

# +++++ Erstellung von Testdaten

R. Arno Wess, Expert Consultant, Envigo  
Wien, 03. November 2016

## Übersicht

---

- + Strategien
- + Vorbereitung
- + Problembereiche

## Strategien – 1. Schritt: Klärung des Datenbedarfs 1/4

- + Alle Anhaltspunkte für die Notwendigkeit einer Annex XIV – Listung & Autorisierung zu Anfang klären, denn ein PBT Assessment ist obligatorischer Bestandteil jedes CSA (Chemical Safety Assessment) und muss im CSR (Chemical Safety Report) eingeschlossen sein, sofern dieser nicht entfallen kann.
- + Triggerwerte für die Einstufung als PBT, vPvB oder CMR bestimmen oder ausschließen
  - + ECHA Guidance R.11 und R.7.6 / R.7.7
  - + Guidance on the Application of the CLP criteria
- + Suche nach anderen kritischen Eigenschaften
  - + Wissenschaftliche Literatur
    - + Hormon- (Endokrine Disruption) oder Allomoneigenschaften
    - + Toxikogenetik / Toxikogenomik
- + (Q)SAR unter Berücksichtigung von Transformation und Metabolisierung

3

 ++++  
 ENVIGO

## Strategien – 1. Schritt: Klärung des Datenbedarfs 2/4

- + Eventuelle Zusatzstudien im „P“ - Assessment

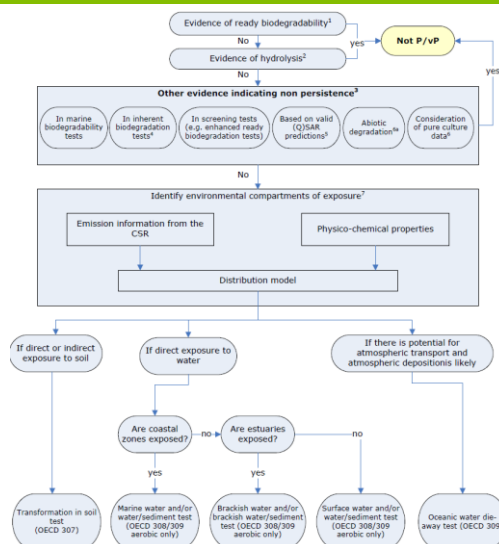


Figure R.11-3: der „Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R11: PBT/vPvB assessment, version 2 p. 44 (ECHA 2014)

4

 ++++  
 ENVIGO

## Strategien – 1. Schritt: Klärung des Datenbedarfs 3/4

### + Annex IV: Gelistet oder Listung möglich?

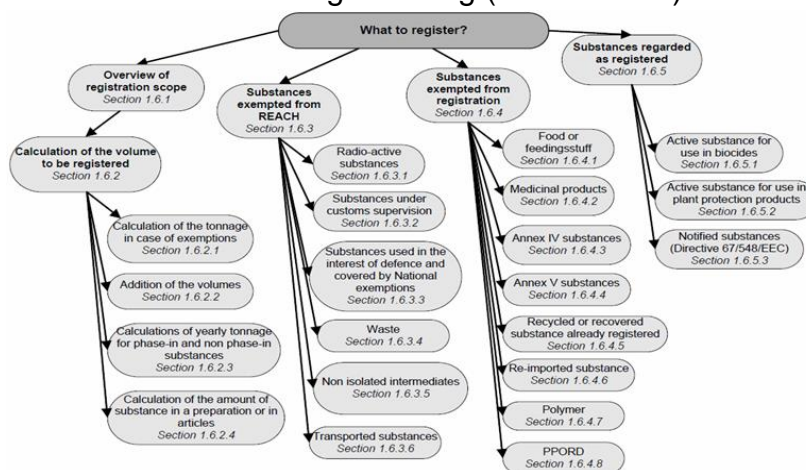
- + Ausschließen oder
- + Prüfen ob ein chemisch identischer Stoff oder eine Read-across-Substanz bereits gelistet ist, oder
- + Nachtägliche Listung (nicht vorgesehen, aber „REACH 2“ wird kommen) oder
  - + Gibt es einen laufenden Antrag durch einen Dritten?
  - + Bei Read-across-Substanzen evtl. unbekannt
- + Erfolgsaussichten?
- + Selbst unabhängig betreiben?
  - + Auch für diesen Ansatz werden Messdaten gebraucht werden, doch ein massgescheiderter Ansatz könnte nötig sein

5

 ++++  
 ENVIGO

## Strategien – 1. Schritt: Klärung des Datenbedarfs 4/4

### + Alternativen zur Vollregistrierung (anwendbar?)



Aus der „Guidance on registration“, version 1.1, ECHA, April 2008, p. 25

6

 ++++  
 ENVIGO

## Strategien – 2. Schritt: Klärung des Testbedarfs 1/6

### + Informationsbedarf (Daten & Bewertung)

- + Gemäß Legaltext und Guidelines
- + **Minus** Auszuschließende Tests
  - + Triggerschemata, z.B. müssen oxidierende Eigenschaften für Explosivstoffen nicht getestet werden; grundsätzlich kein Flammpunkt für Feststoffe; keine Effektstudien wenn die entsprechende PEC < TTC
- + **Minus** bereits vorhandene Daten
  - + Messungen liegen bereits vor und dürfen auch verwendet werden (geistiges Eigentum)
  - + Ein validiertes (!) QSAR liefert brauchbare Daten
  - + Read across, waiving, bridging, weight of evidence (kann Letter of Access entbehlich machen), category approach
- + **Minus** Fälle in denen ein Testvorschlag vorgelegt werden muss
  - + Artikel 12, Testvorschlag für zusätzliche Informationen gem. Annex IX (100-1000 t p.a.) und Annex X (> 1000 t p.a.)

### + = Liste der durchzurührenden Stoffprüfungen

### + & Liste der benötigten Letter of Access

7

++++  
ENVIGO

## Strategien – 2. Schritt: Klärung des Testbedarfs 2/6

### + Einreichung von Prüfvorschlägen

#### - Erheblicher Arbeitsaufwand und Fallstricke

- + Im Bereich „9.3 Verbleib und Verhalten in der Umwelt“ kann darin viel Arbeit stecken
- + <sup>14</sup>C – markiertes Material kann zur Testdurchführung von
  - + Annex IX „9.3.2. Bioakkumulation im Fisch“, OECD 305
  - + Annex IX „9.3.3. Weitere Daten zu Adsorption / Desorption“ e.g. Studien zur Auswaschung und / oder
  - + Annex IX „9.3.4. weitere Daten zu Verbleib und Verhalten von Substanz und / oder ihren Abbauprodukten in der Umwelt...“, evtl. OECD 307 und / oder 308 und / oder 309 unumgänglich sein.
- + ABER: ist es mit geeigneter Markierungsposition erhältlich?
- + Und wie soll getestet werden (Studienumfang/Design)
  - + Durch einen unbedachten Prüfvorschlag sollte man sich nicht zu wenig sinnvollen oder vermeidbaren Tests verpflichten (z.B. sollte genau erwogen werden ob Abbauweg UND Rate nötig sind und wie viele Transformationsprodukte untersucht werden).

8

++++  
ENVIGO

## Strategien – 2. Schritt: Klärung des Testbedarfs 3/6

---

- + GLP erforderlich?
- + GLP ist der (OECD -) Standard zur Sicherstellung von
  - + Qualität und
  - + Reproduzierbarkeit
- + REACH erlaubt den Gebrauch von nicht – GLP Daten
  - + Insbesondere aus der wissenschaftlichen Literatur
  - + Der Aspekt der Kostenreduktion
  - + Prüfvorschriftengetreues Testen
  - + Studien mit Spezialdesign

## Strategien – 2. Schritt: Klärung des Testbedarfs 4/6

---

- + Testung gemäß TG (Test Guidance) Dokumenten
  - + Viele Tests sind für andere Zwecke als die unter REACH angeforderten Prüfungen konzipiert worden und „passen“ (e.g. für anorganische Substanzen) nicht 100 %ig.
  - + REACH schreibt (fast) nirgendwo verbindlich die Anwendung bestimmter Protokolle vor, Hinweise geben:
    - + ECHA's „Guidance on information requirements“ nennt EU, OECD, ISO und OPPTS - Methoden
    - + Commission Regulation (EC) No 440/2008 in Verbindung mit 761/2009 schreibt zum Teil veraltete EU – Protokolle (A.4, C.11) gesetzlich (!) vor
  - + Eine sachgerechte Abwandlung von Prüfprotokollen steht daher unter günstigen Vorzeichen.
    - + Standards nehmen oder erklären
  - + Es gibt Fälle in denen Modifikationen oder Konformität mit zwei Prüfvorschriften nötig ist.

## Strategien – 2. Schritt: Klärung des Testbedarfs 5/6

### + Checkliste zur Testvorbereitung

- + Liegen die relevanten Informationen (e.g. aus Literatur / Internetrecherche) vor?  
(„Ein Tag Bibliothek erspart oft Monate Labor!“)
  - + Physikalisch/chemische Eigenschaften
  - + Toxikologie (Daten, Werte, Triggerwerte CMR, T)
  - + Ökotoxikologie (Daten, Werte, Triggerwerte PBT, vPvB)
  - + Biotischer & abiotischer Abbau und Umweltverhalten & -verbleib  
(inkl. Abbauprodukte > 0,1%, mögliche Abbaewege wegen PBT Assessment)
  - + Methoden zu Extraktion und Analytik für die relevanten Proben (e.g. Wasser, Boden, Meerwasser, Sediment) mit ausreichender Empfindlichkeit
- + Besteht Nutzungsrecht für alle benötigten Daten?
- + Sind Kontakte zu Partnern (SIEF, CRO, Consultant, Radiosyntheselabore) etabliert?
- + Ist die Liste zu beauftragender Studien und deren Design klar?
- + Sind Kosten, Machbarkeit und zeitlicher Ablauf geklärt?
- + Ist die Erarbeitung weiterer Testvorschläge geregelt und ist die Erhältlichkeit und Brauchbarkeit des <sup>14</sup>C Materials und der Markierungsposition klar?
- + Sind Budget und ggf. Kostenaufteilung im SIEF, die Entscheidungsstruktur & Aufgabenteilung (Studienmonitor, Dateneingabe usw.) klar?

## Strategien – 2. Schritt: Klärung des Testbedarfs 6/6

### + Die „taktische“ Ebene - the devil in the detail

- + Überlegungen zum Studiendesign:
  - + Bestimmung von EC<sub>xx</sub> (10 oder 50 % Effekt) und NOEC im gleichen Test
    - + Kostet zwar etwas mehr, aber viel weniger als ein weiterer Test.
  - + Bioakkumulation zusammen mit chronischer Fischtoxizität (?)
  - + Chronische Tests können generell die akuten ersetzen und werden in höheren Tonnagebändern ohnehin gebraucht.
  - + Bei entsprechender Datenlage (Literatur, Vorversuch) kann die Durchführung eines Limit – Tests (weniger aufwendig und daher billiger) zum Nachweis fehlender Effekte (chronisch und akut) ausreichen.
  - + Tests können auch so durchgeführt werden, dass sie Anforderungen anderer Registrierungsvorhaben (USA, Japan, China ...) erfüllen und für REACH mit einer "Reliability of information" 1 = „reliable without restrictions“ nutzbar sind.
    - + Das mag etwas teurer sein als für REACH alleine notwendig, wird aber in jedem Fall günstiger sein als zwei verschiedene Tests.

## Zeitaufwand

---

### + Artikel 5 „No data no market“

- + Wenn die Zeit zur Testdurchführung nicht mehr reicht,
  - + Könnten akute Tests mit erhöhtem Assessment Faktor als Platzhalter benutzt werden bis chronische Daten für ein Update vorliegen (vedeckte Nicht-Konformität)?
  - + Wird eine Abschätzung, vielleicht zwischenzeitlich und mit dem Nachweis der bereits erfolgten Auftragsvergabe zur experimentellen Überprüfung akzeptabel sein?

### + Wenn Testartefakte entstanden sind ...

- + weil die Zeit für eine strategische Planung nicht reichte
  - + wird evtl. ein (vertieftes) PBT und vPvB Assessment nötig, um Bedenken zu zerstreuen?
  - + Die erzielten Ergebnisse zu verschweigen könnte als unvollständige / unrichtige Registrierung gewertet werden ...

## Kosten

---

### + Die tatsächlichen Kosten können sich unter Umständen anders als zunächst eingeschätzt entwickeln:

- + Wenn sich evtl. erst nach Durchführung umfangreicher Tests erweist, dass z.B. radiomarkiertes Material nicht verfügbar oder tauglich ist
- + Bei Nichtakzeptieren von Informationen mit einem Wert >1 in der Skala von Klimisch et al (1997) im Zuge einer behördlichen Evaluation

### + Ein möglicherweise resultierender Kostenunterschied kann so erheblich sein, dass er am Anfang des Entscheidungsprozesses ggf. zu einer Aufgabe des Registrierungsvorhabens und zur Entscheidung für den Ersatz der Substanz geführt hätte.

## Behörden

- + Die Tatsache nur einer zentralen Behörde lässt eine klare und einheitliche Implementierung erhoffen.
  - + Doch die Einbindung nationaler Autoritäten lässt Überraschungen erwarten.
  - + Eine Harmonisierung der Sichtweisen fehlt auf nationalstaatlicher Ebene.
- + Die elektronische Registrierung öffnet sofort den Markt
  - + Das elektronischen Screening in den IUCLID Datensätzen wird Schwächen der Dossiers anzeigen.
  - + Nachforderungen kommen schnell und müssen üblicherweise mit hohem Zeitdruck erledigt werden.
- + Allein der Text der REGULATION (EC) No 1907/2006 ist verbindlich
  - + Aber es gibt durchaus Auslegungsspielraum bis hin zu handfesten Interpretationsdifferenzen ...
- + Abstimmung mit anderen Registrierenden, Verbänden und nicht zuletzt den nationalen „Helpdesks“ ist unbedingt ratsam.
  - + aber nur nutzbar, wenn Zeit und Kapazität frei ist ...

## Testartefakte (Beispiele 1/2)

- + Auch prüfrichtlinienkonformes Testen kann zu unbrauchbaren Ergebnissen führen, z.B. wenn intrinsische Substanzeigenschaften unbekannt waren oder nicht bedacht wurden. Derlei Resultate bedürfen weiterer Klärung durch zusätzliche Testungen oder ziehen eine unangemessen negative Substanzbewertungen nach sich.  
Einige Beispiele:
- + Metallionen und oder Hormesis im Algentest
  - + Das OECD – Testmedium für den Algentest enthält EDTA um die Verfügbarkeit des limitierenden Wachstumsfaktors Eisen sicherzustellen.
  - + Werden aus der Prüfsubstanz Metallionen durch EDTA komplexiert, kann daraus eine veränderte Bioverfügbarkeit und damit verminderte oder auch gesteigerte Toxizität resultieren - mit der eventuellen Konsequenz der behördlichen Nichtanerkennung oder unrichtiger Bewertung.
- + Bakterizide Substanzen im Test der leichten Biologischen Abbaubarkeit
  - + Im Test wird eine unnatürlich hohe Konzentration der Prüfsubstanz eingesetzt um die Abbauleistung mittels einfacher Massenparameter zu erfassen.
  - + Geht man unter die Toxizitätsschwelle kann die Endpunktablesung unmöglich werden.
- + Absorption an Oberflächen (Glas)
  - + kann die Bioverfügbarkeit einer Prüfsubstanz und ggf. ihren analytischen Nachweis aus dem Testsystem verhindern.



## Testartefakte (Beispiele 1/2)

- + Lösungsvermittler, Lösemittel
  - + Exponentielle Effekte auslösen (nicht erkennbar in der Lösemittelkontrolle).
  - + Führen die BCF – Bestimmung ad absurdum oder?
- + Stereochemie / razemische Gemische
  - + Die einzelnen stereochemischen Entitäten und ihre Metaboliten sowie Transformationsprodukte können unterschiedliche biologische und toxikologische Effekte haben.
  - + (Öko)toxikokinetik: Wie ist ein 50 %iger Abbau eines Razemates mit einem Stereozentrum zu bewerten? Mögliche Auslegung (precautionary principle): „Eine Komponente vollständig abgebaut und die andere persistent?“  
Zusätzliche stereoselektive Analytik?
  - + (Öko)toxikodynamik: Wie wird ein ECxx oder LCxx oder ein NOEC eingestuft?  
„Halbierung der Effektkonzentration im Assessment bei einem Stereozentrum, Viertelung bei zweien usw.“

## Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

**R. Arno Wess**  
 Diplom-Biologe  
 Expert Consultant  
 Technical Lead Ecotoxicology and  
 Environmental Fate (industrial  
 Chemicals and Pharmaceuticals)  
 T +41 (61) 9064 626  
 F +41 (61) 9064 698  
[arno.wess@envigo.com](mailto:arno.wess@envigo.com)  
[www.envigo.com](http://www.envigo.com)

**Envigo CRS (Switzerland) Ltd.**  
**Regulatory Consulting**  
 Postfach 223 (P.O. Box)  
 Rheinstrasse 74  
 CH-4414 Füllinsdorf  
 Switzerland