

Praktični vodnik

Kako uporabljati alternative testiranju na živalih  
za izpolnitev zahtev po informacijah za registracijo na podlagi uredbe REACH

Različica 2.0 – julij 2016

ABC

Različica	Spremembe
Različica 1.0	Prve različice praktičnih vodnikov 1, 2, 4, 5, 6 in 10
Različica 2.0	Zbirka prejšnjih praktičnih vodnikov (PV), ki pokrivajo različna področja. Posodobitev obsega naslednje: Poglavje 2: (PV10) Kako preprečiti nepotrebno testiranje na živalih Poglavje 3.3: (PV4) Kako se navede opustitev podatkov Poglavji 3.1 in 4.1: (PV2) Kako se navede ugotavljanje zanesljivosti dokazov Poglavje 4.2: Ločena posodobitev PV5: Kako se navede kvantitativno razmerje med strukturo in aktivnostjo (QSAR); imenovana „Kako uporabljati in sporočiti (Q)SAR“ Poglavje 4.3: (PV1) Kako se navedejo podatki <i>in vitro</i> Poglavje 4.4: (PV6) Kako se navedejo navzkrižno branje in kategorije

### Praktični vodnik: Kako uporabljati alternative testiranju na živalih za izpolnitev zahtev po informacijah za registracijo na podlagi uredbe REACH

**Referenčna št.:** ECHA-16-B-25-SL  
**Kat. št.:** ED-AE-16-114-SL-N  
**ISBN:** 978-92-9495-189-2  
**ISSN:** 1831-6670  
**DOI:** 10.2823/313644  
**Datum objave:** 19. julij 2016  
**Jezik:** SL

© Evropska agencija za kemikalije, 2016  
Naslovnica © Evropska agencija za kemikalije

Reprodukcija je dovoljena le ob polni navedbi vira v obliki „Vir: Evropska agencija za kemikalije, <http://echa.europa.eu/>“ in ob predložitvi pisnega obvestila enoti za komunikacije agencije ECHA ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Če imate v zvezi s tem dokumentom vprašanja ali pripombe, jih pošljite na obrazcu za zahtevek po informacijah (navedite referenčno številko in datum izdaje). Obrazec za zahtevek po informacijah je na voljo pod zavihkom Kontakt na spletišču agencije ECHA na naslednjem naslovu:  
<http://echa.europa.eu/contact>

Izjava o omejitvi odgovornosti: To je delovni prevod dokumenta, ki je bil v izvirniku objavljen v angleščini. Izvirni dokument je na voljo na spletni strani ECHA.

#### Evropska agencija za kemikalije

Poštni naslov: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finska  
Naslov za obiskovalce: Annankatu 18, Helsinki, Finska

## Kazalo vsebine

<b>1. UVOD</b> .....	<b>4</b>
1.1 Kdo naj prebere ta praktični vodnik? .....	4
1.2 Osnovne informacije .....	4
<b>2. VAŠE SPLOŠNE OBVEZNOSTI</b> .....	<b>6</b>
<b>3. IZPOLNITE SVOJE ZAHTEVE PO INFORMACIJAH — POSTOPEK V ŠTIRIH KORAKIH</b> .....	<b>8</b>
3.1 Uporaba obstoječih informacij .....	10
3.2 Souporaba podatkov .....	15
3.3 Opustitev podatkov .....	16
3.4 Pridobivanje novih podatkov in predložitev predlogov za testiranje .....	20
<b>4. ALTERNATIVE ZA PREPREČITEV NEPOTREBNEGA TESTIRANJA NA ŽIVALIH</b> .....	<b>21</b>
4.1 Ugotavljanje zanesljivosti dokazov .....	21
4.2 Modeli (Q)SAR .....	28
4.3 Podatki <i>in vitro</i> .....	31
4.4 Navzkrižno branje in kategorije .....	37

## Kazalo slik

<b>Slika 1: Povezava med zahtevami po standardnih informacijah in možnimi alternativami testiranju (na živalih)</b> .....	<b>5</b>
<b>Slika 2: Pregled iterativnega postopka zbiranja informacij za preprečitev nepotrebnega testiranja na živalih</b> .....	<b>9</b>
<b>Slika 3: Shema odločitev za opustitev/prilagoditev zahteve po standardnih informacijah</b> .....	<b>17</b>
<b>Slika 4: Shema prepoznavanja ustreznega rezultata modela (Q)SAR</b> .....	<b>28</b>

## 1. Uvod

Uredba REACH<sup>1</sup> določa, da se je treba pri pridobivanju novih informacij o nevarnih lastnostih, kjer je to mogoče, izogniti nepotrebnemu testiranju na živalih.

Ta praktični vodnik je namenjen obveščanju o vaših obveznostih, da bi preprečili nepotrebno testiranje na vretenčarjih, hkrati pa pridobili dovolj informacij o lastnostih snovi za razvrščanje in oceno tveganja. Zato so v njem pojasnjene vedno večje možnosti uporabe metod, ki nadomeščajo testiranje na živalih, in pravilni načini poročanja o njih.

Vsebuje tudi priporočila, ki temeljijo na izkušnjah agencije ECHA s postopki registracije in ocenjevanja dokumentacije. Upoštevajte, da informacije v tem vodniku ne opisujejo zahtev za uspešno opravljen pregled popolnosti registracije. To je opisano v Prilogi 2 [priročnika „Kako pripraviti dokumentacijo za registracijo in prijavo PPORD“](#).

Morda boste želeli prebrati tudi [Smernice za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti](#), (vključno s poglavji R2, R3, R4, R5, R6 in R7). Te podrobnejše smernice vsebujejo primere in razlage pojmov, uporabljenih v tem dokumentu.

Poleg tega agencija ECHA zagotavlja informacije tudi v [Praktičnem vodniku za vodilne delavce v malih in srednje velikih podjetjih ter koordinatorje, pristojne za uredbo REACH](#) (poglavje 2.2).

### 1.1 Kdo naj prebere ta praktični vodnik?

Ta vodnik je namenjen predvsem proizvajalcem in uvoznikom snovi (ter njihovih edinim zastopnikom) in bo koristen zlasti za mala in srednje velika podjetja ([MSP](#)), ki imajo obveznosti v skladu z uredbama REACH in CLP.

Prav tako je koristen za pogodbene raziskovalne organizacije in svetovalce, ki opravljajo storitve za registracijske zavezance. Vodnik vam lahko pomaga pri sprejemanju odločitev o registracijah in oceni nasvetov drugih strani. Poleg tega je dokument lahko koristen za podjetja zunaj Evropske unije (EU), ki izvažajo kemikalije v EU.

### 1.2 Osnovne informacije

Ta praktični vodnik je mogoče strniti v nekaj ključnih sporočil:

1. Upoštevajte „štiri korake“ za izpolnjevanje zahtev po informacijah:
  - (i) zbiranje in souporaba obstoječih informacij;
  - (ii) proučitev potreb po informacijah;
  - (iii) opredelitev informacijskih vrzeli;
  - (iv) pridobivanje novih podatkov ali predlaganje strategije testiranja.
2. Izmenjujte podatke z drugimi (morebitnimi) registracijskimi zavezanci (v forumih za izmenjavo informacij (SIEF) za snovi v postopnem uvajanju) ali prejšnjimi registracijskimi zavezanci. Zahtevajte obstoječe informacije o testih na vretenčarjih od prejšnjih registracijskih zavezancev.
3. V nekaterih primerih se lahko zanesete na opustitev podatkov, če je to upravičeno v skladu z zahtevami uredbe REACH (drugi stolpec prilog VII–X in/ali Priloga XI).

---

<sup>1</sup> Uredba (ES) št. 1907/2006 o registraciji, evalvaciji, avtorizaciji in omejevanju kemikalij (REACH).

4. Če je treba pridobiti nove podatke, naj bo testiranje na živalih zadnja možnost. V nekaterih primerih je za testiranje na živalih potrebna predhodna odobritev s strani agencije ECHA. Dolžni ste proučiti možnosti uporabe alternativnih metod, zato morate dokumentirati svoje premisleke, na podlagi katerih ste prišli do sklepa, da je treba informacije pridobiti z uporabo vretenčarjev. Od vas se lahko zahteva, da predložite svoje premisleke o alternativnih metodah.
5. Za oblikovanje sklepov glede več zahtev po informacijah se lahko namesto neposrednega testiranja uporabijo alternativne metode. Alternativne metode, opisane v uredbi REACH, so pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov, metode *in vitro*, modeli kvantitativnega razmerja med strukturo in aktivnostjo (QSAR) ter navzkrižno branje/kategorije. Vendar se zakonske zahteve razlikujejo glede na posamezne končne točke. Obseg informacij mora biti enak kot pri standardnih testih.
6. Navedite, da so izpolnjeni formalni pogoji za uporabo alternativnih podatkov, da so bili podatki pridobljeni z validiranimi metodami ter da so rezultati primerni za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja.
7. Dokumentacija mora biti kakovostna. Upoštevajte, da lahko agencija ECHA pozneje zahteva manjkajoče informacije, če ugotovi, da so podatki neustrezni.

Na voljo so podrobnejše informacije o celostnih strategijah testiranja za izpolnitev zahtev po informacijah (glejte [Smernice za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti, poglavje R.7a](#): Posebne smernice za končne točke).

**Slika 1: Povezava med zahtevami po standardnih informacijah in možnimi alternativami testiranju (na živalih)**



## 2. Vaše splošne obveznosti

*Ocenjevanje nevarnosti in tveganj snovi:* splošni namen uredb REACH in CLP<sup>2</sup> je zagotoviti visoko raven varovanja zdravja ljudi in okolja.

Da se to doseže, so potrebne ustrezne informacije o lastnostih kemičnih snovi, ki omogočajo odločanje o njihovi razvrstitvi, označevanju in oceni tveganja. Zato uredba REACH zahteva, da svoje snovi registrirate in izpolnite zahteve po informacijah, kot je določeno v členih 10 in 12 v povezavi s prilogami od VI do XI k uredbi REACH.

Uredba CLP ne zahteva novih študij<sup>3</sup>. Namesto tega morate pridobiti in ovrednotiti vse ustrezne razpoložljive informacije za razvrstitev svojih snovi in zmesi. V praksi to pomeni, da lahko številne snovi razvrstite na podlagi podatkov, pridobljenih med pripravami za registracijo v skladu z uredbo REACH.

*Souporaba rezultatov testov, ki vključujejo vretenčarje:* kot poglavitni način preprečevanja nepotrebnega testiranja na živalih so registracijski zavezanci v skladu z uredbo REACH dolžni izmenjevati rezultate testov, ki vključujejo vretenčarje, s soudeleženi registracijskimi zavezanci za isto snov in pripraviti skupno predložitev.

Uredba REACH od registracijskih zavezancev zahteva, da najprej zberejo in izmenjajo obstoječe informacije, obravnavajo potrebe po informacijah in opredelijo informacijske vrzeli ter šele nato po potrebi pridobijo nove podatke ali predlagajo strategijo testiranja.

Glede na snov in končno točko je mogoče skleniti, da obstoječe informacije o nevarnosti za zdravje ljudi in okolje ne zadostujejo in je treba pridobiti nove.

Informacije o lastnostih snovi se lahko pridobijo tudi na druge načine in ne samo s testi, če so izpolnjeni pogoji iz uredbe REACH. Vendar je v številnih primerih dodatno testiranje edini način za zapolnitev informacijske vrzeli.

*Testiranje na vretenčarjih le kot zadnja možnost:* uredba REACH izrecno zahteva, da se informacije, če je le mogoče, pridobijo na druge načine in ne s testi na vretenčarjih. Z drugimi besedami, testiranje na živalih je dovoljeno le kot zadnja možnost, ko so bili izčrpani vsi drugi viri podatkov.

Alternativne testne metode, kot so testi *in vitro*, se stalno razvijajo, zato se zahteve po standardnih informacijah iz uredbe REACH spreminjajo. Kljub temu se veliko zahtev po informacijah, zlasti za kemikalije, ki so registrirane v velikih količinah, zanaša na standardne testne metode na vretenčarjih kot model za napovedovanje učinkov kemikalij na ljudi in okolje. Vendar tudi za te končne točke obstajajo še drugi načini ocenjevanja lastnosti snovi, kot sta navzkrižno branje in združevanje v skupine.

Če se nov test na živalih izkaže za nepogrešljivega, zakonodaja zahteva uporabo znanstveno utemeljenega pristopa k izvajanju načela treh R-jev (reduction, refinement or replacement – zmanjšanje, izboljšanje ali nadomestitev uporabe živali).

Uporabiti je treba najmilejši test, v katerega je vključeno najmanjše število živali in ki se izvede tako, da povzroča najmanj bolečine, trpljenja, stiske in trajnih poškodb. Test je treba opraviti v skladu z določbami Direktive 2010/63/EU o zaščiti živali, ki se uporabljajo za znanstvene namene, in s priznanimi metodami, določenimi v uredbi o testnih metodah (ES

<sup>2</sup> Uredba (ES) št. 1272/2008 o razvrščanju, označevanju in pakiranju snovi ter zmesi.

<sup>3</sup> Razen za fizikalno-kemijske lastnosti, ki ne spadajo na področje uporabe tega dokumenta.

št. 440/2008).

Upoštevajte, da morate pred izvedbo testa agenciji ECHA predložiti predloge za testiranje in pridobiti njeno odobritev za vse študije, potrebne za izpolnitev zahtev iz Priloge IX ali X k uredbi REACH in za nekatere študije v skladu z zahtevami Priloge VIII k uredbi REACH.

Agencija ECHA v skladu s postopki evalvacije iz uredbe REACH prouči vse predloge za testiranje, vašo dokumentacijo pa lahko izbere za pregled skladnosti. Če agencija ECHA med pregledom dokumentacije izrazi pomisleke, da alternativne metode niso bile uporabljene, lahko zahteva, da zadevo pojasnite. Če se pomisleki ne obravnavajo, lahko agencija ECHA obvesti pristojne organe držav članic o morebitni neskladnosti. Zato morate dokumentirati utemeljitve, zakaj so nove študije na živalih nepogrešljive.

Nazadnje ste dolžni brez nepotrebnega odlašanja posodabljeni dokumentacijo z novimi informacijami in študijami, ko postanejo razpoložljive.

### 3. Izpolnite svoje zahteve po informacijah – postopek v štirih korakih

Kot registracijski zavezanec morate pridobiti podatke o svojih snoveh, kot je določeno v prilogah od VI do X k uredbi REACH. V Prilogi VI k uredbi REACH je opisan osnovni postopek za izpolnjevanje zahtev po informacijah v štirih korakih. Upoštevajte, da ti koraki niso nujno zaporedni. V

praksi je to ponavljajoč se postopek, ki je ponazorjen tudi na sliki 2 v nadaljevanju. Gre za pregled priporočenih korakov za določitev pravilne strategije in zagotovitev, da se preprečita nepotrebno testiranje na živalih in podvajanje testov.

Primerljiv postopek se lahko uporabi za razvrščanje snovi, čeprav v skladu z uredbo CLP niste dolžni izvajati novih študij.

#### Korak 1 – Zbiranje in souporaba obstoječih informacij

Zbiranje in souporaba vseh razpoložljivih obstoječih informacije je prvi korak v procesu izpolnjevanja zahtev po informacijah. Proces je dodatno pojasnjen v poglavjih 3.1 in 3.2 v nadaljevanju.

#### Korak 2 – Upoštevanje potreb po informacijah

V prilogah od VII do X k uredbi REACH morate opredeliti zahteve po standardnih informacijah o intrinzičnih lastnostih snovi, ki veljajo za količino vaše proizvodnje ali uvoza, saj morate izpolniti te zahteve po informacijah. V Prilogi VI morate opredeliti vse potrebne informacije o identiteti snovi.

Prav tako bi morali že v tej fazi upoštevati morebitne možnosti za prilagajanje ali opustitev zahtev po informacijah, kot je navedeno v stolpcu 2 prilog od VII do X (posebna pravila za končne točke) in v oddelkih Priloge XI (splošna merila za prilagoditev zahtevanih informacij). Te bodo obravnavane v nadaljevanju (glejte poglavji 3.3 in 4).

#### Korak 3 – Opredelitev informacijskih vrzeli

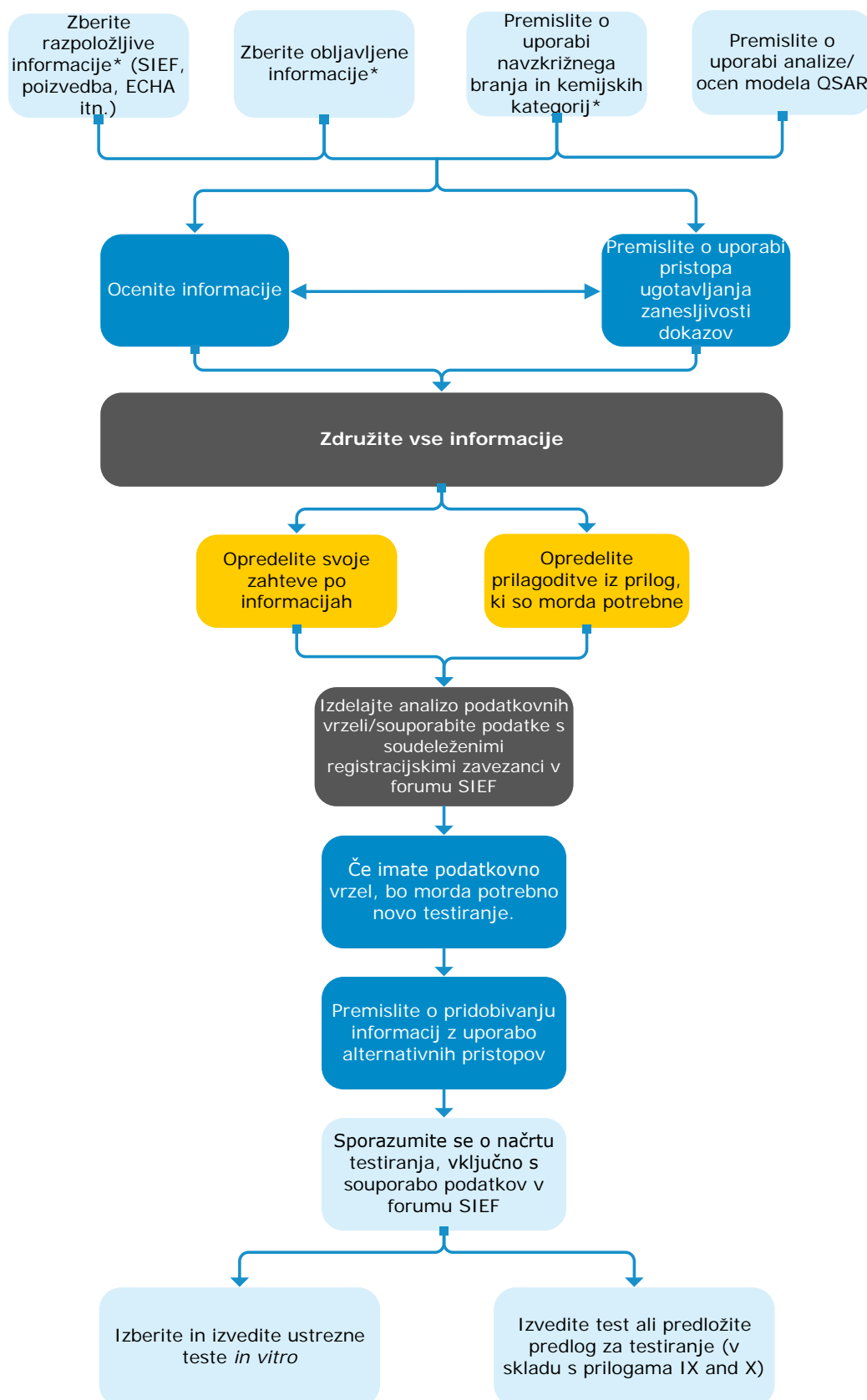
Potem ko v koraku 1 zberete vse ustrezne in zanesljive informacije, ki so na voljo, jih morate primerjati s potrebami po informacijah za svojo snov, opredeljenimi v koraku 2, da ugotovite, ali obstajajo vrzeli v zahtevanih podatkih.

#### Korak 4 – Pridobivanje novih podatkov ali predlaganje strategije testiranja

Če v koraku 3 odkrijete podatkovno vrzel, morate pridobiti nove informacije. To je dodatno pojasnjeno v poglavju 3.4.



Slika 2: Pregled iterativnega postopka zbiranja informacij za preprečitev nepotrebnega testiranja na živalih



\*Imeti morate pravico do uporabe informacij

### 3.1 Uporaba obstoječih informacij

Zbrati morate vse razpoložljive ustrezne informacije o intrinzičnih lastnostih vaše snovi, kot so fizikalno-kemijske lastnosti, usoda v okolju ter strupenost in strupenost za sesalce, pa tudi informacije o uporabi in izpostavljenosti, ne glede na to, ali se informacije za določeno končno točko zahtevajo pri določeni ravni tonaže.

To vključuje vse razpoložljive, ustrezne in zanesljive informacije od vas ali drugih lastnikov podatkov in virov:

- obstoječe podatki o snovi iz testiranja ali drugih virov (npr. znanstvene objave);
- podatke o izdelavi snovi in vseh njenih uporabah, informacije o izpostavljenosti za ljudi in okolje ter vse povezane ukrepe za obvladovanje tveganja;
- podatke o podobnih snoveh, če sta mogoča „navzkrižno branje“ ali vključitev v „kemijsko kategorijo“ (razmislite o vzpostavitvi stikov s forumi SIEF za sorodne snovi);
- rezultate, ocenjene z modeli (Q)SAR, če so na voljo ustrezni modeli;
- vse druge informacije, ki bi lahko podprle pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov za zapolnitev podatkovnih vrzeli za določene končne točke, če je to primerno.

Uredba REACH zahteva, da v tehnično dokumentacijo vključite vse informacije, ki so pomembne in so vam na voljo. Glede na količino v vaši registraciji morate predložiti vsaj standardne informacije iz priloge od VII do X k uredbi REACH.

V praksi morate po zbiranju in oceni vseh obstoječih informacij izbrati informacije, ki so **pomembne, ustrezne in zanesljive**. Na podlagi te ocene morate predložiti vse informacije, ki so bile koristne pri izpolnjevanju vaših zahtev za vsako posamezno končno točko snovi ter sporočiti vse podatke, ki so bili potrebni, da se dokaže varna uporaba snovi. Čeprav ena podatkovna končna točka iz pomembne, ustrezne in visokokakovostne študije načeloma zadostuje, da izpolnite zahtevo po informacijah, več predloženih podatkov omogoča konkretnije zaključke.

Skladno z oddelkom 1.1 Priloge XI k uredbi REACH se lahko uporaba obstoječih podatkov šteje za veljavno utemeljitev, da testiranje ni znanstveno upravičeno, če so izpolnjeni opredeljeni pogoji. Z uporabo in pravilnim sporočanjem obstoječih podatkov boste prispevali k preprečevanju nepotrebnega testiranja na živalih. Ustrezno sporočanje obstoječih informacij je tudi podlaga za uporabo alternativnih pristopov, kot so ugotavljanje zanesljivosti dokazov (glejte poglavje 4.1) in navzkrižno branje ali združevanje v skupine (glejte poglavje 4.4).

#### Kako to izvesti?

##### *Splošna merila za točkovanje informacij*

- Splošna merila za točkovanje informacij so zanesljivost, ustreznost in primernost. Izčrpno so opisana v [Smernicah o zahtevah po informacijah in oceni kemijske varnosti, poglavje R.4](#). Na kratko, Klimisch in sodelavci so te izraze (1997)<sup>4</sup> opredelili tako:
- **ustreznost** – zadeva mero, do katere so podatki in testi ustrezni za opredelitev določene nevarnosti ali opredelitev tveganja;

---

<sup>4</sup> Klimisch H, Andreae M in Tillmann U (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. Regulatory Toxicology and Pharmacology, zvezek 25 (1).

- **zanesljivost** – ocenjevanje kakovosti, ki jo vsebuje poročilo o testiranju ali publikacija v primerjavi z zeleno standardizirano metodologijo, in načina, kako so postopek preskusa in rezultati opisani, da zagotovijo dokaz o jasnosti in verodostojnosti ugotovitev. Zanesljivost podatkov je tesno povezana z zanesljivostjo testne metode, uporabljene za pridobitev podatkov (glejte oddelek R.4.2 Smernic);
- **primernost** – opredeljuje uporabnost podatkov za oceno nevarnosti/tveganja. Kadar za končno točko obstaja več študij, se največji ponder pripiše študijam, ki so najustreznejše in najzanesljivejše. Za vsako končno točko je treba pripraviti okvirni povzetek ključnih študij.

### **Ustreznost informacij za opredelitev nevarnosti in tveganj**

Ustreznost informacije je mera, do katere so podatki in testi ustrezni za opredelitev določene nevarnosti ali opredelitev tveganja. Ni omejena na podatke iz dejanskih testiranj, temveč lahko zajema druge vrste informacij.

Pri ocenjevanju ustreznosti morate upoštevati:

- ustreznost končne točke: učinki, proučeni v študiji, morajo biti jasno povezani s strupenostjo snovi (npr. fizikalni učinki, učinki zaradi zapletenih dejavnikov niso pomembni);
- ustreznost testnega materiala: testni material mora biti enakovreden registrirani snovi;
- ustreznost testne metode in pogojev: uporabljeni pogoji se ne bi smeli preveč razlikovati od pogojev v mednarodno priznanih smernicah za testiranje;
- ustreznost alternativnih podatkov: npr. pri uporabi pristopov (Q)SAR, navzkrižnega branja, kategorij ali *in vitro* bi morali preveriti, ali se lahko uporabljajo za snov (npr. področje uporabe modelov (Q)SAR, usklajenost kategorije, ustreznost učinkov *in vitro*).

### **Zanesljivost informacij za opredelitev nevarnosti in tveganj**

Ustrezne informacije morajo biti dovolj zanesljive, da se lahko upoštevajo pri opredelitvi nevarnosti in tveganj, kot je navedeno v [Smernicah o zahtevah po informacijah in oceni kemijske varnosti, poglavje R.4](#). Informacije lahko predložite le, če imate dokaze, da je njihova vsebina pomembna, zanesljiva in ustrezna.

Zanesljivost se meri s kakovostjo študije, uporabljeno metodo, poročanjem o rezultatih in sklepno ugotovitvijo. Zato je lahko zanesljivost testa rezultat kakovosti poročila o testu, uporabe standardizirane metodologije ter načina opisa postopka preskusa in rezultatov.

Za prikaz zanesljivosti posamezne študije morate za vse informacije, predložene v tehnični dokumentaciji, dodeliti točke v skladu s Klimischevim sistemom točkovanja:

- 1 = zanesljivo brez omejitev;
- 2 = zanesljivo z omejitvami;
- 3 = nezanesljivo;
- 4 = nedoločljivo.

### **Ustreznost informacij za opredelitev nevarnosti in tveganj**

Ustreznost je v bistvu uporabnost informacij za oceno nevarnosti in tveganja.

Informacije, ki jih predložite, morajo biti tudi ustrezne za opredelitev določene nevarnosti ali opredelitev tveganja. Omogočati morajo pregledno odločanje o tem, ali snov izpolnjuje merila

za razvrstitev in izpeljavo ustreznih vrednosti izpeljane ravni brez učinka (DNEL)/predvidene koncentracije brez učinka (PNEC) za oceno tveganja.

### Količina

Poleg navedenega je treba pri ocenjevanju trdnosti dokazov upoštevati tudi količino, zlasti če je na voljo več virov informacij za določitev zanesljivosti dokazov in prilagoditev zahtevane študije končnih točk. Za določitev skupne zanesljivosti dokazov je potrebnih več informacij. Kot je navedeno, več kot je razpoložljivih dokazov, bolje je, zlasti če se pojavijo nasprotujoče si informacije.

### Skupni viri podatkov in njihovo točkovanje

V naslednjih virih lahko najdete koristne informacije:

- informacije v priročnikih in zbirke podatkov;
- obstoječe študije – stari podatki;
- epidemiološke študije in drugi podatki o ljudeh;
- napovedi (Q)SAR;
- metode *in vitro* in na novo razvite testne metode;
- navzkrižno branje.

Preveriti morate, ali imate pravico do uporabe teh podatkov za namen registracije (glejte tudi [Smernice za souporabo podatkov](#)).

### Informacije v priročnikih in zbirke podatkov

Za natančno proučene kemikalije je morda sprejemljivo uporabiti vrednosti za fizikalno-kemijske, toksikološke in ekotoksikološke parametre, pridobljene iz „strokovno pregledanih“ podatkov. Tem virom strokovno pregledanih podatkov je pri proučevanju zanesljivosti primerno dodeliti oceno zanesljivosti 2 „veljavno z omejitvami“, saj se predpostavlja, da so bili pregledani različni viri podatkov, da sta bili ocenjeni testna metoda in identiteta snovi ter da je bila izbrana zanesljiva in reprezentativna vrednost za končno točko. Če je bil tak postopek pregleda opravljen, bi moralo biti to navedeno v uvodu k priročniku ali v povzetku podatkov za spletno zbirko podatkov.

Koristne referenčne knjige in podatkovne zbirke, ki vsebujejo strokovno pregledane fizikalno-kemijske podatke, so navedene v [Smernicah o zahtevah po informacijah in oceni kemijske varnosti, poglavje R7a](#) (preglednica R.7.1-2).

Spletne zbirke podatkov, kot so [vključene zbirke podatkov](#) na portalu eChemPortal organizacije OECD, so koristni viri podatkov, zlasti če navajajo referenco za izbrano vrednost, in vas lahko napotijo na druge vire razpoložljivih podatkov. Ker so ti viri zbirk podatkov običajno tudi sami sekundarni viri podatkov, je treba namesto neposrednega navajanja zbirke podatkov preveriti in navesti prvotni vir podatkov (ali sekundarni vir podatkov brez iskanja).

Pri uporabi podatkov izključno iz več sekundarnih virov je nujno oblikovati pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov (za več podrobnosti glejte poglavje 4.1), da se ugotovi, ali je bila za zadevno končno točko izbrana ustrezna vrednost. Običajno ni sprejemljivo uporabljati enega strokovno pregledanega sekundarnega vira brez dodatnih dokazov.

V tehnični dokumentaciji morajo biti poleg dodatnih podatkov, kot so podatki o proizvodnji, zanesljive napovedi modela QSAR in/ali podatki iz virov, ki morda niso bili strokovno

pregledani, predstavljene vrednosti iz več verodostojnih virov podatkov.

Vrednostim za fizikalno-kemijske lastnosti iz varnostnih listov za material in vsem drugim tehničnim podatkom družb se lahko dodeli samo ocena zanesljivosti 4 (tj. nedoločljivo), razen če so na voljo podrobni podatki, kot sta metodologija preskusa in testna snov, ki omogočajo pripravo (grobega) povzetka študije in neodvisno oceno zanesljivosti študije.

V zvezi z zanesljivostjo vsakega vira podatkov je težko oblikovati splošne zaključke za vsak posamezni parameter. Pregledovalci morajo zagotoviti zanesljivost identitete testne snovi, testne metode in rezultata.

### **Obstoječe študije – stari podatki**

Za „stare študije“ ni opredelitve, vendar je mogoče razlikovati med dvema vrstama študij:

(i) študijami, ki so bile izvedene v skladu z načeli dobre laboratorijske prakse (DLP), ki jih določa Direktiva 2004/10/ES, in študijami, ki so bile izvedene pred vzpostavitvijo sheme DLP (1987). Zanesljivost študij, ki niso izvedene v skladu z dobro laboratorijsko prakso, je treba za vsak primer posebej oceniti s Klimischevim sistemom točkovanja in bo zelo odvisna od kakovosti poročila o študiji;

(ii) študijami, izvedenimi v skladu z najnovejšo uredbo Komisije ali smernicami OECD. Enakovrednost z najnovejšimi smernicami bi bilo treba obravnavati za vsak primer posebej.

Čeprav Priloga XI k uredbi REACH jasno dovoljuje uporabo obstoječih študij, so lahko podatki iz starih študij, ki niso bile izvedene v skladu z veljavnimi smernicami za testiranje, manj zanesljivi ali manj ustrezni, ker upoštevane smernice morda niso v skladu z najnovejšimi. Zlasti če je bilo izmerjenih manj parametrov (ali drugi parametri), sta lahko poročanje in zagotavljanje kakovosti pomanjkljiva. Zato je zanesljivost takih študij lahko manjša in jih ni primerno upoštevati kot ključne študije.

Kljub temu pa bi lahko bile primerne za pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov ali kot podporne študije. Da bi agenciji ECHA omogočili ocenjevanje teh nestandardnih podatkov, morate zagotoviti čim več dokumentacije, vključno s podrobnim opisom študije, njene testne metode in testnega materiala ter morebitnimi odstopanji ali nepravilnostmi. Če ni na voljo dovolj informacij za dokumentiranje celotnega grobega povzetka študije v programu IUCLID, je študijo bolje predložiti kot podporno študijo.

### **Historični podatki, ki se nanašajo na človeka**

V skladu z oddelkom 1.1.3 v Prilogi XI se historični podatki, ki se nanašajo na človeka, uporabijo za utemeljitev, da je testiranje znanstveno neutemeljeno, če so izpolnjeni opredeljeni pogoji.

Epidemiološki podatki in druge izkušnje z izpostavljenostjo ljudi, kot so naključna zastrupitev ali poklicna izpostavljenost, klinične študije ali poročila o posameznih primerih so lahko koristni s pristopom ugotavljanja zanesljivosti dokazov. V zvezi z merili iz oddelka 1.1.3 Priloge XI je treba za oceno primernosti podatkov zagotoviti primerno in zanesljivo dokumentacijo.

### **Napovedi (Q)SAR**

Upoštevanje veljavne napovedi (Q)SAR lahko zagotovi dodatne dokaze. Dodatne informacije in smernice o uporabi podatkov (Q)SAR so na voljo v [praktičnem vodniku „Kako uporabljati in sporočiti \(Q\)SAR“](#) in [Smernice o zahtevah po informacijah in oceni kemijske varnosti, poglavje R.6.](#)

### **Metode *in vitro* in na novo razvite testne metode**

Testi *in vitro* so lahko vir dokazov. Podrobnosti so opisane v poglavju 4.3 v nadaljevanju.

V oddelku 1.2 Priloge XI k uredbi REACH je navedeno, da se lahko v okviru pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov upoštevajo „nove testne metode, ki še niso vključene med testne metode iz člena 13(3)“ in so morda še vedno v predvalidacijski fazi. Podatki, pridobljeni z uporabo metod *in vitro*, so lahko koristni za zagotavljanje dodatnih dokazov, ki pomagajo pri razlagi ugotovitev iz testov *in vivo*. Podatki o metabolizmu in kinetični podatki, pridobljeni *in vitro*, so lahko zlasti v pomoč pri opredeljevanju načina delovanja, kadar se kombinirajo s podatki iz testov *in vivo*, prispevajo pa lahko tudi k razvoju kinetičnih modelov. Ne pozabite, da je treba v registracijski dokumentaciji podatke *in vitro* navesti dovolj podrobno, da je pri oceni tveganja mogoče oceniti ustreznost.

### Navzkrižno branje

Upošteva se lahko uporaba informacij, pridobljenih s podobno kemikalijo ali v okviru kemijske kategorije (glejte [Smernice o zahtevah po informacijah in oceni kemijske varnosti](#), [poglavje R.6](#) in poglavje 4.4).

### Zahteve po strokovnem znanju

<b>Upravno strokovno znanje</b>	če se lahko razpoložljivi rezultati testa, vključno z ustreznimi točkami po Klimischu, neposredno uporabijo kot vhodni podatki v registracijski dokumentaciji;
<b>Znanstveno strokovno znanje</b>	če razpoložljivi rezultati zahtevajo določitev točk po Klimischu ali razlago za presojo o ustrezni vrednosti za nadaljnjo oceno;
<b>Napredno znanstveno strokovno znanje</b>	če se lahko kot alternativa standardnemu testiranju uporabi več virov dokazov, npr. iz eksperimentalnih podatkov. Za uporabo znanstvene utemeljitve in zanesljivega dokumentiranja takih podatkov veljajo zelo natančna pravila. Če se je treba glede drugih znanstvenih podatkov dogovoriti z drugimi registracijskimi zavezanci na podlagi znanstvenih rezultatov poskusnih ali drugih podatkov.

## 3.2 Souporaba podatkov

Souporaba podatkov je za registracijske zavezance za isto snov v skladu z uredbo REACH obvezna. To je glavni način preprečevanja nepotrebnih poskusov na živalih. Zato mora vsak registracijski zavezanec morebitne obstoječe študije na vretenčarjih dati v souporabo vsem soudeleženim registracijskim zavezancem, ki potrebujejo te informacije. To tudi pomeni, da morajo biti vse nove študije na živalih, ki jih registracijski zavezanec potrebuje za svojo registracijo, dogovorjene in v souporabi s soudeleženimi registracijskimi zavezanci, da se prepreči podvajanje testov.

Registracijski zavezanci bi morali zaradi znižanja stroškov za registracijo souporabljati tudi študije, ki ne vključujejo testiranja na vretenčarjih.

Močno se spodbuja tudi souporaba podatkov med registracijskimi zavezanci za podobne snovi (ki niso del vašega foruma SIEF), da se prepreči nepotrebno testiranje na živalih.

Postopek souporabe podatkov je v tem dokumentu le na kratko predstavljen, saj je podroben opis na voljo v [Smernicah za souporabo podatkov](#).

Registracijski zavezanci morajo pred skupno registracijo razpravljati o souporabi podatkov, če snov proizvaja ali uvaža več družb.

Obstajata dva mehanizma za souporabo podatkov, ne glede na to, ali je snov že registrirana:

- za (obstoječe) snovi v postopnem uvajanju, ki so bile predhodno registrirane: souporaba podatkov se izvede v okviru foruma za izmenjavo informacij o snoveh (SIEF);
- za (nove) snovi, ki niso v postopnem uvajanju, in snovi v postopnem uvajanju ki niso bile predhodno registrirane: souporaba podatkov se izvede po poizvedbi.

### Kako to izvesti?

Registracijski zavezanci morajo storiti vse za zagotovitev, da se stroški souporabe podatkov, potrebnih za skupno registracijo, določijo pošteno, pregledno in nediskriminatorno. Vse vpletene strani morajo pravočasno izpolniti svoje obveznosti v zvezi s souporabo podatkov in skupno registracijo. Če ne morejo doseči sporazuma, jim lahko pri reševanju sporov glede souporabe podatkov pomaga agencija ECHA. Vendar bi se moralo to uporabljati le kot zadnja možnost.

[Napotki za delo s soudeleženimi registracijskimi zavezanci](#) so na voljo na spletišču agencije ECHA.

### Dodatni nasveti

Registracijski zavezanci morda želijo uporabiti podatke, ki niso v lasti člana foruma SIEF. V tem primeru je potreben dogovor z lastnikom podatkov. Priporočeno je, da tovrstno soglasje velja za vse soudeležene registracijske zavezance, vključno s prihodnjimi. Tako je soudeleženim registracijskim zavezancem omogočeno, da uporabljajo podatke, ne da bi se morali posamično pogajati za dostop do njih.

### 3.3 Opustitev podatkov

#### Kaj je to?

Uredba REACH predvideva, da pridobivanje informacij, zahtevanih v prilogah od VII do X, morda ni potrebno ali mogoče. V takih primerih vam ni treba predložiti standardnih informacij (tj. jih lahko opustite) za končno točko. Merila za opustitev so opisana v stolpcu 2 prilog od VII do X k uredbi REACH, medtem ko so merila za prilagajanje zahtev po standardnih informacijah opisana v Prilogi XI.

Skrbna uporaba teh možnosti vam omogoča, da preprečite nepotrebno testiranje na živalih. Vendar pa je pomembno, da opustitev testiranja na živalih ne ogrozi varne uporabe snovi.

Agencija ECHA ugotavlja, da se testiranje pogosto opusti na podlagi neustreznih ali nezadostno utemeljenih znanstvenih argumentov. Vsaka opustitev zahtev po standardnih informacijah, ki jo uveljavljate, mora v skladu z uredbo REACH izpolnjevati ustrezne pogoje iz stolpca 2 prilog od VII do X ali ustreznega oddelka Priloge XI. Poleg tega morate predložiti znanstveno in veljavno utemeljitev, ki podpira vašo opustitev testiranja za določeno končno točko. Utemeljitev morate jasno dokumentirati v tehnični dokumentaciji in po potrebi v poročilu o kemijski varnosti.

Poleg jasne, dobro dokumentirane in trdne utemeljitve morate predložiti dokazila, da lahko agencija ECHA neodvisno oceni njeno veljavnost. Utemeljitev, ki je slabe kakovosti ali ni dovolj dokumentirana, lahko sproži nadaljnje ukrepanje agencije ECHA ali držav članic, če je ogrožena varna uporaba snovi.

#### *Posebna pravila v stolpcu 2 prilog od VII do X*

Večina končnih točk ima posebne sklope pogojev, navedene v delu stolpca 2, v skladu s katerimi se lahko test:

- (i) opusti;
- (ii) nadomesti z drugimi informacijami (ki že obstajajo ali bodo pridobljene), npr. kratkoročna 28-dnevna študija strupenosti pri ponovljenih odmerkih se lahko nadomesti z zanesljivo 90-dnevno študijo subkronične strupenosti;
- (iii) izvede pozneje ali
- (iv) prilagodi na drug način (npr. v oddelku 8.5 Priloge VIII je za testiranje akutne strupenosti izbira drugega načina izpostavljenosti odvisna od narave snovi in verjetnega načina izpostavljenosti ljudi).

Test, ki še ni na voljo, morda ne bo potreben, če se lahko dokaže, da so izpolnjena nekatera merila, tj. pogoji iz stolpca 2 za prilagoditev zahtev po informacijah. Obstaja več različnih možnosti, odvisno od zahtevanih informacij:

- če je na primer predložena utemeljitev, ki dokazuje, da je snov spontano vnetljiva na zraku pri sobni temperaturi, preskušanje jedkosti/draženja za kožo, hudih poškodb oči/draženja oči (oddelka 8.1 in 8.2 priloge VII oziroma VIII) in preobčutljivosti kože (oddelek 8.3 Priloge VII) (*in vitro* in *in vivo*) morda ni potrebno;
- drug primer je, da se lahko študija akutne strupenosti (oddelek 8.5 Priloge VIII) načeloma izpusti, če je snov razvrščena kot jedka za kožo (kategorija 1). Od sredine leta 2016 je s spremembo zahteve po študiji akutne dermalne strupenosti (oddelek 8.5 Priloge VIII) uvedena dodatna možnost prilagajanja, npr. testiranje v stiku s kožo ni potrebno, če snov ne izpolnjuje meril za razvrstitev za akutno strupenost ali STOT SE in če so predložene dodatne informacije;
- študije subkronične strupenosti (90 dni) vam ni treba izvesti, če je na voljo zanesljiva študija kratkodobne strupenosti (28 dni), ki kaže resne učinke strupenosti v skladu z



merili za razvrstitev snovi kot STOT RE, kategorije 1 ali 2, za katero opazovana vrednost NOAEL-28 dni z uporabo ustreznega dejavnika negotovosti omogoča ekstrapolacijo proti vrednosti NOAEL-90 dni za enak način izpostavljenosti.

V vseh primerih, ko se za opustitev testa uporabijo posebna pravila iz stolpca 2, je treba pogoje zabeležiti v programu IUCLID pri vnosu za posamezno končno točko in navesti ustrezen razlog iz prikazanih izbirnih seznamov.

### Splošna pravila iz Priloge XI

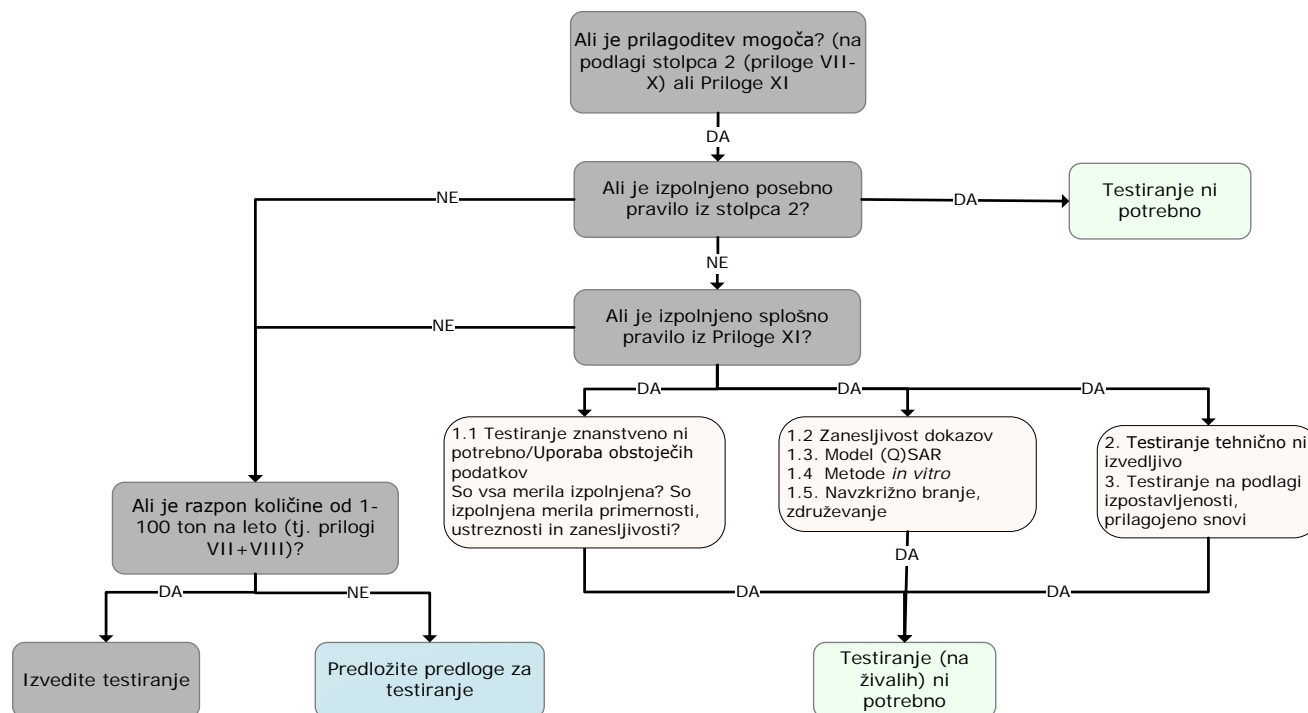
V pododdelkih Priloge XI so določena splošna pravila, ki se lahko uporabijo:

- (i) v oddelku 1 so opisana pravila za prilagoditev zahtev glede testiranja, ki bodo podrobneje obravnavana v naslednjih poglavjih;
- (ii) v oddelkih 2 in 3 so pojasnjena splošna pravila za opustitev testov.

### Kdaj to izvesti?

Slika 3 prikazuje postopek odločanja za uporabo različnih možnosti za opustitev/prilagoditev.

**Slika 3: Shema odločitev za opustitev/prilagoditev zahteve po standardnih informacijah**



### Kako to izvesti?

Postopek v štirih korakih za izpolnitev zahtev po informacijah je opisan v poglavju 3 tega praktičnega vodnika. Upoštevajte, da so registracijski zavezanci v skladu z uredbo REACH dolžni zagotoviti več kot minimalne informacije v zvezi z vsako posamezno končno točko (korak 1). Uredba dejansko zahteva predložitev „vseh“ ali „kakršnih koli“ razpoložljivih informacij, ki bi lahko bile „pomembne“. To se lahko uporablja kot argument za opustitev.

Podrobnejša navodila za uporabo prilagoditev so na voljo v [Smernicah o zahtevah po informacijah in oceni kemijske varnosti, poglavje R.5](#), in v točkah od (a) do (c) poglavja R.7 celostnih strategij testiranja za posamezne končne točke.

Podrobnejše informacije o posameznih možnostih za opustitev informacij so na voljo v

poglavjih v nadaljevanju in v [praktičnem vodniku z naslovom Kako uporabljati in sporočiti \(Q\)SAR](#).

Za več informacij o tem, kako dokumentirati opustitev v programu IUCLID, glejte poglavje 9.7.2 priročnika [„Kako pripraviti dokumentacijo za registracijo in prijavo PPORD“](#).

*Splošna pravila iz oddelkov 2 in 3 Priloge XI k uredbi REACH*

#### Oddelek 2: testiranje tehnično ni izvedljivo

Zakonodaja REACH priznava, da v nekaterih primerih testiranje za nekatere končne točke morda ni tehnično izvedljivo, in v takih primerih se lahko test opusti. Na primer, testiranje morda ni mogoče, ker snov ni dovolj topna v vodi.

Poleg tega testiranje morda ni tehnično izvedljivo, če razpoložljive analitske metode niso dovolj občutljive za izvedbo testa za določeno snov. V vseh takih primerih morate zagotoviti jasno utemeljitev in podporno dokumentacijo, zakaj se test šteje za tehnično neizvedljivega.

#### Oddelek 3: Testiranje na podlagi izpostavljenosti, prilagojeno snovi

Zakonodaja REACH omogoča „opustitev na podlagi izpostavljenosti“ za teste iz oddelkov 8.6 in 8.7 Priloge VIII ter teste iz priloge IX in X.

Da bi bili upravičeni do opustitve na podlagi izpostavljenosti, morate zagotoviti naslednje:

- za vašo snov razvite scenarije izpostavljenosti v poročilu o kemijski varnosti;
- ustrezno in dobro dokumentirano utemeljitev z dokazili, da izpolnjuje vse navedene pogoje in temelji na temeljiti in natančni oceni izpostavljenosti;
- dokazilo o natančno nadzorovanih pogojev (kot je opisano v točkah od (a) do (f) člena 18(4) za snov).

*Posebnosti za snovi v postopnem uvajanju z nizkim tveganjem, ki se proizvajajo ali uvažajo v količinah med 1–10 tonami na leto (Priloga III k uredbi REACH)*

Če lahko dokažete, da se vaša snov, ki je v postopnem uvajanju, proizvaja ali uvažava v količinah med 1–10 tonami na leto, se lahko šteje za snov z „majhnim tveganjem“ in jo boste morda lahko registrirali z zmanjšanim nizom informacij, ki zajema le fizikalno-kemijske lastnosti snovi.

Najprej morate potrditi, da snov ne izpolnjuje nobenega od pogojev iz Priloge III:

- a) mogoče je sklepati, da bi snov lahko imela lastnosti CMR ali PBT/vPvB);
- b) snov bi bila v skladu z uredbo CLP verjetno razvrščena kot nevarna (za katero koli od lastnosti, povezanih z zdravjem ljudi in okoljem) in ima razpršene ali razširjene uporabe.

Agencija ECHA je objavila seznam snovi, ki bodo verjetno izpolnjevala merila za nevarne snovi in zato verjetno zahtevajo celoten sklop standardnih informacij iz Priloge VII.

Seznam je namenjen kot pomoč za lažje odločanje, ali boste lahko snov, ki jo proizvajate ali uvažate v količinah od ene do deset ton na leto, registrirali z omejenimi informacijami.

Agencija ECHA je skupaj s tem seznamom objavila [„kontrolni seznam“ v petih korakih](#), s pomočjo katerega lahko ugotovite, ali ste upravičeni do predložitve manjšega števila zahtev po informacijah. Poleg tega nudimo nasvete o tem, [kako uporabljati seznam](#), vključno s

ponazoritvenimi primeri.

V vsakem primeru ste še vedno dolžni zagotoviti kakršne koli in vse pomembne informacije, ki jih imate za snov.

### **Zahteve po strokovnem znanju**

<b>Upravno strokovno znanje</b>	Če se lahko razpoložljivi rezultati uporabljajo neposredno kot vhodni podatki za registracijsko dokumentacijo.
<b>Znanstveno strokovno znanje</b>	Če je treba sprejeti odločitev o izvedbi testa v skladu s sliko 3.  Če so rezultati testa na voljo, vendar je potrebna razlaga rezultatov in presoja o ustrezni vrednosti za oceno.
<b>Napredno znanstveno strokovno znanje</b> <sup>5</sup>	Za vsakega od pristopov, predlaganih v oddelkih 1.2, 1.3, 1.4 in 1.5 Priloge XI, in za oceno, ali se lahko zagotovita znanstvena utemeljitev in zanesljiva dokumentacija takih podatkov, če so izpolnjeni vsi pogoji.  Če je vaša snov v popisu iz Priloge III in morate predložiti utemeljitev, s katero lahko ovržete pomisleke, navedene v popisu.

### **Dodatni nasveti**

V oddelku 14 dokumentacije IUCLID morate dokumentirati premisleke o uporabi izjeme iz Priloge III. Za več podrobnosti glejte [vzorčne primere](#) iz Priloge III na spletišču agencije ECHA.

---

<sup>5</sup> [Smernice o zahtevah po informacijah in oceni kemijske varnosti – Ocena razpoložljivih informacij – poglavje R4](#)

### 3.4 Pridobivanje novih podatkov in predložitev predlogov za testiranje

Vendar pa se lahko na podlagi pregleda vseh razpoložljivih informacij ugotovi, da je treba za izpolnitev zahtev po informacijah pridobiti nove podatke. Za informacijske vrzeli, ki se nanašajo na zahteve po standardnih informacijah, navedene v prilogah VII in VIII, lahko pridobite nove podatke, medtem ko morate za informacijske vrzeli, ki se nanašajo na zahteve po informacijah, navedene v prilogah IX in X, ali študije na podlagi nekaterih študij iz Priloge VIII, najprej pripraviti predlog za testiranje in ga predložiti agenciji ECHA v registracijski dokumentaciji<sup>6</sup>.

Da preprečite nepotrebno testiranje na živalih, kar je predpogoj za izvedbo novih testov za izpolnitev zahtev po informacijah, morate najprej oceniti vse obstoječe in razpoložljive podatke (glejte poglavje 3.1). V praksi to tudi pomeni, da ste morali že pred izvedbo testiranja na živalih skrbno upoštevati pravila za opustitev iz stolpca 2 (glejte poglavje 3.3) in splošna pravila za prilagoditev (glejte prilogo XI k uredbi REACH in poglavji 3.3 in 4).

Pred razpoložljivostjo rezultatov iz vsakega novega testiranja morate izvesti tudi ustrezne ukrepe za obvladovanje tveganja in dokumentirati ukrepe, ki jih priporočate nadaljnjim uporabnikom.

#### *Potreba po navedbi premislekov o uporabi alternativ pri predložitvi predloga za testiranje*

Ker bi morale biti testiranje na vretenčarjih zadnja možnost, **morate** od septembra 2015 navesti svoje premisleke o alternativnih metodah in razloge, zakaj je potrebno testiranje na živalih.

Ti premisleki bi morali zagotoviti pomembne informacije, ki se nanašajo na posamezne možnosti prilagoditve, predvidene v stolpcu 2 ustrezne priloge (IX ali X) ali v Prilogi XI. Te premisleke morate navesti v polju programa IUCLID <Justification for type of information> (Utemeljitev za vrsto informacij) vsake končne točke, za katero predlagate testiranje na vretenčarjih, pri čemer uporabite razpoložljivo (prostobesedilno) predlogo v tem polju. Upoštevajte, da je ta podatek vključen v pregled popolnosti in bo objavljen.

Nato morate pred izvedbo testa na vretenčarjih počakati na sklep agencije ECHA o vašem predlogu. Dodatne informacije o pregledu predloga za testiranje in sprejemanju odločitev so na voljo na spletišču agencije ECHA in v praktičnem vodniku: [Kako komunicirati z agencijo ECHA pri ocenjevanju dokumentacije](#).

---

<sup>6</sup> V skladu s členi 10(a)(ix), 12(1)(d) in (e).

## 4. Alternative za preprečitev nepotrebnega testiranja na živalih

Različne možnosti v okviru tega poglavja ustrezajo oddelkom Priloge XI: ugotavljanje zanesljivosti dokazov se nanaša na oddelek 1.2, modeli (Q)SAR se nanašajo na oddelek 1.3, podatki *in vitro* se nanašajo na oddelek 1.4, navzkrižno branje in kategorije pa se nanašajo na oddelek 1.5.

### 4.1 Ugotavljanje zanesljivosti dokazov

#### Kaj je to?

Pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov se običajno nanaša na združevanje dokazov iz različnih virov za ocenjevanje obravnavane lastnosti. Zato je lahko koristna tehnika v primerih, ko na primer posamezen podatek ali test sam po sebi ne zadostuje za obravnavo zahteve po standardnih informacijah, vendar je mogoče združiti prednosti in slabosti posameznih študij za sprejetje odločitve o določeni lastnosti.

„Ugotavljanje zanesljivosti dokazov“ ni znanstveno dobro opredeljen izraz niti dogovorjen formalni pojem z opredeljenimi orodji in postopki<sup>7</sup>. Kljub temu se lahko šteje za pristop, ki temelji na dokazih in vključuje oceno relativnih ponderjev (vrednosti) različnih zbranih razpoložljivih podatkov. Ta pojem se lahko uporablja objektivno s formalnim postopkom ali s strokovno presojo. Na ponder, pripisan posameznemu razpoložljivemu dokazu, vplivajo dejavniki, kot so kakovost podatkov, doslednost rezultatov, narava in resnost učinkov ter pomembnost informacij.

V okviru zakonodaje REACH je pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov sestavni del postopka odločanja o lastnosti snovi in zato pomemben del ocene kemijske varnosti.

Pojem ugotavljanja zanesljivosti dokazov je bil uporabljen tudi pri razvoju celostnih strategij testiranja. Na primer, strategije, ki vključujejo zaporedje opredeljenih testov za ugotavljanje zanesljivosti dokazov, so bile formalizirane v okviru zahtev po standardnih informacijah iz uredbe REACH, na primer pri testiranju draženja kože/oči/jedkosti in mutagenosti. V [Smernicah za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti](#) agencije ECHA so v poglavju R7a navedeni drugi primeri.

Poleg tega se pojem ugotavljanja zanesljivosti dokazov v Prilogi XI k uredbi REACH uporablja na poseben način, in sicer kot možnost za izpolnitev zahtev po informacijah iz prilog od VII do X:

*„Testom na živalih se je mogoče izogniti, če obstajajo zanesljivi dokazi, ki kažejo na verjetne lastnosti snovi. Ta pristop se lahko uporabi, če je dovolj informacij iz **več neodvisnih virov**, iz katerih je mogoče sklepati, da ima snov določene nevarne lastnosti (ali pa teh nima), medtem ko se informacije samo iz vsakega posameznega vira štejejo kot nezadostne za podporo tega mnenja [...].*

*Kadar je na voljo dovolj zanesljivih dokazov za prisotnost ali odsotnost določene nevarne lastnosti:*

- se za to lastnost opusti nadaljnje testiranje na vretenčarjih;

---

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

- se lahko opusti nadaljnje testiranje, ki ne vključuje vretenčarjev.

*Vedno se zagotovi primerna in zanesljiva dokumentacija.*

To se zlasti nanaša na uporabo dokazov iz več virov, pri čemer se informacije iz vsakega vira posamično lahko štejejo za nezadostne.

Pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov po svoji naravi zahteva uporabo znanstvene presoje, zato je treba zagotoviti ustrezno in zanesljivo dokumentacijo za utemeljitev uporabe tega pristopa. Ugotavljanje zanesljivosti dokazov ne bo vedno zadostovalo za preprečitev nadaljnjega testiranja, vendar je lahko koristno pri razvoju celostne strategije testiranja, saj lahko razpoložljivi dokazi pripomorejo k usmerjanju do nadaljnjih korakov in najbolj primernega testa.

V tem poglavju so podrobneje opisani viri informacij, ki lahko prispevajo k zanesljivosti dokazov.

### **Kdaj to izvesti?**

Ko zberete obstoječe podatke, pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov zagotavlja možnost, da:

- uporabite manj zanesljive informacije ali študije, ki posamično morda niso primerne, da bi se štete za ključne študije;
- sklepate o lastnosti snovi in s tem
- izpolnite zahteve po informacijah.

To je eden od načinov za čim boljšo uporabo vseh razpoložljivih informacij in različnih virov podatkov za posamezno končno točko, ki lahko v kombinaciji z drugimi študijami zagotovi dovolj informacij za analizo ugotavljanja zanesljivosti dokazov.

Pomembno je dokumentirati in pojasniti, kako je bil pristop, ki temelji na dokazih, uporabljen na zanesljiv, ponovljiv in pregleden način. Dodatne informacije morda ne bodo potrebne, če predložite utemeljitev, ki kaže, da podatki, združeni v pristopu ugotavljanja zanesljivosti dokazov, ustrezno opisujejo obravnavano lastnost.

### **Kako to izvesti?**

Prvič, pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov vključuje zbiranje vseh razpoložljivih informacij: več kot je informacij, bolje je. Nato zahteva oceno zbranih informacij s strokovno presojo in proučitev, ali se lahko uporabi pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov.

### **Zberite vse ustrezne informacije**

Za začetek izdelave primera ugotavljanja zanesljivosti dokazov morate zbrati vse obstoječe in ustrezne informacije iz vseh možnih virov. Več podrobnosti o uporabi, točkovanju in sporočanju obstoječih informacij je v poglavju 3.1.

### **Ocenjevanje celotnega svežnja za sklepanje o lastnosti**

*Kumulativni ponder: „združevanje“ informacij*

Za isto testno snov in isto končno točko lahko obstaja več študij, ki se ne štejejo za popolnoma zanesljive ali kot primerne za ključne študije. Vendar če se uporabljajo v kombinaciji, lahko rezultati študij kažejo učinek pri približno enaki koncentraciji in času. V teh primerih bi bila lahko upravičena uporaba vseh študij skupaj za sklepanje o določeni končni točki in izpolnitev zahteve po informacijah.

Primeri študij, ki niso primerne za opredelitev kot ključne študije, so:

- problematični testi: kadar ni mogoče določiti razumne ocene koncentracije izpostavljenosti, je treba rezultat testa obravnavati previdno, razen v okviru pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov;
- študije z oceno 2, 3 ali 4 po Klimischevem sistemu točkovanja;
- študije, izvedene v skladu z nestandardnimi smernicami.

#### Primer (kratkodobna strupenost za ribe)

Za obravnavo končne točke iz oddelka 9.1.3 Priloge VIII (kratkodobna strupenost za ribe) boste morda imeli:

- veljavne podatke o strupenosti za ribe, ki so na voljo samo za režim kratke izpostavljenosti (npr. 24 h);
- teste z več kot 96-urno izpostavljenostjo, ki jih ni mogoče oceniti kot zanesljive (npr. zaradi slabe dokumentacije), čeprav zagotavljajo informacije, da glavni učinek nastopi v prvih 24 urah. Zato se lahko uporabi 24-urna vrednost;
- podatke o strupenosti za več časovnih točk iz 72-urnega testa. V tem primeru lahko krivulja odvisnosti učinka od časa omogoča ekstrapolacijo 96-urne vrednosti.

Pri ocenjevanju obstoječih podatkov je mogoče pričakovati, da ne bodo na voljo vsi podatki iz študije za popolno oceno vseh navedenih premislekov. Vendar so lahko študije dobre kakovosti in se lahko upoštevajo za uporabo v pristopu ugotavljanja zanesljivosti dokazov. Poskrbite, da imate ključne informacije, ki vlivajo zaupanje, da so osnovni podatki dobre kakovosti.

Kadar obstajajo take okoliščine, je bistveno vedeti, ali je bil test opravljen v skladu s standardnimi smernicami za testiranje, in navesti metodo študije. Poleg tega je treba ključne informacije navesti tudi v tehnični dokumentaciji. To so:

- (i) opredelitev testne snovi;
- (ii) čistost vzorca;
- (iii) testne vrste in
- (iv) trajanje testa. Splošna navodila za to so že opisana v Smernicah za registracijo.

#### *Kako obravnavati nasprotujoče si rezultate študij*

Kadar je na voljo več študij, ki navajajo nasprotujoče si rezultate, je treba uporabiti pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov. Vsaka študija bo ocenjena in dodeljen ji bo ponder glede na testno metodo, kakovost podatkov in obravnavano končno točko. Nato bo sprejet sklep glede na ravnovesje različnih ponderjev.

Upoštevajte, da imajo visoko kakovostni podatki *in vivo* (navzkrižno branje informacij) in podatki *in vitro* pri odločanju običajno večje ponderje kot model QSAR ali notranja metoda *in vitro*.

#### *Strokovna presoja*

Strokovna presoja je ključnega pomena pri pripravi in oceni paketa ugotavljanja zanesljivosti dokazov, tj. pri proučevanju zanesljivosti, ustreznosti in primernosti, vključevanju in primerjanju različnih informacij ter določanju ponderja vsakega podatka.

Strokovnjaki, ki opravljajo znanstveno presojo, morajo imeti strokovno znanje in izkušnje v zvezi z ustreznimi končnimi točkami in metodami študije, saj bodo morali oceniti zanesljivost, ustreznost in primernost razpoložljivih podatkov ter ugotoviti, ali združeni dokazi zadostujejo za sklepanje o lastnostih ali morebitnih učinkih snovi.

Kadar testni podatki morda niso na voljo ali ne omogočajo trdnega sklepa, lahko uporaba drugih informacij in strokovne presoje omogoči oblikovanje sklepa.

Za zagotovitev preglednosti in razumljivosti strokovne presoje je bistveno, da so vsi uporabljeni podatki, vsi koraki, izvedeni v postopku ocenjevanja, in vsi izpeljani sklepi v celoti dokumentirani in znanstveno utemeljeni v tehnični dokumentaciji.



## Sporočanje in beleženje ustreznih informacij

Za izpolnitev zahtev po informacijah za končno točko morate v oddelku o končni točki v dokumentaciji IUCLID navesti svoj pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov. Za vsak dokaz morate pripraviti zapis o študiji posamezne končne točke in v polju <Adequacy of study> (Primernost študije) izbrati „Weight of evidence“ (Ugotavljanje zanesljivosti dokazov).

Nato morate predložiti informacije v obliki grobega povzetka študije: navesti morate vse ustrezne informacije v razdelkih zapisa o študiji končne točke „Administrative data“ (Administrativni podatki) (kot so „Type of information“ (Vrsta informacije) in „Reliability“ (Zanesljivost)), „Data source“ (Vir podatkov), „Materials and methods“ (Materiali in metode) in „Results and discussion“ (Rezultati in razprava) (glejte študije primerov na koncu poglavja).

Vsak zapis o študiji končne točke, predložen v okviru pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov, bo predmet pregleda popolnosti med postopkom registracije, kar velja tudi za zapise o študiji končne točke, predložene kot ključne študije.

Za več informacij o pripravi registracijske dokumentacije v obliki IUCLID in preverjanju popolnosti glejte [priročnik „Kako pripraviti dokumentacijo za registracijo in prijavo PPORD“](#): poglavje 9.7.4 za primere dokončanja zapisov o študijah končnih točk in priloga 2.

### Priporočila

- 1 Pripravite povzetek končne točke, ki izhaja iz različnih zapisov o študiji končne točke, v katerem povzamete ugotovitve za končno točko ter razloge za svoje sklepe.
- 2 Zagotovite dovolj podatkov za vsak del ugotavljanja zanesljivosti dokazov, da lahko agencija ECHA oceni splošne dokaze in dokaže, da združene informacije omogočajo racionalno presojo o intrinzičnih fizikalno-kemijskih, ekotoksikoloških in toksikoloških lastnostih snovi.
- 3 Jasno dokumentirajte in sporočite svoje znanstvene premisleke o posameznih dokazih ter splošni presoji, da agenciji ECHA omogočite, da nepristransko oceni celotne dokaze.
- 4 Vsi zapisi o študiji končne točke, ki so del pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov, **morajo biti označeni** kot taki v polju <Adequacy of study> (Primernost študije).
- 5 Ugotavljanje zanesljivosti dokazov ne sme biti označeno, če namerava registracijski zavezanec opustiti študijo na podlagi stolpca 2 iz priloge od VII do X k uredbi REACH.
- 6 Predložite **grobe povzetke študij** za vsako študijo, ki jo uporabite v okviru pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov.
- 7 Vedno upoštevajte kakovost razpoložljivih podatkov, doslednost rezultatov, resnost in vrsto učinkov, ki vzbujajo zaskrbljenost, ter pomen razpoložljivih podatkov za lastnost.

### Zahteve po strokovnem znanju

Kot je bilo že opisano, je znanstveno strokovno znanje potrebno za vsako končno točko, razen če se razpoložljivi podatki vnesejo v program IUCLID. Vsak primer je drugačen.

#### Upravno strokovno znanje

Če se lahko razpoložljivi rezultati testa, vključno z ustreznimi točkami po Klimischu, neposredno uporabijo kot vhodni podatki v registracijski dokumentaciji.

#### Znanstveno strokovno znanje

Če razpoložljivi rezultati zahtevajo razlago ali določitev točk po Klimischu za presojo o ustrezni vrednosti za nadaljnjo oceno.

### Napredno znanstveno strokovno znanje

Če se lahko kot alternativa standardnemu testiranju uporabi več virov dokazov, bodisi iz eksperimentalnih podatkov ali ne; oblikovanje pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov ter zagotovitev ustrezne in zanesljive dokumentacije; ocenjevanje pogojev iz oddelka 1.2 Priloge XI.

### Dodatni nasveti

**1** Dokumentacija mora vedno vsebovati dobro dokumentirano in veljavno utemeljitev za prilagoditev zahteve po standardnih informacijah, ki temelji na znanstveni obravnavi dokazov in njihovem dokumentiranju.

**2** Agencija ECHA sprejema pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov samo, če je v programu IUCLID utemeljen z več zapisi o študiji končne točke skupaj z ustrezno dokumentacijo o različnih virih dokazov. V zapisih o študiji končne točke morate uporabiti pravilne oznake in pripraviti povzetek končne točke, ki je povezan z drugimi zapisi o študiji končne točke, ki izhajajo iz neodvisnih dokazov.

**3** Agencija ECHA je ugotovila, da so registracijski zavezanec neprimerno ali neustrezno uporabljali pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov, ko so poskušali uporabiti več virov manj ustreznih obstoječih informacij. Izjemoma, kadar se lahko uporabi veliko argumentov za utemeljitev neizvedbe testa zaradi pomanjkanja izpostavljenosti, ne označite zapisa o študiji končne točke kot „Weight of evidence“ (Ugotavljanje zanesljivosti dokazov), ampak označite opustitev podatkov in kot razlog navedite „Exposure considerations“ (Podatki o izpostavljenosti). Nato morate zagotoviti ustrezno količinsko utemeljitev, ki temelji na scenarijih izpostavljenosti, oblikovanih v poročilu o kemijski varnosti (CSR).

**4** Napredne metodologije, kot je toksikogenomika, lahko s podatki pripomorejo k oceni tveganja ter odločanju za oblikovanje učinkovitih in uspešnih strategij testiranja, pa tudi k zagotavljanju mehanistične podlage za obravnavanje načina delovanja, biološkega pomena učinkov, ugotovljenih v študijah *in vivo*, in pomena za človeka.

### Študije primerov

*Študija primera 1:* ustrezna uporaba pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov za končno točko „topnost v vodi“ je temeljila na dveh vrstah dokazov: navzkrižnem branju in napovedi (Q)SAR.

V takem primeru je treba predložiti dva zapisa o študiji končne točke, ki jima je predložen zapis o študiji končne točke izvorne snovi. Priloženi zapis o študiji končne točke zagotavlja podlago samo za pristop navzkrižnega branja (in ne za pristop ugotavljanja zanesljivosti dokazov).

Prvi zapis o študiji končne točke (a) zagotavlja podlago za pristop navzkrižnega branja. To je rezultat preskusa za strukturno sorodno snov (analog, izvorna snov za navzkrižno branje). Polje <Type of information> (Vrsta informacij) je nastavljeno na „Experimental study“ (Eksperimentalna študija), polje <Adequacy of study> (Primernost študije) na „Key study“ (Študija preskusa), okence za grobi povzetek študije pa je obkljukano. Vsa ustrezna polja za grobi povzetek študije (RSS) so izpolnjena, vključno z razlago in sklepom registracijskega zavezanca. Registracijski zavezanec lahko v zapisu o študiji končne točke priloži tudi spremni dokument ali poročilo.

Drugi zapis o študiji končne točke (b) je **cilj** navzkrižnega branja (rezultat branja) in je namenjen navzkrižnemu branju iz pomožne snovi (strukturno podobne ali nadomestne). Polje <Type of information> (Vrsta informacij) je nastavljeno na „Read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)“, (Navzkrižno branje iz pomožne snovi (strukturno

podobne ali nadomestne)), v polju <Adequacy of study> (Primernost študije) pa je izbrano „Weight of evidence“ (Ugotavljanje zanesljivosti dokazov). Naveden je navzkrižni sklic na zapis o študiji končne točke (a), ki predstavlja izvirno študijo v polju „Cross-reference“ (Navzkrižno sklicevanje). V polju <Justification for type of information> (Utemeljitev za vrsto informacij) je navedena utemeljitev za pristop navzkrižnega branja. Registracijski zavezanec lahko v zapisu o študiji končne točke priloži tudi spremni dokument ali poročilo.

Tretji zapis o študiji končne točke (c) je za napoved (Q)SAR, pri čemer je polje <Type of information> (Vrsta informacij) nastavljeno na „(Q)SAR“, v polju <Adequacy of study> (Primernost študije) pa je izbrano „Weight of evidence“ (Ugotavljanje zanesljivosti dokazov). Vsa polja, potrebna za grobi povzetek študije, so izpolnjena. V poljih <Justification for type of information> (Utemeljitev za vrsto informacij) in <Attached justification> (Priložena utemeljitev) je navedena dokumentacija, na kateri temelji napoved (Q)SAR.

Ustvarjen je povzetek končne točke, ki zajema glavne ugotovitve posameznih zapisov o študiji končne točke. Poleg tega registracijski zavezanec dodatno dokumentira, kako je z uporabo pristopa ugotavljanja zanesljivosti ugotovil lastnost snovi.

Za več informacij glejte poglavje 9.7.2 [priročnika „Kako pripraviti dokumentacijo za registracijo in prijavo PPORD“](#).

*Študija primera 2: neustrezna uporaba pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov*

Naveden je samo en zapis o študiji končne točke, ki je označen kot „Weight of evidence“ (Ugotavljanje zanesljivosti dokazov) (v polju <Adequacy of study> (Primernost študije)) in predstavlja študijo preskusa s Klimischevo oceno 4.

To ne zadošča za oceno ali za izpolnitev zahtev po informacijah. Zato je pomembno, da registracijski zavezanec pripravi močnejši paket dokazov na podlagi dodatnih virov informacij ter da dokumentira dokaze in utemeljitev sklepa za končno točko.

## 4.2 Modeli (Q)SAR

### Kaj je to?

Modeli razmerja med strukturo in aktivnostjo (SAR) in kvantitativnega razmerja med strukturo in aktivnostjo (QSAR), ki se skupaj imenujejo (Q)SAR, so teoretični, računalniški modeli, ki se lahko uporabljajo za kvantitativno ali kvalitativno napovedovanje fizikalno-kemijskih, bioloških (npr. (eko)toksikološke končne točke) lastnosti in obstojnosti v okolju za spojine na podlagi poznavanja njihove kemijske strukture. Ti modeli so vključeni v brezplačne in komercialne programske pakete.

Z uporabo modelov (Q)SAR (imenovanih tudi pristop *in silico*) se lahko izognete nepotrebnemu testiranju, vključno s testiranjem na živalih, če pridobljene informacije zadostujejo za izpolnitev zahtev po informacijah. Vendar pa se lahko te napovedi štejejo za veljavne in uporabijo le, če so izpolnjeni določeni pogoji.

Pristop z uporabo modelov (Q)SAR poskuša napovedati intrinzične lastnosti kemikalij na podlagi različnih zbirk podatkov in teoretičnih modelov namesto opravljanja testov. Na podlagi poznavanja kemijske strukture lahko modeli QSAR kvantitativno povežejo lastnosti kemikalije z obsegom določene aktivnosti, medtem ko modeli SAR omogočajo kvalitativne sklepe o prisotnosti ali odsotnosti lastnosti snovi na podlagi strukturne značilnosti snovi.

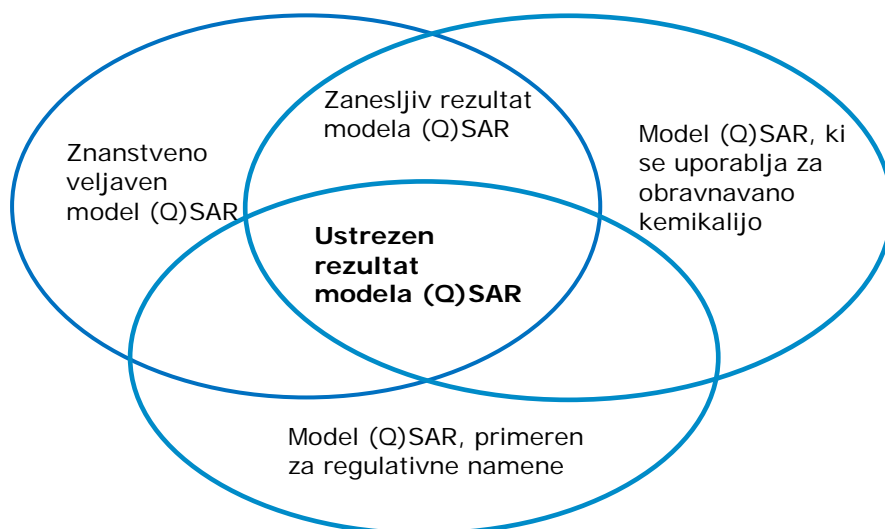
Kot pri drugih oblikah podatkov morate zagotoviti zadostno dokumentacijo, ki omogoča neodvisno oceno rezultatov. Več podrobnosti o modelih (Q)SAR je na voljo v praktičnem vodniku „Kako uporabljati in sporočiti (Q)SAR“.

### Kdaj to izvesti?

Napovedi (Q)SAR se lahko uporabijo namesto testiranja kot sprejemljiva prilagoditev le, če so na voljo ustrezni rezultati modelov (Q)SAR, tj. če so izpolnjeni pogoji iz oddelka 1.3 Priloge XI k uredbi REACH:

- (i) snov spada na področje uporabe modela;
- (ii) rezultati so pridobljeni z uporabo znanstveno veljavnega modela;
- (iii) rezultati so primerni za razvrstitev in označitev ter oceno tveganja in
- (iv) informacije so dobro dokumentirane.

Slika 4: Shema prepoznavanja ustreznega rezultata modela (Q)SAR



Znanstvena veljavnost modela se ocenjuje v skladu z naslednjimi načeli:

- (i) opredeljena končna točka;
- (ii) nedvoumen algoritem;
- (iii) opredeljeno področje uporabe modela;
- (iv) ustrezni ukrepi prilaganja, robustnosti in možnosti napovedovanja ter
- (v) če je mogoče, mehanistična razlaga.

Z modeli (Q)SAR je mogoče zanesljivo napovedati nekaj preprostih lastnosti in končnih točk, če snovi spadajo na področje uporabe modela, medtem ko modeli (Q)SAR za končne točke višje stopnje lahko napovejo samo predhodne znake o vrsti strupenosti, ki jo snov lahko izkazuje.

Za preverjanje zanesljivosti in ustreznosti napovedi so potrebne izkušnje in temeljito poznavanje modelov QSAR.

Kako to izvesti?

Na splošno morate rezultate modelov (Q)SAR uporabiti kot del pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov (glejte poglavje 4.1 tega vodnika) ali celostne strategije testiranja.

Izkušnje agencije ECHA z uporabo prilagoditev za obravnavanje zahtev po standardnih informacijah kažejo, da modeli (Q)SAR ne zagotavljajo preproste rešitve za kompleksne zdravstvene končne točke, kot so strupenost pri ponovljenih odmerkih, strupenost za razvoj in za sposobnost razmnoževanja na splošno.

Pri uporabi modelov (Q)SAR morate izpeljati vse razpoložljive modele (Q)SAR za končno točko. Razpoložljivi modeli morajo biti neodvisni (različni z vidika formalizma predvidevanja in osnovnih podatkov).

Preveriti morate, ali vaša (ciljna) snov spada na področje uporabe modela. V praksi morate preveriti naslednje elemente:

- (i) področje deskriptorja;
- (ii) strukturno področje, mehanistično in presnovno področje, če je mogoče.

Če ima model v nizu usposabljanja strukturne analoge, se poveča zanesljivost napovedi, zlasti če so analogi pravilno napovedani ali s sprejemljivim odstopanjem. Analogi se lahko iščejo v učni in/ali testni množici, pa tudi v razpoložljivih podatkovnih zbirkah (npr. v podatkovni zbirki OECD QSAR Toolbox).

Na koncu morate predložiti ustrezno dokumentacijo, ki podpira vašo utemeljitev:

- (i) obliko za navedbo napovedi (Q)SAR (QPRF) za dokumentiranje napovedi in
- (ii) obrazec za navedbo modela (Q)SAR (QMRF) za dokumentiranje modela.

Medtem ko je obrazec QMRF splošen opis modela, ki ga običajno pripravi razvijalec, se oblika QPRF uporablja za posamezne napovedi in jo je treba pripraviti za vsako napoved posebej.

Dodatne informacije in smernice o uporabi podatkov modelov (Q)SAR so na voljo v [praktičnem vodniku „Kako uporabljati in sporočiti \(Q\)SAR“](#) in [Smernicah za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti, poglavje R.6.](#)

## Zahteve po strokovnem znanju

### Napredno znanstveno strokovno znanje

Za razumevanje računskih modelov (Q)SAR, saj za uporabo, utemeljitev in dokumentiranje takih podatkov veljajo zelo natančna pravila; ocenjevanje pogojev iz oddelka 1.3 Priloge XI.

## Dodatni nasveti

- 1 Ne upoštevajte napovedi, ki izpolnjujejo le nekatere pogoje, določene v oddelku 1.3 Priloge XI k uredbi REACH, ali pojasnite razlog za predložitev takih napovedi. Čim bližje je napovedani rezultat zakonsko določenemu pragu, natančnejša mora biti napoved.
- 2 Obrazec QMRF, ki opisuje znanstveno veljavnost modela, se lahko priloži zapisu o študiji končne točke, medtem ko je treba obliko QPRF za posamezne napovedi vedno priložiti ali v polju, ki ga je mogoče predhodno izpolniti, v programu IUCLID navesti <Justification for type of information> (Utemeljitev za vrsto informacij).
- 3 Uporaba orodja OECD QSAR Toolbox ne nadomešča potrebe po pripravi oblike QPRF za opis znanstvene utemeljitve ali predložitvi dokazov za napoved.
- 4 Upoštevajte posebne kemijske lastnosti svoje snovi in presodite, ali snov spada na področje uporabe modela ali pa bo to morda težko napovedati. Npr. informacije o reaktivnosti ali posebnih načinih delovanja lahko izpostavijo strukture, pri katerih se lahko pričakuje čezmerna strupenost, zato so lahko napovedi manj natančne.

### 4.3 Podatki *in vitro*

#### Kaj je to?

Test, opravljen *in vitro* (latinsko: v steklu), se opravi v nadzorovanem okolju, kot je epruveta ali petrijevka, zunaj živega organizma. V nasprotju s tem pa se pri testu *in vivo* (latinsko: v živem) uporabi živi organizem, npr. vretenčarje.

Rezultati, pridobljeni z ustreznimi metodami *in vitro*, lahko kažejo prisotnost določene lastnosti ali pa so lahko pomembni za razumevanje načina delovanja snovi. V tem smislu „ustrezno“ pomeni dovolj dobro razvito v skladu z mednarodno dogovorjenimi merili za razvoj testov (npr. predvalidacijska merila Evropskega centra za validacijo alternativnih metod (ECVAM)). Validacija je postopek ugotavljanja zanesljivosti in ustreznosti postopka za določen namen.

S spodbujanjem alternativnih metod je bilo več testnih metod *in vitro* mednarodno validiranih in priznanih za regulativne namene.

Če se test *in vitro* uporablja kot prilagoditev in rezultati kažejo odsotnost intrinzične lastnosti, je treba morda še vedno opraviti standardni test, da se potrdi odsotnost lastnosti. Izjeme so tisti testi *in vitro*, pri katerih se negativni rezultati lahko sprejmejo, če se uporabijo v okviru celostnega pristopa. Na primer, če so testi *in vitro* že priznani kot standardne zahteve po informacijah (npr. končne točke za jedkost/draženje za kožo in resne poškodbe/draženje oči) ali pomenijo ključne korake v standardni celostni strategiji testiranja (npr. v primeru mutagenosti).

V vseh primerih morajo biti metode *in vitro* znanstveno veljavne, podatki, pridobljeni z njimi, pa primerni za razvrstitev in označitev in/ali oceno tveganja. Kot pri drugih oblikah podatkov morate zagotoviti zadostno dokumentacijo, ki omogoča neodvisno oceno rezultatov.

V EU je za usklajevanje znanstvene validacije novih alternativnih testnih metod pristojen Evropski center za validacijo alternativnih metod (ECVAM). Pri razvoju novih testnih metod je opredeljenih pet glavnih korakov, in sicer razvoj testa, faza pred validacijo, faza validacije, neodvisna ocena in napredovanje v smeri regulativnega priznavanja.

Postopek pred validacijo je ključen za zagotovitev, da vsaka metoda, vključena v formalno validacijsko študijo, ustrezno izpolnjuje merila, opredeljena za vključitev v tako študijo. Predvalidacijska in validacijska načela ter merila za izvedbo validacijskih študij novih ali posodobljenih testnih metod so opisana v [Smernicah za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti, poglavje R.4](#) in so prevzeta iz smernic OECD št. 34. Podrobnejše informacije o uporabi takih metod *in vitro* so na voljo v smernicah in na naslovu <http://ecvam.jrc.it/>.

#### Kategorije metod in podatkov *in vitro*

Obstajajo tri kategorije metod in podatkov *in vitro*, ki se lahko uporabijo za registracijo snovi v skladu z uredbo REACH.

##### (i) Validirane metode *in vitro*

Validirane metode *in vitro*, ki so znanstveno dogovorjene v skladu z mednarodno dogovorjenimi validacijskimi načeli, so običajno navedene v uredbi o testnih metodah in/ali smernicah OECD za testiranje ter lahko v celoti ali delno nadomestijo test *in vivo*, odvisno od namena, za katerega je bila metoda validirana in sprejeta.

Nekatere testne metode *in vitro* spadajo med standardne informacije, ki se zahtevajo pri različnih ravneh količine (npr. testi *in vitro* za draženje kože in oči, preobčutljivost kože, testi *in vitro* za oceno mutagenosti). To so validirane metode z dokazano ustreznostjo in primernostjo za zagotavljanje podatkov za razvrstitev in označitev in/ali oceno tveganja.

(ii) Predvalidirane metode *in vitro*

Testi *in vitro*, ki izpolnjujejo mednarodno dogovorjena predvalidacijska merila, se štejejo za primerne tudi za uporabo v skladu z uredbo REACH, če rezultati teh testov kažejo določeno nevarno lastnost. Če pa rezultati predvalidiranih metod ne kažejo nevarne lastnosti (negativni rezultati), jih je treba potrditi z ustreznim testom, navedenim v prilogah od VII do X za ustrezno končno točko (oddelek 1.4 Priloge XI). Druga možnost je, da so rezultati del pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov.

Kadar se uporabljajo podatki iz predvalidiranih metod *in vitro*, je treba v registracijski dokumentaciji navesti merila ECVAM za vključitev v predvalidacijsko fazo, vključno z dokazom o ponovljivosti metode, njeni mehanistični ustreznosti in sposobnosti za napovedovanje.

(iii) Metode *in vitro*, ki niso predvalidirane

V okviru zbiranja podatkov se lahko uporabljajo tudi predvalidirane metode in drugi podatki *in vitro* (ki niso predvalidirani), da se zagotovijo dodatni podatki za evalvacijo in razlago podatkov *in vivo* ali *in vitro* kot del razlage načina/mehanizma delovanja (npr. kinetični podatki *in vitro*, toksikogenomika, metabolomika) ter za podporo prilagajanju standardnega režima testiranja, kot je določen v Prilogi XI (uporaba obstoječih podatkov, navzkrižno branje in združevanje kemikalij v skupine, ugotavljanje zanesljivosti dokazov).

Vedno morate opredeliti namen uporabe takih metod z jasno in dobro dokumentirano znanstveno utemeljitvijo. Po potrebi (npr. predvalidirane metode, ki se uporabljajo kot podporni dokaz), je treba navesti merila za primernost.

### Kdaj se uporabljajo?

V skladu s členoma 13(1) in (3) so testi *in vitro* primerni za pridobivanje informacij o intrinzičnih lastnostih pred odločanjem o testiranju *in vivo* na živalih. Poleg tega je v oddelku 1.2 Priloge XI navedeno, da se lahko v okviru pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov upoštevajo „*nove testne metode, ki še niso vključene med testne metode iz člena 13(3)*“ in so morda še vedno v prevalidacijski fazi.

Spremembe prilog uredbe REACH so bile izvedene v korist alternativnih testnih metod, vključno z metodami *in vitro*. V veljavo stopijo v dveh korakih: najprej za draženje kože in oči in akutno dermalno strupenost, nato pa še za preobčutljivost kože.

Z novimi zahtevami za jedkost/draženje kože, hude poškodbe oči/draženje oči in preobčutljivost kože so testne metode brez uporabe živali postale prva izbira, medtem ko druga sprememba omogoča dodatne možnosti prilagajanja za obravnavanje akutne dermalne strupenosti. V večini primerov se bodo informacije, potrebne za razvrstitev ali oceno tveganja snovi, zdaj pridobivale le s študijami *in vitro*.

Podatki *in vitro* se lahko tako uporabljajo za popolno ali delno nadomestitev zahtev po informacijah, ki bi jih bilo treba sicer pridobivati s podatki *in vivo*. Vendar je treba tudi podatke *in vitro*, vključno s podatki, pridobljenimi z metodami, ki ne izpolnjujejo mednarodno dogovorjenih validacijskih meril (ustreznosti in primernosti) za določeno končno točko, upoštevati in predložiti v registracijski dokumentaciji v okviru zbiranja vseh razpoložljivih informacij in uporabiti v pristopu ugotavljanja zanesljivosti dokazov (oddelek 1.2 Priloge XI) ali kot pomoč pri združevanju snovi v skupine (oddelek 1.5 Priloge XI).

### Kako se uporabljajo?

#### *Ocenjevanje in poročanje o ustreznosti in primernosti*

Pred predložitvijo validirane testne metode *in vitro* v registracijski dokumentaciji morate oceniti merila kakovosti za ustrezno končno točko in jih navesti v ustreznem zapisu o študiji končne točke v programu IUCLID. Če je metoda navedena v uredbi EU o testnih metodah ali v



smernicah OECD za testiranje, je bila ustreznost za uporabo za določeno končno točko ocenjena na mednarodni ravni, metoda pa se lahko uporablja za popolno ali delno nadomestitev testiranja na živalih.

Upoštevati morate vse omejitve, opisane v protokolu testne metode ali tehničnih smernicah. Na primer, nekatere metode *in vitro* so primerne samo za napovedovanje pozitivnih rezultatov (navedba nevarne lastnosti), ne pa za negativne rezultate.

Prav tako morate preveriti, ali je vaša snov primerna za testiranje z izbranim modelom *in vitro*, saj je lahko področje uporabe testa omejeno.

Če želite za izpolnitev zahtev po informacijah iz uredbe REACH uporabiti predvalidirane metode *in vitro*, morate pred navedbo rezultatov v dokumentaciji IUCLID izpolniti pogoje, določene v oddelku 1.4 Priloge XI, in oceniti primernost metode glede na merila ECVAM. Če želite uporabiti katero koli drugo metodo *in vitro* v okviru pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov, morate pred vključitvijo svojih premislekov v dokumentacijo IUCLID v okviru zapisa o študiji končne točke oceniti kakovost metode in standarde kakovosti (ponovljivost testnih rezultatov).

### *Uporaba za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja*

Za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja se lahko pod določenimi pogoji uporabljajo samo validirane in predvalidirane metode *in vitro*. Če uporabljate validirane metode *in vitro*, navedene v prilogah od VII do X, ali predvalidirano testno metodo, ki kaže nevarne lastnosti snovi, se lahko rezultati štejejo za ustrezne za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja. Drugi podatki *in vitro* se lahko uporabljajo samo v okviru pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov za podporo odločanju.

Za hude poškodbe/draženje oči (oddelek 8.2 Priloge VII) morate informacije za razvrščanje in oceno tveganja zbrati ali pridobiti s študijami *in vitro*. V nekaterih primerih se lahko uporabijo kombinacije študij *in vitro*, ki zadostujejo. V drugih primerih, ko ni mogoče sklepati o razvrščanju in označevanju, se lahko še vedno zahtevajo študije *in vivo* za izpolnitev zahtev po informacijah v skladu s stolpcem 2 oddelka 8.2 Priloge VIII. Isto načelo velja za lastnost "jedkost/draženje za kožo".

Za preobčutljivost kože (oddelek 8.3 Priloge VII) boste zaradi sprememb prilog k uredbi REACH morda lahko izvedli test *in vivo* (oddelek 8.3.2 Priloge VII), če ni mogoče sklepati na podlagi testov *in vitro* ali če je razpoložljive testne metode *in vitro/in chemico* niso uporabne za snov (glejte scenarij 2).

### *Priporočila*

- 1 Podatki, pridobljeni z (validiranimi in predvalidiranimi) testnimi metodami *in vitro*, se lahko uporabljajo v skladu z uredbo REACH, če informacije za končno točko nevarnosti zadoščajo za razvrstitev in označitev in/ali oceno tveganja.
- 2 Napredne tehnologije *in vitro* lahko zagotovijo dragocene informacije o načinu delovanja snovi in pomagajo pri oblikovanju utemeljitve navzkrižnega branja in kategorije.
- 3 Podatki *in vitro*, pridobljeni z metodami, ki (ni)so predvalidirane, se lahko uporabljajo samo kot dopolnilni podatki (npr. v okviru utemeljitve ugotavljanja zanesljivosti dokazov).
- 4 V registracijski dokumentaciji morate vedno navesti podrobne, jasne rezultate, vključno s testnimi pogoji in razlago uporabnosti rezultatov. To je potrebno, če se študija uporablja kot ključna študija ali v okviru pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov.
- 5 Jasno je treba navesti omejitve metode; na primer „testne metode *in vitro* morda ne reproducirajo vseh presnovnih procesov, ki so pomembni za kemijsko strupenost, ki nastanejo

*in vivo*".

6 Treba je izpolniti pogoje, določene v oddelku 1.4 Priloge IX k uredbi REACH.

### Zahteve po strokovnem znanju

<b>Upravno strokovno znanje</b>	Če se lahko razpoložljivi rezultati testa, vključno z ustreznimi točkami po Klimischu, neposredno uporabijo kot vhodni podatki v registracijski dokumentaciji.
<b>Znanstveno strokovno znanje</b>	Če razpoložljivi rezultati zahtevajo razlago ali določitev točk po Klimischu za presojo o ustreznosti vrednosti za nadaljnjo oceno.
<b>Napredno znanstveno strokovno znanje</b>	Če se lahko kot alternativa standardnemu testiranju uporabi več virov dokazov, bodisi iz eksperimentalnih podatkov ali ne; oblikovanje pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov ter zagotovitev ustrezne in zanesljive dokumentacije; ocenjevanje pogojev iz oddelka 1.4 Priloge XI.

### Dodatni nasveti

*Kako se navajajo metode in vitro v programu IUCLID glede na njihov status validacije*<sup>8</sup>

Če v registracijski dokumentaciji uporabljate rezultate validirane metode *in vitro* za izpolnjevanje zahtev uredbe REACH, morate v registracijski dokumentaciji IUCLID navesti grobi povzetek študije ali povzetek študije. Vključiti morate zadosten opis pogojev, rezultatov in razlage testiranja za sprejemanje odločitev v zvezi z razvrščanjem in označevanjem in/ali oceno tveganja.

Če rezultate predvalidirane metode *in vitro* predložite kot ključno študijo za izpolnjevanje zahtev po informacijah za določeno končno točko, mora biti jasna ustreznost metode. Poleg zahtev glede grobega povzetka morate v registracijsko dokumentacijo vključiti dokumentacijo o oceni izpolnjevanja meril za primernost v skladu s kriteriji ECVAM, da se oceni primernost metode in njeno morebitno sprejetje za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja.

Ne pozabite, da morate v primeru, če rezultati takih metod ne kažejo določenih nevarnih lastnosti za določeno obravnavano končno točko, opraviti zahtevani test za potrditev negativnih rezultatov, razen če se testiranje lahko opusti v skladu z drugimi posebnimi in splošnimi pravili za prilagoditev zahteve po standardnih informacijah.

Če rezultate predvalidirane metode *in vitro* ali metode *in vitro*, ki ni predvalidirana, predložite kot podporne študije ali kot del pristopa ugotavljanja zanesljivosti dokazov ali kot neupoštevane študije, jih morate jasno navesti z ustrežno in dobro dokumentirano utemeljitvijo v registracijski dokumentaciji z uporabo ustreznih polj IUCLID v zapisu o študiji končne točke.

---

<sup>8</sup> [Praktični vodnik „Kako sporočiti grobe povzetke študij“](#), priročnik [„Kako pripraviti dokumentacijo za registracijo in prijavo PPORD“](#) in sistem pomoči programa IUCLID, ki je v [programu IUCLID](#) dostopen s pritiskom na tipko F1.

Če se podatki *in vitro* uporabljajo v okviru ugotavljanja zanesljivosti dokazov, je treba navesti podrobnosti o metodi v obliki IUCLID za grobe povzetke študij. Podrobno je treba dokumentirati tudi ustreznost ugotovitev študij v zvezi z zaključki, oblikovanimi na podlagi celotnega sklopa podatkov. Če so nekatere študije pomanjkljive, vendar kažejo kritične rezultate, morate poleg tega pripraviti tudi grobe povzetke študij, ki poudarjajo slabosti študij.

Take študije se lahko v programu IUCLID v polju <Adequacy of study> (Primernost študije) označijo kot „Disregarded due to major methodological deficiencies“ (Neupoštevane zaradi velikih metodoloških pomanjkljivosti).

### *Kako se v programu IUCLID navede uporaba podatkov in vitro za izpolnitev zahteve po standardnih informacijah*

Pri vsaki navedbi rezultatov v registracijski dokumentaciji IUCLID morate navesti utemeljitev za prilagoditev standardnega režima testiranja.

#### Scenarij 1: Imate informacije *in vitro*, ko so rezultati *in vitro* postali standardna zahteva

Kar zadeva *preobčutljivost kože*, se pričakuje, da bodo metode *in chemico/in vitro* do konca leta 2016 postale zahteva po standardnih informacijah (oddelek 8.3.1 Priloge VII), in takrat bo torej mogoče ugotoviti morebitno preobčutljivost kože na snov z naborom metod *in chemico/in vitro*.

Predložiti je treba informacije o treh ključnih dogodkih preobčutljivosti kože, razen če že manj podatkov omogoča pravilno razvrstitev, tj. ali snov povzroča preobčutljivost kože ali ne. Če snov povzroča preobčutljivost kože, je treba oceniti stopnjo preobčutljivosti kože ter razlikovati med podkategorijama 1A in 1B.

V registracijski dokumentaciji boste morali navesti rezultate *in chemico/in vitro*, pridobljene s pristopom ugotavljanja zanesljivosti dokazov, z ustrezno utemeljitvijo.

Ustvariti morate ločen zapis o študiji končne točke za vsako metodo *in chemico/in vitro*, ki ste jo izvedli, da izpeljete končni sklep o razvrstitvi svoje snovi. Morda boste morali ustvariti od enega do tri ločene zapise o študiji končne točke, če lahko izvedete razvrstitev po prvem ali drugem testu.

Nato morate za vsak razpoložljiv dokaz in za vsak zapis o študiji končne točke izpolniti polje <Adequacy of study> (Primernost študije), tako da v seznamu izberete „Weight of evidence“ (Ugotavljanje zanesljivosti dokazov) ali „Supporting study“ (Podporna študija) (glejte poglavje 4.1). Ne pozabite, da predložitev samo podpornih študij za končno točko ne zadostuje.

Za več informacij o tem glejte poglavje 9.7.2 [priročnika „Kako pripraviti dokumentacijo za registracijo in prijavo PPORD“](#).

### *Preverjanje tehnične popolnosti (TCC)*

Vse študije, ki so označene kot „Key study“ (Ključna študija) in „Weight of evidence“ (Ugotavljanje zanesljivosti dokazov), so predmet [pregleda popolnosti](#), ki je obvezen korak za uspešno predložitev registracijske dokumentacije.

#### Scenarij 2: imate informacije *in vivo*, ko so rezultati *in vitro* postali zahteva

Zaradi sprememb prilog k uredbi REACH nekateri testi *in vivo* niso več privzeta zahteva po informacijah za nekatere končne točke (npr. za draženje oči ali draženje kože).

Če so na voljo samo testi *in vivo* (na primer, ker snov ne spada na področje uporabe testa *in vitro*), lahko predložite študijo *in vivo*, vendar morate podati izjavo o opustitvi za zahtevo po informacijah *in vitro* (tj. utemeljitev prilagoditve). Upoštevajte, da je v programu IUCLID na

voljo standardni stavek o opustitvi.

V prvem zapisu o študiji končne točke (*in vitro*) morate navesti, da ste opustili testiranje *in vitro* v skladu s (posebnim ali splošnim) pravilom, ki ga želite uporabiti, tako da izberete pravilni vnos z izbirnega seznama <Justification for data waiving> (Utemeljitev za opustitev podatkov), ker že imate informacije *in vivo*.

Administrativni podatki	
Končna točka	Draženje kože: <i>in vitro/ex vivo</i>
Opustitev podatkov	Študija z znanstvenega vidika ni potrebna/na voljo so druge informacije
Utemeljitev za opustitev podatkov	Izberite pravilno utemeljitev: Študije <i>in vitro</i> o draženju kože ni treba opraviti, ker so na voljo ustrezni podatki iz študije <i>in vivo</i> o draženju kože
Navzkrižno sklicevanje	<Povezava do zapisa o študiji končne točke v oddelku 7.3.1 (zapisi o ključni študiji ali za ugotavljanje zanesljivosti dokazov) za draženje kože: <i>in vivo</i> .>

Opomba: Lahko navedete tudi utemeljitev, da metode *in vitro* niso primerne za vašo snov, če to res drži.

V drugem zapisu o študiji končne točke (*in vivo*) nato predložite celotno grobo poročilo o študiji, tako da izpolnite vsa ustrezna polja.

Kar zadeva draženje kože ali oči (oddelek 8.1 in 8.2 Priloge VII), se lahko v primeru, da ne morete sklepati o razvrščanju in označevanju, še vedno zahtevajo študije *in vivo*. Morali boste predložiti zapis o študiji končne točke za študijo *in vivo*, pa tudi rezultate študij *in vitro* (z utemeljitvijo <cannot be used for classification> (ni mogoče uporabiti za razvrščanje)).

## 4.4 Navzkrižno branje in kategorije

### Kaj je to?

Navzkrižno branje je v skladu z uredbo REACH tehnika za napovedovanje informacij o končni točki za eno snov (ciljno snov) z uporabo podatkov iz iste končne točke za druge snovi (izvirne snovi). Da bi zajeli kompleksnost vsake končne točke je treba jasno prikazati, kako se pri navzkrižnem branju obravnava posamezna končna točka ali lastnost.

Snovi, katerih fizikalno-kemijske, toksikološke ali ekotoksikološke lastnosti so verjetno podobne ali sledijo urejenemu vzorcu zaradi strukturne podobnosti, se lahko upoštevajo kot skupina ali „kategorija“ snovi. Pri uporabi pristopa navzkrižnega branja za majhno število strukturno podobnih snovi se uporablja izraz „pristop na podlagi podobnosti“. Ker je število snovi majhno, trendi morda ne bodo razvidni. Zaradi strukturne podobnosti se določena toksikološka lastnost ene snovi (vira) uporablja za napovedovanje enake lastnosti druge snovi (cilja) z namenom izpolnjevanja zahteve po informacijah v skladu z uredbo REACH.

Zato je običajno pomembno, da imamo vsaj eno sprejemljivo študijo dobre kakovosti za obravnavano končno točko ali lastnost. Če je na voljo več analogov z ustreznimi podatki, se lahko za napovedovanje uporabi najslabši možni scenarij. V tem primeru se ocenjevanje iz navzkrižnega branja ponovi za vsak par izvorne in ciljne snovi, tako da se utemelji najslabši možni scenarij.

„Pristop s kategorijami“ se uporabi, kadar se navzkrižno branje izvaja med več snovmi, ki so združene na podlagi opredeljene strukturne podobnosti in dovoljenih razlik med snovmi. Zaradi strukturne podobnosti bodo rezultati podobni ali pa bodo sledili urejenemu vzorcu. Podlaga za napoved znotraj skupine za ciljno snov mora biti izrecno navedena (npr. „najslabši možni scenarij“ ali analiza trenda).

Upoštevajte, da v skladu z uredbo REACH, strukturna podobnost sama po sebi ne zadostuje za utemeljitev možnosti napovedovanja lastnosti ciljne snovi z navzkrižnim branjem. Pojasniti je treba tudi razlike v strukturi, tj. zakaj se šteje, da strukturne razlike ali razlike znotraj skupine ne vplivajo na lastnost, ki se napoveduje.

[Okvir ocene navzkrižnega branja](#) vam lahko pomaga oceniti in po potrebi izboljšati navzkrižno branje. Agencija ECHA je razvila okvir ocene navzkrižnega branja na podlagi najpogostejših vrst pristopa navzkrižnega branja. Ti so oblikovani kot scenariji. Za vsak scenarij je značilno določeno število znanstvenih premislekov, ki so ključnega pomena za ocenjevanje navzkrižnega branja. Ti se imenujejo elementi ocene in vključujejo logično zaporedje vprašanj in možnih rezultatov (imenovanih ocenjevalne možnosti) ter primere.

Odgovori na ta vprašanja pomagajo pri določanju stopnje zaupanja in splošne sprejemljivosti pristopa navzkrižnega branja. Okvir ocene navzkrižnega branja je bil razvit za enokomponentne snovi in toksikologijo pri ljudeh. Vendar lahko načela okvira ocene navzkrižnega branja po analogiji uporabimo tudi za okoljske končne točke in večkomponentne snovi ter snovi UVCB.

### *Podobnost snovi*

Določiti morate podlago za združevanje kemikalij v skupine (glede na njihovo podobnost) ob upoštevanju pravil iz oddelka 1.5 Priloge XI, ki so podrobneje opisana v [Smernicah za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti, poglavje R.6: Modeli \(Q\)SAR in združevanje kemikalij v skupine](#).

Opredelevitev pristopa s kategorijami ne izključuje pristopa na podlagi podobnosti, ki v najpreprostejši obliki vključuje eno izvorno in eno ciljno snov. Vendar se utemeljitev kategorije šteje za močnejšo, če je zbranih več analogov in če zadostna količina povezovalnih podatkov med člani kaže, da so dovolj podobni ali da kažejo dosleden vzorec (ne)strupenosti.

Podobnosti so lahko rezultat več dejavnikov:

- (i) skupne funkcionalne skupine;
- (ii) skupnega predhodnika ali produkta razgradnje;
- (iii) stalnega vzorca spreminjanja učinkovitosti in
- (iv) skupne sestavine ali kemijskega razreda.

Ta pravila „podobnosti“ se lahko uporabljajo posamično. Vendar, če kategorija (in podobnost) upravičeno temelji na več kot eni podlagi, na primer samo dolžina verige kot „dovoljena“ razlika in skupna presnovna pot, je lahko kategorija bolj zaupanja vredna.

Pri hipotezi je treba upoštevati obe poti izpostavljenosti in trajanje učinkov.

### Kdaj se uporabljajo?

Če ugotovite podatkovno vrzel v naboru podatkov in obstajajo testi na podobnih snoveh, morate proučiti, ali lahko uporabite navzkrižno branje za napovedovanje intrinzičnih lastnosti svoje registrirane snovi, ki temelji na pravilih „podobnosti“. Podobne snovi je mogoče opredeliti tudi z mednarodnimi ocenjevanji (npr. pristopi kategorij HPV OECD) ali s strokovnimi orodji, kot je [OECD QSAR Toolbox](#).

Če se izkaže, da je treba morebitni pristop združevanja v skupine in navzkrižnega branja še potrditi ali okrepiti, razmislite o izvedbi ali predlaganju testov v podporo kategorije.

### Kako se uporabljajo?

Pri razvoju pristopa združevanja v skupine in navzkrižnega branja sledite korakom, opisanim v [Smernicah za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti, poglavje R.6](#): Modeli (Q)SAR in združevanje kemikalij v skupine. Prav tako bi morali upoštevati [smernice OECD za združevanje snovi v skupine](#).

*Kako naj opišem združevanje in navzkrižno branje snovi?*

Oceniti morate strukturno podobnost ciljne in izvorne snovi ter vpliv strukturnih razlik med snovema na obravnavane končne točke.

Toksikokinetične informacije o obravnavanih snoveh, vključno z informacijami o presnovni poti, lahko znatno okrepi trdnost hipoteze navzkrižnega branja. Jasno razumevanje fizikalno-kemijskega profila izvorne in ciljne snovi pomaga pri oblikovanju primera navzkrižnega branja.

V opredelitvi združevanja v skupine/kategorije je treba dokumentirane kemijske podobnosti ter trende lastnosti in/ali aktivnosti, ki povezujejo člane kategorije med seboj. Poznati morate meje (tj. področje uporabe) in strukturno razmerje med člani kategorije ter določiti jasna merila za članstvo v kategoriji. Čimbolj celovito morate opisati vse izvorne in ciljne snovi, vključno z identifikatorji, profili čistosti/nečistot in njihovim vplivom na obravnavane končne točke.

V utemeljitvi, ki jo predložite, mora biti znanstveno pojasnjeno, zakaj je navzkrižno branje mogoče. Če navzkrižno branje ne vsebuje zadostnih, ustreznih in zanesljivih informacij o izvornih in ciljnih snoveh, ki bi utemeljevale hipotezo navzkrižnega branja, bo morda treba izvesti ali predlagati dodatno testiranje za okrepitev utemeljitve navzkrižnega branja. V utemeljitvi morajo biti obravnavane tudi strukturne razlike med snovmi, ki dokazujejo, da dovoljene razlike ne spreminjajo bistveno predvidene strupenosti.

Na koncu morate pripraviti matriko razpoložljivih podatkov, organiziranih v ustreznem vrstnem redu, ki odraža morebitne trende ali napredovanja, razvidne v skupini. V matriki je treba tudi navesti, ali so podatki na voljo in ali obstajajo zanesljivi rezultati ključnih študij.

Obiščite spletne strani agencije ECHA o [združevanju snovi v skupine in navzkrižnem branju](#), na

katerih so predstavljeni okvir ocene navzkrižnega branja, primer in povezani dokumenti. Razmislite o uporabi dokumenta o okviru ocene navzkrižnega branja za oceno svojega navzkrižnega branja.

Orodje [OECD QSAR Toolbox](#) se lahko uporablja za ocenjevanje usklajenosti kategorije z uporabo številnih orodij za izdelavo profilov (znanje s področja informacijske tehnologije, navadno v obliki drevesa odločanja). Ta vključujejo:

- predhodno določeno razvrstitev snovi (kot jo je na primer opredelila Agencija ZDA za varstvo okolja ali kot je opredeljena v dokumentih OECD);
- empirična (strukturna) orodja za izdelavo profilov, kot so organske funkcionalne skupine;
- strukturno podobnost za posamezno končno točko (npr. za draženje/jedkost kože in oči, mutagenost *in vitro* itd.) ter
- mehanistična (npr. vezava na DNA-vezavne beljakovine) in toksikološka orodja za izdelavo profilov.

*Ali je napoved, ki izhaja iz navzkrižnega branja, primerna za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja?*

Napoved na podlagi navzkrižnega branja mora biti primerna za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja. Napoved na primer ne smela biti nagnjena k pristranskosti pri izbiri izvornih snovi ali izvornih študij, tako da bila na primer podcenjena nevarnost. Napoved, ki je ustrezna za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja v skladu z uredbo REACH, morda ni ustrezna v drugih okoliščinah, npr. za razvoj izdelka ali razvrščanje nevarnosti. V takem primeru bodo morda potrebne dodatne informacije za potrditev, da je pripravljena napoved primerna v regulativnem okviru. Prav tako mora biti jasno, kako napoved obravnava vsako obravnavano končno točko zaradi različne stopnje kompleksnosti (npr. ključni parametri, biološke tarče) vsake končne točke. Morda bo treba tudi proučiti, ali je napoved ustrezna za sklepanje v skladu z merili, ki se uporabljajo za razvrščanje, na primer, ali napoved obravnava vrste učinkov in povezavo med odmerkom in odzivom. Poleg tega so za razumevanje nevarnosti in tveganj, ki jih predstavlja snov, lahko pomembne tudi druge nevarne lastnosti snovi, ki niso zajete ali so delno zajete v zahtevah po standardnih informacijah (npr. imunotoksičnost).

*Kdaj je pristop združevanja v skupine in navzkrižnega branja ustrezno dokumentiran?*

Bistveno je, da je utemeljitev navzkrižnega branja jasno predstavljena. Navzkrižno branje mora vključevati zadovoljivo opredelitev vseh izvornih in ciljnih snovi, vključno s sestavinami in profili čistosti/nečistot. Dokumentacija mora vsebovati tudi podroben opis hipoteze za združevanje v skupine in navzkrižno branje, vključno s toksikokinetičnimi preudarki, kadar se uporablja za toksikološke končne točke. Utemeljitev navzkrižnega branja mora vključevati primerjavo eksperimentalnih podatkov za izvorne in ciljne snovi ter jasno podatkovno matriko, v kateri so poudarjeni trendi znotraj podatkov. Pomembno je dobro dokumentirati navzkrižno branje, da lahko ocenjevalec opravi ustrezno evalvacijo.

Tako kot dobra dokumentacija je trdnost kategorije ali navzkrižnega branja iz podobne snovi odvisna od veljavnosti hipoteze navzkrižnega branja in njene znanstvene podlage ter od predstavljenih dokazov.

Priporočila glede dokumentacije so navedena v [Smernicah za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti, poglavje R.6](#): Modeli (Q)SAR in združevanje kemikalij v skupine.

### Opredelitev snovi

Bistveno je, da podrobno opredelite kemijske strukture in profile čistosti vseh snovi, ki se uporabljajo v pristopu navzkrižnega branja, saj lahko razlike v nečistotah ali stereokemiji vplivajo na aktivnost in kemijske lastnosti. Podroben opis sestave izvornih in ciljnih snovi omogoča boljši izkoristek razpoložljivih podatkov. Za vse snovi, ki se uporabljajo pri navzkrižnem branju, so priporočljive [Smernice za identifikacijo in poimenovanje snovi v skladu z uredbama REACH in CLP](#). Snovi z neznano ali spremenljivo sestavo, kompleksne reakcijske produkte ali biološke materiale (UVCB) je treba prav tako čim bolj jasno opredeliti.

### Kako se lahko podatki *in vitro* uporabljajo pri navzkrižnem branju in oblikovanju kategorij?

Podatki, pridobljeni s testi *in vitro*, se lahko uporabljajo za zapolnjevanje vrzeli med izvornimi in ciljnimi snovmi, če je to ustrezno. Podatki *in vitro* ali *ex vivo* lahko pojasnijo mehanistične vidike (toksikodinamična podobnost) in povečajo trdnost hipoteze navzkrižnega branja v okviru skupnih metaboličnih produktov iz podobnih snovi ali absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja na splošno (toksikokinetičnapodobnost).

Poleg tega se lahko podatki *in vitro* uporabljajo tudi za dokazovanje biološke vrednosti „mehanične terminologije“, ki se uporablja v modelih (Q)SAR, na primer prispevajo k opredelitvi področja uporabe skupine snovi.

### Zahteve po strokovnem znanju

**Napredno znanstveno strokovno znanje** Če se lahko eksperimentalni podatki iz ene ali več podobnih snovi (navzkrižno branje/združevanje v skupine) uporabljajo kot alternativa standardnemu testiranju; oblikovanje pristopa navzkrižnega branja/združevanja v skupine ter zagotavljanje ustrezne in zanesljive dokumentacije; ocenjevanje pogojev iz oddelka 1.5 Priloge XI.

Za uporabo utemeljitve in dokumentiranja takih podatkov veljajo zelo natančna pravila.

### Dodatni nasveti

**1** Vse trditve morate utemeljiti z dodatnimi podatki. Dejanski dokazi morajo biti vedno na voljo v registracijski dokumentaciji, kot grobi povzetki študij, ki so posamično predloženi v zapisih o študiji končne točke. Zato agencija ECHA ne bo sprejela preprostih sklicev na druge ocene (npr. v drugih registracijskih dokumentacijah ali na drugih spletiščih ali opravljenih v skladu z drugimi zakonodajnimi okviri). Dokumentaciji lahko priložite poročila ali druge dodatne informacije.

**2** Sprejemljiva utemeljitev navzkrižnega branja običajno temelji na več vrstah dokazov. Upoštevati je treba tudi različne načine izpostavljenosti in oblike snovi. Upoštevanje podatkov iz študij toksikokinetike lahko pripomore k večji trdnosti hipoteze navzkrižnega branja.

**3** V dokumentaciji morajo biti podrobno navedene končne točke nevarnosti, zajete v navzkrižnem branju, ter opredeljena izvorna kemikalija, ki se uporablja za navzkrižno branje. Prav tako je pomembno, da rezultati ocenjevanja zanesljivosti izražajo *predpostavke* o podobnosti. Tako se ocena 1 po Klimischu (zanesljivo brez omejitev) načeloma ne bi smela uporabljati za rezultate, pridobljene z navzkrižnim branjem.

**4** Priporočljiva je primerjava eksperimentalnih podatkov za končne točke nevarnosti za vse člane kategorije (predstavljene tudi v matriki podatkov v obliki preglednice), pri čemer so, če



je mogoče, poudarjeni trendi znotraj kategorije.

**5** V programu IUCLID morate v vsakem zapisu o študiji končne točke navesti, ali se identiteta testne snovi razlikuje od tiste, ki je opredeljena v oddelku 1 dokumentacije (tj. registrirane snovi). Poleg tega so navodila o tem, kako se navede navzkrižno branje v programu IUCLID, v [priložniku „Kako pripraviti dokumentacijo za registracijo in prijavo PPORD“](#).

**6** Navzkrižno branje za informacije, ki še ne obstajajo (npr. po predložitvi predloga za testiranje), na podlagi podobne snovi ni veljavna prilagoditev. V tem primeru navedete, da načrtujete eksperimentalno študijo, in se sklicujete na podobno snov, za katero predlagate testiranje.

**7** Če so bile snovi sprejete kot člani kategorij v okviru drugih regulativnih programov (npr. kategorije HPV OECD), jih morate navesti v dokumentaciji. Kljub temu morate vključiti vse razpoložljive informacije (vključno z informacijami, ki so na voljo po oceni v drugem regulativnem programu) ter ponovno oceniti veljavnost kategorije v skladu z zahtevami uredbe REACH po informacijah.

Koristne povezave

Sistem sledenja za pregled alternativnih testnih metod ([TSAR](#)) Generalnega direktorata Skupno raziskovalno središče:

TSAR je orodje za zagotavljanje preglednega ogleda statusa alternativnih testnih metod, ko napredujejo iz popolnoma znanstvenih protokolov, predloženih v predvalidacijo, do aktivne uporabe v regulativnem okviru.

Evropski center za validacijo alternativnih metod ([ECVAM](#))

[OECD](#): Organizacija, ki zagotavlja smernice za testiranje za ocenjevanje kemikalij

[Uredba ES o testnih metodah](#) (Uredba Sveta (ES) št. 440/2008)

### **Dodatni sklici s spletišča agencije ECHA**

[Kako pripraviti dokumentacijo za registracijo in prijavo PPORD](#)

[Praktični vodnik o uporabi in sporočanju \(Q\)SAR](#)

[Praktični vodnik za vodilne delavce v malih in srednje velikih podjetjih ter koordinatorje, pristojne za uredbo REACH](#)

[Smernice za registracijo](#)

[Smernice za souporabo podatkov](#)

[Združevanje snovi v skupine in navzkrižno branje](#), vključno z okvirom ocene navzkrižnega branja

[Spletni seminarji agencije ECHA](#) o uporabi podatkov *in vitro*, navzkrižnem branju ... (2012, 2013, 2014, 2016)

EVROPSKA AGENCIJA ZA KEMIKALE  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSINKI, FINSKA  
ECHA.EUROPA.EU