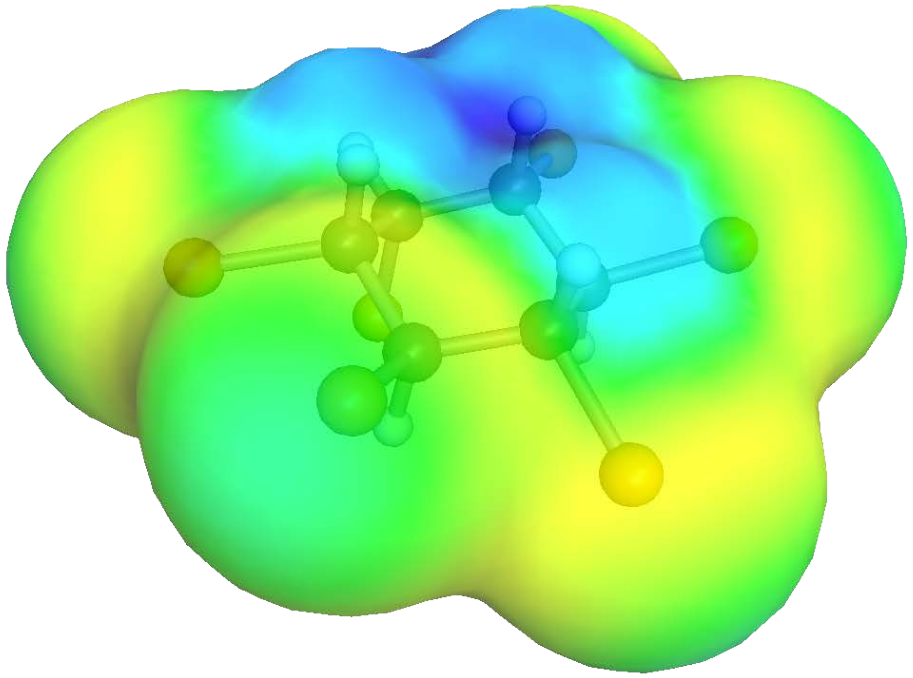
4. WS REACH in der Praxis, 25.09.2012

Umwelt
Bundes
Amt
Für Mensch und Umwelt



PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Dr. Marc Brandt
Umweltbundesamt
Fachgebiet IV 2.3
Chemikalien

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Übersicht

1. PBT-Bewertung bei der Sicherheitsbeurteilung
2. Wiederholung der Grundlagen aus WS 2
3. PBT-Kriterien und Vorgehen bei ihrer Bewertung
4. Read Across und QSAR an einem Beispiel
    a. Read Across – OECD QSAR-Toolbox
    b. QSAR (EPISuite, VEGA)
5. Anforderungen an die Dokumentation
6. Zusammenfasssung

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

PBT-Bewertung bei der Sicherheitsbeurteilung

Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA) (REACH, Anhang 1)

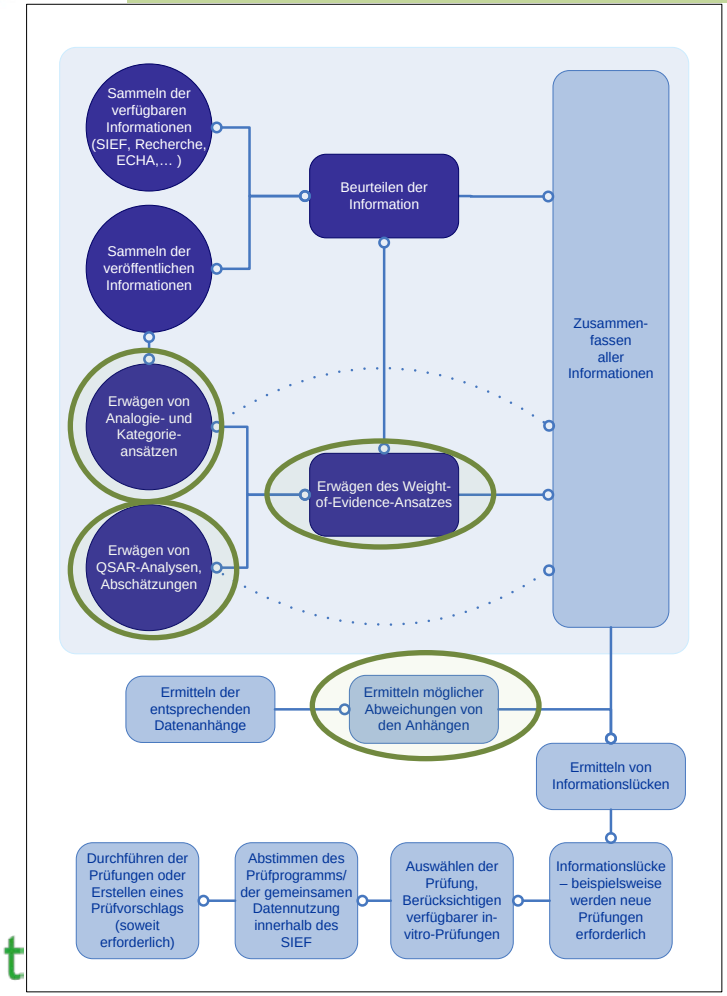
1. Beurteilung Gefährlichkeit Mensch → Anhang 1,Kap. 1 ..Ableitung DNEL-Werte
2. Physikalisch-chem. Eigenschaften
3. Beurteilung Umwelt → Kap. 3 ..Ermittlung PNEC-Werte
4. PBT- und vPvB-Beurteilung
5. Ermittlung der Exposition → Kap. 5
   - Schritt 1: Entwicklung von Expositionsszenarien/:….. Verwend.-/ExpoKategorien
   - Schritt 2: Expositionsabschätzung
     - ➔PECs
     - ➔Modelle
6. Risikobeschreibung → Kap. 6
   - **Vergleich** Expositionen Bevölkerung/Arbeiter – DNELs
   - **Vergleich** PECs – PNECs
   - Bewertung anderer Wirkungen

PEC: vorhergesagte Umweltkonzentration

07. Oct. 2011 UBA Conference Sustainable Chemistry Öko-Institut e.V. 5

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Wiederholung WS2: Adaptation, Read Across, QSAR, …



PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Wiederholung WS2: Begriffe

Begriff	Erklärung
Intelligent Testing Strategy (ITS)	Intelligente Teststrategie: Flexible und schrittweise Generierung von neuen Daten durch Tests
Adaptation:	Abweichung von Standarddatenanforderungen (Anhang XI, Abschnitt 1.1 – 1.5)
Waiving:	Verzicht auf die Erfüllung von Datenanforderungen (Spalte 2 der Anhänge VII-X)
Read Across:	Übertragen von Informationen zu Stoff B auf Stoff A
Grouping oder Category Approach:	Zusammenfassen von verwandten Stoffen zu einer Gruppe in der Informationen übertragen werden können
(Q)SAR:	(Quantitative) Struktur-Wirkungs-Beziehungen, mathematische Modelle zur Vorhersage von Endpunkten aufgrund von Strukturmerkmalen oder anderen Endpunkten
Weight-of-Evidence (WoE)-Betrachtung:	Gesamtschau aller Daten zum Schließen von Datenlücken

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Kriterien des Annex XIII zu PBT/vPvB

		PBT	vPvB
Persistenz	*Screening-Kriterium*	*nicht leicht biologisch abbaubar*	
	Halbwertszeit in: Meerwasser, Süßwasser Meersediment Süßwassersediment Boden	 > 60 d > 40 d > 180 d > 120 d > 120 d	 > 60 d > 180 d - - > 180 d
Bioakkumulation	*Screening-Kriterium*	*Log Kow > 4.5*	
	BCF	> 2000	> 5000
Toxizität	*Screening-Kriterium*	*LC50/EC50 < 0.1 mg/l*	-
	NOEC	< 0.01 mg/l CMR	

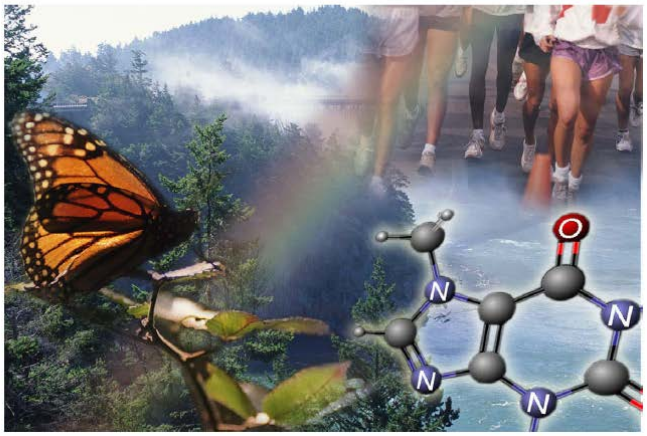
PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Vorgehen entsprechend ECHA-Leitfaden R.11

ECHA

Guidance on information requirements and chemical safety assessment

Chapter R.11: PBT Assessment



May 2008

Guidance for the implementation of REACH

Screeningkriterien:

PART R11 – PBT ASSESSMENT

Table R. 11-2 : Screening criteria for P, vP, B, vB and T

Type of data	Criterion	Screening assignment	See section
Persistence			R.11.1.3.1
Ready biodegradability test	readily biodegradable	Not P and not vP	
Enhanced ready biodegradability test	readily biodegradable	Not P and not vP	
Specified tests on inherent biodegradability Zahn-Wellens (OECD 302B) MITI II test (OECD 302C)	≥70 % mineralisation (DOC removal) within 7 d; log phase no longer than 3d; removal before degradation occurs below 15%; no pre-adapted inoculum ≥70% mineralisation (O2 uptake) within 14 days; log phase no longer than 3d; no pre-adapted inoculum	Not P Not P	
Biowin 2 (non-linear model prediction) and Biowin 3 (ultimate biodegradation time) or Biowin 6 (MITI non-linear model prediction) and Biowin 3 (ultimate biodegradation time)	Does not biodegrade fast (probability < 0.5)[3] and ultimate biodegradation timeframe prediction: ≥ months (value < 2.2) or Does not biodegrade fast (probability < 0.5)[1] and ultimate biodegradation timeframe prediction: ≥ months (value < 2.2)	P P	
Bioaccumulation			R.11.1.3.2
Convincing evidence that a substance can biomagnify in the food chain (e.g. field data [4])	e.g. BMF > 1	B or vB, definitive assignment possible	
Octanol-water partitioning coefficient (experimentally determined or estimated by valid QSAR)	Log Kow ≤ 4.5	Not B and not vB	
Toxicity			R.11.1.3.3
Short-term aquatic toxicity (algae, daphnia, fish)	EC50 or LC50 < 0.01 mg/L	T, criterion considered to be definitely fulfilled	
Short-term aquatic toxicity (algae, daphnia, fish)	EC50 or LC50 < 0.1 mg/L	T	
Avian toxicity (subchronic or chronic toxicity or toxic for reproduction)	NOEC < 30 mg/kg food	T	

[3] The probability is low that it biodegrades fast

[4] See Guidance on information requirements

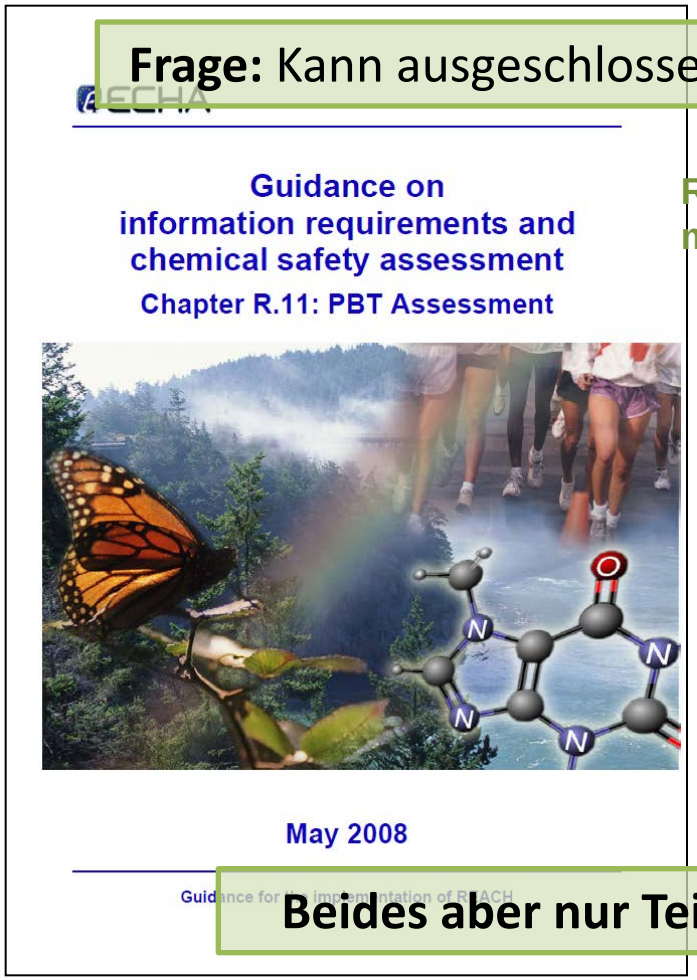
14

Quelle: ECHA

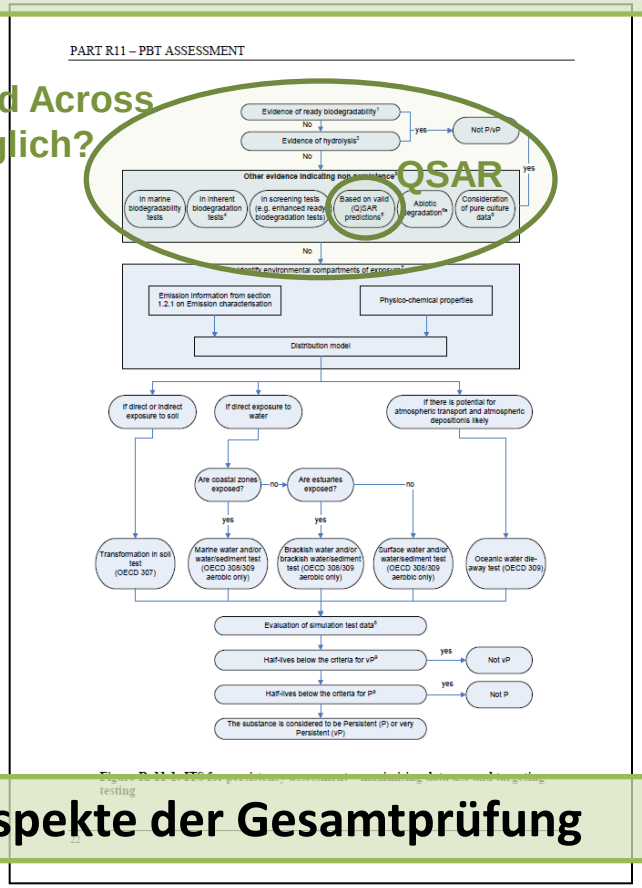
PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

ITS für P-Bewertung als Beispielauszug

Frage: Kann ausgeschlossen werden, dass Stoff persistent ist?



Read Across möglich?



Beides aber nur Teilaspekte der Gesamtprüfung

Quelle: ECHA

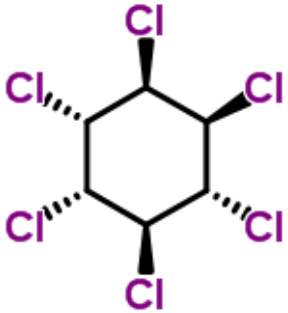
PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Anwendung Read Across und QSAR am Beispiel

Ausgangsituation:

- Registrant eines Stoffs
- Hat schon viele Daten,
  will aber verantwortlich handeln
  und prüfen, was noch vorliegt

Beispielstoff:



- α-Hexachlorocyclohexan
- CAS: 319-84-6
- EINECS: 206-270-8
- SMILES: Cl[C@@H]1[C@H](Cl)[C@@H](Cl)[C@@H](Cl)[C@H](Cl)[C@H]1Cl

Beispielanwendungen:
Read Across: OECD QSAR Toolbox
QSAR: EPISuite 4.1, VEGA NIC 1.0.6

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Vorstellung OECD QSAR Toolbox

Typical actions performed by the Toolbox

- Describes the structure of a chemical.
- Indicates if a chemical is included in national/regional regulatory inventories or existing chemical categories.
- Searches for available experimental results for the chemical of interest.
- Explores a chemical list for possible similar chemicals.
- Groups chemicals based on mechanism of action and/or structural similarity.
- Groups chemicals based on a common metabolite.
- Enables exclusion of different chemicals from the group.
- Extracts experimental data for similar chemicals.
- Fills data gaps for chemicals using read-across, trend analysis or QSAR models, where applicable.
- Designs a data matrix of a chemical category for printing/exporting results.
- Connects to IUCLID software for direct data exchange.
- Generates reports.

The QSAR Toolbox

- Facilitates the practical application of grouping of chemicals and read-across approaches for data gap filling.
- Serves as a platform that incorporates various modules and databases from other sources.
- Is applicable to discrete organic chemicals.
- Is available free of charge. Download instructions and free training material are available online at: **www.qsartoolbox.org**

In cooperation:

OECD
BETTER POLICIES FOR BETTER LIVES

ECHA
EUROPEAN CHEMICALS AGENCY

© European Chemicals Agency, 2011
Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

ECHA-11-L-08-EN

QSAR TOOLBOX

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories

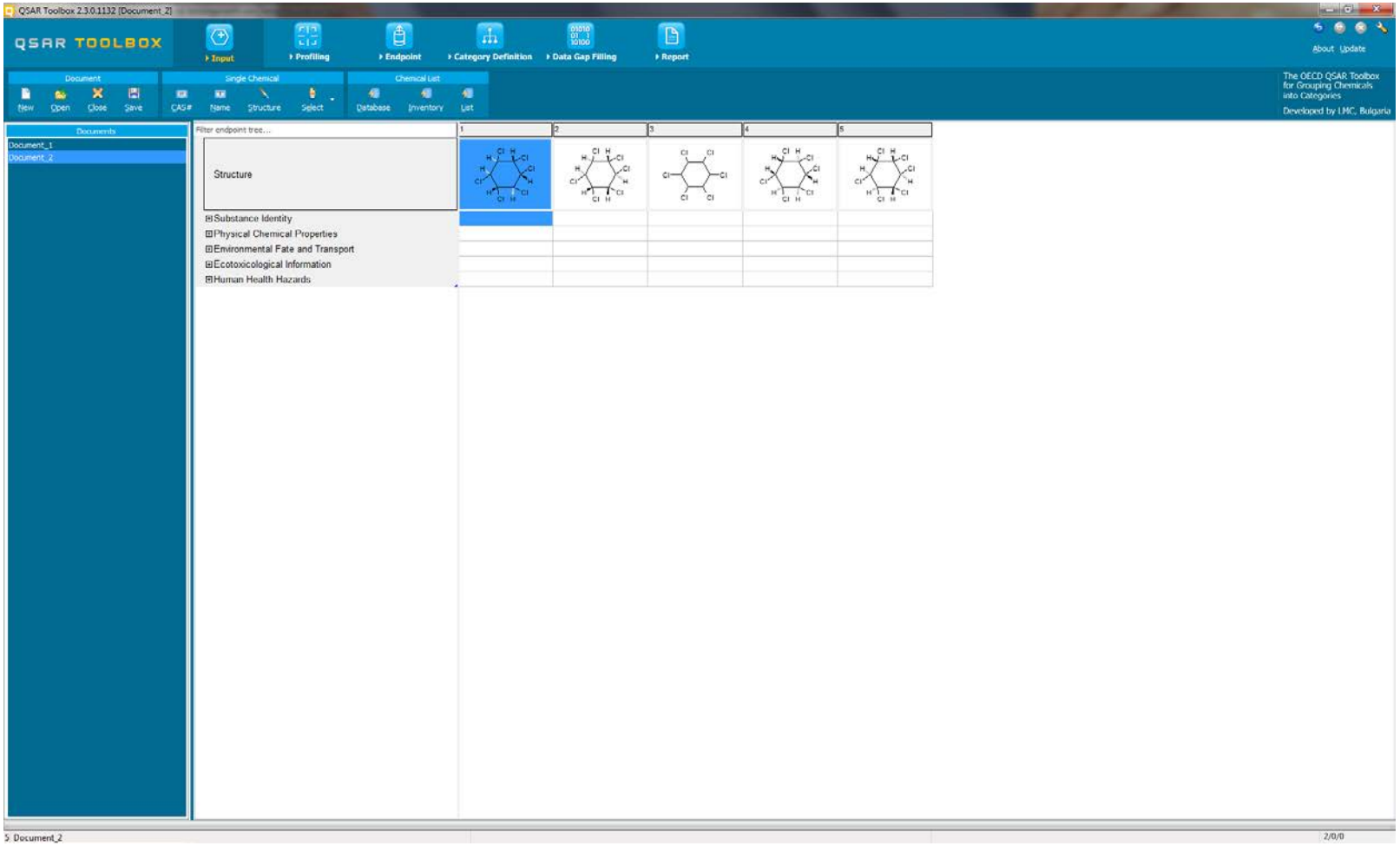
http://www.qsartoolbox.org

Quelle: OECD

Neue Version 3.0 wird ab Ende Oktober frei verfügbar sein

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

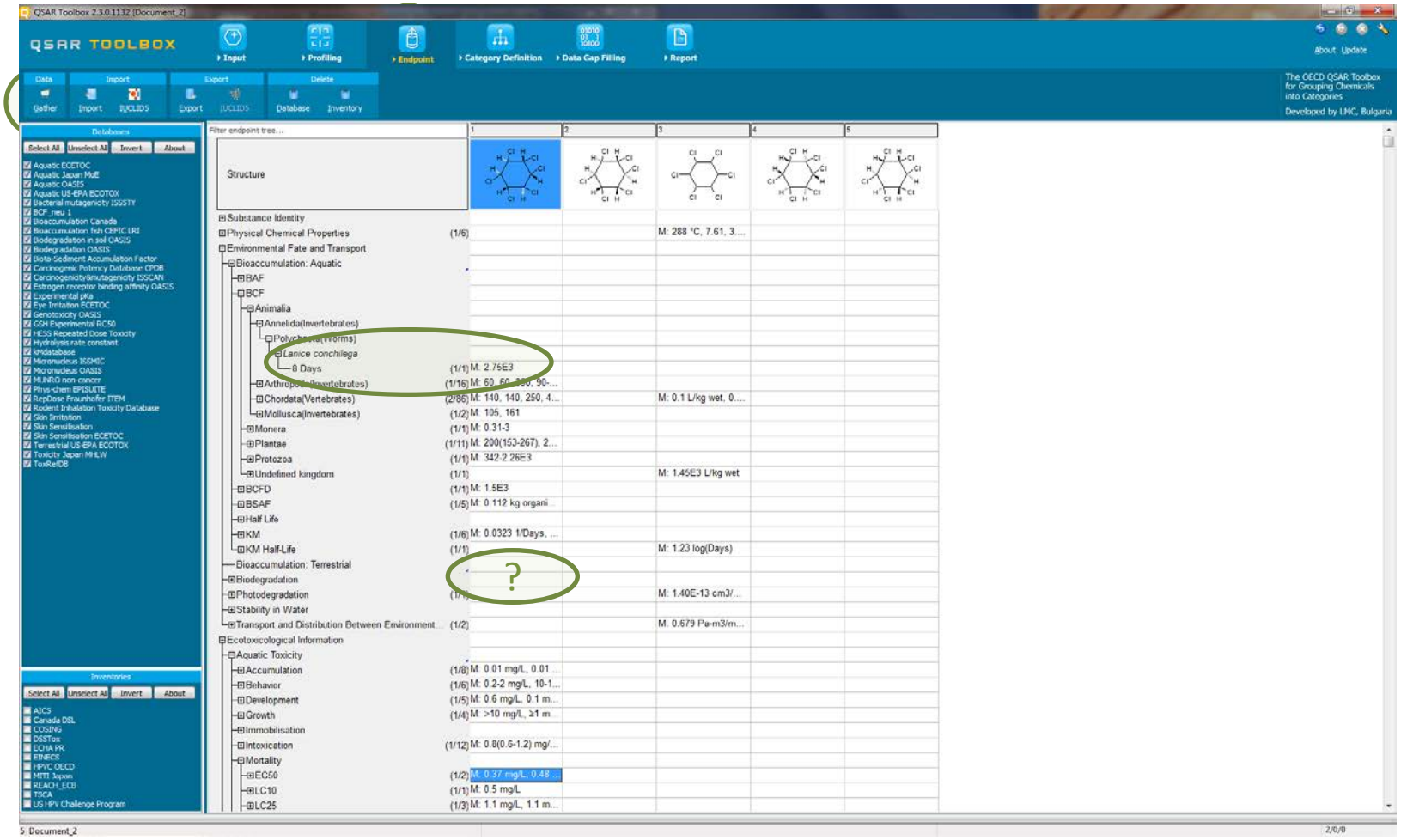
QSAR Toolbox: Schritt 1 - Stoff finden



Umwelt Bundes Amt
Für Mensch und Umwelt

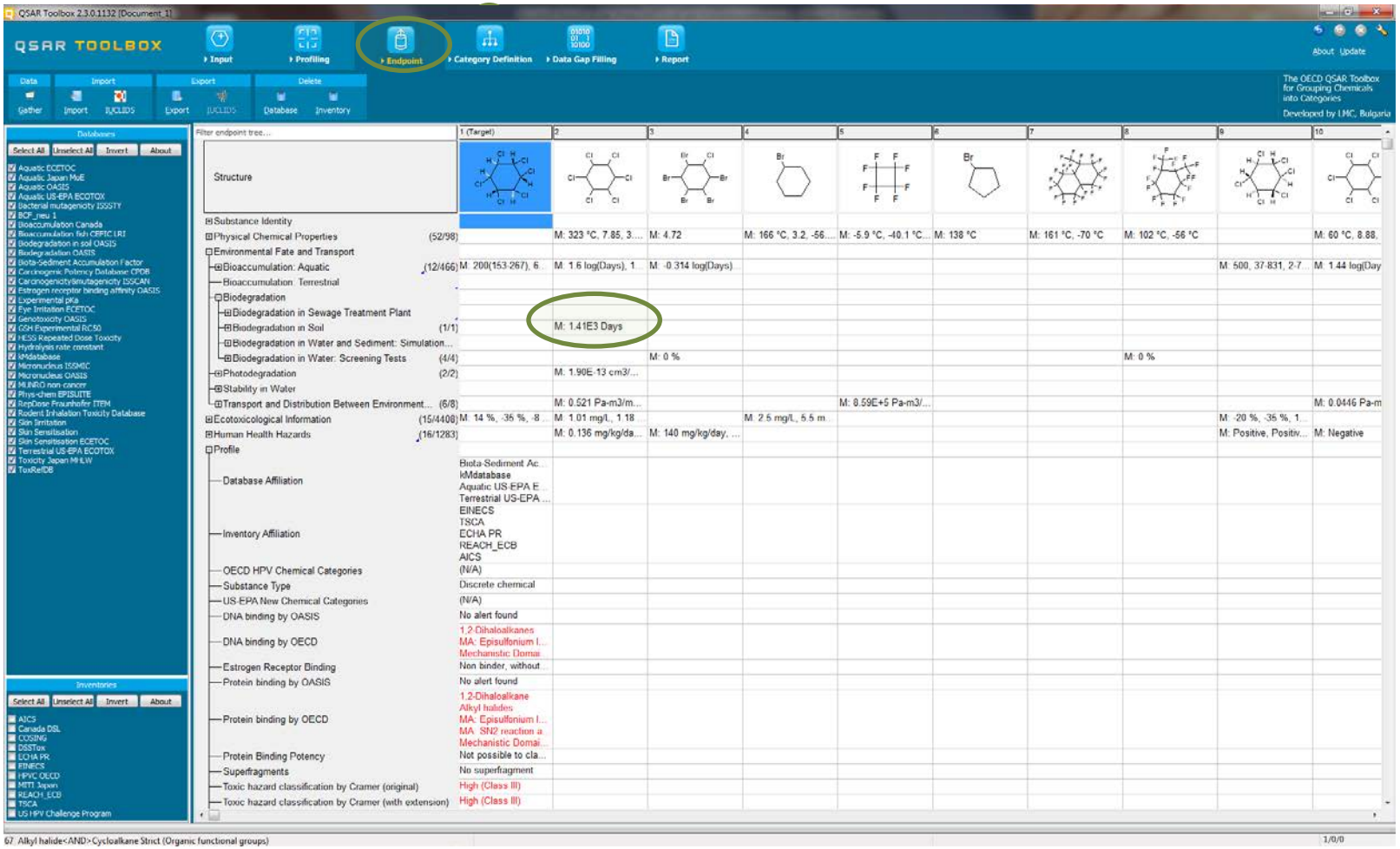
PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

QSAR Toolbox: Schritt 2 – Daten finden



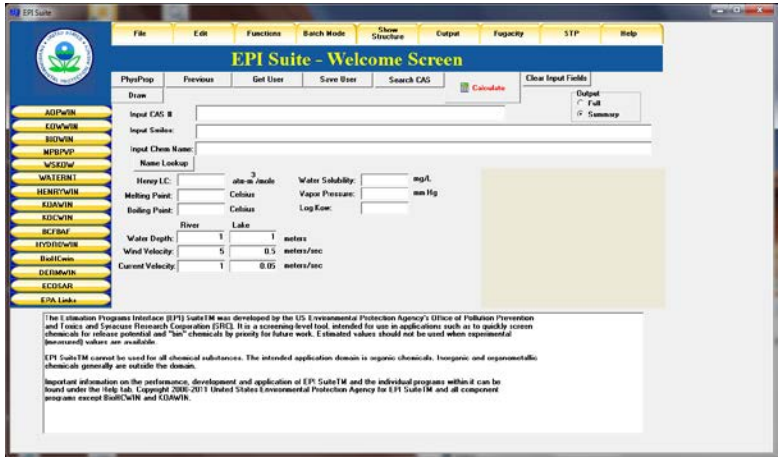
PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

QSAR Toolbox: Schritt 3 – Verwandte Stoffe finden



PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Vorstellung Beispiel-QSAR-Programme für PBT-Bewertung



EPISuite for Windows
= Estimation Programs Interface Suite

Entwickelt von U.S. EPA

Aktuelle Version: 4.10
http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
offline verwendbar
kostenlos

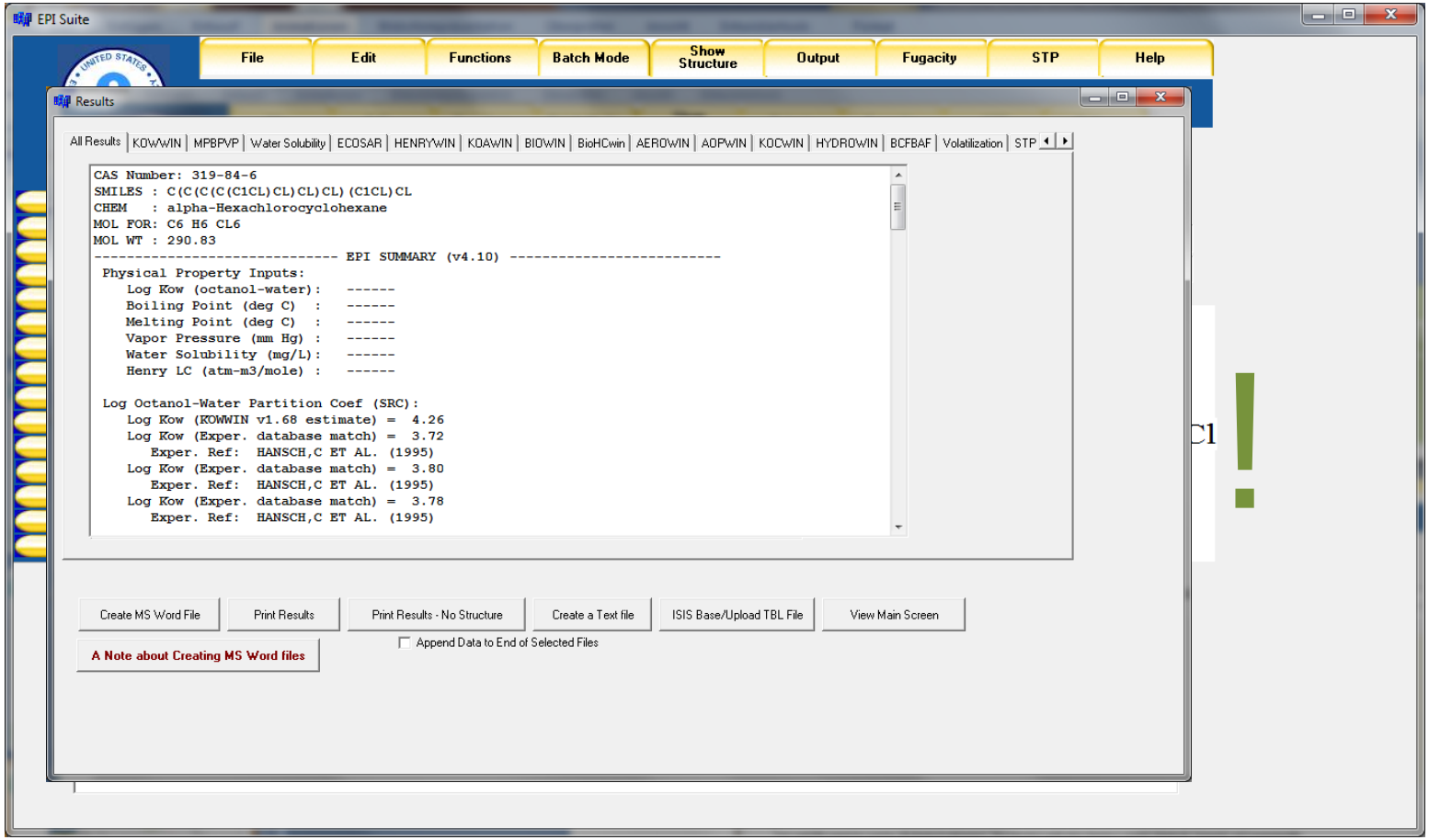
VEGA
= Virtual models for property Evaluation
of chemicals within a Global Architecture

Entwickelt u.a. von Istituto Mario Negri
und Politecnico di Milano

Aktuelle Version: VEGA NIC1.06
http://www.vega-qsar.eu/index.php
offline und online verwendbar
kostenlos

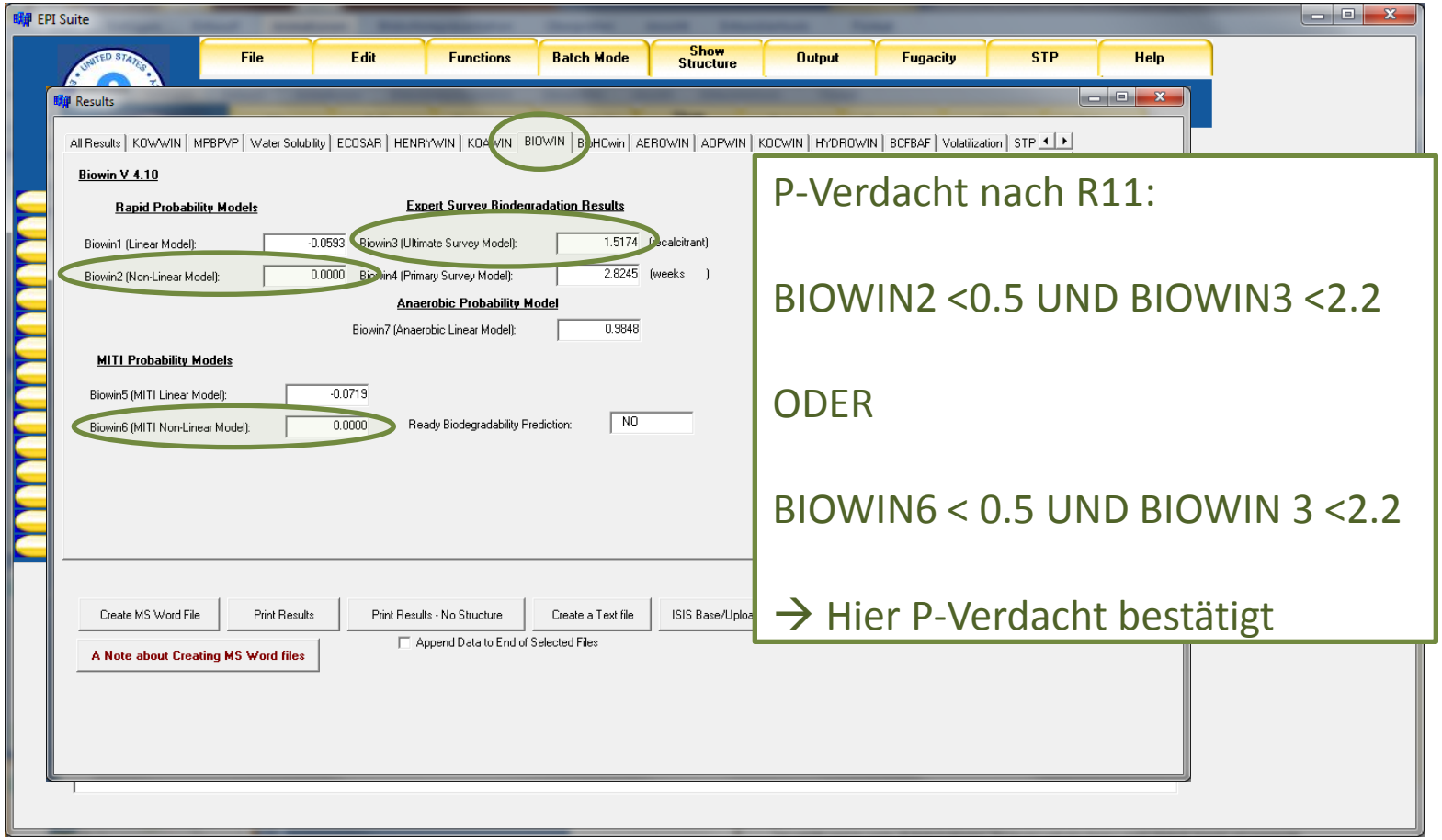
PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

QSAR: EPISuite - Stoffeingabe



PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

QSAR: EPISuite – P-Screening



P-Verdacht nach R11:

BIOWIN2 <0.5 UND BIOWIN3 <2.2

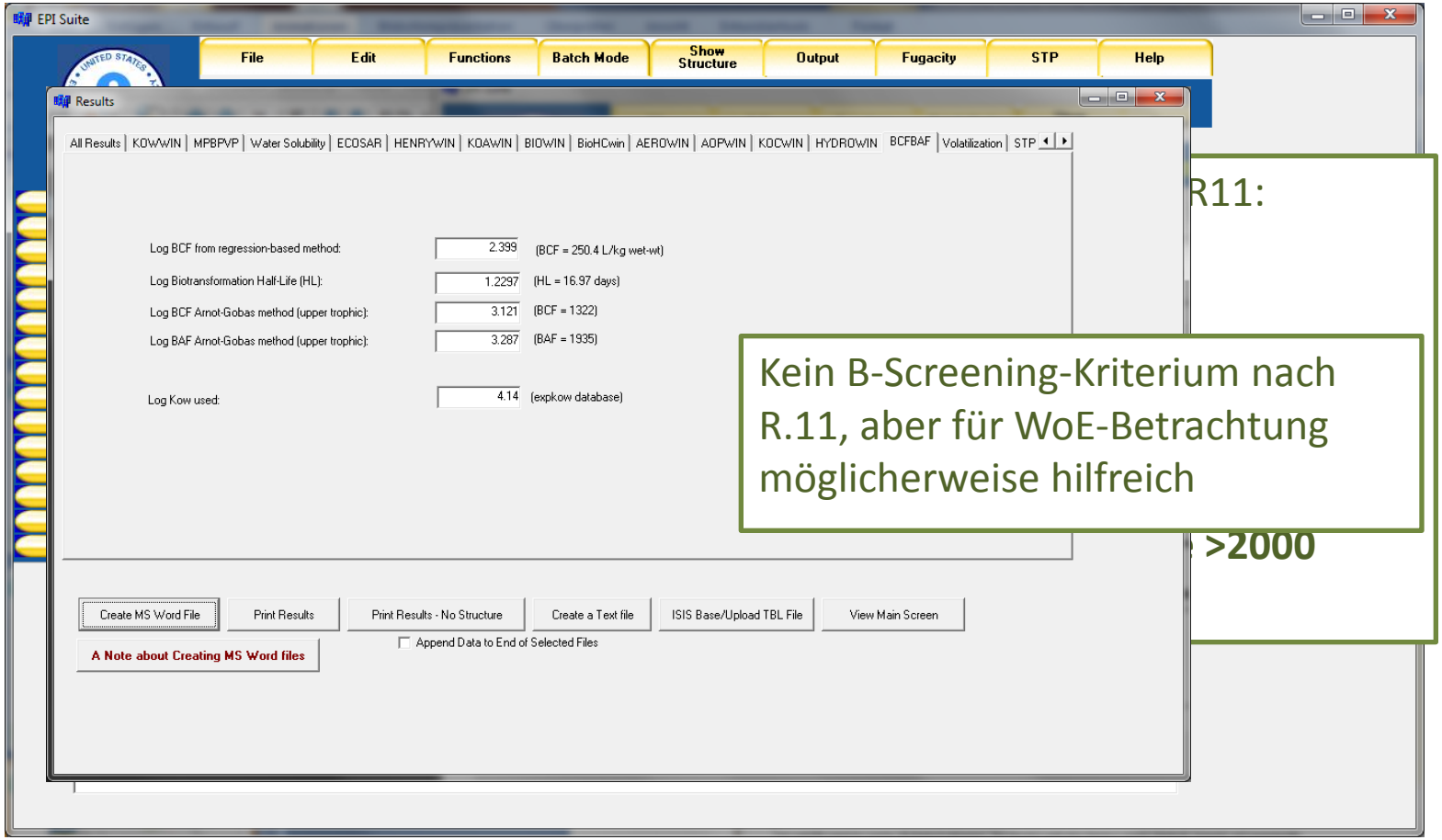
ODER

BIOWIN6 < 0.5 UND BIOWIN 3 <2.2

→ Hier P-Verdacht bestätigt

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

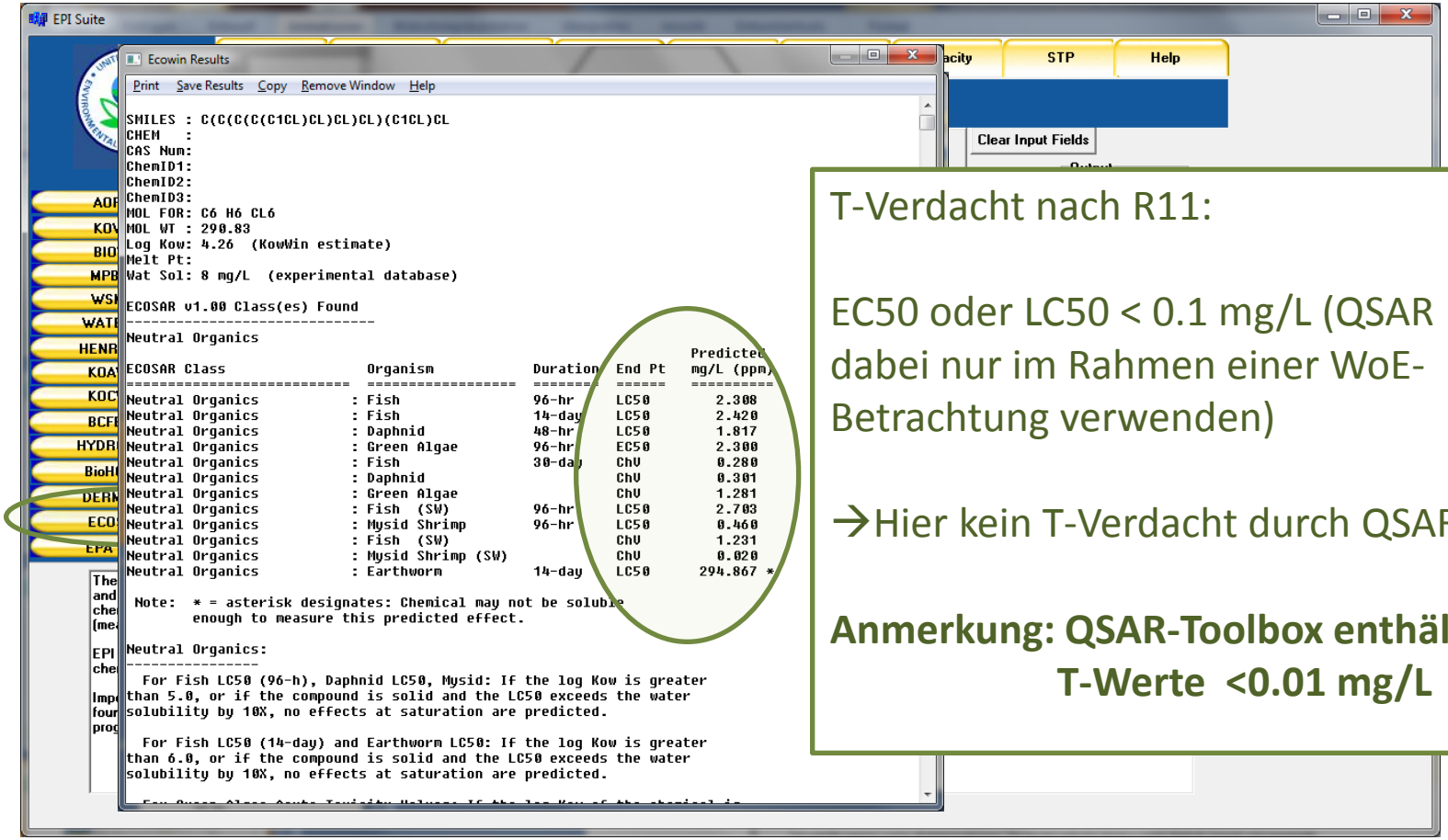
QSAR: EPISuite – B-Screening



Kein B-Screening-Kriterium nach R.11, aber für WoE-Betrachtung möglicherweise hilfreich

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

QSAR: EPISuite – T-Screening



T-Verdacht nach R11:

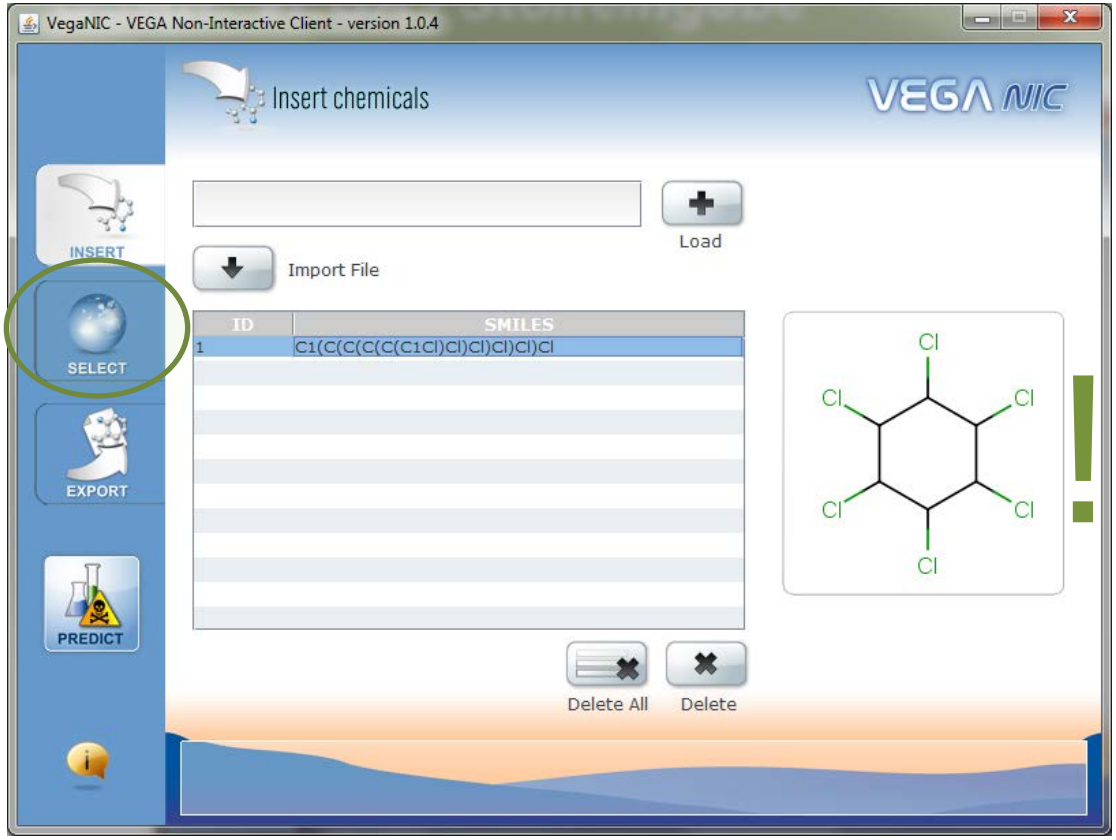
EC50 oder LC50 < 0.1 mg/L (QSAR dabei nur im Rahmen einer WoE-Betrachtung verwenden)

→Hier kein T-Verdacht durch QSAR

Anmerkung: QSAR-Toolbox enthält T-Werte <0.01 mg/L

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

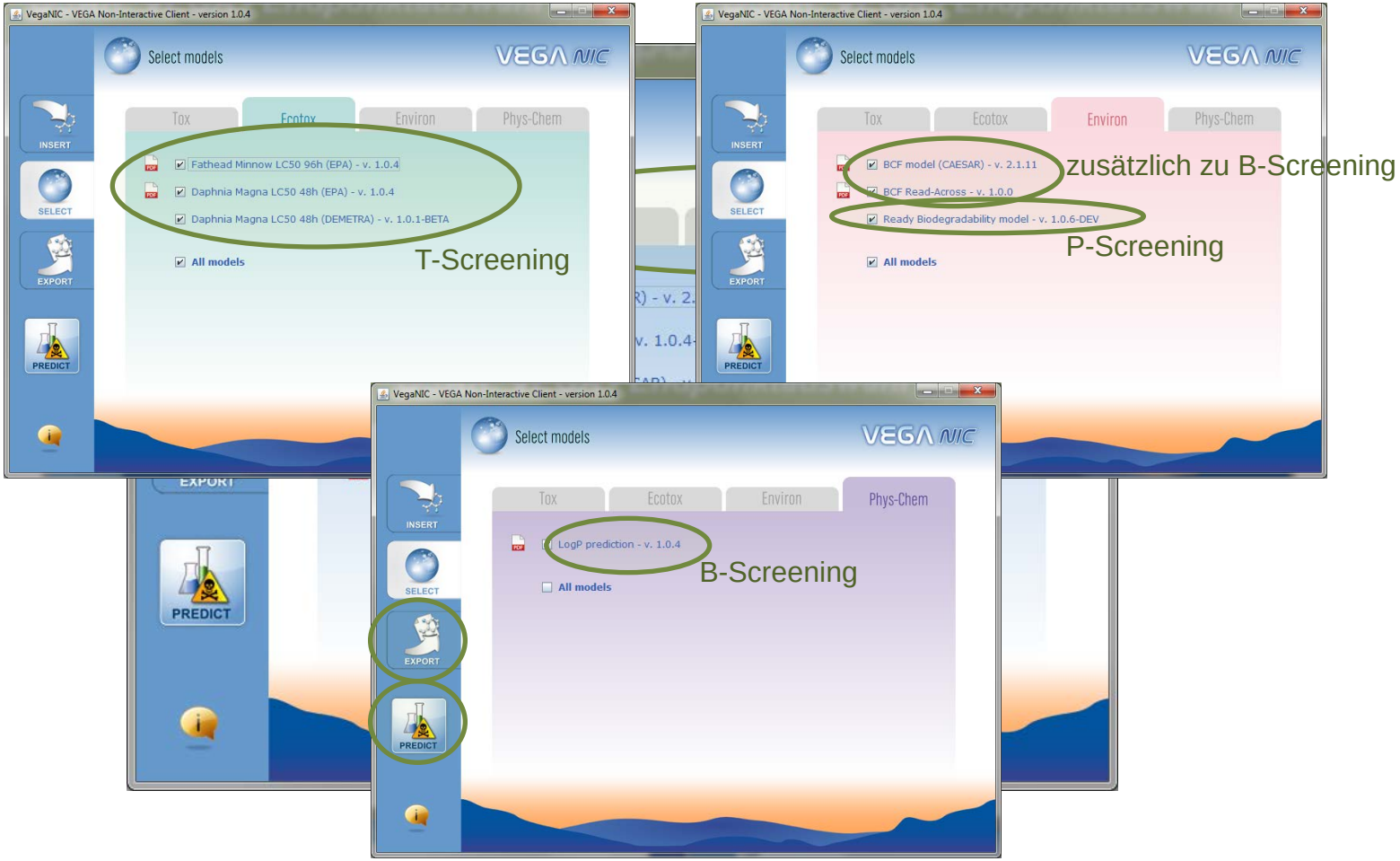
QSAR: VEGA - Stoffeingabe



Beispiel am Offline-Tool VEGA NIC (weil aktueller)

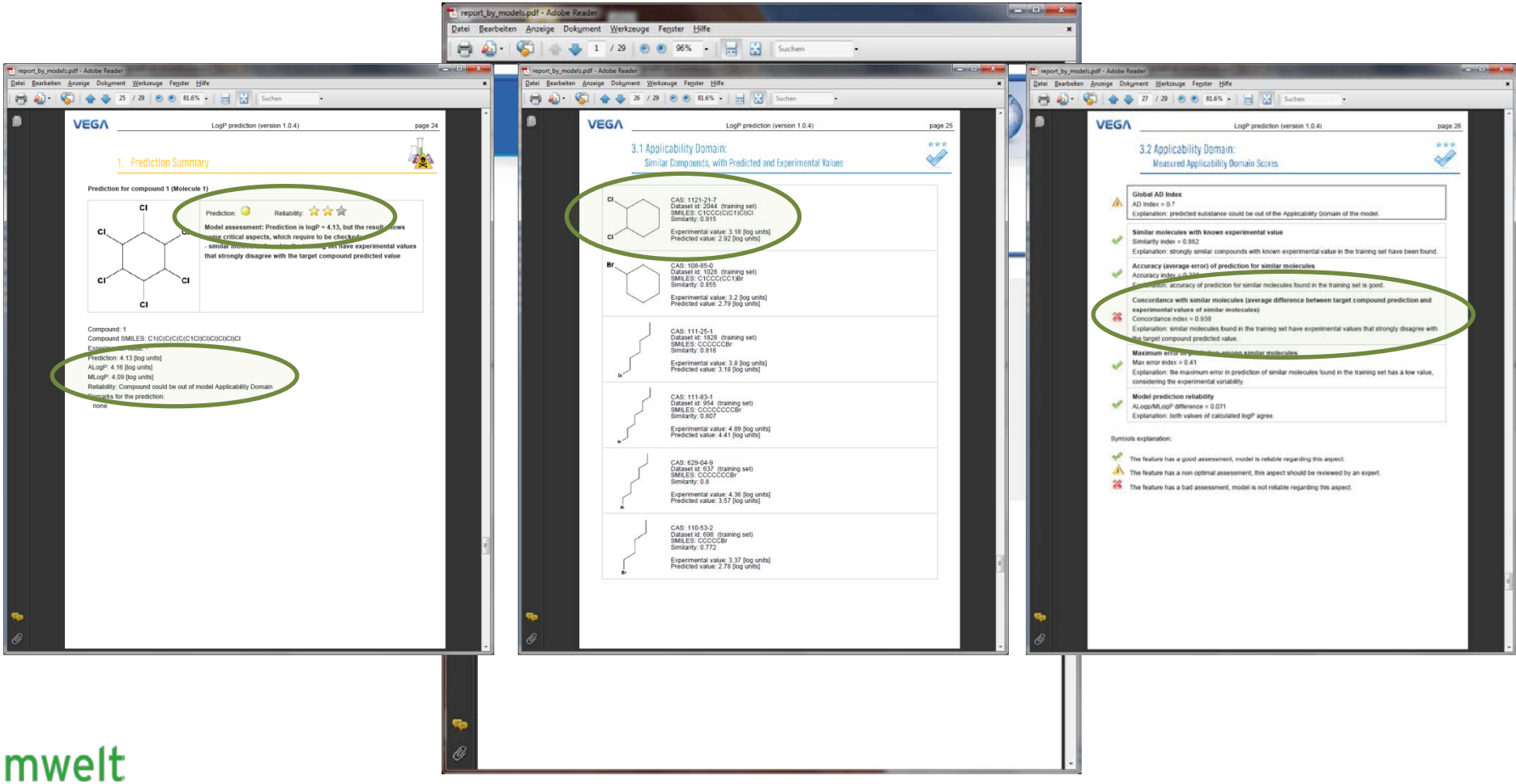
PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

QSAR: VEGA - Endpunktauswahl



PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

QSAR: VEGA – Ausgabe des Reports



PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

QSAR: Vergleich Ergebnisse und Beobachtungen

	EPISuite	VEGA
Persistenz	P-Verdacht	P-Verdacht
Bioakkumulation	Kein B-Verdacht	Kein B-Verdacht
Toxizität	Kein T-Verdacht	Kein T-Verdacht

Beobachtungen und Probleme:

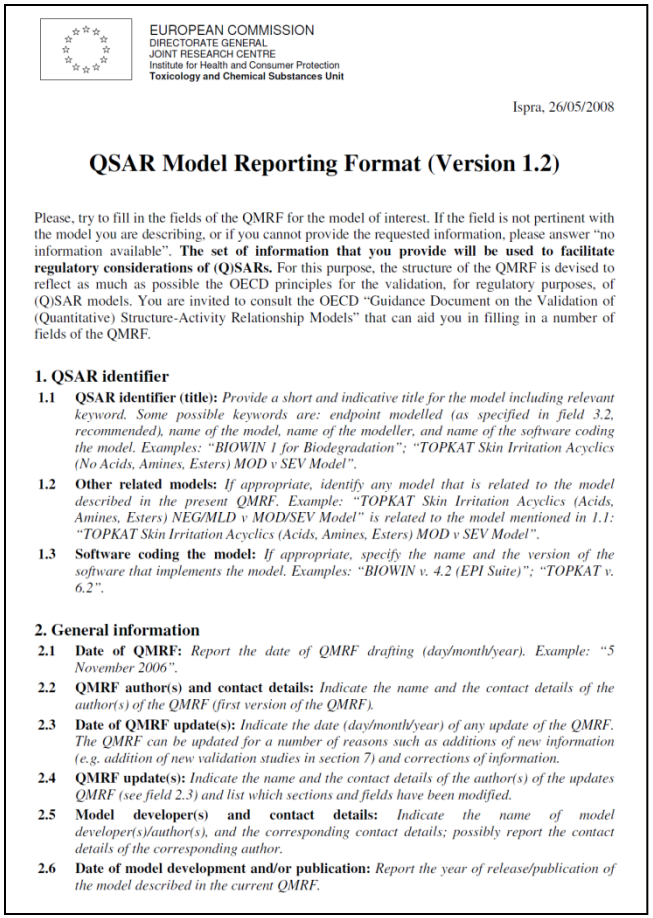
- Konformation wird nicht berücksichtigt.
- Für Beispielchemikalie existieren teilweise Daten für sensitivere Spezies, aber von Modellen nicht berücksichtigt
- Bei EPISuite wird aus Modellen ohne weiteres nicht klar, ob Beispielmolekül in der Anwendunsgdomäne ist.
- Ergebnisse sind nur für Screening und/oder WoE-Betrachtungen verwendbar.

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

QSAR: Anforderungen an die Dokumentation des Modells

Im QSAR Model Reporting Format (QMRF):

- Strukturiert nach OECD-Prinzipien:
  1. Definierter Endpunkt
  2. Eindeutiger Algorithmus
  3. Definierte Anwendungsdomäne
  4. Angemessener Grad an Datenfit, Robustheit und Vorhersagekraft
  5. möglichst;: Mechanistische Interpretation
- Detaillierte Beschreibung des Modells eigentlich durch Modellentwickler
- Aber: Liegt für nur sehr wenige Modelle vor



EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE GENERAL
JOINT RESEARCH CENTRE
Institute for Health and Consumer Protection
Toxicology and Chemical Substances Unit

Ispra, 26/05/2008

QSAR Model Reporting Format (Version 1.2)

Please, try to fill in the fields of the QMRF for the model of interest. If the field is not pertinent with the model you are describing, or if you cannot provide the requested information, please answer "no information available". **The set of information that you provide will be used to facilitate regulatory considerations of (Q)SARs.** For this purpose, the structure of the QMRF is devised to reflect as much as possible the OECD principles for the validation, for regulatory purposes, of (Q)SAR models. You are invited to consult the OECD "Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship Models" that can aid you in filling in a number of fields of the QMRF.

1. QSAR identifier

1.1 QSAR identifier (title): *Provide a short and indicative title for the model including relevant keyword. Some possible keywords are: endpoint modelled (as specified in field 3.2, recommended), name of the model, name of the modeller, and name of the software coding the model. Examples: "BIOWIN 1 for Biodegradation"; "TOPKAT Skin Irritation Acyclics (No Acids, Amines, Esters) MOD v SEV Model".*

1.2 Other related models: *If appropriate, identify any model that is related to the model described in the present QMRF. Example: "TOPKAT Skin Irritation Acyclics (Acids, Amines, Esters) NEG/MLD v MOD/SEV Model" is related to the model mentioned in 1.1: "TOPKAT Skin Irritation Acyclics (Acids, Amines, Esters) MOD v SEV Model".*

1.3 Software coding the model: *If appropriate, specify the name and the version of the software that implements the model. Examples: "BIOWIN v. 4.2 (EPI Suite)"; "TOPKAT v. 6.2".*

2. General information

2.1 Date of QMRF: *Report the date of QMRF drafting (day/month/year). Example: "5 November 2006".*

2.2 QMRF author(s) and contact details: *Indicate the name and the contact details of the author(s) of the QMRF (first version of the QMRF).*

2.3 Date of QMRF update(s): *Indicate the date (day/month/year) of any update of the QMRF. The QMRF can be updated for a number of reasons such as additions of new information (e.g. addition of new validation studies in section 7) and corrections of information.*

2.4 QMRF update(s): *Indicate the name and the contact details of the author(s) of the updates QMRF (see field 2.3) and list which sections and fields have been modified.*

2.5 Model developer(s) and contact details: *Indicate the name of model developer(s)/author(s), and the corresponding contact details; possibly report the contact details of the corresponding author.*

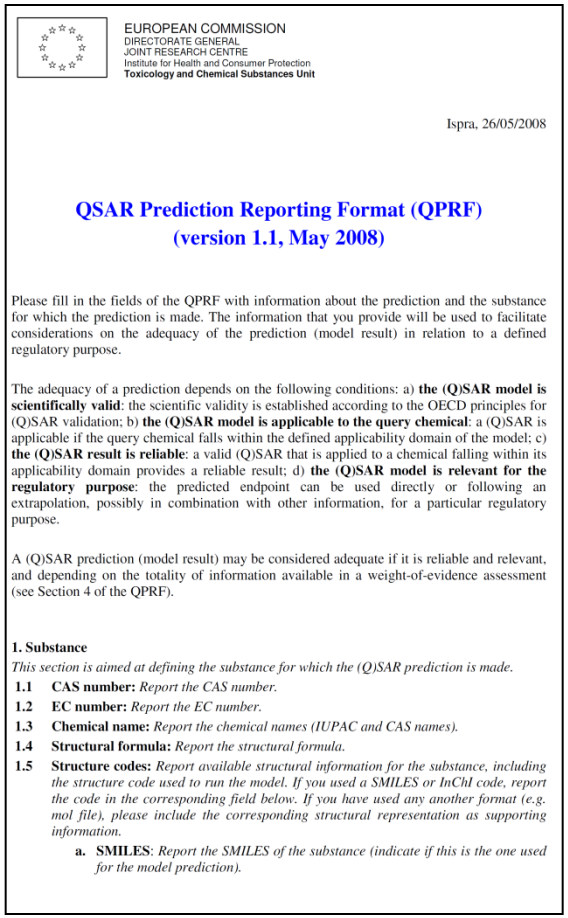
2.6 Date of model development and/or publication: *Report the year of release/publication of the model described in the current QMRF.*

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

QSAR: Anforderungen an die Dokumentation der Ergebnisse

Im QSAR prediction reporting format (QPRF):

- Detaillierte Beschreibung der Vorhersage bezüglich
  1. Endpunkt
  2. Algorithmus
  3. Anwendungsdomäne
  4. Unsicherheiten
- Möglichst auch Bewertung der Eignung für Vorgang (hier PBT-Bewertung)
- Muss durch den Anwender erfolgen



EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE GENERAL
JOINT RESEARCH CENTRE
Institute for Health and Consumer Protection
Toxicology and Chemical Substances Unit

Ispra, 26/05/2008

QSAR Prediction Reporting Format (QPRF)
(version 1.1, May 2008)

Please fill in the fields of the QPRF with information about the prediction and the substance for which the prediction is made. The information that you provide will be used to facilitate considerations on the adequacy of the prediction (model result) in relation to a defined regulatory purpose.

The adequacy of a prediction depends on the following conditions: a) **the (Q)SAR model is scientifically valid**: the scientific validity is established according to the OECD principles for (Q)SAR validation; b) **the (Q)SAR model is applicable to the query chemical**: a (Q)SAR is applicable if the query chemical falls within the defined applicability domain of the model; c) **the (Q)SAR result is reliable**: a valid (Q)SAR that is applied to a chemical falling within its applicability domain provides a reliable result; d) **the (Q)SAR model is relevant for the regulatory purpose**: the predicted endpoint can be used directly or following an extrapolation, possibly in combination with other information, for a particular regulatory purpose.

A (Q)SAR prediction (model result) may be considered adequate if it is reliable and relevant, and depending on the totality of information available in a weight-of-evidence assessment (see Section 4 of the QPRF).

1. Substance

This section is aimed at defining the substance for which the (Q)SAR prediction is made.

1.1 CAS number: *Report the CAS number.*

1.2 EC number: *Report the EC number.*

1.3 Chemical name: *Report the chemical names (IUPAC and CAS names).*

1.4 Structural formula: *Report the structural formula.*

1.5 Structure codes: *Report available structural information for the substance, including the structure code used to run the model. If you used a SMILES or InChI code, report the code in the corresponding field below. If you have used any another format (e.g. mol file), please include the corresponding structural representation as supporting information.*

a. SMILES: *Report the SMILES of the substance (indicate if this is the one used for the model prediction).*

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Zusammenfassung

- Methoden wie Read Across und QSAR können und sollen bei der PBT-Bewertung eingesetzt werden (Anhang XI REACH-Verordnung, Leitfaden R.11).
- Anwendung (bzgl. PBT-Bewertung) beschränkt sich im Wesentlichen auf
  - Darstellung der gesamten bekannten Datenlage
  - Screening von PBT-Eigenschaften
  - Weight-of-Evidence-Betrachtungen.
- Zur detaillierten Auswertung der Vorhersagen und ihrer REACH-konformen Dokumentation ist Expertise notwendig.
- Im Rahmen des Vortrags wurden einige Beispiele gezeigt (OECD QSAR-Toolbox, EPISuite, VEGA)
- Eine Empfehlung bestimmter Programme ist nur fallspezifisch möglich

PBT Bewertung – Schließen von Datenlücken

Source: vellex@sxc.hu

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Gibt es noch Fragen?

Dr. Marc Brandt
Umweltbundesamt
IV 2.3 Chemikalien
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340 / 2103-2404
E-Mail: marc.brandt@uba.de