierten Prüfstrategie (Integrated Testing Strategy, ITS). Wenn die Informationen als nützlich erachtet werden, sind weitere Prüfungen gegebenenfalls überflüssig.

3. FAKTOREN BEIM „BEWEISKRAFT DER DATEN“-ANSATZ

3.1. Zuverlässigkeit, Eignung, Relevanz und Quantität

Zur Einstufung der Beweiskraft von Beweisen werden deren Zuverlässigkeit, Relevanz und Eignung herangezogen (siehe „Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung“, Kapitel R.4).

Zuverlässigkeit: Inwieweit ein Beweis als zuverlässig gilt, wird anhand der Aussagekraft der Studie, der verwendeten Methode, der Meldung der Ergebnisse und der Schlussfolgerung beurteilt. Laut Klimisch et al., 1997, bezeichnet die Zuverlässigkeit die Qualität eines Prüfberichts bzw. einer Veröffentlichung, und die Zuverlässigkeit bezieht sich dabei auf ein möglichst standardisiertes Verfahren und die Art, in der das experimentelle Vorgehen sowie die Ergebnisse beschrieben werden, um die Eindeutigkeit und die Plausibilität der Erkenntnisse zu belegen.

Zur Kommunikation der Zuverlässigkeit ist der sogenannte Klimisch-Score zu verwenden:

1 = ohne Einschränkungen zuverlässig

2 = mit Einschränkungen zuverlässig

3 = nicht zuverlässig

4 = nicht bestimmbar

Andere Beispiele für Hilfsmittel zur Angabe der Qualität sind die Hills-Kriterien für die Bewertung der Kausalität epidemiologischer Daten (Hill, 1965), die Einstufung von Stoffen nach ihrem endokrinen Potential (Calabrese et al., 1997) und die Bewertung des ökologischen Risikos (Menzie et al., 1996).

Relevanz: Dieses Kriterium gibt an, wie wichtig Daten und Prüfungen für eine konkrete Gefährdungsermittlung oder Risikobeschreibung sind. Bei der Einschätzung der Relevanz sind z. B. folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Relevanz des Testmaterials: Das Material muss mit der Stoffidentität in der Einreichung identisch sein.
- Relevanz der Prüfmethode und -bedingungen: Die Prüfmethode und die Prüfbedingungen dürfen nicht zu stark von den international anerkannten Prüfrichtlinien abweichen, der Stoff muss in den Anwendungsbereich der Methode fallen usw.
- Relevanz des Endpunkts: Die in einer Studie untersuchten Wirkungen müssen in einem eindeutigen Zusammenhang zur Toxizität des Stoffes stehen (z. B. physikalische Wirkungen, Wirkungen infolge erschwerender Faktoren sind nicht relevant)
- Relevanz alternativer Methoden: Werden z. B. (Q)SAR-, Analogie-, Stoffgruppen- oder In-vitro-Ansätze verwendet, muss geprüft werden, ob diese für den Stoff geeignet sind (z. B. Anwendungsbereich der (Q)SAR-Modelle, Konsistenz der Stoffgruppe, Relevanz der In-vitro-Wirkungen).

Eignung: Dieses Kriterium gibt im Wesentlichen an, wie nützlich die Informationen für die Gefährdungs- und Risikobeurteilung sind. Die vorhandenen Daten sollten eine klare Entscheidung dazu ermöglichen, ob der Stoff die Kriterien für die Einstufung erfüllt. Außerdem sollten sie die Ableitung entsprechender DNEL/PNEC-Werte für die Risikobeurteilung zulassen.

Quantität: Die Quantität ist ein weiteres Kriterium, das bei der Beurteilung der Beweiskraft zu berücksichtigen ist. Je mehr Studien/Daten vorgelegt werden, desto besser. Dies gilt insbesondere dann, wenn sich vorhandene Angaben widersprechen.

4. SCHRITTE ZUM ERSTELLEN EINES „BEWEISKRAFT DER DATEN“-FALLES

4.1. Zusammentragen aller relevanten Informationen

Als Einstieg in das Erstellen des „Beweiskraft der Daten“-Falles muss der Registrant alle Informationen aus allen möglichen Quellen, wie Veröffentlichungen, Übernahmen aus chemischen Analogien/Homologien, (Q)SAR-Vorhersagen, Daten aus vorhandenen Studien, In-vitro-Studien, epidemiologische Daten/Humandaten usw., zusammentragen. Im Allgemeinen gilt: Je mehr Daten, desto besser.

Laut REACH-Verordnung sind Registranten verpflichtet, alle relevanten Informationen zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften und den (öko)toxikologischen Wirkungen des jeweiligen Stoffes zusammenzustellen.

Folgende Quellen können nützliche Informationen enthalten:

- Handbücher
- Datenbanken
- Analogien
- (Q)SAR
- Studien mit Klimisch-Score von (2), 3 und 4
- neuartige Prüfungen
- epidemiologische Studien und andere Humandaten

Der Registrant hat gemäß Artikel 10 der REACH-Verordnung die Pflicht zu prüfen, ob er die Erlaubnis hat, die ihm vorliegenden Daten zu Registrierungszwecken zu verwenden (siehe auch REACH-Dokument „Leitlinien zur gemeinsamen Nutzung von Daten“).

4.1.1. Informationen aus Handbüchern und Datenbanken

Im Fall gut untersuchter Stoffe kann es ausreichen, Werte für physikalisch-chemische, toxikologische und ökotoxikologische Parameter zu verwenden, die aus Peer-Review-Daten stammen. Diesen Quellen der Peer-Review-Daten kann bei der Beurteilung der Zuverlässigkeit der Score (2) (mit Einschränkungen zuverlässig) zugeordnet werden, da

davon ausgegangen wird, dass mehrere Datenquellen konsultiert wurden, dass die Prüfmethode und die Identität des geprüften Stoffes bewertet wurden und dass für den Endpunkt ein zuverlässiger und repräsentativer Wert ausgewählt wurde. Ob ein solcher Prüfvorgang durchgeführt wurde, sollte in der Einleitung zum Handbuch erwähnt oder in der Zusammenfassung für eine Online-Datenbank angegeben sein.

Verweise auf nützliche Nachschlagewerke und Datenzusammenstellungen mit physikalisch-chemischen Peer-Review-Daten sind im Dokument „Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung“, Kapitel R.7a, Tabelle R.7.1-2, „Sources of physico-chemical data“ (Quellen für physikalisch-chemische Daten), zu finden.

Online-Datenbanken, wie z. B. die Datenbanken, die über das eChemPortal der OECD unter <http://webnet3.oecd.org/echemportal/Home.aspx> zur Verfügung stehen, sind nützliche Datenquellen, vor allem, wenn diese Quellenangaben für die Werte enthalten, die für die Datenbank ausgewählt wurden. Da diese Datenbankquellen in der Regel selbst bereits sekundäre Datenquellen sind, sollte die ursprüngliche Datenquelle geprüft und angegeben werden, anstatt direkt die Datenbank (oder die sekundäre Datenquelle ohne Datenabruf daraus) zu zitieren. Datenbanken wie diese sind wertvolle Ressourcen, die primär als Quelle für die Angabe verwendet werden sollten, wo die Daten vorhanden sind.

Werden Daten allein aus sekundären Quellen verwendet, muss ein „Beweiskraft der Daten“-Ansatz konstruiert werden, um nachzuweisen, dass für den betreffenden Endpunkt ein geeigneter Wert ausgewählt wurde. Die Verwendung eines einzelnen Peer-Review-Wertes aus einer sekundären Quelle ohne weitere stützende Beweise ist normalerweise nicht zulässig. Das technische Dossier sollte neben stützenden Daten, wie Produktionsdaten, zuverlässigen (Q)SAR-Vorhersagen und/oder Daten aus Quellen, die nicht aus Peer-Review-Studien stammen, Werte aus mehreren zuverlässigen Datenquellen enthalten. Werten für physikalisch-chemische Eigenschaften aus Materialsicherheitsdatenblättern (MSDS) und allen anderen technischen Unternehmensdaten kann nur der Zuverlässigkeitsscore (4) (nicht bestimmbar) zugewiesen werden, es sei denn, es werden Einzelheiten, wie z. B. zum experimentellen Vorgehen und zum geprüften Stoff bereitgestellt, sodass das Erstellen einer (qualifizierten) Studienzusammenfassung und eine unabhängige Bewertung der Studienzuvverlässigkeit möglich ist.

Es ist aber zu betonen, dass es schwierig ist, für jeden einzelnen Parameter allgemeine Schlussfolgerungen zur Zuverlässigkeit jeder einzelnen Datenquelle zu ziehen. Prüfer sollten daher alles in ihrer Macht Stehende tun, um sicherzustellen, dass die Identität des geprüften Stoffes, die Prüfmethode und das Ergebnis zuverlässig sind.

4.1.2. Vorhandene Studien – Alte Daten

Es gibt keine Definition, wann eine Studie eine „alte“ Studie ist. Es kann aber unterschieden werden zwischen Studien, die entsprechend den in der Richtlinie 2004/10/EG festgelegten Grundsätzen der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt wurden, und Studien, die vor Einführung der GLP-Grundsätze (1987) durchgeführt wurden. Die Zuverlässigkeit von Nicht-GLP-Studien ist fallweise anhand des Klimisch-Score-Systems zu bewerten und hängt stark von der Aussagekraft des Studienberichts ab. Eine weitere Unterscheidung kann erfolgen zwischen Studien, die nach der

neuesten Verordnung der Kommission oder den neuesten OECD-Richtlinien durchgeführt wurden, und Studien, die auf früheren Versionen der Richtlinien aufbauen. Die Gleichwertigkeit mit der Vorgehensweise nach den neuen Richtlinien ist fallweise zu betrachten. Gemäß Anhang XI Abschnitt 1.1 kann die Nutzung vorhandener Daten als zulässige Begründung dafür erwogen werden, dass die Prüfung wissenschaftlich nicht notwendig ist, wenn die festgelegten Bedingungen erfüllt sind.

Daten aus alten Studien, die nicht nach den aktuellen Versuchsrichtlinien durchgeführt wurden, sind möglicherweise weniger zuverlässig oder relevant, da die zur Erstellung der Studie verwendete Richtlinie/Methode nicht den neueren Richtlinien/Methoden entspricht. Mängel können besonders bei der Berichterstellung und bei der Qualitätssicherung auftreten. Aus diesem Grund ist die Zuverlässigkeit solcher Studien unter Umständen geringer, wodurch sie nicht als Schlüsselstudien in Betracht kommen. Sie könnten aber bei einem „Beweiskraft der Daten“-Ansatz oder als unterstützende Studien verwendet werden.

Um der ECHA die Bewertung dieser Nichtstandarddaten zu ermöglichen, muss der Registrant so viele Unterlagen wie möglich vorlegen. Dazu gehört eine ausführliche Beschreibung der Studie, ihrer Prüfmethode und des geprüften Materials, eventueller Abweichungen und Anomalien usw.

Wenn die vorhandenen Daten nicht ausreichen, um eine vollständige qualifizierte Studienzusammenfassung in IUCLID zu dokumentieren, empfiehlt es sich, die Studie nur als unterstützende Studie einzureichen.

4.1.3. Analogien

Im „Beweiskraft der Daten“-Kontext kann die Verwendung von Analogieschlüssen aus einem analogen Stoff oder einer analogen Stoffgruppe in Betracht gezogen werden (siehe „Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung“, Kapitel R.6, und „Practical Guide 6: How to report read-across and categories“ (Praxisanleitungen 6: Melden von Daten mit Analogie- und Stoffengruppenkonzepten)).

4.1.4. (Q)SAR

Ein weiterer Beweis im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes kann eine gültige (Q)SAR-Vorhersage sein. Ausführliche Informationen zur Verwendung von (Q)SAR-Daten sind bei der ECHA verfügbar (siehe „Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung“, Kapitel R.6, und „Practical Guide 5: How to report (Q)SARs“ (Praxisanleitungen 5: Melden von Daten mit dem (Q)SAR-Ansatz)).

Ein Beispiel für die Verwendung von (Q)SARs in einem „Beweiskraft der Daten“-Ansatz ist das (Q)SAR-basierte Screening-Kriterium zur Identifizierung der Persistenz (P und vP) von Stoffen. Die kombinierten Ergebnisse aus den drei frei verfügbaren Vorhersagemodellen BIOWIN™ 2, 6 und 3 in der EPI-Suite-Software (US-EPA 2000) können verwendet werden, um zu ermitteln, ob das P-Kriterium wahrscheinlich erfüllt wird. Nähere Informationen zu diesem Ansatz sind in Tabelle R.11-2 und auf Seite 23 des Dokuments „Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung“, Kapitel R.11, „PBT Assessment“ (PBT-Beurteilung), zu finden.

4.1.5. In-vitro- und neuartige Prüfungen

In-vitro-Prüfungen können im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Falles ein Beweismittel sein. Ausführliche Informationen zur Verwendung von In-vitro-Prüfungen sind in „Practical Guide 1: How to report in vitro data“ (Praxisanleitungen 1: Vorlegen von In-vitro-Daten) zu finden.

Anhang XI Abschnitt 1.2 der REACH-Verordnung führt aus, dass bei einem „Beweiskraft der Daten“-Ansatz neuartige Prüfungen herangezogen werden können, die noch nicht bei den Prüfmethode gemäß Artikel 13 Absatz 3 aufgeführt sind und die sich noch in einem vorvalidierten Stadium befinden.

4.1.6. Historische Humandaten

Laut Anhang XI Absatz 1.1.3 können historische Humandaten zur Begründung herangezogen werden, dass die Prüfung wissenschaftlich nicht notwendig ist, wenn die festgelegten Bedingungen erfüllt sind.

Die Beibringung von epidemiologischen Daten und anderen Erfahrungswerten für die menschliche Exposition, wie z. B. zu versehentlichen Vergiftungen oder zur Exposition am Arbeitsplatz, klinischen Studien oder Fallberichten, kann bei einem „Beweiskraft der Daten“-Ansatz hilfreich sein. Für die Beurteilung der Eignung der Daten ist eine angemessene und zuverlässige Dokumentation zu den in Anhang XI Abschnitt 1.1.3 genannten Kriterien vorzulegen.

4.2. Beurteilen des Gesamtpakets, um eine Schlussfolgerung zu einem Endpunkt zu ziehen

4.2.1. Kumulative Beweiskraft: Bündeln von Informationen

Vorhandene Daten, die für sich genommen nicht als Schlüsselstudien geeignet sind, können dennoch ausreichend Informationen bieten, wenn sie zusammen mit anderen Studien verwendet werden und so eine „Beweiskraft der Daten“-Analyse zulassen.

Studien, die sich nicht als Schlüsselstudien eignen, sind z. B.:

- problematische Prüfungen: Wenn keine vernünftige Abschätzung der Expositionskonzentration ermittelt werden kann, sollte das Prüfungsergebnis mit Vorsicht betrachtet und nur im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes verwendet werden;
- Studien mit Klimisch-Score von (2), 3 und 4;
- Studien, die nicht nach Standardrichtlinien durchgeführt wurden.

Die kumulative Beweiskraft von Informationen kann ausreichen, um eine spezifische REACH-Informationsanforderung zu erfüllen.

Es kann passieren, dass für ein und denselben Endpunkt mehrere Studien für denselben zu prüfenden Stoff vorliegen, die alle als nicht voll zuverlässig gelten. Zusammengenommen können die Studienergebnisse dennoch auf eine bestimmte Wirkung bei etwa gleicher Konzentration und Zeit hinweisen. In diesen Fällen kann es

begründet sein, für die Schlussfolgerung zu einem bestimmten Endpunkt alle diese Studien als Gruppe zu verwenden.

Beispiele:

1) Gültige Daten zur Toxizität für Fische liegen nur für eine kurzzeitige Exposition (z. B. 24 Stunden) vor. Versuche über 96 Stunden und mehr sind möglicherweise vorhanden, ohne allerdings als zuverlässig eingestuft werden zu können (z. B. aufgrund schlechter Dokumentation). Sie enthalten aber Informationen, die zeigen, dass die Hauptwirkung innerhalb der ersten 24 Stunden eintritt. In diesem Fall könnte der 24-Stunden-Wert verwendet werden.

2) Aus einer Prüfung über 72 Stunden hinweg liegen Toxizitätsdaten für verschiedene Zeitpunkte vor. In diesem Fall könnte es zulässig sein, aus der Zeit-Wirkung-Kurve den 96-Stunden-Wert zu extrapolieren.

Beim Bewerten vorhandener Daten liegen häufig nicht die gesamten Studieninformationen vor, sodass nicht alle oben genannten Punkte bis ins Detail vollständig beurteilt werden können. Dennoch kann die Studie eine hohe Qualität besitzen, weshalb ihre Verwendung im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes erwogen werden kann. Unter diesen Umständen sollten Schlüsselinformationen bereitgestellt werden, die ein bestimmtes Maß an Gewissheit geben, dass die zugrunde liegenden Daten von hoher Qualität sind. Wichtig ist in einem solchen Fall zu wissen, dass bei der Durchführung der Prüfung standardisierte Prüfrichtlinien beachtet wurden. Es muss gemeldet werden, welche Prüfmethode zur Anwendung gekommen ist. Darüber hinaus sollten folgende Schlüsselinformationen in das technische Dossier aufgenommen werden (weitere Hinweise dazu siehe Abschnitt 8 in „Leitlinien zur Registrierung“): 1) Identität des geprüften Stoffes, 2) Reinheit der Probe, 3) Versuchstierarten und 4) Versuchsdauer.

4.2.2. Umgang mit sich widersprechenden Studienergebnissen

Wenn mehrere Studien mit sich widersprechenden Ergebnissen vorliegen, sollte ein „Beweiskraft der Daten“-Ansatz verwendet werden. Welche Beweiskraft den einzelnen Studien zugemessen wird, hängt vom jeweiligen Fall sowie von der Prüfmethode, der Qualität der Daten und dem zu betrachtenden Endpunkt ab. So gilt die Prüfung auf leichte biologische Abbaubarkeit als stringente Prüfmethode. Wenn z. B. sechs Studien geringer Qualität zeigen, dass ein Stoff nicht leicht biologisch abbaubar ist, und eine Studie mit hoher Qualität, die mit einer in REACH empfohlenen Prüfmethode durchgeführt wurde, eine leichte biologische Abbaubarkeit belegt, wäre aufgrund der Stringenz dieser Prüfmethode die Schlussfolgerung einer leichten biologischen Abbaubarkeit zulässig.

4.2.3. Expertenmeinungen

Expertenmeinungen spielen beim Erstellen und Beurteilen des „Beweiskraft der Daten“-Pakets eine wichtige Rolle. Solche fundierten wissenschaftlichen Expertenmeinungen sind z. B. für die Betrachtung der Zuverlässigkeit, Relevanz und Eignung, die Integration und den Vergleich unterschiedlicher Informationen und die Bestimmung der Beweiskraft der einzelnen Daten wichtig. Die Person, von der die wissenschaftliche Meinung stammt, muss über Erfahrungen und Fachkenntnisse auf dem Gebiet des

entsprechenden Endpunkts/der entsprechenden Endpunkte verfügen und sich mit den Prüfmethode(n) auskennen. Der Experte muss die Zuverlässigkeit, Relevanz und Eignung der vorliegenden Daten bewerten und beurteilen, ob die Kombination aus diesen Daten beweiskräftig genug ist, um Schlussfolgerungen zu den Eigenschaften oder den potenziellen Wirkungen des Stoffes zu ziehen.

Bei der Bewertung aller vorhandenen Informationen können nach Anhang VI Schritt 1 der REACH-Verordnung im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes Daten aus alternativen Quellen (keine Prüfungen) verwendet werden, wenn diese sich speziell mit einem Endpunkt beschäftigen und in den Anhängen VII bis X genannt sind. Wenn Prüfdaten aus REACH-Anforderungen fehlen oder keine fundierte Schlussfolgerung zulassen, können andere Informationen (aus alternativen Quellen, allerdings keine Prüfungen, die wertvolle Informationen zu einem Endpunkt bereitstellen) und Expertenmeinungen herangezogen werden, um Schlussfolgerungen zu treffen.

Um eine solche Expertenmeinung transparent und verständlich zu machen, ist es wichtig, dass alle verwendeten Informationen, alle bei der Bewertung durchgeführten Schritte und alle gezogenen Schlussfolgerungen in vollem Umfang im technischen Dossier dokumentiert und begründet werden.

Beispiel für eine Expertenmeinung

Das folgende Beispiel zeigt eine Schlussfolgerung, die im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes für den In-vivo-Augenreizungsversuch bei Kaninchen gezogen wurde:

- Bewertung vorhandener Tierstudien (In-vivo-Prüfungen): Die akute Hautreizung bei Ratten und Kaninchen war negativ; der lokale Test an Lymphknoten von Mäusen (LLNA) ergab, dass der Stoff potenziell hautsensibilisierend ist.
- Andere vorhandene Daten (aus Sicherheitsdatenblättern, Datenbank- und Internetrecherchen) weisen auf eine negative Hautreizung, eine positive Augenreizung und eine Hautsensibilisierung hin.
- Analyse der Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) (mit DEREK¹): kein struktureller Hinweis auf Augenreizung
- In-vitro-Augenreizung: negativ
- Einzelfall für menschliche Exposition: positiv
- Physikalisch-chemische Eigenschaften: nicht hydrolysebeständig

Nach der Beurteilung der Beweise wurde geschlussfolgert, dass der Stoff beim Menschen potenziell zu Augenreizungen führen kann. Daher wurden weitere In-vivo-Augenreizungsversuche als nicht notwendig erachtet.

4.3. Vorgehensweise bei der Einreichung in IUCLID

Nach Absolvierung der oben genannten Schritte besteht der nächste Schritt bei der Verwendung eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes zur Erfüllung der Informationsanforderungen für einen Endpunkt darin, im Endpunktabschnitt des

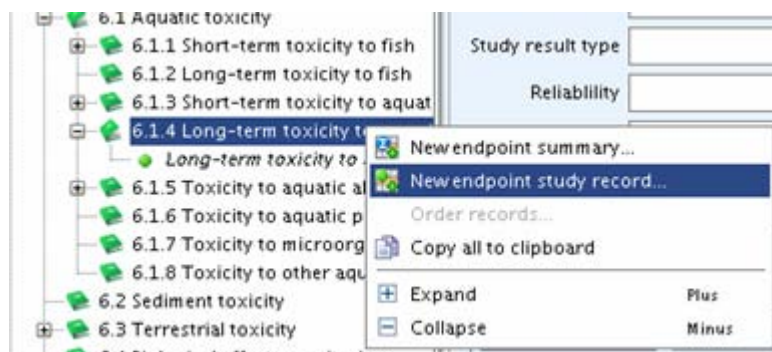
¹ Abkürzung für „Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge“: Computerprogramm, das anhand der Analyse der chemischen Struktur vorhersagt, ob ein Stoff für Menschen, andere Säugetiere und Bakterien toxisch ist

IUCLID 5-Dossiers einen entsprechenden „Beweiskraft der Daten“-Fall zu erstellen. Der Registrant muss dazu für jeden einzelnen Beweis separate Endpunktstudieneinträge erstellen. Jeder Datensatz ist dabei durch eine „Beweiskraft der Daten“-Fahne zu kennzeichnen, und die Informationen sind in Form qualifizierter Studienzusammenfassungen (= dieselben Felder wie bei einer Schlüsselstudie) bereitzustellen. Diese Vorgehensweise empfiehlt sich auch bei Dossiers für Mengen zwischen 1 und 10 Tonnen, obwohl dies in der Verordnung nicht vorgeschrieben ist. Jeder Endpunktstudieneintrag, der als Teil eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes eingereicht wird, muss entsprechend den Regeln für die technische Vollständigkeitsprüfung (TCC) eingetragen werden, da er anderenfalls die TCC nicht besteht (siehe Nutzerhandbuch für die Einreichung von Daten 5, „Erstellen eines technischen Dossiers für die Registrierung und PPORD-Anmeldungen“, Version 2.2).

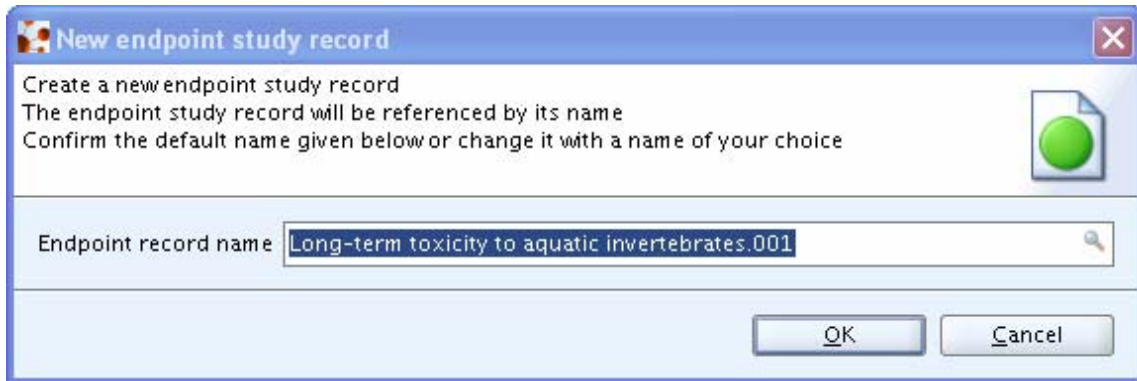
Wenn der Grad der Dokumentation für eine Studie, die in einem „Beweiskraft der Daten“-Ansatz verwendet werden soll, nicht ausreicht, um die Anforderungen an eine qualifizierte Studienzusammenfassung zu erfüllen, kann eine Studienzusammenfassung mit den vorliegenden Details erstellt werden, die dann statt als Studie im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes als unterstützende Studie zu kennzeichnen ist (zu beachten ist, dass es nicht ausreicht, für einen Endpunkt nur unterstützende Studien einzureichen). Wenn die Informationen nicht ausreichen, um selbst die für eine Standardstudienzusammenfassung erforderlichen Mindestfelder in IUCLID auszufüllen (siehe „Nutzerhandbuch IUCLID 5“), kann der Registrant für „Purpose Flag“ die Option „weight of evidence“ und für „Data waiving“ die Option „study scientifically not justified“ wählen. In diesem Fall muss der Registrant im Feld „Justification for Data waiving“ z. B. „the information does not come from a test report, and the minimum fields required cannot be filled in“ eintragen. Die übrigen Felder in den Blöcken „Administrative data“ (wie z. B. „Study result type“ und „Reliability“), „Data source“, „Materials and methods“ und „Results and discussion“ sollten so umfangreich wie möglich ausgefüllt werden.

Weitere Informationen dazu sind im Abschnitt 4.4.3 auf den Seiten 47 bis 50 im Nutzerhandbuch für die Einreichung von Daten 5, „Erstellen eines technischen Dossiers für die Registrierung und PPORD-Anmeldungen“ (Version 2.2), zu finden.

Gehen Sie zum Erstellen eines Endpunktstudieneintrags zur Baumstruktur der Stoffe und klicken Sie auf den entsprechenden Endpunktabschnitt. Klicken Sie mit der rechten Maustaste und wählen Sie „New endpoint study record“ aus.

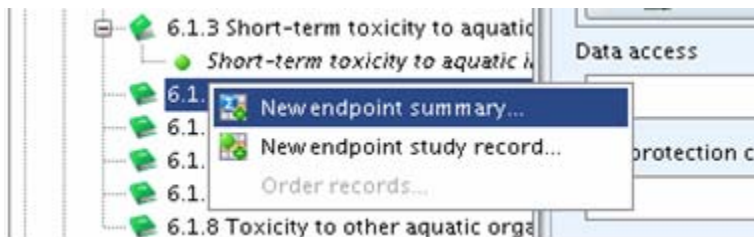


Geben Sie einen Namen für den Endpunkteintrag ein und klicken Sie auf „OK“.



Wählen Sie für „Purpose flag“ die Option „weight of evidence“ und wählen Sie in der Menüleiste für „Detail level“ die Option „all fields“. Aktivieren Sie die Option „robust study summary“. Wenn Sie alle Pflichtfelder für die qualifizierte Studienzusammenfassung ausgefüllt haben, speichern Sie den Eintrag und fahren Sie mit dem Erstellen eines neuen Endpunktstudieneintrags für die nächste Studie/Informationsquelle fort, die Teil des „Beweiskraft der Daten“-Falles ist. Erstellen Sie für jeden Beweis, der die Beweisführung für den Endpunkt stützt, entsprechende Endpunktstudieneinträge. Wenn Sie nicht alle Pflichtfelder für die qualifizierte Studienzusammenfassung ausfüllen können, wählen Sie entweder für „Purpose flag“ statt der Option „weight of evidence“ die Option „supporting study“ oder für „Purpose flag“ die Option „weight of evidence“ und wählen Sie für „Data waiving“ die Option „study scientifically not justified“ und geben Sie zur Stützung eine Begründung ein.

Erstellen Sie zum Schluss eine Endpunktstudienzusammenfassung, um eine Beurteilung aller Übersichtsinformationen abzugeben, die Sie in den verschiedenen Endpunktstudieneinträgen mit der Fahne „weight of evidence“ angegeben haben, und begründen Sie ausführlich, wie Sie die Schlussfolgerung für diesen Beweis gezogen haben.



Der Registrant sollte die in den Endpunktstudieneinträgen vorhandenen Informationen für den „Beweiskraft der Daten“-Fall verwenden. Der Fall muss gut dokumentiert werden, und alle Studien sind in die Begründung der endgültigen Schlussfolgerungen einzubeziehen.

Empfehlungen, wie die Endpunktzusammenfassungen technisch einzutragen sind, finden Sie in Abschnitt E des IUCLID 5-Nutzerhandbuchs unter „Endpoint summary record“. Bitte beachten Sie, dass die Informationen in der Endpunktzusammenfassung in IUCLID 5 mit dem CSR-Plug-in automatisch in bestimmte Abschnitte des Stoffsicherheitsberichts extrahiert werden können.

Das Feld „Key value for chemical safety assessment“ muss zumindest für die Endpunkte ausgefüllt werden, die als relevante Eingabeparameter bei der Stoffsicherheitsbeurteilung verwendet werden.

The screenshot displays a software interface for chemical safety assessment. On the left is a navigation tree with categories 0-4, and sub-items 4.1-4.22. The 'Water solubility' item is selected and highlighted with a red box. The main window shows the 'Endpoint summary: Water solubility' with tabs for 'Administrative Data', 'Short description of key information', and 'Key value for chemical safety assessment'. The 'Key value for chemical safety assessment' tab is active and highlighted with a red box. It contains a form with 'Water solubility' set to '0.1 mg/L' at '20 °C', with a red checkmark. Below this is a 'Discussion' section with a text area containing a paragraph of text and a red checkmark. At the bottom, there is an 'Attached document(s)' section with buttons for 'Add...', 'Edit...', 'Delete', 'Move up', and 'Move down'.

Endpoint summary: Water solubility

Detail level: Administrative Data Short description of key information Key value for chemical safety assessment

all fields Discussion

Administrative Data

Short description of key information

Surrogate material: experimental value 7 mg/l ✓
QSAR: Insoluble < 0.1 mg/l

Key value for chemical safety assessment

Water solubility 0.1 mg/L at the temperature of 20 °C ✓

Discussion

An experimentally derived value is available on a surrogate material. However, this value is considered to be high and unrealistic for a relatively high molecular weight hydrocarbon substance such as the one referred to in this dossier. Accurate measurements of the water solubility of high molecular weight hydrocarbons are notoriously difficult. QSAR values predict values 8-9 orders of magnitude lower. The solubility of this substance is predicted to be in the range of 0.1 - 1.0 picogrammes/litre. Even the starting materials have water solubilities predicted to be well below 0.1 mg/l. Bearing this in mind, it can be concluded that the substance is highly insoluble in water (water solubility 0.1 mg/l) ✓

Attached document(s)

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

5. DER „BEWEISKRAFT DER DATEN“-ANSATZ IN DER PRAXIS

Dieser Abschnitt fasst die bisherigen Erläuterungen noch einmal zusammen, soll ein tieferes Verständnis dafür entwickeln helfen, was genau die ECHA von Registranten erwartet, die einen „Beweiskraft der Daten“-Ansatz verwenden, und spiegelt unsere bisherigen Erfahrungen auf diesem Gebiet wider.

5.1. Hauptelemente des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes

Die ECHA erwartet von den Registranten wird u. a. Folgendes:

- Die Registranten müssen ihr „Beweiskraft der Daten“-Paket im Dossier korrekt einreichen und dazu für jeden einzelnen Beweis einen eigenen Endpunktstudieneintrag erstellen. Diese Einträge müssen den Regeln der technischen Vollständigkeitsprüfung (TCC) gemäß „vollständig“ sein, d. h., sie müssen die Anforderungen an eine qualifizierte Studienzusammenfassung erfüllen. Andernfalls könnte es passieren, dass das Dossier die TCC nicht besteht. Der Registrant muss außerdem eine Endpunktstudienzusammenfassung erstellen, in der er die Ergebnisse für den Endpunkt zusammenfasst und die gezogene Schlussfolgerung begründet.
- Der Registrant muss für jeden Beweis genügend Daten vorlegen, damit die ECHA die Gesamtbeweiskraft bewerten kann, und die zusammengestellten Informationen müssen eine vernünftige Beurteilung der physikalisch-chemischen, ökotoxikologischen und toxikologischen (gefährlichen) Eigenschaften eines Stoffes zulassen.
- Die Beurteilung des Registranten muss klar dokumentiert und gemeldet werden, damit die ECHA die Gesamtbeweiskraft unvoreingenommen bewerten kann.

5.2. Erfahrungen mit Registrierungs dossiers

Unsere bisherigen Erfahrungen mit der Verwendung des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes zeigen, dass er häufig nicht richtig verwendet wird, um so zur Unterstützung von Dossiers mehrere Quellen vorhandener Informationen heranzuziehen, die für sich genommen nicht ausreichend geeignet sind.

Einige Registranten reichen für ihren „Beweiskraft der Daten“-Fall nur einen einzigen Endpunktstudieneintrag ein. Die ECHA akzeptiert „Beweiskraft der Daten“-Ansätze aber nur, wenn sie durch mehrere Endpunktstudieneinträge und eine angemessene Dokumentation der verschiedenen Beweisquellen begründet werden.

Im Allgemeinen ist festzustellen, dass die von den Registranten vorgelegten Detailinformationen zur Untermauerung der präsentierten Beweise nicht ausreichen. Die

ECHA kann daher in vielen Fällen die Schlussfolgerungen der Registranten nicht bewerten.

Die Registranten kennzeichnen Endpunktstudieneinträge häufig fälschlicherweise nicht mit der Fahne „Data Waiving“, sondern mit der Fahne „weight of evidence“ und möchten damit erläutern, dass laut Spalte 2 der Anhänge VII bis X keine Prüfung durchgeführt werden muss. Gerade, wenn die Nichtdurchführung einer Prüfung aufgrund fehlender Exposition durch eine substanzielle Argumentation begründet werden kann, dürfen die Registranten nicht die Fahne „weight of evidence“ für Endpunktstudieneinträge verwenden. Stattdessen sollten sie einen Datenverzicht erklären und als Grund dafür „exposure considerations“ auswählen. Anschließend müssen sie anhand der im Stoffsicherheitsbericht (CSR) entwickelten Expositionsszenarien eine angemessene quantitative Begründung geben.

5.3. Fallstudie 1: Korrekte Anwendung eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes

Die folgende Fallstudie beschreibt eine Situation, in der die ECHA der Ansicht war, dass der „Beweiskraft der Daten“-Ansatz erfolgreich angewendet wurde. Konkret wurden hier als Grundlage für den Endpunkt Wasserlöslichkeit zwei Endpunktstudieneinträge und eine zugehörige Endpunktstudienzusammenfassung verwendet.

Der erste Endpunktstudieneintrag (a) ist ein experimentelles Ergebnis für einen strukturell verwandten Stoff (Analogie), für „Purpose flag“ wurde „weight of evidence“ gewählt, das Kästchen „robust study summary“ ist markiert und für „Detail level“ wurde die Option „all fields“ ausgewählt. In diesem Fall wurden alle relevanten Felder ausgefüllt, die für eine qualifizierte Studienzusammenfassung auszufüllen sind, darunter auch die Felder für die Interpretation und die Schlussfolgerung des Registranten. Registranten können dem Endpunktzusammenfassungseintrag auf Wunsch auch ein unterstützendes Dokument oder einen unterstützenden Bericht anhängen.

Endpoint study record: Water solubility.001

Detail level: all fields

Administrative Data

Purpose flag: weight of evidence **Weight of evidence flagged**

robust study summary **Robust Study Summary provided**

Reliability: 2 (reliable with restrictions)

Rationale for reliability: Read across from experimental result for a structural analogue. OECD Guideline followed. However some difficulties in getting consistent data for low water solubility substances.

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic source	Testing laboratory	Report no.	Owner company	Completion status
study report	House_A	2005	Water Solubility Assessment of xx	wxyz, Laboratory, Finland	05-14	XYO plastics		<input checked="" type="checkbox"/>

Data access: data submitter is data owner

Data protection claimed: yes, but willing to share

Test materials

Test material equivalent to submission substance identity
no ✓

Test material identity

Identifier	Identity
CAS name 22222-XX-X	✓

Details on test material

Name of test material (as cited in study report): nyr512
Molecular formula (if other than submission substance): Cx/cY polyxxxx ✓
Molecular weight (if other than submission substance): xxx

Confidential details on test material

Details on methods

Water purity: ASTM type 1 ultra pure.
Analysis conducted by xxx Laboratories Ltd. Measured TOC by method E23478 - combustion IR. Specifications: Blank <0.30mg/l, spike range from 80-130% (result of 113%), Duplicate 7.5. ✓

Any other information on materials and methods incl. tables

Der Endpunktstudieneintrag (b) wurde für eine (Q)SAR-Vorhersage erstellt. Auch hier wurde für „Purpose flag“ wieder „weight of evidence“ gewählt, und alle Pflichtfelder für eine qualifizierte Studienzusammenfassung wurden ausgefüllt.

Endpoint study record: Water solubility.002

Detail level: all fields

Administrative Data

Purpose flag: weight of evidence ✓

Robust study summary: used for classification

Data waiving:

Justification for data waiving:

Study result type: (Q)SAR ✓

Reliability: 2 (reliable with restrictions) ✓

Rationale for reliability: Model considered reliable by OECD ✓

Data source

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic s...	Testing laborat...	Report no.	Owner company	Company stud
other: QSAR Model xxx	US EPA	2001	EPI Suite v3.11	http://epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm				

Data access: data published ✓

Data protection claimed:

Robust Study Summary provided

Weight of evidence flagged

Materials and methods

Test guideline

Qualifier	Guideline	Deviations		
Add...	Edit...	Delete	Move up	Move down

Type of method

other:

Principles of method if other than guideline

QSAR using WSKOWIN v1.41. QSAR method is appropriate because this substance is sufficiently insoluble that reliable experimental measurement is exceedingly difficult.

GLP compliance

no

Test materials

Test material equivalent to submission substance identity

yes

Test material identity

Identifier	Identity			
CAS number	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX <input checked="" type="checkbox"/>			
Add...	Edit...	Delete	Move up	Move down

Details on test material

Model run with following SMILES code structure to represent test material
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

In der erstellten Endpunktzusammenfassung wurden die Hauptergebnisse der einzelnen Endpunktstudieneinträge behandelt. Hier konnte der Registrant zusätzlich dokumentieren, wie er die konkrete Eigenschaft des Stoffes aus den Beweisen hergeleitet hat.

The screenshot displays a software interface for managing endpoint summaries. The left sidebar shows a navigation tree with categories like '0 Related Information', '1 General Information', '2 Classification and Labelling', '3 Manufacture, use and exposure', '4 Physical and chemical properties', and '4.8 Water solubility'. The main content area is titled 'Endpoint summary: Water solubility' and has four tabs: 'Administrative Data', 'Short description of key information', 'Key value for chemical safety assessment', and 'Discussion'. The 'Key value for chemical safety assessment' tab is active, showing a value of 0.1 mg/L at 20°C. The 'Discussion' tab contains a text box with a detailed explanation of the value derivation.

Administrative Data

Short description of key information

Surrogate material: experimental value 7mg/l ✓
QSAR: Insoluble<0.1mg/l

Key value for chemical safety assessment

Water solubility 0.1 mg/L at the temperature of 20 °C ✓

Discussion

An experimentally derived value is available on a surrogate material. However, this value is considered to be high and unrealistic for a relatively high molecular weight hydrocarbon substance such as the one referred to in this dossier. Accurate measurements of the water solubility of high molecular weight hydrocarbons are notoriously difficult. QSAR values predict values 8-9 orders of magnitude lower. The solubility of this substance is predicted to be in the range of 0.1-1.0 picogrammes/litre. Even the starting materials have water solubilities predicted to be well below 0.1mg/l. Bearing this in mind, it can be concluded that the substance is highly insoluble in water (water solubility 0.1mg/l) ✓

Attached document(s)

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

Materials and methods

Test type

Limit test

Test guideline

Qualifier	Guideline	Deviations
equivalent or similar to	OECD Guideline 403 (Acute Inhalation Toxicity)	yes

Principles of method if other than guideline

CLP compliance

Test materials

Test material equivalent to submission substance identity

Test material identity

Identifier	Identity

Details on test material

Diese Angaben reichten für eine Bewertung nicht aus und würden die Informationsanforderungen nicht erfüllen. Für den Registranten bestünde in diesem Fall ein hohes Risiko, zur Durchführung der Prüfung unter den von der ECHA vorgegebenen Bedingungen aufgefordert zu werden. Es ist daher wichtig, dass der Registrant unter Zuhilfenahme zusätzlicher Quellen ein überzeugenderes Beweispaket schnürt und die Beweise und die Begründung für die Schlussfolgerung für den Endpunkt besser dokumentiert.

6. FAZIT

Der „Beweiskraft der Daten“-Ansatz ist ein probates Mittel, um die vorgegebenen Informationsanforderungen zu erfüllen und unnötige Prüfungen zu vermeiden. Bei Verwendung dieses Ansatzes werden alle verfügbaren Informationen genutzt und sämtliche möglichen Beweise für einen Endpunkt berücksichtigt. Als Erstes müssen für einen solchen Ansatz die vorhandenen Informationen zusammengetragen werden, wobei der Grundsatz „je mehr Informationen, desto besser“ gilt. Im nächsten Schritt ist die Meinung eines Experten erforderlich, der die zusammengetragenen Informationen beurteilt und abwägt, ob ein „Beweiskraft der Daten“-Fall dafür erstellt werden kann. Der Experte sollte sich auf dem Gebiet des betreffenden Endpunkts auskennen. Jeder Fall ist anders gelagert. Die Beweiskraft reicht nicht immer aus, um weitere Prüfungen überflüssig zu machen, der Ansatz kann aber zumindest helfen, die geeignetste Prüfung (d. h. eine integrierte Prüfstrategie) zu ermitteln.

Vor der Veröffentlichung dieser Anleitungen wurden „Beweiskraft der Daten“-Ansätze zumeist entweder in ungeeigneter oder in unzureichender Weise angewendet. Die ECHA wird auch weiterhin Verweise auf diese Ansatzform kontrollieren und erwartet, dass die Registranten die einzelnen Beweisteile in IUCLID mit ausreichender Detailgenauigkeit und Dokumentation einreichen. Eine verständliche und transparente Dokumentation und Argumentation ist unabdingbare Voraussetzung dafür, dass die ECHA die Beweisketten bewerten kann.

WEITERFÜHRENDE INFORMATIONEN

- **REACH-Leitlinien** zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_de.htm?time=1259066690

Hier sind besonders hilfreich:

- Volume 1: Teil B: „Hazard Assessment“ (Ermittlung schädlicher Wirkungen)
- Volume 3: Kapitel R.4: „Evaluation of available information“ (Bewertung der vorhandenen Informationen)
- Volume 4: Kapitel R.7a: „Endpoint specific guidance for physico-chemical properties and human health“ (Endpunktspezifische Leitlinien für physikalisch-chemische Eigenschaften und die menschliche Gesundheit)
- Volume 5: Kapitel R.7b: „Endpoint specific guidance for environment“ (Endpunktspezifische Leitlinien für die Umwelt)
- Volume 6: Kapitel R.7c: „Endpoint specific guidance“ (Endpunktspezifische Leitlinien)
- **Webinar-Präsentation** – Weight-of-Evidence(WoE)-Ansatz – ECHA-Website http://www.echa.europa.eu/news/webinars_presentations_en.asp
- **Nutzerhandbuch für die Einreichung von Daten 5:** Erstellen eines technischen Dossiers für die Registrierung und PPORD-Anmeldungen (Version 2.2) – ECHA-Website http://echa.europa.eu/doc/reachit/compl_tech_dossier_manual.pdf
- **OECD Manual for Investigating of HPV Chemicals, Kapitel 3 „Data Evaluation“**
<http://www.oecd.org/dataoecd/60/46/1947501.pdf>
- **ECHA-Praxisanleitungen** zu Informationsanforderungen
Bis Ende März 2010 werden auf der ECHA-Website sechs Praxisanleitungen zu Informationsanforderungen veröffentlicht.
- **Leitlinien zur Registrierung**
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/registration_de.pdf?version=28%2008%2009
- **Nutzerhandbuch IUCLID 5**
<http://iuclid.echa.europa.eu/index.php?fuseaction=home.documentation&type=public>

QUELLEN

Nutzerhandbuch IUCLID 5

<http://iuclid.echa.europa.eu/index.php?fuseaction=home.documentation&type=public>

Nutzerhandbuch für die Einreichung von Daten 5: Erstellen eines technischen Dossiers für die Registrierung und PPORD-Anmeldungen (Version 2.2)

http://echa.europa.eu/doc/reachit/compl_tech_dossier_manual.pdf

REACH-Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Volume 3: Kapitel R.4: „Evaluation of available information“ (Bewertung der vorhandenen Informationen)

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_de.htm?time=1259066690

REACH-Leitlinien Volume 4, Kapitel R.7a, Tabelle R.7.1-2, „Sources of physico-chemical data“ (Quellen für physikalisch-chemische Daten)

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_de.htm?time=1259066690

REACH-Verordnung (EG) Nr. 1907/2006

http://echa.europa.eu/legislation/reach_legislation_en.asp

REACH-Leitlinien zur gemeinsamen Nutzung von Daten

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/data_sharing_en.pdf

ECHA-Praxisanleitungen zu Informationsanforderungen

Bis Ende März 2010 werden auf der ECHA-Website sechs Praxisanleitungen zu Informationsanforderungen veröffentlicht.

Weed, Douglas L., Weight of Evidence: A Review of Concept and Methods. Risk Analysis, Vol. 25, No. 6, S. 1545–1557, Dezember 2005

Hill, A. B. (1965). The environment and disease: Association or causation? Journal of the Royal Society of Medicine, 58, 29530

Edward J. Calabrese, Edward J. Stanek, Robert C. James, Stephen M. Roberts;

Soil Ingestion: A Concern for Acute Toxicity in Children. Environmental Health Perspectives Volume 105, Number 12, S. 1354–1358, Dezember 1997

Menzie CA, Henning MH, Cura J, Finkelstein K, Gentile J, Maughan J, Mitchell D, Petron S, Potocki B, Svirsky S, Tyler P. Special report of the Massachusetts weight-of-evidence workgroup: A weight-of-evidence approach for evaluating ecological risks. Hum Ecol Risk Assess 1996; 2(2):277–304.

Klimisch, H.-J., Andreae, M., Tillmann, U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 25, 1–5.

OECD 2004 ENV/JM/TG 2004 26 Rev 1 OECD Guideline for Testing of Chemicals: Principles and strategies related to the testing of Degradation of Organic Chemicals

European Chemicals Agency
P.O. Box 400 FI-00121 Helsinki
<http://echa.europa.eu>