

Praxisanleitung

Verwendung von Alternativen zu Tierversuchen zur Erfüllung Ihrer Informationsanforderungen für eine Registrierung gemäß der REACH- Verordnung

Version 2.0 - Juli 2016

ABC

Version	Änderungen
Version 1.0	Erste Versionen der Praxisanleitungen 1, 2, 4, 5, 6 und 10
Version 2.0	Zusammenstellung der vorherigen Praxisanleitungen (PGs), die die verschiedenen Themenbereiche abdecken. Die Aktualisierung umfasst die folgenden Punkte: Kapitel 2: (PG10) Vermeidung unnötiger Tierversuche. Kapitel 3.3: (PG4) Melden von Verzicht auf Daten Kapitel 3.1 und 4.1: (PG2) Melden von Daten mit dem „Beweiskraft der Daten“-Ansatz Kapitel 4.2: Separate Aktualisierung von PG5: Melden von QSAR; mit der Bezeichnung „Verwendung und Meldung von Daten mit dem (Q)SAR-Ansatz“ Kapitel 4.3: (PG1) Melden von <i>In-vitro</i> -Daten Kapitel 4.4: (PG6) Melden von Daten mit dem Analogie- und dem Stoffgruppenkonzept

Praxisanleitung: Verwendung von Alternativen zu Tierversuchen zur Erfüllung Ihrer Informationsanforderungen für eine Registrierung gemäß der REACH-Verordnung

Referenznummer: ECHA-16-B-25-DE
Kat.- Nummer: ED-AE-16-114-DE-N
ISBN: 978-92-9495-194-6
ISSN: 1831-6743
DOI: 10.2823/949555
Veröffentlichungsdatum: 19. Juli 2016
Sprache: DE

© Europäische Chemikalienagentur, 2016
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.

Wenn Sie Fragen oder Anmerkungen zu diesem Dokument haben, reichen Sie diese bitte unter Verwendung des Anfrageformulars (unter Angabe der Referenznummer und des Veröffentlichungsdatums) ein. Das Anfrageformular kann unter „Kontakt“ auf der ECHA-Seite aufgerufen werden:
<http://echa.europa.eu/de/web/guest/contact>

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

Europäische Chemikalienagentur

Postanschrift: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finnland
Besucheradresse: Annankatu 18, Helsinki, Finnland

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1 Für wen ist diese Praxisanleitung gedacht?	4
1.2 Grundlagen.....	4
2. IHRE ALLGEMEINEN PFLICHTEN	6
3. ERFÜLLUNG IHRER INFORMATIONSANFORDERUNGEN – VIER-SCHRITTE-PROZESS	8
3.1 Verwendung vorhandener Informationen	10
3.2 Gemeinsame Nutzung von Daten.....	16
3.3 Datenverzicht.....	17
3.4 Generierung neuer Daten und Einreichung von Versuchsvorschlägen	22
4. ALTERNATIVEN, UM TIERVERSUCHE ZU VERMEIDEN	23
4.1 Beweiskraft der Daten.....	23
4.2 (Q)SAR	30
4.3 <i>In-vitro</i> -Daten.....	33
4.4 Analogie und Stoffgruppen.....	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehung zwischen den Standard-Informationsanforderungen und möglichen Alternativen zu (Tier-)Versuchen	5
Abbildung 2: Überblick über den iterativen Vorgang der Sammlung von Informationen zur Vermeidung unnötiger Tierversuche	9
Abbildung 3: Entscheidungsschema für den Verzicht auf eine/die Anpassung einer Standardinformationsanforderung	19
Abbildung 4: Schema zur Identifizierung eines geeigneten (Q)SAR-Ergebnisses.	31

1. Einleitung

Die REACH-Verordnung¹ schreibt vor, dass bei der Generierung neuer Informationen zu schädlichen Wirkungen, wo immer möglich, unnötige Tierversuche zu vermeiden sind.

Die vorliegende Praxisanleitung soll Sie über Ihre Pflichten informieren, unnötige Versuche an Wirbeltieren zu vermeiden, gleichzeitig aber sicherzustellen, dass Sie ausreichend Informationen zu den Eigenschaften Ihres Stoffes für die Einstufung und Risikobewertung vorliegen haben. Zu diesem Zweck werden in diesem Dokument die immer umfangreicheren Möglichkeiten zur Nutzung von Alternativen zu Tierversuchen sowie deren korrekte Meldung erläutert.

Ferner werden in der vorliegenden Praxisanleitung Empfehlungen auf der Grundlage der bisherigen Erfahrung der ECHA mit der Registrierung und Bewertung von Dossiers gegeben. Es gilt zu beachten, dass die Informationen in dieser Anleitung nicht die Anforderungen für das Bestehen der Vollständigkeitsprüfung Ihrer Registrierung beschreiben. Eine entsprechende Beschreibung ist in Anhang 2 des [Handbuchs „How to prepare registration and PPORD dossiers“](#) (Erstellung von Registrierungs- und PPORD-Dossiers) zu finden.

Unter Umständen sollten Sie außerdem die [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung](#) (einschließlich der Kapitel R2, R3, R4, R5, R6 und R7) konsultieren. Diese detaillierteren Leitlinien enthalten Beispiele und Erläuterungen der im vorliegenden Dokument eingeführten Konzepte.

Und schließlich stellt die ECHA in ihrer [„Practical Guide for SME Managers and REACH coordinators“](#) (Praxisanleitung für KMU-Manager und REACH-Koordinatoren) (Kapitel 2.2) Informationen bereit.

1.1 Für wen ist diese Praxisanleitung gedacht?

Diese Anleitung richtet sich in erster Linie an Hersteller und Importeure von Stoffen (und deren Alleinvertreter) und sollte insbesondere für kleine und mittlere Unternehmen ([KMUs](#)) nützlich sein, die Verpflichtungen gemäß der REACH- bzw. der CLP-Verordnung unterliegen.

Sie ist auch hilfreich für Auftragsforschungsinstitute und Berater, die Dienstleistungen für Registranten erbringen. Sie kann Sie beim Treffen von Entscheidungen über Ihre Registrierungen und ggf. bei der Beurteilung der Beratung unterstützen, die Sie durch Dritte erhalten haben. Des Weiteren kann dieses Dokument hilfreich für Unternehmen außerhalb der Europäischen Union (EU) sein, die Chemikalien in die EU exportieren.

1.2 Grundlagen

Die vorliegende Praxisanleitung kann mithilfe einiger Kernaussagen zusammengefasst werden:

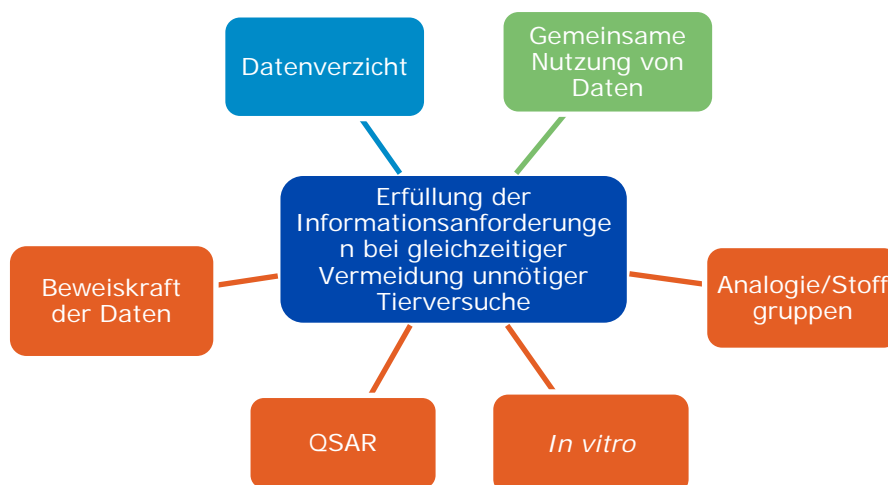
1. Folgen Sie den „vier Schritten“ zur Erfüllung der Informationsanforderungen:
 - (i) vorhandene Informationen sammeln und weitergeben;
 - (ii) den Informationsbedarf ermitteln;
 - (iii) Informationslücken ermitteln;
 - (iv) neue Daten generieren oder eine Prüfstrategie vorschlagen.

¹ Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH).

2. Nutzen Sie Daten gemeinsam mit anderen (potenziellen) Registranten (in SIEFs für Phase-in-Stoffe) oder früheren Registranten. Fordern Sie vorhandene Informationen zu Prüfungen an Wirbeltieren von den vorherigen Registranten an.
3. In manchen Fällen können Sie den Verzicht auf Daten nutzen, wenn dies gemäß den Anforderungen der REACH-Verordnung (Anhänge VII-X, zweite Spalte und/oder Anhang XI) gerechtfertigt ist.
4. Wenn neue Daten generiert werden müssen, sind Tierversuche das letzte Mittel. In manchen Fällen erfordern Tierversuche die vorherige Genehmigung der ECHA. Da Sie verpflichtet sind, alternative Methoden in Erwägung zu ziehen, müssen Sie Aufzeichnungen über Ihre Erwägungen führen, um Ihre Schlussfolgerung zu untermauern, weshalb die Generierung von Informationen mithilfe von Versuchen an Wirbeltieren notwendig ist. Möglicherweise werden Sie aufgefordert, Ihre Erwägungen bezüglich alternativer Methoden einzureichen.
5. Alternative Methoden können anstelle direkter Versuche angewendet werden, um Schlussfolgerungen für mehrere Informationsanforderungen zu ziehen. Die in der REACH-Verordnung beschriebenen alternativen Methoden sind ein „Beweiskraft der Daten“-Ansatz, *In-vitro*-Methoden, „quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung (QSAR)“-Modelle und Analogien/Stoffgruppen. Allerdings variieren die gesetzlichen Anforderungen entsprechend den jeweiligen Endpunkten. Das Informationsniveau sollte dem entsprechen, das auch durch die Standardprüfungen erreicht wird.
6. Dokumentieren Sie, dass die formalen Vorbedingungen für die Verwendung von Alternativdaten erfüllt sind, diese mit validierten Methoden gewonnen wurden und die Ergebnisse für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobewertung geeignet sind.
7. Die Dossiers müssen von guter Qualität sein. Wenn die ECHA ungeeignete Daten identifiziert, können die fehlenden Informationen zu einem späteren Zeitpunkt eingefordert werden.

Es sind detailliertere Informationen zu integrierten Prüfstrategien zur Erfüllung der Informationsanforderungen verfügbar (siehe [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung. Kapitel R.7a: Endpunktspezifische Anleitungen](#)).

Abbildung 1: Beziehung zwischen den Standard-Informationsanforderungen und möglichen Alternativen zu (Tier-)Versuchen



2. Ihre allgemeinen Pflichten

Bewertung von Gefahren und Risiken Ihrer Stoffe: Der übergeordnete Zweck sowohl der REACH- als auch der CLP²-Verordnung ist die Gewährleistung eines hohen Grades an Schutz für die menschliche Gesundheit und die Umwelt.

Um über die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobewertung chemischer Stoffe entscheiden zu können, sind ausreichende Informationen über die Stoffeigenschaften erforderlich. Daher sind Sie gemäß der REACH-Verordnung verpflichtet, Ihre Stoffe zu registrieren und die Informationsanforderungen gemäß den Artikeln 10 und 12 in Verbindung mit den Anhängen VI bis XI der REACH-Verordnung zu erfüllen.

Die CLP-Verordnung verlangt keine neuen Untersuchungen³. Stattdessen müssen Sie alle verfügbaren und relevanten Informationen für die Einstufung Ihrer Stoffe und Gemische sammeln und auswerten. In der Praxis bedeutet dies, dass viele Stoffe auf der Grundlage der Daten eingestuft werden können, die bei der Vorbereitung auf die Registrierung gemäß REACH beschafft wurden.

Gemeinsame Nutzung von Ergebnissen von Versuchen an Wirbeltieren: Als primäre Methode zur Vermeidung von unnötigen Tierversuchen sind Registranten gemäß REACH verpflichtet, die Ergebnisse von Versuchen an Wirbeltieren mit ihren Mitregistranten desselben Stoffes gemeinsam zu nutzen und eine gemeinsame Einreichung zu erstellen.

Die REACH-Verordnung verlangt von Registranten, zunächst bereits vorhandene Informationen zu sammeln und gemeinsam zu nutzen, die Informationsanforderungen zu ermitteln, anschließend Informationslücken zu identifizieren, und nur dann, falls notwendig, neue Daten zu generieren oder eine Prüfstrategie vorzuschlagen.

Abhängig vom Stoff und vom Endpunkt kann die Schlussfolgerung lauten, dass die vorhandenen Informationen zu den schädlichen Wirkungen für die menschliche Gesundheit und die Umwelt unzureichend sind und neue Informationen generiert werden müssen.

Informationen über Stoffeigenschaften können durch andere Mittel als Versuche gewonnen werden, sofern die Bedingungen der REACH-Verordnung eingehalten werden. In vielen Fällen sind jedoch zusätzliche Prüfungen die einzige Möglichkeit, um Informationslücken zu füllen.

Versuche an Wirbeltieren nur als letztes Mittel: Die REACH-Verordnung schreibt explizit vor, dass Informationen, wann immer möglich, durch andere Methoden als Versuche an Wirbeltieren generiert werden. In anderen Worten: Versuche an Tieren sind nur als letztes Mittel zulässig, wenn alle anderen Datenquellen erschöpft sind.

Alternative Prüfmethode, wie z. B. *In-vitro*-Prüfungen, werden stetig entwickelt, und die Standard-Informationsanforderungen gemäß der REACH-Verordnung werden entsprechend angepasst. Allerdings stützen sich viele der Informationsanforderungen, insbesondere in Bezug auf in hohen Mengen registrierte Chemikalien, auf Standard-Prüfmethode mithilfe von Wirbeltieren als Modell zur Vorhersage der Wirkungen von Chemikalien auf Menschen und die Umwelt. Es gibt jedoch selbst für diese Endpunkte andere Methoden zur Beurteilung der Eigenschaften von Stoffen, wie z. B. Analogie und Gruppierung.

Wenn sich ein neuer Tierversuch als notwendig herausstellt, ist es gesetzlich vorgeschrieben, dass wissenschaftlich fundierte Vorgehensweisen für die Implementierung des 3-V-Prinzips –

² Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen

³ Mit Ausnahme von physikalisch-chemischen Eigenschaften, die von diesem Dokument unberührt bleiben.

Verminderung, Verfeinerung und Vermeidung (engl.: 3Rs – replacement, reduction and refinement) angewendet werden.

Es muss der Versuch mit der geringsten Belastung und der geringsten erforderlichen Anzahl an Tieren durchgeführt werden; der Versuch muss auf eine Art und Weise durchgeführt werden, die beim Tier ein Minimum an Schmerzen, Leid, Stress und bleibenden Schäden verursacht. Der Versuch muss unter Einhaltung der Bestimmungen der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren sowie unter Verwendung anerkannter Methoden, wie sie in der Prüfmethode-Verordnung (EG) Nr. 440/2008 festgelegt sind, durchgeführt werden.

Es gilt zu beachten, dass für alle Untersuchungen, die zur Erfüllung der Anforderungen der Anhänge IX bzw. X der REACH-Verordnung erforderlich sind, sowie für bestimmte Untersuchungen zur Erfüllung der Anforderungen von Anhang VIII Versuchsvorschläge eingereicht werden müssen, für die eine Genehmigung der ECHA erforderlich ist, bevor Sie den Versuch durchführen dürfen.

Im Rahmen der Bewertungsprozesse gemäß der REACH-Verordnung prüft die ECHA alle Versuchsvorschläge und wählt Ihr Dossier darüber hinaus möglicherweise für die Prüfung der Erfüllung der Anforderungen aus. Wenn die ECHA bei der Prüfung Ihres Dossiers Bedenken identifiziert, dass verfügbare alternative Methoden anscheinend nicht angewendet wurden, kann die Agentur Sie zur Klärung der Angelegenheit auffordern. Wenn auf die Bedenken nicht eingegangen wird, kann die ECHA die Behörden des jeweiligen Mitgliedstaates über die mögliche Nichteinhaltung informieren. Sie sollten daher Ihre Begründungen dokumentieren, weshalb es notwendig war, neue Tierstudien durchzuführen.

Darüber hinaus sind Sie verpflichtet, Ihr Dossier unverzüglich mit neu verfügbaren Informationen und Studien zu aktualisieren.

3. Erfüllung Ihrer Informationsanforderungen – Vier-Schritte-Prozess

Als Registrant müssen Sie Daten zu Ihren Stoffen sammeln, wie in den Anhängen VI-X der REACH-Verordnung festgelegt. In Anhang VI der REACH-Verordnung wird ein einfaches, vierstufiges Verfahren zur Erfüllung der Informationsanforderungen beschrieben. Beachten Sie, dass diese Schritte nicht unbedingt aufeinanderfolgend sind.

In der Praxis handelt es sich hierbei um einen iterativen Vorgang, wie er in der nachstehenden Abbildung 2 dargestellt wird. Hierbei handelt es sich um eine Übersicht über die empfohlenen Schritte zur Definition einer korrekten Strategie und zur Gewährleistung der Vermeidung von unnötigen Tierversuchen und doppelt durchgeführten Prüfungen.

Für die Einstufung von Stoffen kann ein vergleichbares Verfahren angewendet werden, allerdings sind Sie gemäß der CLP-Verordnung nicht zur Durchführung neuer Studien verpflichtet.

Schritt 1 – Vorhandene Informationen sammeln und gemeinsam nutzen

Die Sammlung und gemeinsame Nutzung sämtlicher vorhandener Informationen ist der erste Schritt bei der Erfüllung Ihrer Informationsanforderungen. Dies wird in den Kapiteln 3.1 und 3.2 unten weiter erläutert.

Schritt 2 – Den Informationsbedarf ermitteln

Aus den Anhängen VII-X der REACH-Verordnung müssen Sie die Standard-Informationsanforderungen bezüglich der inhärenten Eigenschaften Ihres Stoffes ermitteln, angewandt auf die von Ihnen hergestellte oder eingeführte Menge, da Sie diese Informationsanforderungen erfüllen müssen. Außerdem müssen Sie aus Anhang VI alle notwendigen Informationen zur Stoffidentität identifizieren.

Außerdem sollten Sie an diesem Punkt bereits mögliche Optionen zur Anpassung der bzw. zum Verzicht auf die Informationsanforderungen erwägen, wie in Spalte 2 der Anhänge VII-X (bestimmte Regeln je Endpunkt) und in den Abschnitten von Anhang XI (allgemeine Kriterien für die Anpassung angeforderter Informationen) beschrieben. Diese Optionen werden unten eingehender erörtert (siehe Kapitel 3.3 und 4).

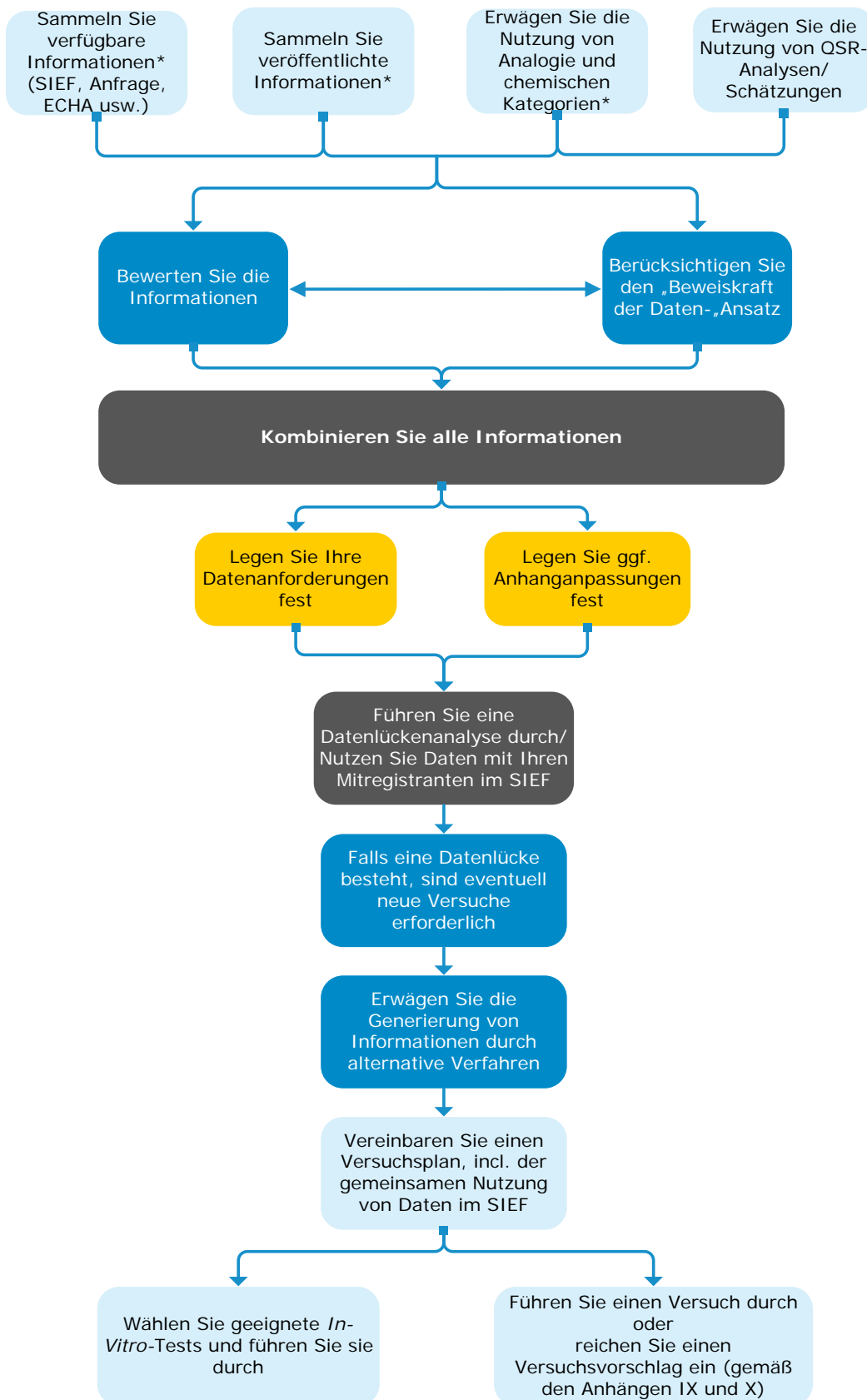
Schritt 3 – Informationslücken ermitteln

Nachdem Sie in Schritt 1 alle verfügbaren relevanten und zuverlässigen Informationen gesammelt haben, müssen Sie die in Schritt 2 ermittelten Informationsanforderungen für Ihren Stoff vergleichen, um zu prüfen, ob hinsichtlich der erforderlichen Daten Lücken bestehen.

Schritt 4 – Neue Daten generieren oder eine Prüfstrategie vorschlagen

Wenn in Schritt 3 eine Datenlücke ermittelt wird, müssen Sie neue Informationen generieren. Dies wird in Kapitel 3.4 unten eingehender erläutert.

Abbildung 2: Überblick über den iterativen Vorgang der Sammlung von Informationen zur Vermeidung unnötiger Tierversuche



* Sie müssen das Nutzungsrecht an den Informationen haben.

3.1 Verwendung vorhandener Informationen

Sie sollten sämtliche relevanten verfügbaren Informationen zu den inhärenten Eigenschaften Ihres Stoffes (wie z. B. physikalisch-chemische Eigenschaften, Verbleib in der Umwelt, Toxizität für Säugetiere und die Umwelt) sowie zur Verwendung und Exposition sammeln, unabhängig davon, ob bei der jeweiligen Menge Informationen zu einem bestimmten Endpunkt erforderlich sind.

Dies beinhaltet sämtliche verfügbaren, geeigneten und zuverlässigen Informationen; diese können von Ihnen oder anderen Dateninhabern und Datenquellen stammen:

- Vorhandene Daten über den Stoff aus Prüfungen oder anderen Quellen (z. B. wissenschaftlichen Publikationen);
- Herstellung und alle Verwendungen des Stoffes, Informationen zur Exposition von Menschen und Umwelt sowie alle dazugehörigen Risikomanagementmaßnahmen;
- Daten über analoge Stoffe, falls das „Analogiekonzept“ oder die Zugehörigkeit zu einer „chemischen Kategorie“ in Frage kommt (ziehen Sie in Betracht, SIEFs mit verwandten Stoffen zu kontaktieren);
- Mittels (Q)SAR geschätzte Ergebnisse, falls geeignete Modelle verfügbar sind;
- Alle weiteren Informationen, die ggf. einen „Beweiskraft der Daten“-Ansatz zum Füllen von Datenlücken für bestimmte Endpunkte stützen könnten.

Laut REACH-Verordnung müssen Sie sämtliche Informationen, die relevant sind und Ihnen zur Verfügung stehen, in das technische Dossier aufnehmen. Sie müssen mindestens die gemäß den Anhängen VII bis X der REACH-Verordnung erforderlichen, für die Menge Ihrer Registrierung relevanten Standardinformationen aufnehmen.

In der Praxis müssen Sie nach der Sammlung und Beurteilung aller vorhandenen Informationen jene Informationen auswählen, die **relevant**, **geeignet** und **zuverlässig** sind. Auf der Grundlage dieser Beurteilung müssen Sie alle Informationen einreichen, die bei der Erfüllung Ihrer Anforderungen für jeden einzelnen Endpunkt des Stoffes nützlich waren und alle Daten melden, die zum Nachweis seiner sicheren Verwendung notwendig waren. Ein Datenendpunkt aus einer relevanten und geeigneten Qualitätsstudie kann zwar grundsätzlich ausreichen, um eine Informationsanforderung zu erfüllen, je mehr Daten aber bereitgestellt werden, desto zuverlässiger sind die Schlussfolgerungen.

Gemäß Anhang XI Abschnitt 1.1 der REACH-Verordnung kann die Nutzung vorhandener Daten als zulässige Begründung dafür betrachtet werden, dass die Prüfung wissenschaftlich nicht notwendig ist, wenn die festgelegten Bedingungen erfüllt sind. Durch die Verwendung und korrekte Meldung vorhandener Daten tragen Sie zur Vermeidung unnötiger Tierversuche bei. Die ordnungsgemäße Berichterstattung über vorhandene Informationen ist außerdem die Grundlage für die Verwendung von Alternativen, wie z. B. des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes (siehe Kapitel 4.1) und der Analogie bzw. Gruppierung (siehe Kapitel 4.4).

Wie ist der Prozess durchzuführen?

Allgemeine Kriterien für die Bewertung der Informationen

- Die allgemeinen Kriterien für die Bewertung von Informationen sind Zuverlässigkeit, Relevanz und Eignung; diese sind umfassend in den [Leitlinien zu](#)

[Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.4](#) beschrieben. Zusammengefasst wurden diese Begriffe von Klimisch et al. (1997)⁴ wie folgt definiert:

- **Relevanz** - gibt an, inwieweit Daten und Prüfungen zur Ermittlung einer bestimmten schädlichen Wirkung oder für die Risikobeschreibung geeignet sind.
- **Zuverlässigkeit** - bewertet die inhärente Qualität eines Prüfberichts bzw. einer Veröffentlichung und 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. Die Zuverlässigkeit von Daten ist eng mit der Zuverlässigkeit der Prüfmethode verknüpft, die zur Generierung der Daten verwendet wurde (siehe Abschnitt R.4.2 der Anleitung).
- **Eignung** - definiert, wie nützlich Daten für den Zweck der Ermittlung schädlicher Wirkungen/Risikobewertung sind. Liegen für einen Endpunkt mehrere Studien vor, wird den Studien mit der größten Relevanz und Zuverlässigkeit die höchste Gewichtung zuerkannt. Für jeden Endpunkt müssen für die Schlüsselstudien qualifizierte Zusammenfassungen erstellt werden.

Relevanz der Informationen zur Ermittlung von schädlichen Wirkungen und Risiken

Die Relevanz von Informationen gibt an, inwieweit Daten und Prüfungen zur Ermittlung einer bestimmten schädlichen Wirkung oder für die Risikobeschreibung geeignet sind. Sie beschränkt sich nicht auf tatsächlich aus Prüfungen gewonnene Daten, sondern kann auch andere Arten von Informationen umfassen.

Bei der Beurteilung der Relevanz sollten Sie folgende Aspekte berücksichtigen:

- die Relevanz des Endpunktes: Die in einer Studie untersuchten Wirkungen müssen in einem eindeutigen Zusammenhang mit der Toxizität des Stoffes stehen (z. B. physikalische Wirkungen; Wirkungen infolge erschwerender Faktoren sind nicht relevant);
- die Relevanz des Prüfmaterials: Das Prüfmaterial muss mit dem registrierten Stoff äquivalent sein;
- die Relevanz der Prüfmethode und -bedingungen: die angewendeten Bedingungen sollten nicht übermäßig von jenen Bedingungen abweichen, die in international vereinbarten Prüfrichtlinien festgelegt sind;
- die Relevanz der alternativen Daten: 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).

Zuverlässigkeit der Informationen zur Ermittlung der schädlichen Wirkungen und Risiken

Relevante Informationen müssen zuverlässig genug sein, damit sie bei der Ermittlung der schädlichen Wirkungen und Risiken berücksichtigt werden können, wie in den [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.4](#) angegeben. Sie sollten Informationen nur einreichen, wenn Sie Belege dafür haben, dass ihr Inhalt relevant,

⁴ Klimisch H, Andreae M und Tillmann U (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. Regulatory Toxicology and Pharmacology Volume 25 (1).

zuverlässig und geeignet ist.

Daher wird die Zuverlässigkeit anhand der Qualität der Studie, der verwendeten Methode, der Meldung der Ergebnisse und der Schlussfolgerung beurteilt. Bei einer Prüfung kann somit die Zuverlässigkeit aus der Qualität des Prüfberichts, der Verwendung einer standardisierten Methode und der Art und Weise resultieren, wie die experimentelle Vorgehensweise und die Ergebnisse beschrieben werden.

Um die Zuverlässigkeit einer bestimmten Studie zu vermitteln, müssen Sie allen Informationen, die Sie im technischen Dossier bereitstellen, einen Score (Punktwert) gemäß dem Klimisch-Bewertungssystem zuweisen:

- 1 = ohne Einschränkungen zuverlässig;
- 2 = mit Einschränkungen zuverlässig;
- 3 = nicht zuverlässig;
- 4 = nicht bestimmbar;

Eignung der Informationen für die Ermittlung der schädlichen Wirkungen und Risiken

Die Eignung gibt im Wesentlichen an, wie nützlich die Informationen für die Beurteilung der schädlichen Wirkungen und des Risikos sind.

Die Informationen, die Sie einreichen, müssen ferner für die Ermittlung einer bestimmten schädlichen Wirkung oder für die Risikobeschreibung geeignet sein; sie müssen eine klare Entscheidung darüber ermöglichen, ob der Stoff die Kriterien für die Einstufung erfüllt und die Ableitung entsprechender DNEL-/PNEC-Werte für die Risikobewertung zulassen.

Menge

Zusätzlich zu dem oben Genannten ist die Menge ein Kriterium, das bei der Beurteilung der Stichhaltigkeit der Evidenz zu berücksichtigen ist – insbesondere dann, wenn mehrere Informationsquellen für den Aufbau eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes verfügbar sind – und um die erforderliche Endpunktstudie anzupassen. Der allgemeine „Beweiskraft der Daten“-Ansatz erfordert mehr als eine Information. Wie oben bereits erwähnt, gilt Folgendes: Je mehr Belege verfügbar sind, insbesondere wenn gegensätzliche Informationen angetroffen werden, desto besser.

Übliche Datenquellen und deren Bewertung

Folgende Quellen können nützliche Informationen enthalten:

- Handbuchinformationen und Datenbanken
- Vorhandene Studien – alte Daten
- Epidemiologische Studien und andere Humandaten
- (Q)SAR-Vorhersage
- *In-vitro*-Prüfungen und neu entwickelte Prüfmethoden
- Analogien

Sie müssen prüfen, ob Sie berechtigt sind, diese Daten für Registrierungszwecke zu verwenden (siehe auch die [Leitlinien zur gemeinsamen Nutzung von Daten](#)).

Handbuchinformationen und Datenbanken

Im Fall gut untersuchter Chemikalien kann es ausreichen, Werte für physikalisch-chemische,

toxikologische und ökotoxikologische Parameter zu verwenden, die aus Peer-Review-Daten stammen. Diesen Quellen von 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 Kurzbeschreibung für eine Online-Datenbank angegeben sein.

Verweise auf nützliche Nachschlagewerke und Datenzusammenstellungen mit physikalisch-chemischen Peer-Review-Daten sind in den [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R7a](#) (Tabelle R.7.1-2) zu finden.

Online-Datenbanken, wie z. B. die [teilnehmenden Datenbanken](#) auf dem OECD-eChemPortal, sind nützliche Datenquellen, insbesondere wenn Sie eine Referenz für den ausgewählten Wert enthalten, und sie geben in der Regel an, wo weitere Daten verfügbar sind. Es gilt zu beachten, dass die ursprüngliche Datenquelle geprüft und referenziert werden sollte, anstatt die Datenbank (oder eine sekundäre Datenquelle, ohne diese abzurufen) direkt zu zitieren, da diese Datenbanken in der Regel selbst sekundäre Datenquellen sind.

Werden Daten allein aus sekundären Quellen verwendet, muss ein „Beweiskraft der Daten“-Ansatz konstruiert werden (weitere Details siehe Kapitel 4.1), um nachzuweisen, dass für den betreffenden Endpunkt ein geeigneter Wert ausgewählt wurde. Die Verwendung einer einzelnen sekundären Peer-Review-Quelle ohne weitere unterstützende Belege ist normalerweise nicht zulässig.

Das technische Dossier sollte neben den stützenden Daten, wie Produktionsdaten, zuverlässigen QSAR-Vorhersagen und/oder Daten aus Quellen, die möglicherweise keinem Peer Review unterzogen wurden, Werte aus mehreren zuverlässigen Datenquellen enthalten.

Werten für physikalisch-chemische Eigenschaften aus Materialsicherheitsdatenblättern 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 Studienzuverlässigkeit möglich sind.

Es ist schwierig, allgemeine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Zuverlässigkeit der jeweiligen Datenquelle für einen einzelnen Parameter zu ziehen. Prüfer müssen sicherstellen, dass die Identität des geprüften Stoffes, die Prüfmethode und das Ergebnis zuverlässig sind.

Vorhandene Studien – alte Daten

Es existiert keine Definition für den Begriff „alte Studie“, aber es sind zwei Unterscheidungen möglich:

(i) ob die Studie gemäß den in Richtlinie 2004/10/EG festgelegten Grundsätzen der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt wurde und Studien, die vor der Festlegung der GLP-Grundsätze (1987) durchgeführt wurden. Die Zuverlässigkeit von Nicht-GLP-Studien ist fallweise anhand des Klimisch-Bewertungssystems zu bewerten und hängt stark von der Qualität des Studienberichts ab.

(ii) ob die Studien gemäß den aktuellsten Verordnungen der Kommission oder OECD-Richtlinien durchgeführt wurden. Die Gleichwertigkeit mit der Vorgehensweise nach den neuen Richtlinien ist fallweise zu betrachten.

Obwohl gemäß Anhang XI der REACH-Verordnung die Verwendung vorhandener Studien

ausdrücklich zulässig ist, sind Daten aus alten Studien, die nicht gemäß den aktuellen Prüfrichtlinien durchgeführt wurden, möglicherweise weniger zuverlässig oder relevant, da die befolgte Richtlinie unter Umständen nicht mit den aktuellsten im Einklang steht. Insbesondere dann, wenn weniger (oder andere) Parameter gemessen wurden, könnten Mängel hinsichtlich Berichterstattung und Qualitätssicherung vorliegen. Aus diesem Grund ist die Zuverlässigkeit solcher Studien unter Umständen geringer, wodurch sie möglicherweise 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, müssen Sie so viele Unterlagen wie möglich vorlegen. Dazu gehört eine ausführliche Beschreibung der Studie, ihrer Prüfmethode und des geprüften Materials sowie eventueller Abweichungen bzw. Anomalien. Wenn die vorhandenen Daten nicht ausreichen, um eine vollständige qualifizierte Studienzusammenfassung in IUCLID zu dokumentieren, empfiehlt es sich, die Studie als unterstützende Studie einzureichen.

Historische Humandaten

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

Epidemiologische Daten und andere Erfahrungswerte für die Exposition von Menschen, wie z. B. zu versehentlichen Vergiftungen oder zur Exposition am Arbeitsplatz, klinische Studien oder Fallberichte können 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.

(Q)SAR-Vorhersage

Durch die Inbetrachtziehung einer gültigen (Q)SAR-Vorhersage lassen sich unter Umständen weitere Daten generieren. Weitere Details und Anleitungen zur Verwendung von (Q)SAR-Daten sind in der [Praxisanleitung „How to use and report \(Q\)SARs“](#) (Verwendung und Meldung von Daten mit dem (Q)SAR-Ansatz) und den [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.6](#) verfügbar.

In-vitro-Prüfungen und neu entwickelte Prüfmethoden

In-vitro-Prüfungen können eine Datenquelle sein. Weitere Details können Sie Kapitel 4.3 unten entnehmen.

Anhang XI Abschnitt 1.2 der REACH-Verordnung führt aus, dass bei einem „Beweiskraft der Daten“-Ansatz „neu entwickelte Prüfmethoden, die noch nicht bei den Prüfmethoden gemäß Artikel 13 Absatz 3 aufgeführt sind“ und die sich unter Umständen noch in einem vorvalidierten Stadium befinden, herangezogen werden können. 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. Es gilt zu beachten, dass *In-vitro*-Daten im Registrierungsdossier ausreichend detailliert zu melden sind, um eine Bewertung der Relevanz für die Risikobewertung zu ermöglichen.

Analogien

Es kann die Verwendung von Informationen in Erwägung gezogen werden, die mit einem chemischen Analogon oder im Rahmen der Betrachtung einer chemischen Kategorie generiert wurden (siehe die [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.6](#) und Kapitel 4.4 unten).

Erforderliche Sachkenntnis

Administrative Sachkenntnis

Wenn verfügbare Ergebnisse einer Prüfung, einschließlich der entsprechenden Klimisch-Scores, direkt als Eingabedaten im Registrierungsdossier verwendet werden können.

Wissenschaftliche Sachkenntnis

Wenn verfügbare Ergebnisse die Festlegung von Klimisch-Scores bzw. eine Interpretation erfordern, um eine Schlussfolgerung bezüglich eines entsprechenden Werts für die weitere Beurteilung zu ermöglichen.

Fortgeschrittene wissenschaftliche Sachkenntnis

Wenn mehrere Datenquellen, z. B. aus experimentellen Daten, als Alternativen zu Standardprüfungen verwendet werden können. Die Verwendung, wissenschaftliche Begründung und zuverlässige Dokumentation solcher Daten ist sehr spezifischen Regeln unterworfen.

Wenn andere wissenschaftliche Daten mit anderen Registranten basierend auf wissenschaftlichen Ergebnissen von experimentellen oder anderen Daten verhandelt werden müssen.

3.2 Gemeinsame Nutzung von Daten

Die gemeinsame Nutzung von Daten ist für Registranten desselben Stoffes eine Verpflichtung gemäß der REACH-Verordnung. Sie ist die wichtigste Methode zur Vermeidung unnötiger Tierversuche. Daher müssen alle vorhandenen Studien an Wirbeltieren, die von einem Registranten durchgeführt wurden, zur Verwendung durch alle Mitregistranten, die Informationen benötigen, gemeinsam genutzt werden. Dies bedeutet auch, dass alle neuen, an Tieren durchgeführten Studien, die für die eigene Registrierung benötigt werden, unter den Mitregistranten vereinbart und gemeinsam genutzt werden müssen, um die doppelte Durchführung von Versuchen zu vermeiden.

Studien ohne Versuche an Wirbeltieren sollten ebenfalls gemeinsam genutzt werden, um die Registrierungskosten zu reduzieren.

Die gemeinsame Nutzung von Daten wird außerdem unter Registranten von analogen Stoffen (die nicht Teil Ihres SIEF sind) dringend empfohlen, um unnötige Tierversuche zu vermeiden.

Der Prozess der gemeinsamen Nutzung von Daten wird hier nur oberflächlich behandelt, da eine detailliertere Beschreibung in den [Leitlinien zur gemeinsamen Nutzung von Daten](#) verfügbar ist.

Vor einer gemeinsamen Registrierung müssen die Registranten die gemeinsame Nutzung von Daten besprechen, wenn ein Stoff von mehr als einem Unternehmen hergestellt oder eingeführt wird.

Es gibt zwei Mechanismen für die gemeinsame Nutzung von Daten, unabhängig davon, ob der Stoff bereits registriert wurde:

- Bei einem Phase-in-Stoff (bereits vorhanden), der bereits registriert wurde: Die gemeinsame Nutzung von Daten findet im Rahmen von Foren zum Austausch von Stoffinformationen (SIEFs) statt;
- Bei einem Nicht-Phase-in-Stoff (neu) sowie bei einem Phase-in-Stoff, der noch nicht registriert wurde: Die gemeinsame Nutzung von Daten findet nach einer Anfrage statt.

Wie ist der Prozess durchzuführen?

Die Registranten desselben Stoffes müssen sich nach Kräften bemühen, die Kosten der gemeinsamen Nutzung der Informationen, die für die gemeinsame Registrierung erforderlich sind, auf faire, transparente und nicht diskriminierende Weise festzulegen. Alle Parteien müssen ihre Pflicht zur gemeinsamen Nutzung von Daten und zur gemeinsamen Einreichung rechtzeitig erfüllen. Können die Parteien keine Einigung erzielen, kann die ECHA bei der Beilegung von Streitigkeiten über die gemeinsame Nutzung von Daten behilflich sein. Dies sollte jedoch nur als letzte Möglichkeit in Betracht gezogen werden.

[Empfehlungen zur Zusammenarbeit mit Mitregistranten](#) finden Sie auf der Website der ECHA.

Zusätzliche Hinweise

Registranten möchten unter Umständen Daten verwenden, die nicht Eigentum eines SIEF-Mitglieds sind. In diesem Fall ist eine Zustimmung vom Dateneigentümer erforderlich. Es wird empfohlen, dass eine derartige Vereinbarung für alle Mitregistranten gilt, einschließlich zukünftiger. Dies würde es Mitregistranten ermöglichen, die Daten zu nutzen, ohne den Zugang dazu individuell verhandeln zu müssen.

3.3 Datenverzicht

Was ist das?

Die REACH-Verordnung berücksichtigt den Umstand, dass die Generierung der gemäß den Anhängen VII-X erforderlichen Informationen unter Umständen nicht notwendig oder möglich ist. In solche Fällen steht es Ihnen frei, die Standardinformationen für den Endpunkt nicht bereitzustellen (also darauf zu verzichten). Die Kriterien für den Verzicht sind in der REACH-Verordnung in Spalte 2 der Anhänge VII-X dargelegt, während Kriterien für die Anpassung von Standard-Informationsanforderungen in Anhang XI beschrieben sind.

Bei sorgfältiger Verwendung dieser Möglichkeiten können Sie unnötige Tierversuche vermeiden. Der Verzicht auf Tierversuche darf aber unter keinen Umständen die sichere Verwendung von Stoffen gefährden.

Die ECHA hat festgestellt, dass in vielen Fällen auf der Grundlage unangemessener oder unzureichend begründeter wissenschaftlicher Argumente die Durchführung von Prüfungen unterlassen wurde. Gemäß der REACH-Verordnung muss jeder von Ihnen beantragte Verzicht auf die Standard-Informationsanforderungen die entsprechenden Bedingungen erfüllen, die entweder in Spalte 2 der Anhänge VII-X oder im entsprechenden Abschnitt von Anhang XI festgelegt sind. Des Weiteren müssen Sie eine wissenschaftliche und stichhaltige Begründung angeben, die Ihren Verzicht auf die Prüfung für einen bestimmten Endpunkt stützt, und Sie müssen sie unmissverständlich im technischen Dossier sowie, falls zutreffend, im Stoffsicherheitsbericht dokumentieren.

Zusätzlich zur unmissverständlichen, gut dokumentierten und qualifizierten Begründung müssen Sie die unterstützenden Belege einreichen, damit die ECHA ihre Gültigkeit unabhängig beurteilen kann. Qualitativ schlechte oder unzureichend dokumentierte Begründungen können in Fällen, bei denen die sichere Verwendung eines Stoffes gefährdet sein könnte, zu Folgemaßnahmen der ECHA oder von Mitgliedstaaten führen.

Besondere Bestimmungen in Spalte 2 der Anhänge VII bis X

Die meisten Endpunkte unterliegen bestimmten in Spalte 2 dargelegten Bedingungen, unter denen Folgendes möglich ist:

- (i) Die Prüfung kann weggelassen werden.
- (ii) Die Prüfung kann durch andere (bereits vorhandene oder noch zu generierende) Informationen ersetzt werden; so kann z. B. eine Prüfung der Kurzzeittoxizität bei wiederholter Aufnahme (28 Tage) durch eine aussagekräftige Prüfung der subchronischen Toxizität (90 Tage) ersetzt werden.
- (iii) Die Prüfung kann in einem späteren Stadium übermittelt werden.
- (iv) Die Prüfung kann auf andere Weise abweichen (so richtet sich z. B. in Anhang VIII Abschnitt 8.5 die Wahl des zweiten Expositionswegs bei der Prüfung der akuten Toxizität nach der Art des Stoffes und dem wahrscheinlichen Expositionsweg beim Menschen).

Eine Prüfung, die noch nicht verfügbar ist, ist unter Umständen nicht erforderlich, wenn nachgewiesen werden kann, dass bestimmte Kriterien erfüllt sind, d. h. wenn die in Spalte 2 festgelegten Bedingungen zur Anpassung der Informationsanforderungen erfüllt sind. Je nach den erforderlichen Informationen gibt es eine Reihe verschiedener Möglichkeiten:

- Wenn beispielsweise eine Begründung vorgelegt wird, die zeigt, dass der Stoff in Luft bei Raumtemperatur spontan entzündlich ist, sind Prüfungen bezüglich Ätz-/Reizwirkung auf die Haut, schwerer Augenschädigung/Augenreizung (Anhänge VII und VIII Abschnitte 8.1 bzw. 8.2) und Hautsensibilisierung (Anhang VII Abschnitt 8.3) (*in vitro* und *in vivo*) möglicherweise unnötig.

- Ein weiteres Beispiel ist der Fall, in dem eine Studie zur akuten Toxizität (Anhang VIII Abschnitt 8.5) im Allgemeinen weggelassen werden kann, wenn der Stoff als ätzend für die Haut (Kategorie 1) eingestuft ist. Seit Mitte 2016 hat eine Überarbeitung der Anforderung einer Studie zur akuten dermalen Toxizität (Anhang VIII Abschnitt 8.5) zusätzliche Anpassungsmöglichkeiten eingeführt; z. B. sind keine Prüfungen mittels dermalen Exposition erforderlich, wenn der Stoff nicht die Kriterien für die Einstufung für eine akute Toxizität oder eine spezifische Zielorgan-Toxizität bei einfacher Exposition erfüllt und weitere stützende Informationen vorgelegt werden.
- Sie müssen keine Studie zur subchronischen Toxizität (90 Tage) durchführen, wenn eine zuverlässige Studie zur Kurzzeittoxizität (28 Tage) verfügbar ist, die schwere toxische Wirkungen gemäß den Kriterien für die Einstufung des Stoffes zeigt, wie z. B. STOT RE, Kategorie 1 oder 2, und für die beobachtete NOAEL (28 Tage), unter Anwendung eines angemessenen Unsicherheitsfaktors, die Extrapolation auf die NOAEL (90 Tage) für denselben Expositionsweg zulässt.

Wenn die spezifischen Bestimmungen aus Spalte 2 zum Weglassen einer Prüfung verwendet werden, müssen die Bedingungen in jedem Fall in IUCLID unter dem jeweiligen Endpunkteintrag und unter Auswahl des entsprechenden Grundes aus den verfügbaren Auswahllisten dokumentiert werden.

Allgemeine Bestimmungen in Anhang XI

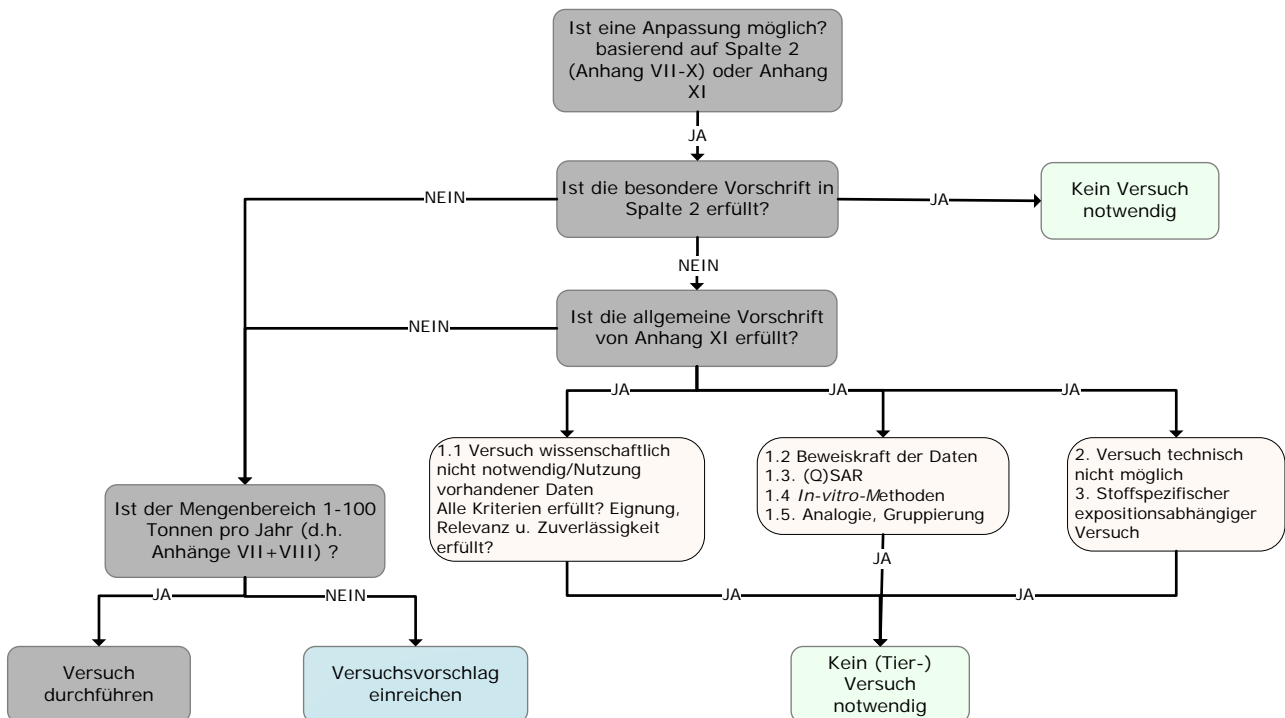
In den Unterabschnitten von Anhang XI sind allgemeine Bestimmungen festgelegt, die verwendet werden können:

- (i) In Abschnitt 1 werden die Bestimmungen für die Anpassung der Prüfanforderungen beschrieben; diese werden in den nächsten Kapiteln eingehender erörtert.
- (ii) In den Abschnitten 2 und 3 sind die allgemeinen Bestimmungen für die Auslassung der Prüfungen ausgearbeitet.

Wann ist der Prozess durchzuführen?

In Abbildung 3 ist der Entscheidungsfindungsprozess dargestellt, der für die Anwendung der einzelnen Möglichkeiten eines Verzichts/einer Anpassung vorgesehen ist.

Abbildung 3: Entscheidungsschema für den Verzicht auf eine/die Anpassung einer Standardinformationsanforderung



Wie ist der Prozess durchzuführen?

Der aus vier Schritten bestehende Prozess zur Erfüllung der Informationsanforderungen ist in Kapitel 4 der vorliegenden Praxisanleitung beschrieben. Es gilt zu beachten, dass Registranten gemäß der REACH-Verordnung verpflichtet sind, mehr als nur die mindestens erforderlichen Informationen in Bezug auf jeden spezifischen Endpunkt vorzulegen (Schritt 1). Konkret wird die Einreichung „aller“ oder „jeglicher“ verfügbarer Informationen verlangt, die „relevant“ sind. Dies kann für die Argumentation bezüglich eines Verzichts dienlich sein.

Detailliertere Anleitungen zur Verwendung von Anpassungen können Sie den [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.5](#) und den integrierten Prüfstrategien (ITSS) für spezifische Endpunkte in R.7 a-c entnehmen.

Detailliertere Informationen zu den einzelnen Optionen für den Verzicht auf Informationen können Sie den nachstehenden Kapiteln und der [Praxisanleitung „How to use and report \(Q\)SARs“](#) (Verwendung und Meldung von Daten mit dem (Q)SAR-Ansatz) entnehmen.

Weitere Informationen zur Dokumentation in IUCLID können Sie Kapitel 9.7.2 des Handbuchs [„Erstellung von Registrierungs- und PPORD-Dossiers“](#) entnehmen.

Allgemeine Bestimmungen der Abschnitte 2 und 3 von Anhang XI der REACH-Verordnung

Abschnitt 2: Die Durchführung einer Prüfung ist technisch nicht möglich

Die REACH-Verordnung räumt ein, dass die Prüfung für bestimmte Endpunkte in einigen Fällen u. U. technisch nicht möglich ist. In diesen Fällen kann auf die Prüfung verzichtet werden. Zum Beispiel können Prüfungen nicht möglich sein, weil der Stoff in Wasser nicht ausreichend löslich ist.

Darüber hinaus können Prüfungen technisch nicht möglich sein, wenn die vorhandenen

Analysemethoden zur Durchführung der Prüfung für einen bestimmten Stoff nicht empfindlich genug sind. In all diesen Fällen müssen Sie klar begründen, warum Sie die Prüfung für technisch nicht möglich halten, und eine unterstützende Dokumentation bereitstellen.

Abschnitt 3: Stoffspezifische expositionsabhängige Prüfung

Die REACH-Verordnung erlaubt den „expositionsbasierten Verzicht“ für die Prüfungen in den Abschnitten 8.6 und 8.7 von Anhang VIII sowie für die Prüfungen in den Anhängen IX und X.

Um sich für den expositionsbasierten Verzicht zu qualifizieren, müssen Sie Folgendes bereitstellen:

- für Ihren Stoff im Stoffsicherheitsbericht ausgearbeitete Expositionsszenarien
- angemessene und gut dokumentierte Begründung mit stützender Dokumentation, die alle aufgeführten Bedingungen erfüllt und auf einer gründlichen und strikten Expositionsbeurteilung gründet;
- Nachweis der streng kontrollierten Bedingungen (für den Stoff gilt wie in Artikel 18 Absatz 4 Buchstaben a bis f beschrieben).

Detailangaben für Phase-in-Stoffe mit geringem Risiko, die in Mengen zwischen 1 und 10 Tonnen pro Jahr hergestellt oder eingeführt werden (Anhang III der REACH-Verordnung)

Wenn Sie nachweisen können, dass Ihrem Phase-in-Stoff, der in Mengen zwischen 1-10 Tonnen pro Jahr hergestellt oder eingeführt wird, ein „geringes Risiko“ zugewiesen werden kann, können Sie ihn unter Umständen unter Vorlage einer eingeschränkten Menge an Informationen registrieren, die nur die physikalisch-chemischen Eigenschaften abdecken.

Zunächst müssen Sie bestätigen, dass der Stoff keine der zwei Bedingungen erfüllt, die in Anhang III festgelegt sind:

- a) Es bestehen Hinweise darauf, dass der Stoff CMR- oder PBT-/vPvB-Eigenschaften aufweist.
- b) Der Stoff würde gemäß der CLP-Verordnung wahrscheinlich als gefährlich eingestuft werden (aufgrund irgendeiner Eigenschaft mit Auswirkung auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt), und er hat eine verbreitete oder diffuse Verwendung.

Die ECHA hat ein Verzeichnis mit Stoffen veröffentlicht, die wahrscheinlich die Kriterien für eine Einstufung als gefährlich erfüllen und daher wahrscheinlich die vollständigen Standardinformationen gemäß Anhang VII erfordern.

Das Verzeichnis soll Ihnen bei der Entscheidung behilflich sein, ob Sie Ihren Stoff, der in Mengen zwischen 1 und 10 Tonnen pro Jahr hergestellt oder eingeführt wird, mit einer eingeschränkten Menge an Informationen registrieren können.

Zusammen mit dem Verzeichnis hat die ECHA eine [aus fünf Schritten bestehende „Checkliste“](#) veröffentlicht, um Sie bei der Schlussfolgerung zu unterstützen, ob Sie von der Einreichung einer eingeschränkten Anzahl an Informationsanforderungen profitieren können. Darüber hinaus werden Ratschläge zur [Verwendung des Verzeichnisses](#) bereitgestellt, einschließlich veranschaulichender Beispiele.

Sie sind in jedem Fall nach wie vor verpflichtet, sämtliche verfügbaren relevanten Informationen bereitzustellen, die Ihnen in Bezug auf den Stoff vorliegen.

Erforderliche Sachkenntnis

Administrative Sachkenntnis	Wenn verfügbare Ergebnisse direkt in das Registrierungs-dossier übernommen werden können.
Wissenschaftliche Sachkenntnis	Wenn eine Entscheidung darüber getroffen werden muss, ob eine Prüfung durchzuführen ist, gemäß Abbildung 3. Wenn Ergebnisse einer Prüfung vorliegen, die Ergebnisse aber interpretiert werden müssen und eine Schlussfolgerung eines relevanten Wertes für die Beurteilung zu ziehen ist.
Fortgeschrittene wissenschaftliche Sachkenntnis⁵	Für jeden der unter den Abschnitten 1.2, 1.3, 1.4 und 1.5 von Anhang XI vorgeschlagenen Ansätze sowie zur Beurteilung, ob eine wissenschaftliche Begründung und zuverlässige Dokumentation solcher Daten vorgelegt werden kann und alle Bedingungen erfüllt. Wenn Ihr Stoff im Verzeichnis von Anhang III enthalten ist und eine Begründung vorgelegt werden muss, um die im Verzeichnis aufgeführten Bedenken möglicherweise auszuräumen.

Zusätzliche Hinweise

Sie müssen die Überlegungen für die Anwendung der Befreiung gemäß Anhang III in Abschnitt 14 des IUCLID-Dossiers dokumentieren. Weitere Details können Sie den [Beispielfällen](#) von Anhang III auf der Website der ECHA entnehmen.

⁵ [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung - Bewertung der vorhandenen Informationen - Kapitel R.4](#)

3.4 Generierung neuer Daten und Einreichung von Versuchsvorschlägen

Die Überprüfung aller erforderlichen Informationen kann trotz allem zu dem Schluss führen, dass neue Daten für die Erfüllung der Informationsanforderungen generiert werden müssen. Für Informationslücken, die sich auf die in den Anhängen VII und VIII aufgeführten Informationsanforderungen beziehen, dürfen Sie neue Informationen generieren; bei Informationslücken, die sich auf die in den Anhängen IX und X enthaltenen Informationsanforderungen oder Studien im Nachgang zu bestimmten Studien gemäß Anhang VIII beziehen, müssen Sie hingegen zuerst bei der ECHA in Ihrem Registrierungsossier einen Versuchsvorschlag einreichen⁶.

Zur Vermeidung unnötiger Tierversuche und als Voraussetzung vor der Durchführung neuer Prüfungen zur Erfüllung der Informationsanforderungen müssen Sie zunächst alle vorhandenen und verfügbaren Daten beurteilen (siehe Kapitel 3.1). In der Praxis bedeutet dies auch, dass Sie die Bestimmungen für den Verzicht aus Spalte 2 (siehe Kapitel 3.3) und die allgemeinen Bestimmungen für die Anpassung (siehe Anhang XI der REACH-Verordnung sowie Kapitel 3.3 und 4) bereits sorgfältig geprüft haben sollten, bevor Sie Tierversuche durchführen.

Bis zur Verfügbarkeit der Ergebnisse neuer Prüfungen müssen Sie außerdem geeignete Risikomanagementmaßnahmen treffen und diejenigen dokumentieren, die den nachgeschalteten Anwendern empfohlen werden.

Notwendigkeit, bei der Einreichung eines Versuchsvorschlags Ihre Überlegungen zur Verwendung von Alternativen zu melden

Da Versuche an Wirbeltieren als letztes Mittel eingesetzt werden sollten, **müssen** Sie seit September 2015 Ihre Überlegungen zu alternativen Methoden und bezüglich der Frage, weshalb Tierversuche notwendig sind, bereitstellen.

Diese Überlegungen sollten aussagekräftige Informationen bereitstellen, die jede der Möglichkeiten zur Anpassung gemäß Spalte 2 des entsprechenden Anhangs (IX oder X) bzw. gemäß Anhang XI berücksichtigen. Sie müssen diese Überlegungen im IUCLID-Feld *<Justification for type of information>* (Begründung für die Art der Informationen) jedes Endpunkts bereitstellen, für den Versuche an Wirbeltieren vorgeschlagen werden; dazu ist in diesem Feld die verfügbare (Freitext-)Vorlage zu verwenden. Es gilt zu beachten, dass diese Informationen einer Vollständigkeitsprüfung unterzogen und veröffentlicht werden.

Anschließend müssen Sie auf die Entscheidung der ECHA bezüglich Ihres Vorschlags warten, bevor Sie den Versuch an Wirbeltieren durchführen. Weitere Informationen zur Untersuchung des Versuchsvorschlags und zur Entscheidungsfindung können Sie der Website der ECHA und der folgenden Praxisanleitung entnehmen: [Kommunikation mit der ECHA bei der Dossierbewertung](#).

⁶ Gemäß Artikel 10 Buchstabe a Ziffer ix und Artikel 12 Absatz 1 Buchstaben d und e.

4. Alternativen, um Tierversuche zu vermeiden

Die verschiedenen Möglichkeiten in diesem Kapitel entsprechen den Abschnitten von Anhang XI: Beweiskraft der Daten bezieht sich auf Abschnitt 1.2, (Q)SAR bezieht sich auf Abschnitt 1.3, *In-vitro*-Daten bezieht sich auf Abschnitt 1.4 und Analogie und Stoffgruppen bezieht sich auf Abschnitt 1.5.

4.1 Beweiskraft der Daten

Was ist das?

Der „Beweiskraft der Daten“-Ansatz bezieht sich im Allgemeinen auf die Kombination von Daten aus mehreren Quellen zur Beurteilung einer betrachteten Eigenschaft. Er kann daher eine nützliche Methode darstellen, wenn zum Beispiel jede Information bzw. jeder Test für sich alleine nicht ausreichend ist, um einer Standardinformationsanforderung Rechnung zu tragen, es jedoch unter Umständen möglich ist, die Stärken und Schwächen der einzelnen Studien zu kombinieren, um zu einer Schlussfolgerung für eine bestimmte Eigenschaft zu gelangen.

Der Begriff „Beweiskraft der Daten“ (Weight of Evidence; WoE) ist weder ein wissenschaftlich klar definierter Begriff noch ein durch definierte Hilfsmittel und Verfahren gekennzeichnetes allgemeingültiges formales Konzept⁷. Er kann jedoch als evidenzbasierter Ansatz angesehen werden, bei dem eine Beurteilung der relativen Gewichtungen (Werte) der verschiedenen verfügbaren Informationen, die gesammelt wurden, durchgeführt wird. Dieses Konzept kann entweder auf objektive Weise durch die Verwendung eines formalisierten Verfahrens oder auf der Grundlage von Expertenmeinungen umgesetzt werden. Die Gewichtung, die Sie den verfügbaren Nachweisen geben sollten, hängt von Faktoren wie der Qualität der Daten, der Einheitlichkeit der Ergebnisse, der Art und Schwere der Auswirkungen und der Relevanz der Informationen ab.

Im Rahmen der REACH-Verordnung ist der WoE-Ansatz eine Komponente des Verfahrens zur Entscheidung bezüglich der Eigenschaft eines Stoffes und somit ein wichtiger Teil der Stoffsicherheitsbeurteilung.

Das WoE-Konzept wurde außerdem bei der Ausarbeitung von integrierten Prüfstrategien verwendet. Es wurden zum Beispiel im Rahmen der Standard-Informationsanforderungen der REACH-Verordnung Strategien formalisiert, die eine Abfolge von definierten Prüfungen zum Aufbau eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes beinhalten, beispielsweise im Fall von Prüfungen bezüglich der Ätz-/Reizwirkung auf die Haut und Augen und der Mutagenität. Die [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung](#), Kapitel R7a der ECHA stellen weitere Beispiele bereit.

Und schließlich findet das WoE-Konzept auch eine besondere Anwendung in Anhang XI der REACH-Verordnung als Möglichkeit zur Erfüllung der Informationsanforderungen gemäß den Anhängen VII-X, und zwar wie folgt:

*„Tierversuche können vermieden werden, wenn entsprechende Beweiskraft der Daten (‘Weight of Evidence’) vorliegt, die auf die voraussichtlichen Eigenschaften eines Stoffes hinweist. Dieser Ansatz kann zur Anwendung kommen, wenn hinreichend Informationen aus **verschiedenen unabhängigen Quellen** den Schluss zulassen, dass ein Stoff eine bestimmte gefährliche Eigenschaft besitzt oder nicht besitzt, während die Daten aus irgendeiner einzelnen dieser Quellen allein für eine solche Aussage nicht ausreichen [...].“*

Gibt es hinreichende Beweiskraft der Daten für das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein

⁷ Weed D (2005): weight of evidence: a review of concepts and methods. Risk Analysis, 25(6): 1545-1557.

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 geeignete und zuverlässige Dokumentation vorzulegen.“

Speziell wird darin die Verwendung von Beweisen aus *verschiedenen Quellen* erwähnt, wenn die Informationen aus jeder einzelnen dieser Quellen als unzureichend angesehen werden könnten.

Der WoE-Ansatz verlangt aufgrund seines Charakters ein wissenschaftliches Urteil. Wenn dieser Ansatz gewählt wird, muss daher eine geeignete und zuverlässige Dokumentation bereitgestellt werden, um seine Verwendung zu begründen. Die Beweiskraft der Daten reicht nicht immer für die Vermeidung weiterer Prüfungen aus, kann aber bei der Ausarbeitung einer integrierten Prüfstrategie (ITS) behilflich sein, da die verfügbaren Daten bei der Ermittlung der nachfolgenden Schritte und der geeignetsten Prüfungen helfen können.

In diesem Kapitel werden die Informationsquellen beschrieben, die zu einer Beweiskraft der Daten beitragen könnten.

Wann ist der Prozess durchzuführen?

Sobald vorhandene Daten gesammelt wurden, bietet das WoE-Konzept die Möglichkeit:

- weniger zuverlässige Informationen oder Studien zu verwenden, die für sich alleine unter Umständen nicht ausreichend sind, um als Schlüsselstudien herangezogen zu werden;
- Schlussfolgerungen zu einer Stoffeigenschaft zu treffen;
- und somit Ihre Informationsanforderungen zu erfüllen.

Dieser Ansatz ist eine mögliche Methode zur Optimierung der Verwendung aller verfügbaren Informationen und unterschiedlichen Datenquellen für einen Endpunkt, wodurch sich in Kombination mit anderen Studien eine ausreichende Menge an Informationen ergeben kann, was bedeutet, dass eine WoE-Analyse durchgeführt werden kann.

Es ist wichtig, dass auf zuverlässige, robuste und transparente Weise dokumentiert und erläutert wird, wie der evidenzbasierte Ansatz verwendet wurde. Wenn Sie eine Argumentation vorlegen, die zeigt, dass die in einem WoE kombinierten Daten die betrachtete Eigenschaft angemessen beschreiben, sind unter Umständen keine weiteren Informationen notwendig.

Wie ist der Prozess durchzuführen?

Zunächst beinhaltet der WoE-Ansatz das Zusammentragen aller verfügbaren Informationen, und zwar nach dem Prinzip „Je mehr Informationen, desto besser“. Außerdem muss eine Beurteilung der zusammengetragenen Informationen unter Hinzuziehung eines Experten erfolgen und abgewogen werden, ob ein „Beweiskraft der Daten“-Fall aufgebaut werden kann.

Zusammentragen aller relevanten Informationen

Um mit dem Aufbau des WoE-Falls zu beginnen, sollten Sie alle vorhandenen und relevanten Informationen aus allen zur Verfügung stehenden Quellen zusammentragen. Weitere Details zur Verwendung, Bewertung und Meldung von vorhandenen Informationen können Sie Kapitel 3.1 entnehmen.

Beurteilen des Gesamtpakets, um eine Schlussfolgerung zu einer Eigenschaft zu ziehen

Kumulative Beweiskraft: „Bündeln“ von Informationen

Es kann passieren, dass für ein und denselben Endpunkt mehrere Studien für denselben zu prüfenden Stoff vorliegen, die als nicht vollständig zuverlässig oder für die Verwendung als Schlüsselstudien als nicht geeignet 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 gemeinsam zu verwenden, um eine Informationsanforderung zu erfüllen.

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 werden, es sei denn, es ist Teil eines „WoE“-Ansatzes.
- Studien mit Klimisch-Score von 2, 3 und 4
- Studien, die nicht nach Standardrichtlinien durchgeführt wurden

Beispiel (Kurzzeittoxizität für Fische)

Um einem Endpunkt gemäß Anhang VIII Abschnitt 9.1.3 (Kurzzeittoxizität für Fische) Rechnung zu tragen, können Ihnen folgende Elemente vorliegen:

- Gültige Daten zur Toxizität für Fische, die nur für ein Schema mit kurzer Exposition (z. B. 24 Stunden) verfügbar sind.
- Prüfungen mit einer Exposition von über 96 Stunden, die jedoch nicht als zuverlässig eingestuft werden können (z. B. aufgrund mangelhafter Dokumentation), obwohl sie Informationen bereitstellen, die nahelegen, dass die Hauptwirkung innerhalb der ersten 24 Stunden stattfindet. Daher könnte der 24-Stunden-Wert verwendet werden.
- Toxizitätsdaten für mehrere Zeitpunkte aus einem 72-Stunden-Test; hier ermöglicht die Zeit-Wirkungs-Kurve unter Umständen eine Extrapolation des 96-Stunden-Werts.

Beim Bewerten vorhandener Daten ist zu erwarten, dass nicht alle Studieninformationen vorliegen, sodass nicht alle oben genannten Punkte vollständig beurteilt werden können. Die Studien können jedoch qualitativ hochwertig sein und für die Verwendung im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes in Betracht gezogen werden. Bitte stellen Sie sicher, dass Ihnen Schlüsselinformationen vorliegen, um eine gewisse Sicherheit zu gewährleisten, dass die zugrundeliegenden Daten qualitativ hochwertig sind.

Unter derartigen Umständen ist es entscheidend, zu wissen, ob die Prüfung gemäß den Standard-Prüfleitlinien durchgeführt wurde, und die Studienmethode ist anzugeben. Darüber hinaus sollten die Schlüsselinformationen im technischen Dossier angegeben werden. Dabei handelt es sich um Folgendes:

- (i) Identifizierung des zu prüfenden Stoffes;
- (ii) Probenreinheit;
- (iii) Prüfspezies;
- (iv) Dauer der Prüfung. Weitere Anleitungen finden Sie in den Leitlinien zur Registrierung.

Umgang mit sich widersprechenden Studienergebnissen

Ein WoE-Ansatz kann angewendet werden, wenn aus mehreren verfügbaren Studien sich widersprechende Ergebnisse hervorgehen: Jede Studie erhält in Abhängigkeit von der Prüfmethode, der Qualität der Daten und dem zu prüfenden Endpunkt eine Bewertung und eine Gewichtung. Anschließend wird entsprechend der Gesamtabwägung der verschiedenen Gewichtungen eine Schlussfolgerung gezogen.

Es gilt zu beachten, dass qualitativ hochwertige Daten aus *In-vivo*-Prüfungen (Informationen aus Analogien) und *In-vitro*-Prüfungen im Allgemeinen bei der Entscheidungsfindung eine höhere Gewichtung erhalten als eine QSAR- oder unternehmensintern durchgeführte *In-vitro*-Methode.

Expertenurteil

Das Expertenurteil ist entscheidend bei der Ausarbeitung und Bewertung des WoE-Pakets, und zwar bei der Betrachtung der Zuverlässigkeit, Relevanz und Eignung, wobei verschiedene Informationen integriert und verglichen werden und jedem Datenelement eine Gewichtung zugewiesen wird.

Die mit der Bereitstellung dieses wissenschaftlichen Urteils betrauten Experten müssen über Sachkenntnis bezüglich der relevanten Endpunkte und Studienmethoden verfügen, da sie die Zuverlässigkeit, Relevanz und Eignung der verfügbaren Daten bewerten und entscheiden müssen, ob die kombinierten Daten ausreichen, um eine Schlussfolgerung bezüglich der Eigenschaften oder potenziellen Wirkungen des Stoffes zu ziehen.

Wenn keine Daten aus Prüfungen vorliegen, um eine solide Schlussfolgerung zu ziehen, ermöglicht unter Umständen die Verwendung anderer Informationen und die Heranziehung von Experten eine Schlussfolgerung.

Um ein solches Expertenurteil transparent und verständlich zu machen, ist es erforderlich, dass alle verwendeten Informationen, alle bei der Bewertung durchgeführten Schritte und alle gezogenen Schlussfolgerungen in vollem Umfang im technischen Dossier dokumentiert und wissenschaftlich begründet werden.

Meldung und Aufzeichnung der relevanten Informationen

Um die Informationsanforderungen für einen Endpunkt zu erfüllen, müssen Sie Ihren WoE im Endpunktabschnitt des IUCLID-Dossiers einreichen. Für jedes Datenelement sollten Sie einen individuellen Endpunktstudieneintrag (ESR) erstellen und im Feld <Adequacy of study> (Eignung der Studie) „Weight of evidence“ (Beweiskraft der Daten) auswählen.

Anschließend sollten Sie die Informationen in Form einer qualifizierten Studienzusammenfassung bereitstellen: Sie müssen alle relevanten Informationen unter den ESR-Überschriften „Administrative Data“ (Administrative Daten) (wie z. B. „Type of information“ [Art der Informationen] und „Reliability“ [Zuverlässigkeit]), „Data source“ (Datenquelle), „Materials and Methods“ (Materialien und Methoden) und „Results and discussion“ (Ergebnisse und Diskussion) ausfüllen (siehe die Fallstudien am Ende des Kapitels).

Jeder im Rahmen eines WoE-Ansatzes eingereichte ESR wird, ebenso wie die als Schlüsselstudien eingereichten ESRs, im Rahmen des Registrierungsprozesses einer Vollständigkeitsprüfung unterzogen.

Weitere Informationen zur Erstellung von Registrierungs dossiers im IUCLID-Format sowie zur Vollständigkeitsprüfung können Sie [dem Handbuch Erstellung von Registrierungs- und PPORD-Dossiers](#): Kapitel 9.7.4 (für Beispiele für das Ausfüllen von Endpunktstudieneinträgen) sowie Anhang 2 entnehmen.

Empfehlungen

- 1 Erstellen Sie eine Endpunktzusammenfassung, die aus den verschiedenen ESRs stammt, in der die Ergebnisse für den Endpunkt sowie die Begründung für die von Ihnen gezogene Schlussfolgerung zusammengefasst sind.
- 2 Legen Sie für jedes Element des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes ausreichend Daten vor, damit die ECHA die Gesamtbeweiskraft bewerten kann, und um zu zeigen, dass die kombinierten Informationen eine rationale Beurteilung der physikalisch-chemischen, ökotoxikologischen und toxikologischen inhärenten Eigenschaften eines Stoffes ermöglichen.
- 3 Dokumentieren und melden Sie Ihre wissenschaftlichen Überlegungen zu den Daten und der Gesamtbeurteilung unmissverständlich, um der ECHA die Bewertung der allgemeinen Daten auf unparteiische Weise zu ermöglichen.
- 4 Alle Endpunktstudieneinträge, die Teil eines WoE-Ansatzes sind, sind im Feld <Adequacy of study> (Eignung der Studie) **als solche zu kennzeichnen**.
- 5 Eine Kennzeichnung als „Beweiskraft der Daten“ darf nicht erfolgen, wenn der Registrant basierend auf den Inhalten von Spalte 2 der Anhänge VII-X der REACH-Verordnung auf eine Studie verzichten will.
- 6 Stellen Sie **qualifizierte Studienzusammenfassungen** für jede im Rahmen eines WoE-Ansatzes verwendete Studie bereit.
- 7 Berücksichtigen Sie stets die Qualität der verfügbaren Daten, die Einheitlichkeit der Ergebnisse, den Schweregrad und die Art der betreffenden Wirkungen sowie die Relevanz der verfügbaren Daten für die Eigenschaft.

Erforderliche Sachkenntnis

Wie zuvor bereits beschrieben, ist wissenschaftliche Sachkenntnis für den jeweiligen Endpunkt erforderlich, außer es werden bereits vorhandene Daten in IUCLID eingegeben. Jeder Fall ist unterschiedlich.

Administrative Sachkenntnis	Wenn verfügbare Ergebnisse einer Prüfung, einschließlich der entsprechenden Klimisch-Scores, direkt als Eingabedaten im Registrierungs-dossier verwendet werden können.
Wissenschaftliche Sachkenntnis	Wenn verfügbare Ergebnisse eine Interpretation oder die Bewertung mit Klimisch-Scores erfordern, um eine Schlussfolgerung bezüglich eines entsprechenden Werts für die weitere Beurteilung zu ermöglichen.
Fortgeschrittene wissenschaftliche Sachkenntnis	Wenn mehrere Datenquellen, die entweder aus experimentellen Versuchen stammen oder nicht, als Alternativen zu Standardprüfungen verwendet werden können; Aufbau des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes und Sicherstellung der angemessenen und zuverlässigen Dokumentation; Beurteilung der Bedingungen von Anhang XI Abschnitt 1.2.

Zusätzliche Hinweise

- 1 Das Dossier muss stets eine gut dokumentierte und stichhaltige Begründung für die Anpassung der Standard-Informationsanforderungen enthalten, die auf wissenschaftlicher Argumentation und Dokumentation zugrundeliegender Daten basiert.
- 2 Die ECHA akzeptiert einen WoE-Ansatz nur dann, wenn er in IUCLID durch mehrere ESRs gestützt ist, zusammen mit einer angemessenen Dokumentation der verschiedenen Datenquellen; Sie müssen in den ESRs die richtigen Kennzeichnungen verwenden und eine Endpunktzusammenfassung bereitstellen, die die anderen ESRs, welche sich auf jedes unabhängige Datenelement beziehen, umfasst.
- 3 Die ECHA hat festgestellt, dass Registranten bei dem Versuch, mehrere Quellen von weniger geeigneten vorhandenen Informationen zu verwenden, den WoE-Ansatz auf unangemessene oder ungeeignete Weise angewendet haben.
Es gilt folgende Ausnahme: Wenn die Nichtdurchführung einer Prüfung aufgrund fehlender Exposition durch eine substantielle Argumentation begründet werden kann, dürfen Sie den Endpunktstudieneintrag nicht als „weight of evidence“ (Beweiskraft der Daten) kennzeichnen. Stattdessen sollten sie einen Datenverzicht erklären und als Grund dafür „exposure considerations“ (Überlegungen bezüglich Exposition) auswählen. Anschließend müssen sie anhand der im Stoffsicherheitsbericht (CSR) entwickelten Expositionsszenarien eine angemessene quantitative Begründung liefern.
- 4 Fortgeschrittene Methoden, wie z. B. die Toxikogenomik, können außerdem über die Risikobewertung Auskunft geben 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 Wirkungen und für die Relevanz für den Menschen bilden.

Fallstudien

Fallstudie 1: angemessene Anwendung eines WoE-Ansatzes für den Endpunkt „Wasserlöslichkeit“, basierend auf zwei Datenquellen: Analogie und QSAR-Vorhersage.

In einem solchen Fall müssen zwei Haupt-Endpunktstudieneinträge (ESRs) vorgelegt werden, die den ESR für den Ausgangsstoff ergänzen. Der ergänzende ESR bietet nur die Grundlage für ein Analogiekonzept (nicht für die Beweiskraft der Daten).

Der erste ESR (a) bietet die Grundlage für das Analogiekonzept. Dabei handelt es sich um ein experimentelles Ergebnis für einen strukturell verwandten Stoff (Analogon, Quelle für die Analogie); für das Feld <Type of information> (Art der Informationen) wird „experimental

study“ (Experimentelle Studie) ausgewählt, in das Feld <Adequacy of study> (Eignung der Studie) wird der Wert „key study“ (Schlüsselstudie) eingegeben, und es wird das Kontrollkästchen für die qualifizierte Studienzusammenfassung ausgewählt. Es werden alle relevanten Felder für eine qualifizierte Studienzusammenfassung (RSS) ausgefüllt, einschließlich der Interpretation und Schlussfolgerung des Registranten. Der Registrant kann dem ESR außerdem ein unterstützendes Dokument oder einen Bericht anhängen.

Der zweite ESR (b) ist das **Ziel** der Analogie (das Ergebnis der Analogie) und dient als Analogie aus einem Trägerstoff (strukturell verwandter Stoff oder Surrogat); für das Feld <Type of information> (Art der Informationen) wird „read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)“ (Analogie aus Trägerstoff [strukturell verwandter Stoff oder Surrogat]) ausgewählt, und in das Feld <Adequacy of study> (Eignung der Studie) wird „weight of evidence“ (Beweiskraft der Daten) eingegeben. Im Feld „Cross-reference“ (Querverweis) wird ein Querverweis auf den ESR (a) vorgenommen, der die Quellstudie darstellt. Im Feld <Justification for type of information> (Begründung für die Art der Informationen) wird eine Begründung für das Analogiekonzept angegeben. Der Registrant kann dem ESR außerdem ein stützendes Dokument oder einen Bericht anhängen.

Der dritte ESR (c) ist für eine (Q)SAR-Vorhersage vorgesehen; dort wird im Feld <Type of information> (Art der Informationen) „(Q)SAR“ ausgewählt, in das Feld <Adequacy of study> (Eignung der Studie) wird „weight of evidence“ (Beweiskraft der Daten) eingegeben, und es werden alle für eine qualifizierte Studienzusammenfassung erforderlichen Felder ausgefüllt. In den Feldern <Justification for type of information> (Begründung für die Art der Informationen) und <Attached justification> (Angehängte Begründung) wird die Dokumentation zur Stützung der (Q)SAR-Vorhersage bereitgestellt.

Es wird eine Endpunktstudienzusammenfassung erstellt, um den Hauptergebnissen der einzelnen ESRs Rechnung zu tragen. Darüber hinaus dokumentiert der Registrant weiter, wie er basierend auf dem WoE-Ansatz die Eigenschaften des Stoffes ermittelt hat.

Weitere Informationen können Sie Kapitel 9.7.2 des [Handbuchs „Erstellung von Registrierungs- und PPORD-Dossiers“](#) entnehmen.

Fallstudie 2: Unangemessene Anwendung eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes

Es wird nur ein als „weight of evidence“ (Beweiskraft der Daten) gekennzeichneteter ESR (im Feld <Adequacy of study> [Eignung der Studie]) bereitgestellt; dieser legt eine experimentelle Studie mit Klimisch-Score 4 vor.

Dies reicht nicht aus, um eine Bewertung durchzuführen oder die Informationsanforderung zu erfüllen. Es ist daher wichtig, dass der Registrant unter Zuhilfenahme zusätzlicher Informationsquellen ein überzeugenderes Beweispaket schnürt und die Datenelemente und die Begründung für die Schlussfolgerung für den Endpunkt dokumentiert.

4.2 (Q)SAR

Was ist das?

„Struktur-Wirkungs-Beziehungs (SAR)“- und „quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungs (QSAR)“-Modelle, die unter dem Oberbegriff „(Q)SARs“ zusammengefasst werden, sind theoretische, computerisierte Modelle, mit deren Hilfe anhand der Kenntnisse über die chemische Struktur von Stoffen deren physikalisch-chemische und biologische Eigenschaften (z. B. ein [öko]toxikologischer Endpunkt) sowie die Eigenschaften von Stoffen hinsichtlich des Verbleibs in der Umwelt quantitativ oder qualitativ vorhergesagt werden können. Diese Modelle sind in kostenlosen und kommerziell erhältlichen Softwarepaketen enthalten.

Die Verwendung von (Q)SARs (auch als *In silico*-Ansatz bezeichnet) kann es Ihnen ermöglichen, unnötige Versuche, vor allem unnötige Tierversuche, zu vermeiden, sofern die gewonnenen Informationen ausreichen, um die Informationsanforderungen zu erfüllen. Diese Vorhersagen können jedoch nur dann als gültig angesehen und verwendet werden, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind.

Der Ansatz der Verwendung von (Q)SAR-Modellen versucht, die inhärenten Eigenschaften von Chemikalien nicht durch Prüfungen, sondern durch Nutzung verschiedener Datenbanken und theoretischer Modelle vorherzusagen. Auf der Grundlage der Kenntnis der chemischen Struktur setzen QSARs auf quantitative Weise Merkmale der Chemikalie mit einem Messwert einer bestimmten Wirkung in Beziehung; SARs hingegen ermöglichen qualitative Schlussfolgerungen über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Stoffeigenschaft basierend auf einem Strukturmerkmal des Stoffes.

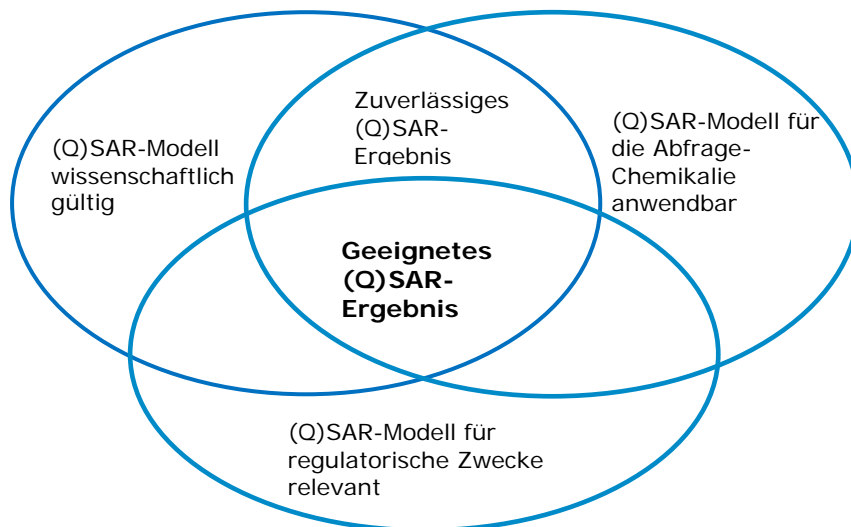
Wie bei allen anderen Formen von Daten müssen Sie eine ausreichende Dokumentation vorlegen, um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse zu ermöglichen. Weitere Detailinformationen zu (Q)SAR-Modellen können Sie der Praxisanleitung „How to use and report (Q)SARs“ (Verwendung und Meldung von Daten mit dem (Q)SAR-Ansatz entnehmen).

Wann ist der Prozess durchzuführen?

(Q)SAR-Vorhersagen können nur dann anstelle von Prüfungen als akzeptable Anpassung verwendet werden, wenn geeignete (Q)SAR-Ergebnisse verfügbar sind, also wenn die in Anhang XI Abschnitt 1.3 der REACH-Verordnung festgelegten Bedingungen erfüllt sind:

- (i) Der Stoff muss in den Anwendungsbereich des Modells fallen.
- (ii) Die Ergebnisse müssen mithilfe eines wissenschaftlich gültigen Modells gewonnen werden.
- (iii) Die Ergebnisse müssen für die Zwecke der Einstufung und Kennzeichnung sowie für die Risikobewertung ausreichen.
- (iv) Die Informationen müssen ausführlich dokumentiert werden.

Abbildung 4: Schema zur Identifizierung eines geeigneten (Q)SAR-Ergebnisses.



Die wissenschaftliche Gültigkeit des Modells wird anhand der folgenden Grundsätze bewertet:

- (i) eines definierten Endpunkts;
- (ii) eines eindeutigen Algorithmus;
- (iii) eines definierten Anwendungsbereichs;
- (iv) geeigneter Messgrößen der Anpassungsgüte, Robustheit und Vorhersagbarkeit;
- (v) falls möglich, einer mechanistischen Interpretation.

Einige einfache Eigenschaften und Endpunkte können mithilfe von (Q)SAR-Modellen zuverlässig vorhergesagt werden, wenn die Stoffe in den Anwendungsbereich des Modells fallen; bei höherstufigen Endpunkten können (Q)SARs hingegen nur vorläufige Hinweise zur Art der Toxizität liefern, die der Stoff unter Umständen aufweist.

Erfahrung und fundierte Kenntnis von (Q)SARs sind erforderlich, um die Zuverlässigkeit und Eignung der Vorhersagen zu ermitteln.

Wie ist der Prozess durchzuführen?

Im Allgemeinen sollten Sie (Q)SAR-Ergebnisse im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes (siehe Kapitel 4.1 des vorliegenden Handbuchs) oder einer integrierten Prüfstrategie verwenden.

Die Erfahrungen der ECHA mit der Verwendung von Anpassungen zur Erfüllung von Standard-Informationsanforderungen zeigen, dass es keine einfachen auf (Q)SARs basierenden Lösungen für komplexe Gesundheitsendpunkte wie Toxizität bei wiederholter Aufnahme sowie Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität im Allgemeinen gibt.

Wenn (Q)SARs verwendet werden, sollten Sie alle verfügbaren (Q)SAR-Modelle für den Endpunkt ausführen. Die verfügbaren Modelle sollten unabhängig (also unterschiedlich in Bezug auf den Vorhersageformalismus und die zugrundeliegenden Daten) sein.

Sie müssen überprüfen, ob Ihr (Ziel-)Stoff in den Anwendungsbereich des Modells fällt. In der Praxis müssen Sie die folgenden Elemente überprüfen:

- (i) Deskriptorenbereich;
- (ii) Strukturbereich; mechanistische und metabolische Bereiche, falls möglich.

Wenn eng verwandte Strukturanaloga im Trainingsdatensatz des Modells enthalten sind,

erhöht dies die Zuverlässigkeit der Vorhersage, insbesondere wenn die Analoga korrekt oder innerhalb einer akzeptablen Fehlerspanne vorhergesagt werden. Analoga können im Trainings- und/oder Prüfdatensatz des Modells sowie in verfügbaren Datenbanken (z. B. in der Datenbank der QSAR Toolbox der OECD) gesucht werden.

Und schließlich müssen Sie die richtige Dokumentation einreichen, um Ihre Begründung zu stützen:

- (i) Berichtsformat der (Q)SAR-Vorhersage (QPRF) zur Dokumentation der Vorhersage und
- (ii) Berichtsformat der (Q)SAR-Vorhersage (QPRF) zur Dokumentation des Modells.

Während das QMRF ([Q]SAR-Modell-Berichtsformat) eine allgemeine Beschreibung des Modells ist und in der Regel vom Entwickler bereitgestellt wird, ist das QPRF vorhersagespezifisch und muss für jede Vorhersage ausgearbeitet werden.

Weitere Details und Anleitungen zur Verwendung von (Q)SAR-Daten sind in der [Praxisanleitung „How to use and report \(Q\)SARs“](#) (Verwendung und Meldung von Daten mit dem (Q)SAR-Ansatz) und den [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.6](#) verfügbar.

Erforderliche Sachkenntnis

Fortgeschrittene wissenschaftliche Sachkenntnis

Um die Berechnungsmodelle von (Q)SARs zu verstehen, da die Verwendung von, Begründung für und Dokumentation von solchen Daten sehr spezifischen Regeln unterworfen ist; Beurteilung der Bedingungen von Anhang XI Abschnitt 1.3.

Zusätzliche Hinweise

1 Ignorieren Sie die Vorhersagen, die nur einige der in Anhang XI Abschnitt 1.3 festgelegten Bedingungen erfüllen, oder erläutern Sie den Grund für die Bereitstellung dieser Vorhersagen. Je näher das vorhergesagte Ergebnis an einem behördlich festgelegten Schwellenwert liegt, desto genauer muss die Vorhersage sein.

2 Das QMRF, das die wissenschaftliche Gültigkeit des Modells beschreibt, kann an den Endpunktstudieeintrag angehängt werden, während das QPRF für die jeweilige Vorhersage in jedem Fall angehängt werden muss; anderenfalls sollten gleichwertige Informationen in das vorab ausfüllbare Feld <Justification for type of information> (Begründung für die Art der Informationen) in IUCLID eingegeben werden.

3 Die Verwendung der QSAR Toolbox der OECD beseitigt nicht die Notwendigkeit der Ausarbeitung eines QPRF zur Beschreibung der wissenschaftlichen Argumentation bzw. der Bereitstellung unterstützender Daten für die Vorhersage.

4 Berücksichtigen Sie die jeweilige chemische Beschaffenheit Ihres Stoffes, um zu entscheiden, ob der Stoff in den Anwendungsbereich des Modells fällt oder möglicherweise schwer vorhersagbar ist; beispielsweise können Informationen zur Reaktivität oder bestimmte Wirkungsweisen auf Strukturen hinweisen, bei denen eine übermäßige Toxizität zu erwarten ist, und die Vorhersagen könnten weniger genau sein.

4.3 *In-vitro*-Daten

Was ist das?

Eine *in vitro* (lateinisch für „im Glas“) durchgeführte Prüfung erfolgt in einer kontrollierten Umgebung, wie z. B. in einem Teströhrchen oder in einer Petrischale außerhalb eines lebenden Organismus. Eine *in vivo* (lateinisch für „im Lebendigen“) durchgeführte Prüfung erfolgt an einem lebenden Organismus, wie z. B. an einem Wirbeltier.

Ergebnisse aus geeigneten *In-vitro*-Methoden können auf das Vorhandensein einer bestimmten Eigenschaft schließen lassen oder für das Verständnis der Wirkungsweise des Stoffes wichtig sein. In diesem Zusammenhang bedeutet „geeignet“ ausreichend entwickelt gemäß international anerkannten Kriterien der Entwicklung von Prüfmethoden (beispielsweise die Vorvalidierungskriterien des Europäischen Zentrums zur Validierung von Alternativmethoden, ECVAM). Bei der Validierung werden die Zuverlässigkeit und die Relevanz eines Verfahrens für einen bestimmten Zweck festgestellt.

Im Zuge der Förderung von Alternativmethoden wurden mehrere *In-vitro*-Prüfmethoden auf internationaler Ebene validiert und für die regulatorische Verwendung anerkannt.

Wenn eine Anpassung durchgeführt wird und die Ergebnisse einer *In-vitro*-Prüfung darauf hinweisen, dass eine inhärente Eigenschaft nicht vorliegt, muss die Standardprüfung unter Umständen trotzdem durchgeführt werden, um das Nichtvorhandensein der Eigenschaft zu bestätigen. Ausnahmen sind unter anderem jene *In-vitro*-Prüfungen, für die negative Ergebnisse akzeptabel sein können, wenn sie im Rahmen eines integrierten Ansatzes verwendet werden. Ein Beispiel ist der Fall, in dem *In-vitro*-Prüfungen bereits als Standard-Informationsanforderungen (z. B. für Endpunkte bezüglich Ätz-/Reizwirkung auf die Haut und schwerer Augenschädigung/Augenreizung) anerkannt sind oder wesentliche Schritte in einer integrierten Standard-Prüfstrategie (z. B. im Fall der Mutagenität) darstellen.

In allen Fällen müssen die Daten aus *In-vitro*-Prüfungen mit einer wissenschaftlich gültigen Methode gewonnen werden, und sie müssen sich eignen, um den Stoff einzustufen und zu kennzeichnen und/oder sein Risiko zu beurteilen. Wie bei allen anderen Formen von Daten müssen Sie eine ausreichende Dokumentation vorlegen, damit eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse möglich ist.

In der EU ist die ECVAM für die Koordinierung der wissenschaftlichen Validierung neuer alternativer Prüfmethoden verantwortlich. Bei der Entwicklung neuer Prüfmethoden gibt es fünf festgelegte Hauptschritte, nämlich Versuchsentwicklung, Vorvalidierungsphase, Validierungsphase, unabhängige Beurteilung und schließlich der Übergang zu einer regulatorisch anerkannten Methode.

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 Prüfmethoden sind in den [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.4](#) beschrieben und wurden vom OECD-Leitliniendokument 34 übernommen. Detailliertere Informationen zur Verwendung solcher *In-vitro*-Methoden finden Sie in den Leitlinien sowie unter <http://ecvam.jrc.it/>.

Kategorien von In-vitro-Methoden und -Daten

Es gibt drei Kategorien von *In-vitro*-Methoden und -Daten, die für die Registrierung von Stoffen gemäß der REACH-Verordnung verwendet werden können.

(i) Validierte *In-vitro*-Methoden

Validierte *In-vitro*-Methoden werden, sobald sie gemäß international vereinbarten Validierungsgrundsätzen wissenschaftlich anerkannt sind, in der Regel in der Prüfmethode-Verordnung und/oder in den OECD-Prüfrichtlinien aufgeführt und können, in Abhängigkeit von dem Zweck, für den die Methode validiert und übernommen wurde, vollständig oder teilweise eine *In-vivo*-Prüfung ersetzen.

Einige *In-vitro*-Prüfmethoden gehören zu den Standardinformationen, die bei verschiedenen Mengenbereichen erforderlich sind (z. B. *In-vitro*-Assays für Haut- und Augenreizung und zur Sensibilisierung der Haut sowie *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 Risikobewertung zu liefern.

(ii) Vorvalidierte *In-vitro*-Methoden

Auch *In-vitro*-Prüfungen, die die international anerkannten Vorvalidierungskriterien 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 jeweilige Prüfung bestätigt werden, die in den Anhängen VII-X für den entsprechenden Endpunkt festgelegt ist (Anhang XI Abschnitt 1.4). Alternativ können die Ergebnisse Teil eines „Beweiskraft der Daten“ (WoE)-Ansatzes sein.

Wenn Daten aus vorvalidierten *In-vitro*-Methoden verwendet werden, müssen die ECVAM-Kriterien zum Übergang in die Vorvalidierungsphase – einschließlich des Nachweises der Reproduzierbarkeit der Methode, ihrer mechanistischen Relevanz und ihres Vorhersagevermögens – in dem Registrierungs-dossier angegeben werden.

(iii) 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 die Anpassung des Standardprüfprogramms gemäß Anhang XI zu unterstützen (Verwendung bestehender Daten, Analogie und Gruppierung von chemischen Stoffen und/oder Beweiskraft der Daten).

Sie müssen den Zweck der Verwendung solcher Methoden stets im Rahmen einer unmissverständlich und ausführlich dokumentierten wissenschaftlichen Begründung definieren. Falls zutreffend (z. B. bei vorvalidierten Methoden, die als unterstützende Belege verwendet werden), müssen die Kriterien für die Eignung angegeben werden.

Wann ist der Prozess anzuwenden?

Gemäß Artikel 13 Absatz 1 und 3 sind *In-vitro*-Prüfungen geeignet, um Informationen zu inhärenten Eigenschaften zu generieren, bevor *In-vivo*-Tierversuche in Erwägung gezogen werden. Außerdem führt Anhang XI Abschnitt 1.2 aus, dass „*neu entwickelte Prüfmethode, die noch nicht in den Prüfmethode enthalten sind, auf die in Artikel 13 Absatz 3 Bezug genommen wird*“ und die sich möglicherweise noch im vorvalidierten Stadium befinden, innerhalb eines WoE-Ansatzes in Erwägung gezogen werden könnten.

Es wurden Änderungen an den REACH-Anhängen zugunsten alternativer Prüfmethode, einschließlich *In-vitro*-Methoden, vorgenommen. Sie treten in zwei Schritten in Kraft: zunächst für Haut-/Augenreizung und akute dermale Toxizität und anschließend für Hautsensibilisierung.

Die neuen Anforderungen für Ätz-/Reizwirkung auf die Haut, schwere Augenschädigung/Augenreizung und Hautsensibilisierung machen Prüfmethode ohne Tierversuche zur Standardoption, während eine weitere Änderung weitere Anpassungsmöglichkeiten bietet, um der akuten dermalen Toxizität Rechnung zu tragen. In den meisten Fällen werden die für die Einstufung oder Risikobewertung eines Stoffes erforderlichen Informationen ausschließlich mithilfe von *In-vitro*-Studien gewonnen.

In-vitro-Daten können daher verwendet werden, um Informationsanforderungen, die anderenfalls mithilfe von *In-vivo*-Daten hätten generiert werden müssen, vollständig oder teilweise zu ersetzen. *In-vitro*-Daten, einschließlich solcher, die durch Methoden generiert werden, die den international anerkannten Validierungskriterien (Angemessenheit und Eignung) für einen spezifischen Endpunkt nicht entsprechen, müssen ebenfalls im Registrierungsdossier als Teil aller zusammengetragenen verfügbaren Informationen berücksichtigt und vorgelegt und bei einem WoE-Ansatz (Anhang XI Abschnitt 1.2) oder zur Unterstützung der Gruppierung von Stoffen (Anhang XI Abschnitt 1.5) verwendet werden.

Wie muss die Verwendung erfolgen?

Beurteilung und Meldung der Angemessenheit und Eignung

Bevor Sie in Ihrem Registrierungsdossier eine validierte *In-vitro*-Prüfmethode einreichen, müssen Sie die Qualitätskriterien für den jeweiligen Endpunkt beurteilen und diese im entsprechenden IUCLID-Endpunktstudieneintrag (ESR) melden. Solange die Methode in der EU-Verordnung zur Festlegung von Prüfmethode oder in den OECD-Prüfrichtlinien aufgeführt ist, 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.

Sie müssen alle etwaigen Einschränkungen, die im Prüfmethode-Protokoll oder in den technischen Leitlinien beschrieben sind, berücksichtigen. Zum Beispiel sind manche *In-vitro*-Methoden nur für die Vorhersage von positiven Ergebnissen (Hinweise auf eine gefährliche Eigenschaft), jedoch nicht für negative Ergebnisse angemessen.

Außerdem sollten Sie prüfen, ob Ihr Stoff geeignet ist, um mithilfe des von Ihnen gewählten *In-vitro*-Modells geprüft zu werden, da möglicherweise Einschränkungen bezüglich des Anwendungsbereichs der Prüfung bestehen.

Wenn Sie vorvalidierte *In-vitro*-Methoden für die Erfüllung der Informationsanforderungen gemäß der REACH-Verordnung verwenden möchten, müssen Sie die in Anhang XI Abschnitt 1.4 festgelegten Bedingungen erfüllen und die Eignung der Methode in Bezug auf die ECVAM-Kriterien beurteilen, bevor Sie die Ergebnisse im IUCLID-Dossier angeben. Wenn Sie etwaige andere *In-vitro*-Methoden im Rahmen eines WoE-Ansatzes verwenden möchten, müssen Sie zuerst die Qualität der Methode und die Qualitätsstandards (Reproduzierbarkeit von Prüfergebnissen) beurteilen, bevor Sie Ihre Überlegungen im Rahmen des ESR in das IUCLID-Dossier aufnehmen.

Verwendung für die Einstufung, Kennzeichnung und/oder Risikobewertung

Es können nur validierte und vorvalidierte *In-vitro*-Methoden unter speziellen Bedingungen für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobewertung verwendet werden. Wird eine validierte, in den Anhängen VII-X aufgeführte *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 Risikobewertung angesehen werden. Andere *In-vitro*-Daten können nur als Teil des WoE-Ansatzes verwendet werden, um die Entscheidungsfindung zu unterstützen.

Hinsichtlich schwerer Augenschädigung/Augenreizung (Anhang VII Abschnitt 8.2) müssen Sie Informationen für die Einstufung und Risikobewertung eines Stoffes zusammentragen oder

mithilfe von *In-vitro*-Studien generieren. In manchen Fällen können Kombinationen aus *In-vitro*-Studien verwendet werden und ausreichend sein. In anderen Fällen, in denen keine Schlussfolgerungen zur Einstufung und Kennzeichnung möglich sind, können unter Umständen nach wie vor *In-vivo*-Studien erforderlich sein, um die Informationsanforderungen gemäß Anhang VIII Abschnitt 8.2 Spalte 2 zu erfüllen. Dasselbe Prinzip gilt für die Eigenschaft „Ätz-/Reizwirkung auf die Haut“.

Im Hinblick auf Hautsensibilisierung (Anhang VII Abschnitt 8.3) und aufgrund der Änderungen der Anhänge der REACH-Verordnung ist es Ihnen dann unter Umständen gestattet, die *In-vivo*-Prüfung durchzuführen (Anhang VII Abschnitt 8.3.2), wenn auf Grundlage dieser Prüfungen keine Schlussfolgerungen möglich sind **oder** wenn die verfügbaren *In-vitro*-/*In-chemico*-Prüfmethoden für den Stoff nicht anwendbar sind (siehe Szenario 2).

Empfehlungen

- 1 Daten aus *In-vitro*-Prüfmethoden (validiert oder vorvalidiert) können gemäß der REACH-Verordnung verwendet werden, vorausgesetzt, dass die Informationen für den Gefahren-Endpunkt für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobewertung ausreichen.
- 2 Fortgeschrittene *In-vitro*-Technologien können wertvolle Informationen über die Wirkungsweise des Stoffes liefern und Teil der Begründung eines Analogieansatzes oder einer Stoffgruppenbildung sein.
- 3 Mithilfe von (nicht) vorvalidierten Methoden gewonnene *In-vitro*-Daten können nur als unterstützende Informationen (z. B. im Rahmen einer WoE-Begründung) verwendet werden.
- 4 Sie sollten die Ergebnisse stets detailliert und unmissverständlich melden, einschließlich der Prüfbedingungen und der Interpretation der Nützlichkeit der Ergebnisse in Ihrem Registrierungsdossier. Dies ist dann erforderlich, wenn die Studie als Schlüsselstudie oder als Teil eines WoE-Ansatzes verwendet wird.
- 5 Die Einschränkungen der Methode sind unmissverständlich zu kommunizieren, z. B. durch den Hinweis, dass *In-vitro*-Prüfmethoden möglicherweise nicht alle möglicherweise für die chemische Toxizität relevanten Stoffwechselprozesse replizieren können, die *in vivo* auftreten.
- 6 In jedem Fall sind die Bedingungen gemäß Anhang XI Abschnitt 1.4 der REACH-Verordnung zu erfüllen.

Erforderliche Sachkenntnis

Administrative Sachkenntnis	Wenn Ergebnisse einer Prüfung, einschließlich der entsprechenden Klimisch-Scores, direkt als Eingabedaten im Registrierungsdossier verwendet werden können.
Wissenschaftliche Sachkenntnis	Wenn verfügbare Ergebnisse eine Interpretation oder die Bewertung mit Klimisch-Scores erfordern, um eine Schlussfolgerung bezüglich eines entsprechenden Werts für die weitere Beurteilung zu ermöglichen.
Fortgeschrittene wissenschaftliche Sachkenntnis	Wenn mehrere Datenquellen, die entweder aus experimentellen Versuchen stammen oder nicht, als Alternativen zu Standardprüfungen verwendet werden können; Ausarbeitung des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes und Sicherstellung der angemessenen und zuverlässigen Dokumentation; Beurteilung der Bedingungen von Anhang XI Abschnitt 1.4.

Zusätzliche Hinweise

Meldung von In-vitro-Methoden in IUCLID in Abhängigkeit von deren Validierungsstatus⁸

Wenn Sie in Ihrem Registrierungsossier zur Erfüllung von Anforderungen gemäß der REACH-Verordnung Ergebnisse einer validierten *In-vitro*-Methode verwenden, müssen Sie in Ihrem IUCLID-Registrierungsossier die qualifizierte Studienzusammenfassung oder die einfache Studienzusammenfassung vorlegen. Sie müssen eine ausreichende Beschreibung der Prüfbedingungen, Ergebnisse und Interpretation vorlegen, um die Entscheidungsfindung bezüglich der Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobewertung zu ermöglichen.

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 der RSS müssen Sie im Registrierungsossier Unterlagen aufnehmen, die zeigen, dass die Methode die Kriterien für eine Beurteilung der Eignung gemäß den ECVAM-Kriterien erfüllt, um die Eignung der Methode und deren potenzielle Annahme für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobewertung zu beurteilen.

Es gilt zu beachten, dass, wenn die mithilfe solcher Methoden gewonnene Ergebnisse keine Rückschlüsse auf bestimmte gefährliche Eigenschaften für den jeweiligen Endpunkt zulassen, Sie die erforderliche Prüfung durchführen müssen, um die negativen Ergebnisse zu bestätigen, es sei denn, es kann gemäß anderen spezifischen und allgemeinen Bestimmungen für die Anpassung der Standardinformationsanforderung auf die Prüfung verzichtet werden.

Wenn Sie die Ergebnisse einer vorvalidierten oder nicht vorvalidierten *In-vitro*-Methode als unterstützende Studien oder im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes oder als nicht berücksichtigte Studien vorlegen, müssen Sie dies unmissverständlich angeben und gleichzeitig unter Verwendung der entsprechenden IUCLID-Felder im ESR eine angemessene und gut dokumentierte Begründung in Ihrem Registrierungsossier vorlegen.

Wenn *In-vitro*-Daten im Rahmen des „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes verwendet werden, müssen im IUCLID-Format für RSSs Details zur Methode bereitgestellt werden. Zudem muss die Relevanz der Studienergebnisse hinsichtlich der aus dem gesamten Datensatz gezogenen Schlüsse ausführlich dokumentiert werden. Darüber hinaus müssen Sie, wenn manche Studien Mängel aufweisen, aber entscheidende Ergebnisse hervorbringen, RSSs ausarbeiten, die die Schwächen der Studien hervorheben.

Solche Studien können im Feld <Adequacy of study> (Eignung der Studie) in IUCLID als „disregarded due to major methodological deficiencies“ (Aufgrund gravierender methodischer Mängel nicht berücksichtigt) gekennzeichnet werden.

Meldung der Verwendung von In-vitro-Daten in IUCLID zur Erfüllung einer Standardinformationsanforderung

Wenn Sie Ergebnisse in Ihrem IUCLID-Registrierungsossier melden, müssen Sie eine Begründung für die Anpassung des Standard-Prüfschemas angeben.

⁸ [Praxisanleitung „Vorlegen von qualifizierten Studienzusammenfassungen“ \(RSS\)](#), das [Handbuch „Erstellung von Registrierungs- und PPORD-Dossiers“](#) und das IUCLID-Hilfesystem, das aufgerufen wird, indem auf F1 gedrückt wird, während die [IUCLID-Anwendung](#) geöffnet ist.

Szenario 1: Ihnen liegen *In-vitro*-Informationen vor, wenn *In-vitro*-Ergebnisse zur Standardinformationsanforderung geworden sind

Hinsichtlich Hautsensibilisierung wird davon ausgegangen, dass *In-chemico-/In-vitro*-Methoden bis Ende 2016 zur Standardinformationsanforderung werden (Anhang VII Abschnitt 8.3.1); dann ist es unter Umständen möglich, das Potenzial zur Hautsensibilisierung eines Stoffes innerhalb einer Prüfstrategie zu bestimmen, indem eine Reihe von *In-chemico-/In-vitro*-Methoden verwendet wird.

Es müssen Informationen bereitgestellt werden, die drei Schlüsselereignissen der Hautsensibilisierung Rechnung tragen, es sei denn, eine geringere Menge an Informationen reicht bereits für eine korrekte Einstufung des Stoffes aus, d. h. ob der Stoff ein Kontaktallergen ist oder nicht. Wenn der Stoff ein Kontaktallergen ist, muss das Hautsensibilisierungspotenzial beurteilt werden, und es ist eine Unterscheidung zwischen den Unterkategorien 1A und 1B erforderlich.

Sie müssen in Ihrem Registrierungsossier die *In-chemico-/In-vitro*--Ergebnisse im Rahmen eines „Beweiskraft der Daten“-Ansatzes melden und die entsprechende Begründung liefern.

Für jede von Ihnen angewendete *In-chemico-/In-vitro*-Methode müssen Sie einen separaten ESR erstellen, um die endgültige Schlussfolgerung zur Einstufung für Ihren Stoff abzuleiten: Unter Umständen müssen Sie einen bis drei separate ESRs erstellen, wenn Sie nach der ersten oder zweiten Prüfung zu einer Einstufung in der Lage sind.

Anschließend müssen Sie für jedes verfügbare Datenelement für jeden ESR das Feld <Adequacy of study> (Eignung der Studie) ausfüllen, indem Sie in der Auswahlliste „weight of evidence“ (Beweiskraft der Daten) oder „supporting study“ (Unterstützende Studie) auswählen (siehe Kapitel 4.1). Es gilt zu beachten, dass es nicht ausreicht, für einen Endpunkt nur unterstützende Studien einzureichen.

Weitere Informationen können Sie Kapitel 9.7.2 des [Handbuchs „Erstellung von Registrierungs- und PPORD-Dossiers“](#) entnehmen.

Technische Vollständigkeitsprüfung (TCC)

Alle als „Key study“ (Schlüsselstudie) und „Weight of evidence“ (Beweiskraft der Daten) gekennzeichneten Studien unterliegen einer [Vollständigkeitsprüfung](#), dem notwendigen Schritt für die erfolgreiche Einreichung Ihres Registrierungsossiers.

Szenario 2: Ihnen liegen *In-vivo*-Informationen vor, wenn *In-vitro*-Ergebnisse zur Anforderung geworden sind

Aufgrund der Änderungen der Anhänge der REACH-Verordnung sind einige *In-vivo*-Prüfungen nicht mehr die Standardinformationsanforderung für manche Endpunkte (z. B. für Augen- oder Hautreizung).

Sollten nur *In-vivo*-Prüfungen verfügbar sein (z. B. weil der Stoff nicht in den Anwendungsbereich der *In-vitro*-Prüfung) fällt, können Sie die *In-vivo*-Studie einreichen, müssen aber gleichzeitig eine Verzichtserklärung für die *In-vitro*-Anforderung (d. h. eine Begründung der Anpassung) vorlegen. In IUCLID ist eine Standard-Verzichtsformulierung verfügbar.

Im ersten (*In-vitro*-)ESR müssen Sie angeben, dass Sie auf die *In-vitro*-Prüfung verzichten, entsprechend der (spezifischen oder allgemeinen) Regel, die Sie anwenden möchten, indem Sie den korrekten Eintrag im Auswahllistenfeld <Justification for data waiving> (Begründung für Datenverzicht) wählen, da Ihnen bereits *In-vivo*-Informationen vorliegen.

Administrative Daten	
Endpunkt	Hautreizung <i>in vitro/ex vivo</i>
Datenverzicht	Studie aus wissenschaftlicher Sicht nicht notwendig/andere Informationen verfügbar
Begründung für Datenverzicht	Wählen Sie die korrekte Begründung: Eine <i>In-vitro</i> -Studie zur Hautreizung muss nicht durchgeführt werden, da angemessene Daten aus einer <i>In-vivo</i> -Studie zur Hautreizung verfügbar sind.
Querverweis	<Verknüpfung mit Endpunktstudieneintrag in Abschnitt 7.3.1 (Schlüsselstudie oder „Beweiskraft der Daten“-Einträge) bezüglich Hautreizung: <i>in vivo</i> .>

Hinweis: Sie müssen außerdem angeben und begründen, dass/weshalb *In-vitro*-Methoden für Ihren Stoff nicht geeignet sind, sofern dies tatsächlich der Fall ist.

Im zweiten (*In-vivo*-)ESR müssen Sie anschließend die vollständigen Informationen zum qualifizierten Studienbericht einreichen, indem Sie alle entsprechenden Felder ausfüllen.

Hinsichtlich Haut- oder Augenreizung (Anhang VII, Abschnitte 8.1 und 8.2) sind, wenn Sie keine Schlussfolgerungen zur Einstufung und Kennzeichnung ziehen können, unter Umständen trotzdem *In-vivo*-Studien erforderlich. Sie müssen einen ESR für eine *In-vivo*-Studie einreichen, gleichzeitig aber auch die Ergebnisse der *In-vitro*-Studien (mit der Begründung <cannot be used for classification> (Kann nicht für die Einstufung verwendet werden) einreichen.

4.4 Analogie und Stoffgruppen

Was ist das?

Die Analogie in der REACH-Verordnung ist ein Verfahren zur Vorhersage von Endpunktinformationen für einen Stoff (Zielstoff) anhand von Daten für denselben Endpunkt aus (einem) anderen Stoff(en) (Ausgangsstoff[en]). Um die Komplexität jedes einzelnen Endpunkts abzudecken, muss klar ersichtlich sein, wie die Analogie dem Endpunkt oder der betrachteten Eigenschaft Rechnung trägt.

Stoffe mit physikalisch-chemischen, toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften, die wahrscheinlich Ähnlichkeiten aufweisen oder aufgrund einer strukturellen Ähnlichkeit einem regelmäßigen Muster folgen, können als „Gruppe“ bzw. „Kategorie“ von Stoffen angesehen werden. Der Begriff „Analogiekonzept“ wird verwendet, wenn das Analogiekonzept zwischen einer kleinen Anzahl strukturell verwandter Stoffe angewendet wird. Da nur eine kleine Anzahl an Stoffen betrachtet wird, lassen sich möglicherweise keine Tendenzen erkennen. Aufgrund struktureller Ähnlichkeit wird eine bestimmte toxikologische Eigenschaft eines Stoffes (des Ausgangsstoffes) verwendet, um dieselbe Eigenschaft eines anderen Stoffes (des Zielstoffes) vorherzusagen, mit dem Zweck, eine Informationsanforderung gemäß der REACH-Verordnung zu erfüllen.

Daher ist es in der Regel wichtig, dass mindestens eine akzeptable Studie von guter Qualität für den betrachteten Endpunkt oder die betrachtete Eigenschaft vorliegt. Wenn mehrere Analoga mit geeigneten Daten verfügbar sind, kann ein Worst-Case-Ansatz für Vorhersagezwecke angewendet werden. In diesem Fall wird die Beurteilung der Analogie für jedes Paar von Ausgangs- und Zielstoffen wiederholt, sodass der Worst Case begründet ist.

Der „Stoffgruppenansatz“ wird verwendet, wenn die Analogie zwischen mehreren Stoffen angewendet wird, die basierend auf einer definierten strukturellen Ähnlichkeit und zulässigen Unterschieden zwischen den Stoffen zusammen gruppiert sind. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit sind die Ergebnisse entweder ähnlich oder folgen einem regelmäßigen Muster. Die Grundlage für eine Vorhersage innerhalb der Gruppe für den Zielstoff muss explizit sein (z. B. „Worst Case“ oder Trendanalyse).

Es gilt zu beachten, dass gemäß der REACH-Verordnung eine strukturelle Ähnlichkeit alleine nicht ausreicht, um die Möglichkeit zur Vorhersage einer/von Eigenschaft(en) des Zielstoffes mittels Analogie zu begründen. Es müssen außerdem die strukturellen Unterschiede erläutert werden, also weshalb nicht davon ausgegangen wird, dass strukturelle Unterschiede bzw. Abweichungen innerhalb der Gruppe die vorherzusagende Eigenschaft beeinflussen.

Die Verwendung des [Read-Across Assessment Framework](#) (Analogie-Bewertungsrahmens; RAAF) kann Sie bei der Beurteilung und, falls nötig, Verbesserung Ihrer Analogie unterstützen. Die ECHA hat den RAAF basierend auf den am häufigsten anzutreffenden Arten von Analogiekonzepten ausgearbeitet. Diese sind als Szenarien formuliert. Jedes Szenario ist durch eine Reihe von wissenschaftlichen Überlegungen gekennzeichnet, die für die Beurteilung von Analogien entscheidend sind. Diese werden als Beurteilungselemente bezeichnet, die eine logische Reihenfolge von Fragen und möglichen Ergebnissen („Beurteilungsoptionen“ genannt) sowie Beispielen enthalten.

Die Beantwortung dieser Fragen dient als Unterstützung bei der Bestimmung des Zuverlässigkeitsniveaus und der allgemeinen Akzeptierbarkeit des Analogiekonzepts. Der RAAF wurde für einkomponentige Stoffe und für die Toxikologie für die Gesundheit von Menschen entwickelt. Die in ihm enthaltenen Grundsätze können jedoch analog auch auf Umweltendpunkte und mehrkomponentige und UCVB-Stoffe angewendet werden.

Ähnlichkeit von Stoffen

Sie sollten die Grundlage für die Gruppierung der Chemikalien (hinsichtlich Ihrer Ähnlichkeit)

mithilfe der in Anhang XI Abschnitt 1.5 festgelegten und in den [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.6: „\(Q\)SARs and grouping of chemicals“](#) ([Q]SARs und Gruppierung von Chemikalien) der REACH-Verordnung weiter erläuterten Regeln festlegen.

Die Definition des Stoffgruppenansatzes schließt das Analogiekonzept nicht aus, das in seiner einfachsten Form einen Ausgangs- und einen Zielstoff umfasst. Die Begründung für die Stoffgruppe wird jedoch als stichhaltiger angesehen, wenn mehr Analoga gesammelt werden und unter den Mitgliedern der Stoffgruppen genügend verbindende Daten vorhanden sind, um zu zeigen, dass die Stoffe ähnlich genug sind oder ein einheitliches Muster der Toxizität bzw. Nicht-Toxizität aufweisen.

Diese Ähnlichkeiten können beruhen auf:

- (i) einer gemeinsamen funktionellen Gruppe;
- (ii) gemeinsamen Ausgangsstoffen oder Abbauprodukten;
- (iii) einem festen Muster für die Änderung der Wirkungsstärke;
- (iv) identischen Bestandteilen oder identischen chemischen Klassen.

Diese „Ähnlichkeits“-Regeln müssen individuell angewendet werden. Wenn die Stoffgruppe (und die Ähnlichkeit) jedoch auf der Grundlage mehr als einer Basis begründet wird, z. B. nur die Kettenlänge als „zulässiger“ Unterschied und gemeinsamer Stoffwechselweg, könnte die Stoffgruppe eine höhere Zuverlässigkeit aufweisen.

Die Hypothese sollte sowohl Expositionswege als auch die Dauer der Wirkungen berücksichtigen.

Wann ist der Prozess anzuwenden?

Wenn Sie in Ihrem Datensatz eine Datenlücke ermitteln und bereits durchgeführte Prüfungen zu analogen Stoffen vorliegen, müssen Sie abwägen, ob Sie eine Analogie verwenden können, um die inhärenten Eigenschaften Ihres registrierten Stoffes basierend auf den Regeln der „Ähnlichkeit“ vorherzusagen. Analoge Stoffe können auch anhand internationaler Beurteilungen (z. B. OECD HPV-Stoffgruppenansätze) oder durch Verwendung von Experten-Tools, wie z. B. der [QSAR Toolbox der OECD](#) ermittelt werden.

Wenn ein potenzielles Stoffgruppen- und Analogiekonzept bestätigt oder bekräftigt werden muss, können Sie in Erwägung ziehen, Prüfungen zur Stützung der Stoffgruppe durchzuführen oder vorzuschlagen.

Wie muss die Verwendung erfolgen?

Um ein Stoffgruppen- und Analogiekonzept auszuarbeiten, müssen Sie die in den [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.6: „\(Q\)SARs and grouping of chemicals“](#) ([Q]SARs und Gruppierung von Chemikalien) beschriebenen Schritte befolgen. Außerdem sollten Sie die [OECD-Richtlinien zur Gruppierung von Stoffen](#) heranziehen.

Wie muss ich die Gruppierung und Analogie von Stoffen charakterisieren?

Sie müssen die strukturelle Ähnlichkeit der Ziel- und Ausgangsstoffe und die Auswirkungen der strukturellen Unterschiede zwischen den Stoffen auf die betrachteten Endpunkte beurteilen.

Toxikokinetische Informationen zu den betrachteten Stoffen, einschließlich Informationen zum Stoffwechsel, können die Robustheit einer Analogie-Hypothese erheblich bekräftigen. Ein klares Verständnis des physikalisch-chemischen Profils der Ausgangs- und Zielstoffe kann beim Aufbau eines Falls für die Anwendung des Analogiekonzeptes behilflich sein.

Eine Gruppierungs-/Kategoriedefinition sollte die chemischen Ähnlichkeiten und Tendenzen in Bezug auf Eigenschaften und/oder Wirkungen, welche die Mitglieder der Stoffgruppe

miteinander verbinden, dokumentieren. Sie müssen die Grenzen (d. h. den Anwendungsbereich) und die strukturelle Beziehung zwischen den Mitgliedern der Stoffgruppe kennen und eindeutige Kriterien für eine Mitgliedschaft in der Stoffgruppe definieren. Sie müssen alle Ausgangs- und Zielstoffe so ausführlich wie möglich beschreiben, einschließlich der Identifikatoren, der Reinheits-/Verunreinigungsprofile und deren Auswirkungen auf die betrachteten Endpunkte.

Die von Ihnen angegebene Begründung sollte auf wissenschaftliche Weise erläutern, weshalb die Analogie möglich ist. Wenn die Analogie keine ausreichenden, relevanten und zuverlässigen Informationen zu den Ausgangs- und Zielstoffen zur Stützung der Analogie-Hypothese enthält, ist es unter Umständen notwendig, weitere Prüfungen durchzuführen oder vorzuschlagen, um die Begründung der Analogie zu bekräftigen. Die Begründung sollte auch auf die strukturellen Unterschiede zwischen den Stoffen eingehen, um zu zeigen, dass die zulässigen Unterschiede die vorhergesagte Toxizität nicht erheblich verändern.

Und schließlich sollten Sie eine Matrix mit verfügbaren Daten erstellen, die in einer geeigneten Reihenfolge angeordnet ist und alle innerhalb der Gruppe beobachteten Tendenzen und Entwicklungen widerspiegeln sollte. Die Matrix sollte angeben, ob Daten verfügbar sind und ob zuverlässige Ergebnisse aus Schlüsselstudien vorliegen.

Ziehen Sie die Webseiten der ECHA zum Thema [Gruppierung von Stoffen und Analogie](#) zurate, die Informationen zum RAAF, ein Beispiel und zugehörige Dokumente enthalten. Ziehen Sie in Erwägung, zur Beurteilung Ihrer Analogie das RAAF-Dokument zu verwenden.

Mit der [QSAR Toolbox der OECD](#) kann anhand verschiedener Profiler (IT-kodiertes Wissen, normalerweise in Form eines Entscheidungsbaums) die Konsistenz der Stoffgruppe bewertet werden. Dazu gehören:

- vordefinierte Kategorisierung von Stoffen (z. B. laut Definition der US EPA oder wie in Kategoriedokumenten der OECD beschrieben);
- empirische (strukturelle) Profiler, wie z. B. organische funktionelle Gruppen);
- strukturelle Ähnlichkeit, endpunktspezifisch (z. B. für Reiz-/Ätzwirkung auf die Haut und Augen, für *In-vitro*-Mutagenität etc.)
- mechanistische (z. B. in Bezug auf DNA-Bindung/Proteinbindung) und toxikologische Profiler.

Reicht die Analogie-Vorhersage für die Einstufung, Kennzeichnung und/oder Risikobewertung aus?

Eine Analogie-Vorhersage sollte für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobewertung geeignet sein. Zum Beispiel sollte sie nicht anfällig für Verzerrungen durch die Auswahl von Ausgangsstoffen oder Quellstudien sein, z. B. so, dass die Gefahr unterschätzt wird. Die Eignung der Vorhersage für die Einstufung und Kennzeichnung und/oder Risikobewertung gemäß der REACH-Verordnung kann sich von jener unterscheiden, die in anderen Zusammenhängen, wie z. B. bei der Produktentwicklung oder der Gefahreinstufung, benötigt wird. In einem solchen Fall sind möglicherweise weitere Informationen erforderlich, um zu bestätigen, dass die erstellte Vorhersage in einem regulatorischen Kontext geeignet ist. Aufgrund der unterschiedlichen Komplexitäten (z. B. Schlüsselparameter, biologische Ziele) jedes Endpunktes muss außerdem klar ersichtlich sein, wie die Vorhersage jeden einzelnen betrachteten Endpunkt berücksichtigt. Unter Umständen muss auch abgewogen werden, ob die Vorhersage geeignet ist, eine Schlussfolgerung gemäß den für die Einstufung verwendeten Kriterien zu ermöglichen; z. B. muss geklärt werden, ob die Vorhersage auf die Arten von Wirkungen und die Dosis-Wirkungs-Beziehung eingeht. Darüber hinaus können auch andere gefährliche Eigenschaften eines Stoffes, die teilweise oder überhaupt nicht Teil der Standard-

Informationsanforderungen sind (z. B. Immuntoxizität), relevant für ein Verständnis der schädlichen Wirkungen und Risiken sein, die ein Stoff möglicherweise aufweist.

Wann ist ein Stoffgruppen- und Analogiekonzept ordnungsgemäß dokumentiert?

Die Begründung für die Analogie muss unmissverständlich dargelegt werden. Eine Analogie sollte eine hinlängliche Stoffidentifizierung aller Ausgangs- und Zielstoffe enthalten, einschließlich der Bestandteile und der Reinheits-/Verunreinigungsprofile. Darüber hinaus sollte die Dokumentation auch eine ausführliche Beschreibung der Hypothese für das Stoffgruppen- und Analogiekonzept enthalten, darunter Überlegungen zur Toxikokinetik, sofern toxikologische Endpunkte betroffen sind. Die Begründung für die Analogie sollte einen Vergleich der experimentellen Daten für die Ausgangs- und Zielstoffe und eine verständliche Datenmatrix enthalten, aus der die Trends innerhalb der Daten hervorgehen. Es ist wichtig, eine Analogie ausführlich zu dokumentieren, um eine angemessene Bewertung durch einen Sachverständigen zu ermöglichen.

Ebenso wie die ausführliche Dokumentation hängt die Robustheit einer Stoffgruppe oder einer Analogie aus einem Analogon von der Gültigkeit der Analogie-Hypothese und deren wissenschaftlichen Grundlage sowie von den vorgelegten Daten ab.

Eine Anleitung zur Dokumentation ist in den [Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.6](#): „(Q)SARs and grouping of chemicals“ ([Q]SARs und Gruppierung von Chemikalien) dargelegt.

Stoffbeschreibung

Es ist entscheidend, die chemischen Strukturen und Reinheitsprofile aller im Analogiekonzept verwendeten Stoffe gut zu definieren, da Unterschiede bei den Verunreinigungen oder der Stereochemie die Wirkung und die chemischen Eigenschaften beeinflussen können. Eine detaillierte Beschreibung der Zusammensetzung der Ausgangs- und Zielstoffe ermöglicht eine bessere Nutzung verfügbarer Daten. Das Dokument [Guidance for identification and naming of substances under REACH and CLP](#) (Leitlinien zur Identifizierung und Bezeichnung von Stoffen gemäß REACH und CLP) wird für alle in der Analogie verwendeten Stoffe empfohlen. Auch UCVB-Stoffe müssen eindeutig beschrieben werden.

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

Mithilfe von *In-vitro*-Prüfungen generierte Daten können gegebenenfalls als Brückenmaterial zwischen den Ausgangs- und Zielstoffen verwendet werden. *In-vitro*- oder *Ex-vivo*-Daten können mechanistische Erwägungen (toxikodynamische Ähnlichkeit) verdeutlichen und steigern die Robustheit der Analogie-Hypothese im Zusammenhang mit gemeinsamen Stoffwechselprodukten ähnlicher Stoffe oder mit Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung (ADME) im Allgemeinen (toxikokinetische Ähnlichkeit).

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 einer Gruppe von Stoffen zu unterstützen.

Erforderliche Sachkenntnis

Fortgeschrittene wissenschaftliche Sachkenntnis

Wenn aus einem oder mehreren analogen Stoffen stammende experimentelle Daten (Analogie/Gruppierung) als Alternativen zur Standardprüfung verwendet werden können; Aufbau des Analogie-/Stoffgruppenkonzepts und Sicherstellung der

angemessenen und zuverlässigen Dokumentation; Beurteilung der Bedingungen von Anhang XI Abschnitt 1.5.

Die Verwendung, Begründung und Dokumentation solcher Daten ist sehr spezifischen Regeln unterworfen.

Zusätzliche Hinweise

- 1 Sie müssen alle Behauptungen mit unterstützenden Daten untermauern. Im Registrierungsdossier müssen stets sachdienliche Belege in Form einer RSS vorliegen, die individuell in einem Endpunktstudieneintrag eingereicht wird. Daher wird ein einfacher Verweis auf andere Beurteilungen (z. B. in anderen Registrierungsdossiers, auf anderen Websites oder im Rahmen anderer gesetzlicher Rahmen) von der ECHA nicht akzeptiert. An das Dossier können Berichte oder andere unterstützende Informationen angehängt werden.
- 2 Eine akzeptable Begründung für die Verwendung des Analogiekonzepts besteht in der Regel aus mehreren Beweisketten. Außerdem sollten verschiedene Expositionswege und Formen des Stoffes berücksichtigt werden. Die Berücksichtigung von Informationen aus toxikokinetischen Studien kann die Güte der Analogie-Hypothese verbessern.
- 3 Aus der Dokumentation muss detailliert hervorgehen, auf welche Gefahrenendpunkte sich das Analogiekonzept bezieht und welche Ausgangskemikalien für das Analogiekonzept verwendet wurden. Darüber hinaus ist es wichtig, dass die Zuverlässigkeits-Scores die *Annahmen* der Ähnlichkeit widerspiegeln. Daher sollte für Ergebnisse aus einem Analogiekonzept normalerweise kein Klimisch-Score von 1 („uneingeschränkt zuverlässig“) verwendet werden.
- 4 Es wird eine Gegenüberstellung experimenteller Daten für Gefahrenendpunkte aller Mitglieder der Stoffgruppe (auch in einer Matrixtabelle dargestellt) empfohlen, bei der idealerweise die Tendenzen innerhalb der Stoffgruppe hervorgehoben werden.
- 5 In IUCLID müssen Sie in jedem Endpunktstudieneintrag (ESR) angeben, ob sich die Identität des geprüften Stoffes von der jenes Stoffes unterscheidet, der in Abschnitt 1 des Dossiers definiert ist (also vom registrierten Stoff). Des Weiteren finden Sie Anweisungen zur Meldung von Analogien in IUCLID im [Handbuch „Erstellung von Registrierungs- und PPORD-Dossiers“](#).
- 6 Analogien aus noch nicht generierten Informationen (z. B. infolge der Einreichung eines Versuchsvorschlags) zu einem analogen Stoff stellen keine gültige Anpassung dar. In diesem Fall geben Sie an, dass eine experimentelle Studie geplant ist und verweisen auf den analogen Stoff, für den der Versuch vorgeschlagen wird.
- 7 Wenn Stoffe von anderen behördlichen Programmen als zu Stoffgruppen zugehörig anerkannt wurden (beispielsweise OECD-HPV-Stoffgruppen), sollten Sie im Dossier auf diese verweisen. Sie müssen dennoch alle verfügbaren Informationen vorlegen (einschließlich Informationen, die nach der Beurteilung im anderen behördlichen Programm verfügbar wurden) und die Gültigkeit der Stoffgruppe gemäß den Informationsanforderungen der REACH-Verordnung erneut bewerten.

Nützliche Links

Verfolgungssystem für die Überprüfung, Validierung und Genehmigung alternativer Prüfmethode(n) ([TSAR](#)) von der GD JRC:

Das Tool TSAR bietet eine transparente Ansicht des Status alternativer Prüfmethode(n), von rein wissenschaftlichen Protokollen, die zur Vorvalidierung eingereicht werden, bis zur aktiven Verwendung in einem regulatorischen Kontext.

Europäisches Zentrum zur Validierung von Alternativmethoden ([ECVAM](#))

[OECD](#): Organisation, die Prüfrichtlinien zur Beurteilung von Chemikalien bereitstellt

[Verordnung der EG zur Festlegung von Prüfmethode\(n\)](#) (Verordnung (EG) des Rates Nr. 440/2008)

Weitere Referenzen von der Website der ECHA

[Erstellung von Registrierungs- und PPORD-Dossiers](#)

[Praxisanleitung: Verwendung und Meldung von Daten mit dem \(Q\)SAR-Ansatz](#)

[Praktischer Leitfaden für KMU-Manager und REACH-Koordinatoren](#)

[Leitlinien zur Registrierung](#)

[Leitlinien zur gemeinsamen Nutzung von Daten](#)

[Gruppierung von Stoffen und Analogiekonzept](#), einschließlich des RAAF

[ECHA-Webinare](#) zur Verwendung von *In-vitro*-Daten, Analogie, ... (2012, 2013, 2014, 2016)

EUROPÄISCHE CHEMIKALIENAGENTUR
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
00121 HELSINKI, FINNLAND
ECHA.EUROPA.EU