

## Praktinis vadovas

Kaip, siekiant įvykdyti jūsų pateiktinai  
REACH registracijos informacijai keliamus  
reikalavimus,  
taikyti bandymams su gyvūnais  
alternatyvius metodus

2.0 versija – 2016 m. liepos mėn.

# ABC

Versija	Pakeitimai
1.0 versija	1, 2, 4, 5, 6 ir 10 praktinių vadovų pirmosios versijos.
2.0 versija	<p>Ankstesnių praktinių vadovų (PV) kompiliacija, apimanti įvairias sritis. Atnaujinimų sąrašas:</p> <p>2 skyrius: (10 PV) „Kaip išvengti nereikalingų bandymų su gyvūnais“;</p> <p>3.3 skyrius: (4 PV) „Kaip pateikti informaciją apie atsisakymą teikti duomenis“;</p> <p>3.1 ir 4.1 skyriai: (2 PV) „Kaip pateikti informaciją apie įrodomąją duomenų galią“;</p> <p>4.2 skyrius: atskiras 5 PV „Kaip pranešti apie QSAR metodus“ atnaujinimas; skyrius pavadintas „Kaip taikyti (Q)SAR modelius ir kaip apie juos pranešti“;</p> <p>4.3 skyrius: (1 PV) „Kaip pateikti <i>in vitro</i> duomenis“;</p> <p>4.4 skyrius: „Kaip pranešti apie analogijas ir kategorijas“.</p>

**Praktinis vadovas. Kaip, siekiant įvykdyti REACH registracijos informacijai keliamus reikalavimus, taikyti bandymams su gyvūnais alternatyvius metodus**

**Nuoroda:** ECHA-16-B-25-LT  
**Katalogo numeris:** ED-AE-16-114-LT-N  
**ISBN:** 978-92-9495-188-5  
**ISSN:** 1831-6603  
**DOI:** 10.2823/166838  
**Išleidimo data:** 2016 m. liepos 19 d.  
**Kalba:** LT

© Europos cheminių medžiagų agentūra, 2016 m.  
 Viršelis © Europos cheminių medžiagų agentūra

Aūgaminti leidžiama tik išsamiai nurodžius šaltinį, t. y.  
 „Šaltinis: Europos cheminių medžiagų agentūra, <http://echa.europa.eu/>“, ir apie tai raštu pranešus ECHA Ryšių skyriui ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Jei turite klausimų ar pastabų dėl šio dokumento, siųskite juos (pateikę dokumento nuorodą ir išleidimo datą) užpildę informacijos užklaustos formą. Informacijos užklaustos formą rasite interneto puslapyje „Susisiekite su ECHA“:  
<http://echa.europa.eu/contact>

Teisinės atsakomybės apribojimas. Tai yra anglų kalba paskelbto dokumento darbinis vertimas. Dokumento originalą galima rasti ECHA tinklalapyje.

**Europos cheminių medžiagų agentūra**

Pašto adresas: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland  
 Adresas lankytojams: Annankatu 18, Helsinki, Suomija

## Turinys

<b>1. ĮVADAS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Kas turėtų perskaityti šį vadovą? .....	4
1.2 Pagrindinė informacija.....	4
<b>2. JŪSŲ BENDROSIOS PAREIGOS</b> .....	<b>6</b>
<b>3. KAIP ĮVYKDYTI JŪSŲ PATEIKTINAI INFORMACIJAI KELIAMUS REIKALAVIMUS: KETURIŲ ETAPŲ PROCESAS</b> .....	<b>8</b>
3.1 Esamos informacijos naudojimas .....	10
3.2 Dalijimasis duomenimis .....	15
3.3 Atsisakymas pateikti duomenis.....	16
3.4 Naujų duomenų parengimas ir pasiūlymų atlikti bandymus pateikimas.....	20
<b>4. ALTERNATYVŪS METODAI, TAIKYTINI SIEKIANT IŠVENGTI BANDYMŲ SU GYVŪNAIS</b> .....	<b>21</b>
4.1 Įrodomoji duomenų galia.....	21
4.2 (Q)SAR modeliai .....	27
4.3 <i>In vitro</i> duomenys .....	30
4.4 Analogijos ir kategorijos .....	36

## Paveikslų sąrašas

<b>1 pav. Standartinių informacijai keliamų reikalavimų ir galimų alternatyvų bandymams (su gyvūnais) tarpusavio ryšys</b> .....	<b>5</b>
<b>2 pav. Kartotinio informacijos rinkimo proceso, vykdomo siekiant išvengti nereikalingų bandymų su gyvūnais, apžvalga</b> .....	<b>9</b>
<b>3 pav. Sprendimų priėmimo schema, taikytina atsisakant įvykdyti arba pritaikant standartinį informacijai keliamą reikalavimą</b> .....	<b>17</b>
<b>4 pav. (Q)SAR rezultato pakankamumo nustatymo schema</b> .....	<b>28</b>

## 1. Įvadas

REACH reglamente<sup>1</sup> reikalaujama, kad nauja informacija apie pavojingas savybes, jei įmanoma, būtų rengiama vengiant nereikalingų bandymų su gyvūnais.

Šio praktinio vadovo tikslas – informuoti jus apie jūsų pareigas siekiant išvengti nereikalingų naujų bandymų su stuburiniais gyvūnais, kartu užtikrinant, kad turėtumėte pakankamai klasifikavimui ir rizikos vertinimui reikalingos informacijos apie savo cheminių medžiagų savybes. Šiuo tikslu jame aiškinamos didėjančios galimybės taikyti bandymams su gyvūnais alternatyvius metodus ir kaip tinkamai pranešti apie šiuos metodus.

Be to, šiame praktiniame vadove pateikiamos rekomendacijos, parengtos remiantis iki šiol ECHA sukaupta registravimo ir dokumentacijų vertinimo patirtimi. Atkreipkite dėmesį, kad šiame vadove pateikiama informacija nėra aprašomi reikalavimai, kurie turi būti įvykdyti norint, kad jūsų registracijos dokumentacijos išsamumo patikra būtų sėkminga. Šie reikalavimai aprašyti [vadovo „Kaip parengti registracijos ir PPORD dokumentacijas“](#) 2 priede.

Naudingos informacijos taip pat galite rasti [Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijose](#) (įskaitant R2, R3, R4, R5 ir R6 ir R7 skyrius). Šiuose išsamesniuose rekomendaciniuose dokumentuose pateikiama pavyzdžių ir paaiškinamos šiame vadove vartojamos sąvokos.

Be to, ECHA pateikia informacijos savo [„Praktiniame vadove MVI vadovams ir REACH koordinatoriams“](#) (2.2 skyrius).

### 1.1 Kas turėtų perskaityti šį vadovą?

Šis vadovas pirmiausia skirtas cheminių medžiagų gamintojams ir importuotojams (ir jų vieninteliams atstovams) ir turėtų būti labai naudingas mažosioms ir vidutinėms įmonėms ([MVI](#)), kurioms REACH arba CLP reglamentuose yra nustatytos tam tikros pareigos.

Be to, jis naudingas pagal sutartis registruotojams paslaugas teikiančioms mokslinių tyrimų organizacijoms ir konsultantams. Jis gali jums padėti priimti sprendimus dėl jūsų registracijos dokumentacijų ir įvertinti patarimus, kurių jums gali duoti kitos šalys. Be to, šis dokumentas gali būti naudingas Europos Sąjungai (ES) nepriklausančių valstybių įmonėms, kurios į ES eksportuoja chemines medžiagas.

### 1.2 Pagrindinė informacija

Šį praktinį vadovą galima apibendrinti šiais keliais esminiais teiginiais:

1. Keturiais etapais įvykdysite informacijai keliamus reikalavimus:
  - (i) surinkite esamą informaciją ir ją pasidalykite;
  - (ii) apsvarstykite informacijos poreikius;
  - (iii) nustatykite informacijos spragas;
  - (iv) parenkite naujus duomenis arba pasiūlykite bandymų strategiją.
2. Pasidalykite duomenimis su kitais (potencialiais) registruotojais (Informacijos apie chemines medžiagas, kurioms taikomas pereinamasis laikotarpis, apsikeitimo forumuose (SIEF) arba su ankstesniais registruotojais. Ankstesnių registruotojų

---

<sup>1</sup> Reglamentas (EB) Nr. 1907/2006 dėl cheminių medžiagų registracijos, įvertinimo, autorizacijos ir apribojimų (REACH).

paprašykite pateikti esamą informaciją, įskaitant informaciją apie bandymus su stuburiniais gyvūnais.

3. Tam tikrais atvejais, kai tai yra pagrįsta atsižvelgiant į REACH reikalavimus (VII–X priedų antroji skiltis ir (arba) XI priedas), galite atsisakyti pateikti duomenis.
4. Jei reikia parengti naujus duomenis, bandymai su gyvūnais turėtų būti atliekami tik tada, kai nelieta kitos išeities. Kartais, norint atlikti bandymus su gyvūnais, reikia gauti išankstinį ECHA pritarimą. Kadangi privalote apsvarstyti alternatyvių metodų taikymo galimybę, turite išsaugoti dokumentus, kuriuose būtų aprašyti jūsų motyvai, kodėl informacija turi būti rengiama naudojant stuburinius gyvūnus. Jūsų gali būti paprašyta pateikti informaciją apie apsvarstytą galimybę taikyti alternatyvius metodus.
5. Alternatyvūs metodai vietoj tiesioginių bandymų gali būti taikomi išvadoms dėl kelių informacijai keliamų reikalavimų parengti. REACH reglamente yra aprašyti tokie alternatyvūs metodai: įrodomosios duomenų galios metodas, *in vitro* metodai, kiekybinio struktūros ir savybių ryšio (QSAR) modeliai, analogijos ir (arba) kategorijų metodai. Tačiau konkreitiems pakitimams taikomi skirtingi teisiniai reikalavimai. Informacijos apimtis turėtų atitikti apimtį, kuri užtikrinama atliekant standartinius bandymus.
6. Dokumentais pagrįskite, kad yra įvykdytos formaliosios išankstinės alternatyvių duomenų naudojimo sąlygos, įskaitant tai, kad duomenys buvo gauti taikant patvirtintus metodus ir kad rezultatų pakanka klasifikavimui, ženklinimui ir (arba) rizikos vertinimui.
7. Dokumentacijos turi būti kokybiškos. Atkreipkite dėmesį, kad jei ECHA nustatys, jog duomenų nepakanka, vėliau gali būti paprašyta pateikti trūkstamą informaciją.

Yra išsamesnės informacijos apie kompleksinių bandymų strategijas, skirtas informacijai keliamiems reikalavimams įvykdyti (žr. [Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų R.7a skyrių](#) „Rekomendacijos dėl konkrečių pakitimų“).

1 pav. Standartinių informacijai keliamų reikalavimų ir galimų alternatyvų bandymams (su gyvūnais) tarpusavio ryšys



## 2. Jūsų bendrosios pareigos

*Jūsų cheminių medžiagų keliamų pavojų ir rizikos vertinimas:* bendras abiejų – REACH ir CLP<sup>2</sup> – reglamentų tikslas yra užtikrinti aukštą žmonių sveikatos ir aplinkos apsaugos lygį.

Norint tai pasiekti, reikia turėti pakankamai informacijos apie cheminių medžiagų savybes, kuria remiantis būtų galima priimti sprendimus dėl cheminių medžiagų klasifikavimo, ženklavimo ir rizikos vertinimo. Todėl REACH reglamente reikalaujama, kad užregistruotumėte savo chemines medžiagas ir įvykdytumėte informacijai keliamus reikalavimus, kaip nustatyta 10 ir 12 straipsniuose, taikomuose kartu su REACH reglamento VI–XI priedais.

CLP reglamente nereikalaujama atlikti naujų tyrimų<sup>3</sup>. Užuoat atlikę tyrimus, savo cheminių medžiagų ir mišinių klasifikavimo tikslais turite surinkti ir įvertinti visą esamą tinkamą informaciją. Praktiškai tai reiškia, kad daugelį cheminių medžiagų galima suklasifikuoti remiantis duomenimis, gautais rengiantis cheminę medžiagą užregistruoti pagal REACH reglamentą.

*Dalijimasis bandymų su stuburiniais gyvūnais rezultatais:* siekiant išvengti nereikalingų bandymų su gyvūnais, REACH reglamente registruotojai visų pirma įpareigoti bandymų su stuburiniais gyvūnais rezultatais dalytis su kitais tos pačios cheminės medžiagos registruotojais ir parengti bendrai teikiamą dokumentaciją.

REACH reglamente reikalaujama, kad registruotojai visų pirma surinktų esamą informaciją ir ją pasidalytų, apsvarstytų informacijos poreikius, paskui nustatytų informacijos spragas ir tik tada, jei būtina, parengtų naujus duomenis arba pasiūlytų bandymų strategiją.

Atsižvelgiant į konkrečią cheminę medžiagą ir konkretų pakitimą, gali būti padaryta tokia išvada, kad esamos informacijos apie pavojingumą žmonių sveikatai ir aplinkai nepakanka ir kad reikės parengti naują informaciją.

Laikantis REACH reglamente nustatytų sąlygų, informacija apie cheminių medžiagų savybes gali būti rengiama ne vien atliekant bandymus, bet ir kitais būdais. Tačiau papildomi bandymai dažnai yra vienintelis būdas užpildyti informacijos spragas.

*Bandymai su stuburiniais gyvūnais turėtų būti atliekami tik tada, kai nelieka kitos išeities:* REACH reglamente aiškiai reikalaujama, kad, jei įmanoma, informacija būtų rengiama ne atliekant bandymus su stuburiniais gyvūnais, o kitais būdais. Kitaip tariant, bandymus su gyvūnais leidžiama atlikti tik tada, kai išnaudojami visi kiti duomenų šaltiniai ir nebelieka kitos išeities.

Nuolat kuriami alternatyvūs bandymų metodai, pvz., *in vitro* bandymai; paskui atitinkamai pritaikomi REACH reglamente nustatyti standartiniai informacijai keliami reikalavimai. Vis dėlto daugelis informacijai keliamų reikalavimų, pirmiausia – taikomų registruojamoms dideliais kiekiais gaminamoms arba importuojamoms cheminėms medžiagoms, grindžiami standartiniais bandymų metodais, pagal kuriuos cheminių medžiagų poveikiui žmonėms ir aplinkai prognozuoti kaip pavyzdžiai naudojami stuburiniai gyvūnai. Tačiau net ir su šiais pakitimais susijusias cheminių medžiagų savybes galima nustatyti ir kitais būdais, pvz., taikant analogijos ir grupavimo metodus.

Jei įrodoma, kad naujas bandymas su gyvūnais yra būtinas, pagal teisės aktus reikalaujama, kad įgyvendinant 3R principą (angl. *reduction, refinement or replacement of animal use* –

<sup>2</sup> Reglamentas (EB) Nr. 1272/2008 dėl cheminių medžiagų ir mišinių klasifikavimo, ženklavimo ir pakavimo.

<sup>3</sup> Išskyrus fizikines ir chemines savybes – jos nepatenka į šio dokumento taikymo sritį.

gyvūnų naudojimo sumažinimas, tobulinimas arba pakeitimas), būtų taikomi moksliniais pagrįsti metodai.

Turi būti taikomas pats švelniausias bandymas naudojant kuo mažiau gyvūnų, bandymą atliekant taip, kad gyvūnams būtų sukeliama kuo mažiau skausmo, kančios, baimės ir kad žalingas poveikis būtų daromas kuo trumpiau. Bandymas turi būti atliekamas pagal Direktyvos 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos nuostatas ir taikant pripažintus metodus, nustatytus Bandymų metodų reglamente (Reglamentas (EB) Nr. 440/2008).

Atkreipkite dėmesį, kad bandymą galėsite atlikti tik tada, kai dėl visų tyrimų, kuriuos reikia atlikti norint įvykdyti REACH reglamento IX–X reikalavimus, ir dėl tam tikrų tyrimų, atliekamų vykdant VIII priedo reikalavimus, pateiksite pasiūlymus atlikti bandymus ir gausite ECHA pritarimą.

Atlikdama REACH reglamente nustatytas vertinimo procedūras, ECHA patikrina pasiūlymus atlikti bandymus, taip pat gali atrinkti jūsų dokumentaciją atitikties patikrai. Jei, tikrinant jūsų dokumentaciją, ECHA kyla abejonių, ar buvo taikomi esami alternatyvūs metodai, ji gali pareikalauti paaiškinimo šiuo klausimu. Jei šios abejonės neišsklaidomos, ECHA gali pranešti valstybės narės institucijoms apie galimą reikalavimų nesilaikymą. Todėl turėtumėte dokumentais pagrįsti, kodėl buvo būtina atlikti naujus gyvūnų tyrimus.

Galiausiai reikia paminėti, kad atsiradus naujai informacijai ir tyrimams, privalote nedelsdami atitinkamai atnaujinti savo dokumentaciją.

### 3. Kaip įvykdyti jūsų pateiktinai informacijai keliamus reikalavimus: keturių etapų procesas

Jūs, kaip registruotojas, turite surinkti duomenis apie savo chemines medžiagas, kaip nurodyta REACH reglamento VI–X prieduose. REACH reglamento VI priede nustatyta pagrindinė informacijos reikalavimų įvykdymo procedūra, sudaryta iš keturių etapų. Atkreipkite dėmesį, kad šie etapai nebūtinai turi eiti vienas po kito. Praktiškai

tai yra kartotinis procesas, pavaizduotas toliau pateiktame 2 paveiksle. Šiame paveiksle apžvelgiami rekomenduojami tinkamos strategijos parengimo ir užtikrinimo, kad būtų išvengta nereikalingų bandymų su gyvūnais ir kartotinių bandymų, etapai.

Panašų procesą galima taikyti ir cheminių medžiagų klasifikavimo tikslais, nors pagal CLP reglamentą naujų tyrimų atlikti neprivalote.

#### 1 etapas. Surinkite esamą informaciją ir ją pasidalykite

Visos esamos informacijos surinkimas ir pasidalijimas ja yra pirmasis etapas vykdant jūsų pateiktinai informacijai keliamus reikalavimus. Tai išsamiau paaiškinta 3.1 ir 3.2 skyriuose.

#### 2 etapas. Apsvarstykite informacijos poreikius

Remdamiesi REACH reglamento VII–X priedais, turite išsiaiškinti standartinius informacijai keliamus reikalavimus, susijusius su jūsų cheminei medžiagai būdingomis savybėmis ir taikomus jūsų pagaminamo arba importuojamo kiekio tonomis lygiui, nes jūs privalote laikytis šių informacijai keliamų reikalavimų. Be to, remdamiesi VI priedu, turite nustatyti visą reikiamą informaciją apie cheminės medžiagos tapatybę.

Jau šiame etape taip pat turite apsvarstyti VII–X priedų 2 skiltyje (kiekvienam pakitimui taikomos konkrečios taisyklės) ir XI priedo skirsniuose (bendrieji informacijai keliamų reikalavimų pritaikymo kriterijai) išsamiai išdėstytą informacijai keliamų reikalavimų pritaikymo arba atsisakymo vykdyti šiuos reikalavimus galimybes. Šis klausimas išsamiai aptartas kituose skyriuose (žr. 3.3 ir 4 skyrius).

#### 3 etapas. Nustatykite informacijos spragas

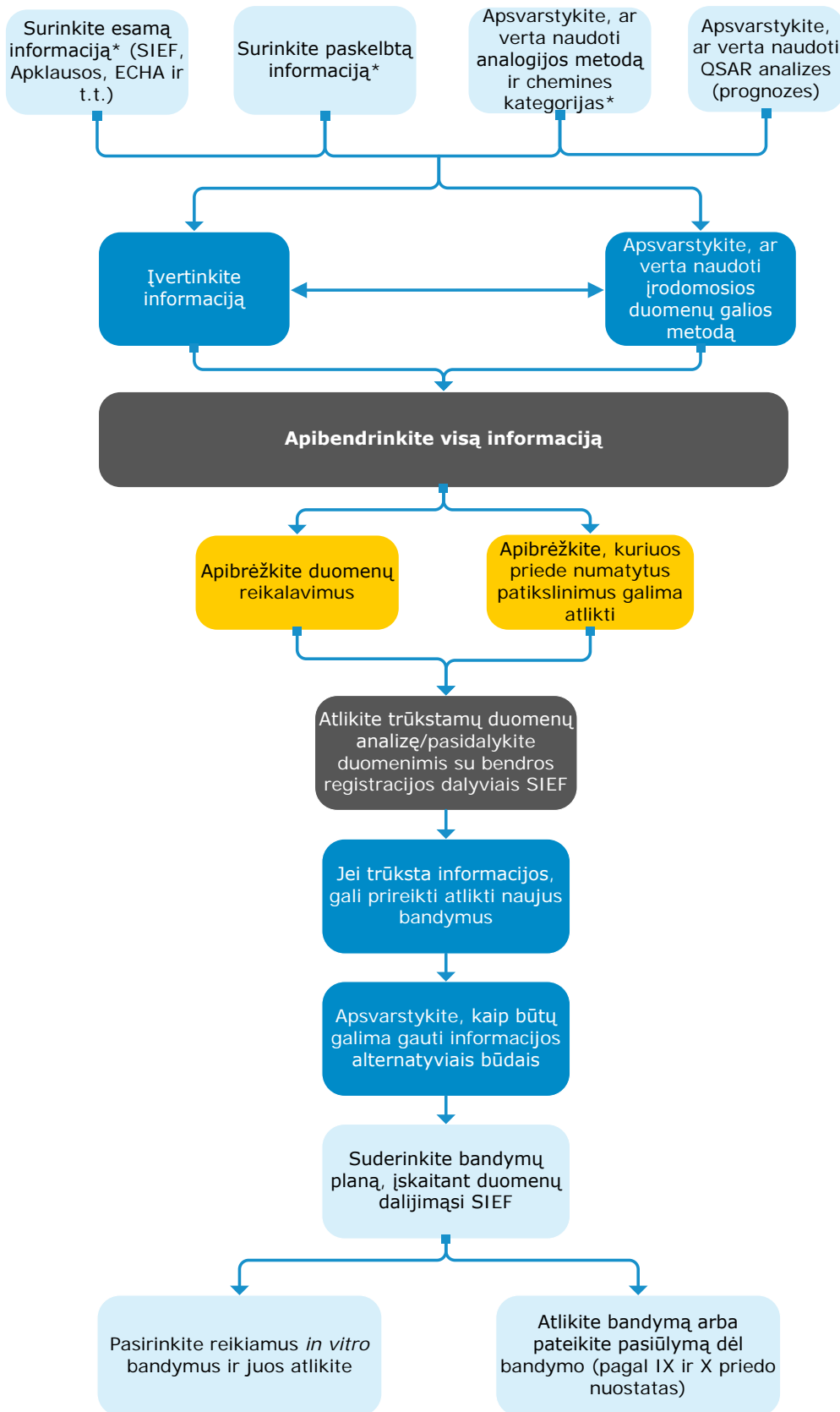
1 etape surinkę visą esamą tinkamą ir patikimą informaciją, ją turite palyginti su 2 etape nustatytais informacijos apie jūsų cheminę medžiagą poreikiais ir išsiaiškinti, ar yra reikiamos informacijos spragų.

#### 4 etapas. Parenkite naujus duomenis arba pasiūlykite bandymų strategiją

Jei 3 etape nustatoma duomenų spragų, privalote parengti naują informaciją. Tai išsamiau paaiškinta 3.4 skyriuje.



2 pav. Kartotinio informacijos rinkimo proceso, vykdomo siekiant išvengti nereikalingų bandymų su gyvūnais, apžvalga



\* Būtina turėti teisę naudoti informaciją.

### 3.1 Esamos informacijos naudojimas

Nepaisydami to, ar esant tam tikram kiekio tonomis lygiui privaloma pateikti informaciją apie konkretų pakitimą, turėtumėte surinkti visą esamą tinkamą informaciją apie jūsų cheminei medžiagai būdingas savybes, pvz., fizikines ir chemines savybes, išlikimą aplinkoje ir toksiškumą, toksiškumą žinduoliams, taip pat informaciją apie naudojimą ir poveikį.

Šiuo tikslu reikia surinkti visą esamą pakankamą ir patikimą informaciją, kurią turite jūs patys arba kurią turi kiti duomenų savininkai, arba kuri yra kituose duomenų šaltiniuose:

- bandymais arba iš kitų šaltinių (pvz., mokslinių straipsnių) gautą informaciją apie cheminę medžiagą;
- informaciją apie cheminės medžiagos gamybą ir visus jos naudojimo būdus, informaciją apie poveikį žmonėms ir aplinkai, taip pat informaciją apie susijusias rizikos valdymo priemones;
- jei galima taikyti analogijos metodą arba jei cheminę medžiagą galima priskirti cheminių medžiagų kategorijai – duomenis apie panašias chemines medžiagas (apsvarstykite galimybę kreiptis į SIEF narius dėl panašių cheminių medžiagų);
- rezultatus, gautus taikant (Q)SAR modelius, jei yra tinkamų modelių;
- visą kitą informaciją, kuria remiantis būtų galima pagrįsti įrodomosios duomenų galios metodo taikymą informacijos apie konkrečius pakitimus spragoms užpildyti, jei to reikia.

REACH reglamente reikalaujama, kad techninėje dokumentacijoje pateiktumėte visą jums prieinamą tinkamą informaciją. Turite bent jau pateikti REACH VII–X prieduose jūsų registruojamam kiekio tonomis lygiui nustatytą privalomą standartinę informaciją.

Praktiškai tai reiškia, kad surinę ir įvertinę visą esamą informaciją, iš jos turite atrinkti **tinkamą, pakankamą** ir **patikimą** informaciją. Remdamiesi šiuo vertinimu, turite pateikti visą informaciją, kuri buvo naudinga vykdant jums nustatytus reikalavimus, susijusius su kiekvienu konkrečiu cheminės medžiagos sukeliamu pakitimu, ir pateikti visus duomenis, kurie buvo reikalingi jos saugiam naudojimui įrodyti. Nors informacijai keliamam reikalavimui įvykdyti iš esmės pakanka vieno duomenų įverčio, pagrįsto tinkamu, pakankamu, aukštos kokybės tyrimu, kuo daugiau duomenų bus pateikta, tuo patikimesnės bus išvados.

Pagal REACH reglamento XI priedo 1.1 skirsnį, jei laikomasi nustatytų sąlygų, esami duomenys gali būti laikomi svarių pagrindimu, kad bandymai yra moksliniu požiūriu netikslingi. Naudodami ir tinkamai pateikdami esamus duomenis, padėsite išvengti nereikalingų bandymų su gyvūnais. Be to, tinkamai pateikdami esamą informaciją, suteiksite pagrindą taikyti alternatyvas, pvz., įrodomosios duomenų galios metodą (žr. 4.1 skyrių) ir analogijos arba grupavimo metodus (žr. 4.4 skyrių).

#### Kaip tai padaryti?

##### *Bendrieji informacijos vertinimo kriterijai*

- Bendrieji informacijos vertinimo kriterijai yra patikimumas, tinkamumas ir pakankamumas; jie išsamiai paaiškinti [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės](#)

[saugos vertinimo rekomendacijų R.4 skyriuje](#). Trumpai tariant, Klimischas ir kiti (1997 m.)<sup>4</sup> šias sąvokas apibrėžė taip:

- **tinkamumas** – tai laipsnis, kuriuo duomenys ir bandymai yra tinkami tam tikram pavojui nustatyti ir rizikai apibūdinti;
- **patikimumas** – tai bandymo ataskaitos arba leidinio kokybės įvertis, susijęs su tuo, ar bandymų ataskaita arba leidinys buvo parengti taikant (pageidautina) standartizuotą metodiką, ir tuo, kaip, siekiant pagrįsti išvadų aiškumą ir patikimumą, aprašyta eksperimento procedūra ir rezultatai. Duomenų patikimumas yra glaudžiai susijęs su duomenims parengti taikyto bandymų metodo patikimumu (žr. rekomendacijų R.4.2 skirsnį);
- **pakankamumas** – tai duomenų naudingumas pavojingumo ir (arba) rizikos vertinimo požiūriu. Jei yra daugiau nei po vieną kiekvieno pakitimo tyrimą, labiausiai vertinami tie tyrimai, kurie yra tinkamiausi ir patikimiausi. Kiekvienam pakitimui turi būti parengta po išsamią pagrindinio tyrimo santrauką.

### **Informacijos tinkamumas pavojingumo ir rizikos nustatymo požiūriu**

Informacijos tinkamumas – tai laipsnis, kuriuo duomenys ir bandymai yra tinkami tam tikram pavojui nustatyti arba rizikai apibūdinti. Tai gali būti ne tik faktiniai bandymų duomenys, bet ir kitokio pobūdžio informacija.

Vertindami tinkamumą, turėtumėte įvertinti šiuos aspektus:

- ryšį su pakitimu: atliekant tyrimą nagrinėjamas poveikis turėtų būti aiškiai susijęs su cheminės medžiagos toksiškumu (pvz., fizinis poveikis, poveikis dėl sudėtingų veiksnių nėra svarbūs);
- bandomosios cheminės medžiagos tinkamumą: bandomoji cheminė medžiaga turėtų būti lygiavertė registruojamai cheminei medžiagai;
- bandymų metodo ir sąlygų tinkamumą: taikomos sąlygos neturėtų per daug skirtis nuo tarptautiniu mastu patvirtintose bandymų gairėse nurodytų sąlygų;
- alternatyvių duomenų tinkamumą: pvz., taikydami (Q)SAR modelius, analogijos, kategorijų arba *in vitro* metodus, turėtumėte patikrinti, ar jie taikytini tai cheminei medžiagai (pvz., turėtumėte patikrinti (Q)SAR modelių taikymo sritį, kategorijos pagrįstumą, *in vitro* poveikio reikšmingumą).

### **Informacijos patikimumas pavojingumo ir rizikos nustatymo požiūriu**

Tinkama informacija turi būti pakankamai patikima, kad ja būtų galima remtis nustatant pavojingumą ir riziką, kaip nurodyta [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų R.4 skyriuje](#). Informaciją turėtumėte pateikti tik tada, jei turite įrodymų, kad turinys yra tinkamas, patikimas ir pakankamas.

Taigi patikimumas vertinamas pagal tyrimo kokybę, taikytą metodą, rezultatų pateikimą ir išvadą. Todėl bandymo patikimumas gali priklausyti nuo bandymų ataskaitos kokybės, standartizuotos metodikos taikymo ir to, kaip aprašyta eksperimento procedūra ir rezultatai.

---

<sup>4</sup> Klimisch H., Andreae M. ir Tillmann U. (1997 m.). *A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data* (liet. „Sisteminis požiūris į eksperimentinių toksikologinių ir ekotoksikologinių duomenų kokybės vertinimą“). *Regulatory Toxicology and Pharmacology Volume 25 (1)*.

Norėdami informuoti apie konkrečiau tyrimo patikimumą, visai techninėje dokumentacijoje savo pateikiamai informacijai turite priskirti tam tikrą įvertį pagal Klimischo vertinimo sistemą:

- 1 = patikima be išlygų;
- 2 = patikima su išlygomis;
- 3 = nepatikima;
- 4 = patikimumo lygis nepriskirtinas.

### **Informacijos pakankamumas pavojingumo ir rizikos nustatymo požiūriu**

Pakankamumas iš esmės yra informacijos naudingumas pavojingumui ir rizikai vertinti.

Be to, jūsų pateikiamos informacijos turi pakakti konkrečiam pavojui nustatyti arba rizikai apibūdinti; remiantis jūsų pateikta informacija turi būti galima priimti aiškų sprendimą dėl to, ar cheminė medžiaga atitinka klasifikavimo kriterijus, ir apskaičiuoti atitinkamas rizikai įvertinti reikalingas DNEL ir (arba) PNEC vertes.

### **Kiekis**

Be to, kas nurodyta pirmiau, vienas iš kriterijų, į kuriuos reikėtų atsižvelgti vertinant įrodymų kokybę, ypač kai yra daug informacijos šaltinių, kuriais remiantis galima parengti įrodomąją galią turinčius duomenis ir pritaikyti reikiamą pakitimo tyrimą, yra kiekis. Apskritai, norint taikyti įrodomosios duomenų galios metodą, reikia daugiau nei vieno informacijos elemento. Kaip nurodyta pirmiau, kuo daugiau turima įrodymų, ypač jei turimi informacijos elementai yra prieštaringi, tuo geriau.

### *Įprasti duomenų šaltiniai ir jų vertinimas*

Naudingos informacijos šaltiniai gali būti:

- vadovuose pateikta informacija ir duomenų bazės;
- esami tyrimai (seni duomenys);
- epidemiologiniai tyrimai ir kiti duomenys apie žmones;
- (Q)SAR prognozės;
- *in vitro* ir sukurti nauji bandymų metodai;
- analogijos.

Privalote patikrinti, ar jūs turite teisę naudoti šiuos duomenis registracijos tikslais (taip pat žr. [„Dalijimosi duomenimis rekomendacijas“](#)).

### **Vadovuose pateikta informacija ir duomenų bazės**

Jei cheminė medžiaga yra gerai ištirta, gali būti priimtina naudoti fizikinių ir cheminių, toksikologinių ir ekotoksikologinių parametrų vertes, gautas remiantis vadinamaisiais tarpusavyje įvertintais duomenimis. Tokiems tarpusavyje įvertintų duomenų šaltiniams priskirtinas patikimumo įvertis yra 2, t. y. „patikima su išlygomis“, nes daroma prielaida, kad buvo atsižvelgta į įvairius duomenų šaltinius, buvo įvertinta bandymų metodika ir bandomosios cheminės medžiagos tapatybė ir buvo pasirinkta patikima ir reprezentatyvi pakitimo vertė. Tai, ar tokia vertinimo procedūra buvo atlikta, turėtų būti nurodyta vadovo įvade arba glaustoje informacijoje apie internetinę duomenų bazę.

Naudingi žinynai ir duomenų rinkiniai, kuriuose pateikiami tarpusavyje įvertinti fizikiniai ir cheminiai duomenys, yra nurodyti [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“ R.7a skyriuje](#) (R.7.1-2 lentelė).

Internetinės duomenų bazės, pvz., EBPO informacijos apie chemines medžiagas portale „eChemPortal“ [prieinamos duomenų bazės](#), yra naudingi duomenų šaltiniai, ypač jei juose nurodomas pasirinktos vertės šaltinis; remiantis šiomis duomenų bazėmis galima sužinoti, kur galima gauti daugiau duomenų. Atminkite, kad reikėtų peržiūrėti ir nurodyti pirminį duomenų šaltinį, o ne tik nurodyti duomenų bazę (arba antrinį duomenų šaltinį jo neperžiūrėjus), nes šie duomenų bazių tipo šaltiniai paprastai yra antriniai duomenų šaltiniai).

Jei naudojate tik iš įvairių antrinių duomenų šaltinių gautus duomenis, svarbu, pasitelkiant įrodomosios duomenų galios metodą (daugiau informacijos rasite 4.1 skyriuje), įsitikinti, kad buvo pasirinkta tinkama dominančio pakitimo vertė. Paprastai nėra priimtina naudoti tik vieną tarpusavyje įvertintą antrinį šaltinį, nepateikiant papildomų patvirtinamųjų įrodymų.

Techninėje dokumentacijoje, be patvirtinamųjų duomenų, pvz., duomenų apie gamybą, patikimų QSAR prognozių ir (arba) iš kitų šaltinių gautų duomenų, kurie galėjo ir nebūti tarpusavyje įvertinti, turėtų būti pateiktos vertės, gautos iš įvairių patikimų duomenų šaltinių.

Fizikinių ir cheminių savybių vertėms, gautoms iš medžiagos saugos duomenų lapų ir visų kitų įmonės techninių duomenų, galima priskirti tik patikimumo įvertį 4 (t. y. patikimumo lygis nepriskirtinas), nebent apie eksperimento metodiką ir bandomąją cheminę medžiagą yra pateikta išsamios informacijos, kuria remiantis galima parengti (išsamia) tyrimo santrauką ir atlikti nepriklausomą tyrimo patikimumo vertinimą.

Parengti bendras išvadas dėl kiekvieno duomenų šaltinio, kuriuo remiantis nustatomas atskiras parametras, patikimumo yra sunku. Vertintojai turi užtikrinti, kad duomenys apie cheminės medžiagos tapatybę, bandymų metodą ir rezultatą būtų patikimi.

### **Esami tyrimai (seni duomenys)**

Nėra apibrėžta, kas yra senas tyrimas, tačiau tyrimus galima skirstyti dvejopai:

(i) pagal tai, ar tyrimas buvo atliktas laikantis Direktyvoje 2004/10/EB nustatytų geros laboratorinės praktikos (GLP) principų, ar jis buvo atliktas dar prieš nustatant GLP sistemą (1987 m.). Nesilaikant GLP atliktų tyrimų patikimumas turėtų būti vertinamas kiekvienu konkrečiu atveju atskirai, taikant Klimischo vertinimo sistemą; įvertinimas labai priklausys nuo tyrimo ataskaitos kokybės;

(ii) pagal tai, ar tyrimas buvo atliktas pagal naujausią Komisijos reglamentą arba EBPO gaires. Tai, ar buvo remtasi naujausiomis gairėmis, turėtų būti nagrinėjama kiekvienu konkrečiu atveju atskirai.

Nors REACH reglamento XI priede aiškiai leidžiama naudoti esamus tyrimus, senesnių tyrimų, atliktų ne pagal dabartines bandymų gaires, duomenys gali būti ne tokie patikimi arba tinkami, nes gairės, kuriomis buvo remtasi, gali neatitikti pačių naujausių gairių. Pirmiausia, jei buvo vertinama mažiau parametrų (arba buvo vertinami kitokie parametrai), gali būti pateikta nepakankamai duomenų ir nepakankamai užtikrinta kokybė. Taigi tokių tyrimų patikimumas gali būti mažesnis, dėl to jie gali būti nepakankami, kad būtų laikomi pagrindiniais tyrimais.

Nepaisant to, šie tyrimai gali būti pakankami, kai taikomas įrodomosios duomenų galios metodas, arba kaip patvirtinamieji tyrimai. Kad ECHA galėtų įvertinti šiuos nestandartinius duomenis, turėtumėte pateikti kuo daugiau dokumentų, įskaitant išsamų tyrimo, jam taikyto bandymų metodo ir bandomosios cheminės medžiagos aprašymą ir nurodyti visus nukrypimus arba anomalijas. Jei turimos informacijos nepakanka visai išsamiai tyrimo santraukai pagrįsti dokumentais, tyrimą geriau pateikti kaip patvirtinamąjį tyrimą.

### **Istoriniai duomenys apie žmones**

Pagal REACH reglamento XI priedo 1.1.3 skirsnį, jei laikomasi nustatytų sąlygų, istoriniai duomenys apie žmones gali būti naudojami siekiant pagrįsti, kad bandymai yra moksliniu

požiūriu netikslingi.

Norint taikyti įrodomosios duomenų galios metodą, gali būti naudingi epidemiologiniai duomenys ir kitos praktinės žinios apie poveikį žmonėms, pvz., apie netyčinį apsinuodijimą arba poveikį darbe, taip pat klinikiniai tyrimai arba klinikinių atvejų aprašymai. Turi būti pateikti pakankami ir patikimi dokumentai, susiję su XI priedo 1.1.3 skirsnyje nustatytais duomenų pakankamumo vertinimo kriterijais.

### **(Q)SAR prognozės**

Atsižvelgiant į pagrįstą (Q)SAR prognozę, galima gauti papildomų įrodymų. Išsamesnės informacijos ir rekomendacijų dėl (Q)SAR duomenų naudojimo pateikta [praktiniame vadove „Kaip taikyti \(Q\)SAR modelius ir kaip apie juos pranešti“](#) ir [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“ R.6 skyriuje](#).

### **In vitro ir sukurti nauji bandymų metodai**

Įrodymų galima gauti remiantis *in vitro* bandymais. Daugiau informacijos apie tai pateikta 4.3 skyriuje.

REACH reglamento XI priedo 1.2 skirsnyje nurodyta, kad, taikant įrodomosios duomenų galios metodą, gali būti svarstoma galimybė taikyti „sukurtus naujus bandymų metodus, kurie dar neįtraukti į 13 straipsnio 3 dalyje nurodytus bandymų metodus“ ir kurie galbūt yra dar tik preliminariai patvirtinti. Taikant *in vitro* metodus parengta informacija gali būti naudinga norint pateikti papildomų įrodymų, kurie padėtų paaiškinti *in vivo* bandymų išvadas. Pirmiausia reikia pasakyti, kad *in vitro* metodais gauti duomenys apie metabolizmą ir kinetines savybes, derinami su *in vivo* bandymų duomenimis, gali būti naudingi nustatant veikimo būdą ir rengiant kinetinius modelius. Atminkite, kad *in vitro* duomenys registracijos dokumentacijoje turi būti pateikti pakankamai išsamiai, kad būtų galima įvertinti rizikos vertinimo tinkamumą.

### **Analogija**

Galima apsvarstyti galimybę naudoti informaciją, gautą tiriant panašią cheminę medžiagą arba remiantis cheminių medžiagų kategorija (žr. [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“ R.6 skyrių](#) ir šio vadovo 4.4 skyrių).

### **Reikalingos specialiosios žinios**

<b>Administracinės žinios</b>	Jeį esami bandymo rezultatai, įskaitant tokius, kuriems pagal Klimischo vertinimo sistemą buvo priskirti atitinkami įverčiai, gali būti tiesiogiai naudojami registracijos dokumentacijai parengti.
<b>Mokslinės žinios</b>	Jeį, atsižvelgiant į esamus rezultatus, siekiant padaryti išvadą dėl tolesniam vertinimui tinkamos vertės reikia nustatyti įverčius pagal Klimischo vertinimo sistemą arba pateikti paaiškinimą.
<b>Papildomos mokslinės žinios</b>	Jeį kaip alternatyvos įprastiems bandymams gali būti naudojama daug įrodymų šaltinių, pvz., pagrįstų eksperimentiniais duomenimis. Taikomos labai specifinės tokių duomenų naudojimo, mokslinio pagrindimo ir patikimo patvirtinimo dokumentais taisyklės. Jeį, remiantis eksperimentiniais arba kitais duomenimis pagrįstais moksliniais rezultatais, dėl kitų mokslinių duomenų turi būti tariamasi su kitais registruotojais.

## 3.2 Dalijimasis duomenimis

Pagal REACH reglamentą, tos pačios cheminės medžiagos registruotojai privalo dalytis duomenimis. Tai pagrindinė priemonė, leidžianti išvengti nereikalingų bandymų su gyvūnais. Taigi vieno registruotojo atliktų tyrimų, kurių metu buvo naudojami gyvūnai, duomenimis privaloma pasidalyti su visais bendros registracijos dalyviais, kuriems reikia tos informacijos. Be to, tai reiškia, kad bendros registracijos dalyviai taip pat privalo susitarti dėl visų naujų gyvūnų tyrimų, kurie yra reikalingi jų pačių registracijos tikslais, ir jais dalytis.

Siekiant sumažinti registracijos išlaidas, taip pat turėtų būti dalijamasi tyrimų, per kuriuos nebuvo atliekami bandymai su stuburiniais gyvūnais, rezultatais.

Siekiant išvengti nereikalingų bandymų su gyvūnais, primygtinai rekomenduojama, kad duomenimis dalytųsi ir panašių cheminių medžiagų registruotojai (kurie nepriklauso jūsų SIEF).

Šiame vadove duomenų dalijimosi procesas aprašomas tik glaustai, nes išsamesnis aprašymas yra pateiktas [„Dalijimosi duomenimis rekomendacijose“](#).

Jei cheminę medžiagą gamina arba importuoja daugiau nei viena įmonė, registruotojai, prieš atlikdami bendrą registraciją, privalo aptarti dalijimosi duomenimis klausimą.

Nepaisant to, ar cheminė medžiagai jau yra užregistruota, duomenimis galima dalytis dviem būdais:

- jei tai (esama) cheminė medžiaga, kuriai taikomas pereinamasis laikotarpis ir kuri buvo preliminariai užregistruota, duomenimis dalijamasi informacijos apie cheminę medžiagą apsikeitimo forumuose (SIEF);
- jei tai (nauja) cheminė medžiaga, kuriai netaikomas pereinamasis laikotarpis ir kuri nebuvo preliminariai užregistruota, duomenimis dalijamasi gavus užklausą.

### **Kaip tai padaryti?**

Tos pačios cheminės medžiagos registruotojai privalo imtis visų veiksmų, kad dalijimosi informacija, kurios reikia bendram registravimui, sąnaudų būtų nustatoma teisingai, skaidriai ir nediskriminuojant. Visos šalys savo pareigas, susijusias su dalijimosi duomenimis ir bendru informacijos teikimu, privalo įvykdyti laiku. Jei šalis nepavyksta susitarti, ginčus dėl dalijimosi duomenimis gali padėti išspręsti ECHA. Tačiau šia priemone turėtų būti naudojama tik tada, kai nebelieka kitos išeities.

ECHA svetainėje yra pateikta [patarimų dėl darbo su kitais bendros registracijos dalyviais](#).

### **Papildomi patarimai**

Registruotojai gali pageidauti naudotis duomenimis, kurie priklauso ne SIEF nariui. Tokiu atveju būtina gauti duomenų savininko sutikimą. Rekomenduojama, kad toks sutikimas galėtų visų bendros registracijos dalyvių (įskaitant būsimus dalyvius) atžvilgiu. Tokiu atveju duomenimis galėtų naudotis visi bendros registracijos dalyviai ir jiems nebereikėtų atskirai derėtis dėl galimybės gauti šiuos duomenis.



### 3.3 Atsisakymas pateikti duomenis

#### Kas tai yra?

REACH reglamente numatyta, kad gali nereikėti arba būti neįmanoma parengti VII–X prieduose reikalaujamos informacijos. Tokiais atvejais jums leidžiama nepateikti standartinės informacijos apie pakitimą (t. y. galite atsisakyti pateikti tokią informaciją). Atsisakymo pateikti informaciją kriterijai yra aprašyti REACH reglamento VII–X priedų 2 skiltyje, o standartinių informacijai keliamų reikalavimų pritaikymo kriterijai – XI priede.

Atidžiai naudodamiesi šiomis galimybėmis, galėsite išvengti nereikalingų bandymų su gyvūnais. Svarbu žinoti, kad dėl bandymų su gyvūnais neatlikimo neturi sumažėti cheminių medžiagų naudojimo saugumas.

ECHA yra atkreipusi dėmesį, kad bandymai dažnai būdavo neatliekami remiantis netinkamai arba nepakankamai pagrįstais moksliniais argumentais. Pagal REACH reglamentą, kiekvienas jūsų atsisakymas įvykdyti standartinis informacijai keliamus reikalavimus turi atitikti tam tikras sąlygas, nustatytas VII–X priedų 2 skiltyje arba atitinkamame XI priedo skirsnyje. Be to, turite pateikti svarų mokslinį savo atsisakymo atlikti su tam tikru pakitimu susijusius bandymus pagrindimą ir techninėje dokumentacijoje bei, jei taikytina, cheminės saugos ataskaitoje jį aiškiai patvirtinti dokumentais.

Be aiškaus, tinkamai dokumentais patvirtinto ir patikimo pagrindimo, turite pateikti patvirtinamuosius įrodymus, kuriais remdamasi ECHA galėtų nepriklausomai įvertinti jų tinkamumą. Jei pagrindimas yra nekokybiškas arba nepakankamai patvirtintas dokumentais ir dėl to cheminės medžiagos naudojimas gali būti nesaugus, ECHA arba valstybės narės gali imtis tolesnių veiksmų.

#### *VII–X priedų 2 skiltyje nustatytos specialios taisyklės*

Daugeliui pakitimų 2 skiltyje yra nustatyti specialių sąlygų rinkiniai, kuriais remiantis bandymas gali būti:

- (i) neatliekamas;
- (ii) pakeičiamas kita informacija (esama arba parengtina), pvz., trumpalaikio 28 dienų kartotinės dozės toksiškumo tyrimas gali būti pakeistas patikimu 90 dienų poūmio toksiškumo tyrimu;
- (iii) pateikiamas vėliau;
- (iv) pritaikomas kitu būdu (pvz., pagal VIII priedo 8.5 skirsnį atliekant ūmaus toksiškumo bandymą, antrojo poveikio būdo pasirinkimas priklausys nuo cheminės medžiagos pobūdžio ir galimo poveikio žmonėms būdo).

Jei bandymas dar nebuvo atliktas, jo gali ir nereikėti, jei galima įrodyti, kad yra įvykdyti tam tikri kriterijai, t. y. jei laikomasi 2 skiltyje nustatytų informacijai keliamo reikalavimo pritaikymo sąlygų. Atsižvelgiant į tai, kokios informacijos reikalaujama, suteiktos įvairios galimybės:

- pvz., jei pateikiamas pagrindimas, iš kurio matyti, kad, esant kambario temperatūrai, cheminė medžiaga savaime užsiliepsnoja ore, gali nereikėti atlikti odos ėsdinimo ir (arba) dirginimo, smarkaus akių pažeidimo ir (arba) akių dirginimo (VII ir VIII priedai, atitinkamai 8.1 ir 8.2 skirsniai) ir odos jautrinimo (VII priedo 8.3 skirsnis) bandymų (*in vitro* ir *in vivo*);
- kitas pavyzdys: jei cheminė medžiaga klasifikuojama kaip ėsdinanti odą (1 kategorija), dažniausiai galima neatlikti ūmaus toksiškumo tyrimo (VIII priedo 8.5 skirsnis). Peržiūrėjus reikalavimą dėl ūmaus toksiškumo per odą tyrimo (VIII priedo 8.5 skirsnis), nuo 2016 m. vidurio nustatytos papildomos pritaikymo galimybės, pvz., jei cheminė medžiaga neatitinka priskyrimo medžiagoms, kurioms būdingas ūmus toksiškumas arba



specifinis toksiškumas konkrečiam organui (esant vienkartiniam poveikiui), kriterijų ir pateikiama papildoma patvirtinamoji informacija, poveikio per odą bandymo atlikti nereikia;

- jei yra patikimas trumpalaikio (28 dienų) toksiškumo tyrimas, iš kurio, remiantis cheminės medžiagos priskyrimo medžiagoms, kurioms būdingas specifinis toksiškumas konkrečiam organui (esant pakartotiniams poveikiui, 1 arba 2 kategorija), kriterijais matyti, kad cheminė medžiaga klasifikuotina kaip labai toksiška, ir pagal kurį, remiantis nustatyta 28 NOAEL ir taikant tinkamą neapibrėžtumo koeficientą, ekstrapoliacijos būdu galima nustatyti 90 dienų NOAEL, susijusią su tokiu pačiu poveikio būdu, poūmio toksiškumo tyrimo (90 dienų) atlikti neprivalote.

Visais atvejais, kai bandymo neatlikimas grindžiamas 2 skiltyje nustatytomis specialiomis taisyklėmis, IUCLID sistemos specialiame įrašė apie pakitimą turi būti užregistruotos susijusios sąlygos ir iš pasirenkamojo sąrašo pasirinkta atitinkama priežastis.

### XI priede nustatytos bendrosios taisyklės

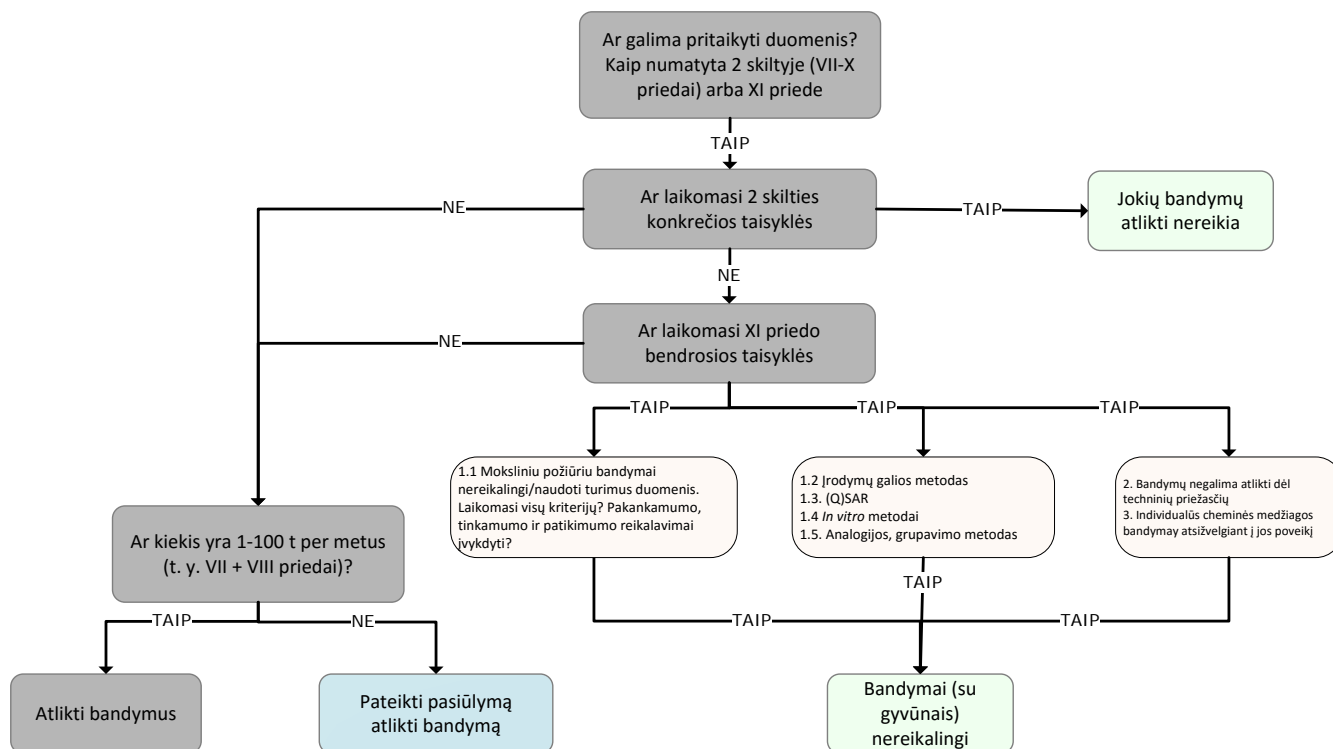
XI priedo poskirniuose yra nustatytos bendrosios taisyklės, kurios gali būti taikomos:

- (i) 1 skirsnyje yra aprašytos reikalavimų atlikti bandymus pritaikymo taisyklės; jos bus išsamiau aptartos kituose skyriuose;
- (ii) 2 ir 3 skirsniuose yra nustatytos bendrosios taisyklės, kurių laikantis galima neatlikti bandymų.

### Kada tai reikėtų daryti?

3 paveiksle parodytas sprendimų priėmimo procesas, taikytinas naudojantis įvairiomis atsisakymo įvykdyti reikalavimus ir (arba) pritaikymo galimybėmis.

### 3 pav. Sprendimų priėmimo schema, taikytina atsisakant įvykdyti arba pritaikant standartinį informacijai keliamą reikalavimą



## Kaip tai padaryti?

Šio praktinio vadovo 3 skyriuje yra aprašytas keturių etapų procesas, kuriuo įvykdomi informacijai keliami reikalavimai. Atkreipkite dėmesį, kad, pagal REACH reglamentą, registruotojai privalo pateikti daugiau nei minimalią informaciją apie kiekvieną konkretų pakitimą (1 etapas). Jame iš tiesų reikalaujama pateikti „visą“ arba „bet kokią“ „atitinkamą“ esamą informaciją. Remiantis šiais kriterijais, galima argumentuoti atsisakymą pateikti informaciją.

Išsamesnių rekomendacijų dėl naudojimosi pritaikymo galimybėmis rasite [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“ R.5 skyriuje](#) ir konkrečioms pakitimams skirtose kompleksinių bandymų strategijose (R.7 skyriaus a–c dalys).

Išsamesnės informacijos apie atskiras atsisakymo pateikti informaciją galimybes rasite tolesniuose šio praktinio vadovo skyriuose ir [praktiniame vadove „Kaip taikyti \(Q\)SAR modelius ir kaip apie juos pranešti“](#).

Daugiau informacijos, kaip tai užregistruoti IUCLID sistemoje, rasite [vadovo „Kaip parengti registracijos ir PPORD dokumentacijas“ 9.7.2 skyriuje](#).

### *REACH reglamento XI priedo 2 ir 3 skirsniuose nustatytos bendrosios taisyklės*

#### 2 skirsnis. Bandymai yra techniškai neįmanomi

REACH teisės aktuose pripažįstama, kad kartais kai kurių pakitimų bandymai gali būti techniškai neįmanomi ir kad tokiais atvejais galima atsisakyti atlikti bandymą. Pvz., bandymo gali būti neįmanoma atlikti todėl, kad cheminė medžiaga yra nepakankamai tirpi vandenyje.

Be to, bandymai gali būti techniškai neįmanomi, jei esami analizės metodai nėra pakankamai tiksūs, kad juos taikant būtų galima atlikti tam tikros cheminės medžiagos bandymą. Visais tokiais atvejais turite pateikti aiškų pagrindimą ir patvirtinamuosius dokumentus, kuriais būtų pagrįsta, kodėl bandymas laikomas techniškai neįmanomu.

#### 3 skirsnis. Individualūs cheminės medžiagos bandymai atsižvelgiant į jos poveikį

REACH teisės aktuose leidžiama, atsižvelgiant į cheminės medžiagos poveikį, atsisakyti atlikti VIII priedo 8.6 ir 8.7 skirsniuose ir IX bei X prieduose nustatytus bandymus.

Kad galėtumėte atsisakyti atlikti bandymus atsižvelgdami į cheminės medžiagos poveikį, turite pateikti šiuos dalykus:

- cheminės saugos ataskaitoje jūsų cheminei medžiagai parengtus poveikio scenarijus;
- pakankamą, tinkamą dokumentais patvirtintą pagrindimą su patvirtinamaisiais dokumentais, atitinkantį visas nurodytas sąlygas ir parengtą remiantis išsamiau ir kruopščiau poveikio vertinimu;
- įrodymą, kad cheminei medžiagai taikomos griežtai kontroliuojamos sąlygos (kaip aprašyta 18 straipsnio 4 dalies a–f punktuose).

### *Su mažos rizikos cheminėmis medžiagomis, kurioms taikomas pereinamasis laikotarpis ir kurių per metus pagaminama arba importuojama 1–10 tonų (REACH reglamento III priedas), susiję ypatumai*

Jei galite įrodyti, kad cheminė medžiaga, kuriai taikomas pereinamasis laikotarpis ir kurios per metus pagaminama arba importuojama 1–10 tonų, gali būti laikoma mažos rizikos chemine medžiaga, jums gali būti leidžiama užregistruoti šią cheminę medžiagą pateikiant mažesnį informacijos rinkinį, apimantį tik fizikines ir chemines savybes.

Visų pirma turite patvirtinti, kad cheminė medžiaga neatitinka nė vienos iš dviejų III priede nustatytų sąlygų:

- a) nėra požymių, kad cheminė medžiaga galėtų turėti CMR arba PBT / vPvB savybių;
- b) pagal CLP reglamentą, cheminė medžiaga veikiausiai būtų klasifikuojama kaip pavojinga (dėl kurios nors savybės, susijusios su poveikiu žmonių sveikatai ir aplinkai) ir yra plačiai ir išsklaidytai naudojama.

ECHA yra paskelbusi cheminių medžiagų, kurios gali atitikti pavojingumo kriterijus ir dėl to apie jas veikiausiai reikės pateikti visą VII priede nustatytą informacijos rinkinį, sąrašą.

Šis rinkinys sudarytas siekiant jums padėti nuspręsti, ar savo cheminę medžiagą, kurios per metus pagaminama arba importuojama 1–10 tonų, galėtumėte užregistruoti pateikdami mažiau informacijos.

Kartu su šiuo sąrašu ECHA paskelbė [penkių dalių kontrolinį sąrašą](#), skirtą padėti jums padaryti išvadą, ar galite pateikti informaciją įvykdydami mažiau informacijai keliamų reikalavimų. Be to, pateikdami aiškinamųjų pavyzdžių, konsultuojame, [kaip naudotis šiuo sąrašu](#).

Bet kokių atveju jūs vis vien privalote pateikti visą išsamią turimą informaciją apie cheminę medžiagą.

## Reikalingos specialiosios žinios

<b>Administracinės žinios</b>	Jei esami rezultatai gali būti tiesiogiai naudojami registracijos dokumentacijai parengti.
<b>Mokslinės žinios</b>	Jei reikia priimti sprendimą, ar atlikti bandymą, ar ne, kaip nurodyta 3 paveiksle.  Jei bandymo rezultatai yra, tačiau juos reikia interpretuoti ir padaryti išvadą dėl tinkamo įverčio.
<b>Papildomos mokslinės žinios</b> <sup>5</sup>	Jeį taikomi XI priedo 1.2, 1.3, 1.4 ir 1.5 skirsnuose siūlomi metodai ir jei norima įvertinti, ar galima pateikti mokslinį pagrindimą ir patikimus tokių duomenų patvirtinamuosius dokumentus, laikantis visų sąlygų.  Jeį jūsų cheminė medžiaga yra įtraukta į III priede nustatytą sąrašą ir reikia pateikti pagrindimą, kuriuo galėtų būti išsklaidytos abejonės dėl sąrašė nurodytų dalykų.

## Papildomi patarimai

IUCLID dokumentacijos 14 skirsnyje privalote dokumentais patvirtinti III priede nustatytos išimties taikymo motyvus. Daugiau informacijos rasite ECHA svetainėje pateiktuose su III priedu susijusiuose [pavyzdiniuose atvejuose](#).

---

<sup>5</sup> [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“ R.4 skyrius „Esamos informacijos vertinimas“](#)

### 3.4 Naujų duomenų parengimas ir pasiūlymų atlikti bandymus pateikimas

Vis dėlto, peržiūrėjus visą esamą informaciją, gali būti padaryta išvada, kad, norint įvykdyti informacijai keliamus reikalavimus, reikia parengti naujus duomenis. Informacijos spragas, susijusias su VII ir VIII prieduose nurodytais informacijai keliamais reikalavimais, jums leidžiama užpildyti parengiant naują informaciją, o esant informacijos spragų, susijusių su IX ir X prieduose nurodytais informacijai keliamais reikalavimais arba tyrimais, vykdomais atsižvelgiant į kai kuriuos VIII priede nustatytus tyrimus, visų pirma turite parengti ir savo registracijos dokumentacijoje ECHA pateikti pasiūlymą atlikti bandymus<sup>6</sup>.

Kad būtų išvengta nereikalingų bandymų su gyvūnais, prieš atlikdami naujus bandymus, kuriais siekiama įvykdyti informacijai keliamus reikalavimus, visų pirma privalote įvertinti visus esamus ir prieinamus duomenis (žr. 3.1 skyrių). Praktiškai tai reiškia, kad prieš atlikdami bandymus su gyvūnais, taip pat turėtumėte atidžiai išnagrinėti 2 skiltyje nustatytas atsisakymo pateikti informaciją taisykles (žr. 3.3 skyrių) ir bendrąsias pritaikymo taisykles (žr. REACH reglamento XI priedą, taip pat 3.3 ir 4 skyrius).

Kol bus gauti naujų bandymų rezultatai, taip pat privalote įgyvendinti tinkamas rizikos valdymo priemones ir dokumentais patvirtinti tas, kurias jūs rekomenduojate tolesniems naudotojams.

*Teikiant pasiūlymą atlikti bandymus, būtina pateikti informaciją apie apsvarstyta galimybę taikyti alternatyvius metodus*

Kadangi bandymai su stuburiniais gyvūnais turėtų būti atliekami tik tada, kai nelieka kitos išeities, nuo 2015 m. rugsėjo mėn. jūs **privalote** pateikti informaciją apie apsvarstyta galimybę taikyti alternatyvius metodus ir paaiškinti, kodėl būtina atlikti bandymus su gyvūnais.

Pateikiant tokią informaciją, turėtų būti pateikta reikšminga informacija apie kiekvieną taikomo priedo (IX arba X) 2 skiltyje arba XI priede numatyta pritaikymo galimybę. Informaciją apie apsvarstyta galimybę taikyti alternatyvius metodus privalote pateikti pagal kiekvieną pakitimą, dėl kurio siūloma atlikti bandymus su gyvūnais; ši informacija, naudojant tame lauke pateiktą (laisvojo teksto) šablona, turi būti pateikta IUCLID lauke *<Justification for type of information>* („Informacijos rūšies pagrindimas“). Atkreipkite dėmesį, kad šiai informacijai bus taikoma išsamumo patikra ir kad ši informacija bus išplatinta.

Norėdami atlikti bandymą su stuburiniais gyvūnais, turite palaukti, kol ECHA priims sprendimą dėl jūsų pasiūlymo. Daugiau informacijos apie pasiūlymų atlikti bandymus tikrinimą ir sprendimų priėmimą rasite ECHA svetainėje ir praktiniame vadove [„Kaip bendrauti su ECHA atliekant dokumentacijos vertinimą“](#).

<sup>6</sup> Pagal 10 straipsnio a dalies ix punktą ir 12 straipsnio 1 dalies d ir e punktus.

## 4. Alternatyvūs metodai, taikytini siekiant išvengti bandymų su gyvūnais

Įvairios šiame skyriuje aptariamoms galimybėms numatytos atitinkamuose XI priedo skirsniuose: įrodomosios duomenų galios metodas – 1.2 skirsnyje, (Q)SAR metodai – 1.3 skirsnyje, *in vitro* duomenys – 1.4 skirsnyje, analogijos ir kategorijų metodai – 1.5 skirsnyje.

### 4.1 Įrodomoji duomenų galia

#### Kas tai yra?

Įrodomosios duomenų galios metodu dažniausiai vadinamas iš daugiau kaip vieno šaltinio gautų įrodymų derinimas norint įvertinti nagrinėjamą savybę. Todėl šis metodas gali būti naudingas tada, kai, pvz., vieno informacijos elemento arba bandymo nepakanka standartiniam informacijai keliamam reikalavimui įvykdyti, tačiau išvadą dėl tam tikros savybės būtų galima padaryti derinant atskirų tyrimų stipriąsias ir silpnąsias savybes.

Vadinamoji įrodomoji duomenų galia nėra nei tinkamai moksliskai apibrėžtas terminas, nei oficialiai patvirtintas principas, pagal kurį būtų taikomos nustatytos priemonės ir procedūros<sup>7</sup>. Tačiau ji gali būti laikoma įrodymais pagrįstu metodu, pagal kurį vertinami atskirų surinktų esamos informacijos elementų santykiniai svoriai (vertės). Šis principas gali būti taikomas objektyviai – taikant formalizuotą procedūrą – arba pasitelkiant ekspertų vertinimą. Esamų įrodymų svoriui įtakos turės tokie veiksniai, kaip duomenų kokybė, rezultatų nuoseklumas, poveikio pobūdis ir stiprumas, informacijos reikšmingumas.

Pagal REACH reglamentą, įrodomosios duomenų galios metodas įeina į procedūrą, pagal kurią sprendžiama dėl cheminės medžiagos savybės, taigi jis yra svarbi cheminės saugos vertinimo dalis.

Įrodomosios duomenų galios principas taip pat taikomas rengiant kompleksinių bandymų strategijas. Pvz., atsižvelgiant į REACH reglamente nustatytus standartinius informacijai keliamus reikalavimus, pvz., susijusius su odos ir (arba) akių dirginimo ir (arba) ėsdinimo ir mutageniškumo bandymais, buvo formalizuotos strategijos, apimančios keletą nustatytų paeiliui atliekamų bandymų, kuriais remiantis galima parengti įrodomąją galią turinčius duomenis. Daugiau pavyzdžių pateikta ECHA [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“](#) R7a skyriuje.

Galiausiai reikia pasakyti, kad REACH reglamento XI priede nustatyta, kad įrodomosios duomenų galios principas gali būti taikomas siekiant įvykdyti VII–X prieduose nustatytus informacijai keliamus reikalavimus:

*„Bandymų su gyvūnais galima išvengti, remiantis pakankamą įrodomąją galią turinčiais duomenimis, leidžiančiais nustatyti galimas cheminės medžiagos savybes. Šis metodas gali būti taikomas, jei iš **kelių nepriklausomų šaltinių** gauta pakankamai informacijos, kuria remiantis galima daryti išvadą apie tai, kad cheminei medžiagai yra (arba nėra) būdinga tam tikra pavojinga savybė, nors informacija iš kiekvieno atskiro šaltinio laikoma nepakankama tokiai nuomonei pagrįsti [...].*

*Jei tam tikros pavojingos savybės buvimo arba jos nebuvimo įrodymai yra pakankamai svarūs:*

- tolesni bandymai su stuburiniais gyvūnais tiriant šią savybę neatliekami,

<sup>7</sup> Weed D. (2005): *weight of evidence: a review of concepts and methods* (liet. „Įrodomoji duomenų galia. Sąvokų ir metodų apžvalga“). *Risk Analysis*, 25(6): 1545-1557.

- tolesnių bandymų nenaudojant stuburinių gyvūnų galima neatlikti.

*Visais atvejais pateikiami tinkami ir patikimi dokumentai."*

Jame aiškiai minimas iš *kelių šaltinių* gautų įrodymų naudojimas, kai iš kiekvieno atskiro šaltinio gauta informacija gali būti laikoma nepakankama.

Pagal įrodomosios duomenų galios metodą iš principo reikalaujama taikyti mokslinį vertinimą, todėl būtina pateikti pakankamus ir patikimus dokumentus, kuriais būtų pagrįstas šio metodo taikymas. Įrodomosios duomenų galios metodo ne visada pakaks tam, kad būtų galima išvengti papildomų bandymų, tačiau jis gali būti naudingas rengiant kompleksinių bandymų strategiją, nes esami duomenys gali padėti nustatyti tolesnius veiksmus ir tinkamiausią bandymą.

Šiame skyriuje išsamiai aptariami informacijos šaltiniai, kurie gali padėti taikyti įrodomosios duomenų galios metodą.

### **Kada tai reikėtų daryti?**

Surinkus esamus duomenis, pagal įrodomosios duomenų galios principą suteikiama galimybė:

- naudoti ne tokią patikimą informaciją arba tyrimus, kurie atskirai negalėtų būti laikomi pagrindiniais tyrimais,
- padaryti išvadą dėl cheminės medžiagos savybės ir taip
- įvykdyti jūsų pateiktinai informacijai keliamus reikalavimus.

Tai vienas iš būdų kuo geriau panaudoti visą esamą informaciją ir skirtingus duomenų apie pakitimą šaltinius; šią informaciją ir šaltinius naudojant kartu su kitais tyrimais, galima gauti pakankamai informacijos, t. y. galima įgyti galimybę atlikti įrodomosios duomenų galios analizę.

Svarbu dokumentais pagrįsti ir paaiškinti, kaip buvo užtikrintas patikimas, kokybiškas ir skaidrus įrodymais pagrįsto metodo taikymas. Jei pateiksite loginį paaiškinimą, įrodantį, kad pagal įrodomosios duomenų galios metodą kompleksiškai naudojamais duomenimis pakankamai gerai apibūdinama nagrinėjama savybė, papildomos informacijos gali nereikėti.

### **Kaip tai padaryti?**

Pirma, pagal įrodomosios duomenų galios metodą surenkama visa esama informacija – kuo daugiau informacijos, tuo geriau; tada pagal šį metodą reikalaujama, pasitelkus ekspertų vertinimą, įvertinti surinktą informaciją ir apsvarstyti, ar galima parengti įrodomąją galią turinčius duomenis.

### **Surinkite visą susijusią informaciją**

Norėdami parengti įrodomąją galią turinčius duomenis, iš visų galimų šaltinių turėtumėte surinkti visą esamą svarbią informaciją. Išsamesnės informacijos apie esamos informacijos naudojimą, vertinimą ir teikimą pateikta 3.1 skyriuje.

### **Viso rinkinio vertinimas siekiant padaryti išvadą dėl kokios nors savybės**

*Bendra įrodomoji galia: informacijos jungimas*

Gali būti keletas su ta pačia chemine medžiaga ir tuo pačiu jos sukeliamu pakitimu susijusių tyrimų, nelaikomų visiškai patikimais arba pagrindiniais tyrimais. Tačiau kompleksiškai naudojant tyrimų rezultatus galima nustatyti poveikį esant beveik tokiai pačiai koncentracijai ir poveikio trukmei. Tokiais atvejais gali būti pagrįsta kompleksiškai naudojant visus tyrimus padaryti išvadą dėl tam tikro pakitimo ir įvykdyti informacijai keliamą reikalavimą.

Tyrimų, kurie nėra laikytini pagrindiniais tyrimais, pavyzdžiai:

- problemiški bandymai: jei negalima patikimai nustatyti poveikį darančios koncentracijos, bandymo rezultatą reikėtų vertinti atsargiai, nebent kaip įrodomosios duomenų galios komponentą;
- tyrimai, kuriems pagal Klimischo vertinimo sistemą buvo priskirti įverčiai 2, 3 arba 4;
- tyrimai, atlikti ne pagal standartines gaires.

#### Pavyzdys (trumpalaikis toksiškumas žuvims)

VIII priedo 9.1.3 skirsnyje nurodytam pakitimui (trumpalaikis toksiškumas žuvims) ištirti galite turėti tokius duomenis:

- pagrįstus toksiškumo žuvims duomenis, tačiau susijusius su trumpa poveikio trukme (pvz., 24 val.);
- 96 val. trukmės poveikio bandymų, kurių negalima laikyti patikimais (pvz., dėl netinkamo patvirtinimo dokumentais), duomenis, iš kurių vis tik matyti, kad didžiausias poveikis padaromas per pirmąsias 24 val. Vadinasi, gali būti naudojama 24 val. trukmės poveikio vertė;
- toksiškumo duomenis, susijusius su keliais 72 val. trukmės bandymo laiko momentais; taigi, remiantis laiko ir poveikio sąryšio kreive, ekstrapoliacijos būdu gali būti įmanoma nustatyti 96 val. trukmės poveikio vertę.

Tikėtina, kad vertindami esamus duomenis neturėsite visos tyrimo informacijos, kuria remiantis būtų galima išsamiai įvertinti visus pirmiau minėtus aspektus. Tačiau šie tyrimai gali būti aukštos kokybės ir gali būti apsvarstyta galimybė juos naudoti pagal įrodomosios duomenų galios metodą. Įsitikinkite, kad turite pagrindinę informaciją, kuria remiantis galima bent iš dalies užtikrinti, kad pamatiniai duomenys yra kokybiški.

Tokiomis aplinkybėmis labai svarbu žinoti, ar bandymas buvo atliktas pagal standartines bandymų gaires, taip pat turėtų būti nurodytas tyrimo metodas. Be to, pagrindinė informacija turėtų būti pateikta ir techninėje dokumentacijoje. Tai tokia informacija:

- (i) bandomosios cheminės medžiagos tapatybė;
- (ii) ėminio grynumas;
- (iii) bandomosios rūšys;
- (iv) bandymo trukmė. Daugiau patarimų pateikta „Registravimo rekomendacijose“.

#### *Ką daryti esant prieštarīgiems tyrimų rezultatams*

Įrodomosios duomenų galios metodas gali būti taikomas, kai, remiantis keliais esamais tyrimais, gaunami prieštarīgi rezultatai: kiekvienas tyrimas bus įvertintas balais ir, atsižvelgiant į bandymo metodą, duomenų kokybę ir nagrinėjamą pakitimą, jam bus suteiktas tam tikras svoris. Tada, atsižvelgiant į įvairių svorių pusiausvyrą, bus padaryta išvada.

Atkreipkite dėmesį, kad, priimant sprendimą, aukštos kokybės *in vivo* (analogija pagrįstai informacijai) ir *in vitro* duomenims paprastai bus suteikiamas didesnis svoris nei QSAR arba vidaus *in vitro* metodui.

#### *Ekspertų vertinimas*

Ekspertų vertinimas yra labai svarbus rengiant ir vertinant įrodomąją galią turinčių duomenų rinkinį, konkrečiai kalbant – svarstant patikimumą, tinkamumą ir pakankamumą, jungiant ir lyginant atskirus informacijos elementus ir kiekvienam duomenų elementui priskiriant tam



tikrą svorį.

Tokį ekspertų vertinimą atliekantys ekspertai privalo turėti specialiųjų žinių apie atitinkamus pakitimus ir tyrimo metodus, nes jiems reikės įvertinti esamų duomenų patikimumą, tinkamumą ir pakankamumą ir padaryti išvadą, ar kompleksinių įrodymų pakanka išvadai dėl cheminės medžiagos savybių arba galimo poveikio padaryti.

Jei bandymo duomenų nebūtų arba jais remiantis nebūtų galima padaryti tvirtos išvados, padaryti išvadą gali būti įmanoma naudojant kitą informaciją arba pasitelkiant ekspertų vertinimą.

Kad ekspertų vertinimas būtų skaidrus ir suprantamas, svarbu, kad visa naudojama informacija, visi vertinant atliekami veiksmai ir visos padarytos išvados būtų išsamiai patvirtintos dokumentais ir moksliskai pagrįstos techninėje dokumentacijoje.

### Pateikite ir užregistruokite susijusią informaciją

Norėdami įvykdyti informacijai apie pakitimą keliamą reikalavimą, pakitimams skirtame IUCLID dokumentacijos skirsnyje privalote pateikti taikyto įrodomosios duomenų galios metodo aprašymą. Kiekvienam įrodymų elementui turėtumėte sukurti atskirą pakitimo tyrimo įrašą ir lauke <Adequacy of study> („Tyrimo pakankamumas“) pasirinkti „weight of evidence“ („įrodomoji duomenų galia“).

Paskui šią informaciją turėtumėte pateikti išsamios tyrimo santraukos forma: pakitimo tyrimo įrašo antraštinėse dalyse „Administrative data“ („Administraciniai duomenys“) (pvz., „Type of information“ („Informacijos rūšis“) ir „Reliability“ („Patikimumas“)), „Data source“ („Duomenų šaltinis“), „Materials and methods“ („Medžiagos ir metodai“) ir „Results and discussion“ („Rezultatai ir aptarimas“) turite įvesti visą atitinkamą informaciją.

Registracijos proceso metu kiekvienam pagal įrodomosios duomenų galios metodą pateiktam pakitimo tyrimo įrašui, kaip ir pakitimo tyrimo įrašams, pateiktiems kaip pagrindiniai tyrimai, bus taikoma išsamumo patikra.

Norėdami gauti daugiau informacijos apie tai, kaip IUCLID sistemoje parengti registracijos dokumentacijas, ir apie išsamumo patikrą, peržiūrėkite [vadovo „Kaip parengti registracijos ir PPORD dokumentacijas“](#) 8.7.4 skyriuje pateiktus pakitimo tyrimo įrašų pildymo pavyzdžius ir 2 priedą.

### Rekomendacijos

**1** Remdamiesi įvairiais pakitimo tyrimo įrašais, parenkite informacijos apie pakitimą santrauką, joje apibendrinami dėl pakitimo nustatytus faktus ir paaiškindami, kaip padarėte savo išvadą;

**2** apie kiekvieną pagal įrodomosios duomenų galios metodą naudotą duomenų elementą pateikite pakankamai informacijos, kad ECHA galėtų įvertinti visus įrodymus ir kad būtų įrodyta, jog remiantis kompleksine informacija galima priimti pagrįstą sprendimą dėl cheminės medžiagos fizikinių ir cheminių, ekotoksikologinių ir toksikologinių savybių;

**3** aiškiai patvirtinkite dokumentais ir pateikite savo mokslinius atskirų įrodymų ir bendro įvertinimo aspektų svarstymus, kad ECHA galėtų objektyviai įvertinti visus įrodymus;

**4** visi pakitimo tyrimo įrašai, naudoti pagal įrodomosios duomenų galios metodą, atitinkamai **turi būti pažymėti** lauke „Adequacy of study“ („Tyrimo pakankamumas“);

**5** įrodomosios duomenų galios metodo žymėti negalima, jei registruotojas, remdamasis REACH reglamento VII–X priedų 2 skiltimi, ketina atsisakyti atlikti tyrimą;



6 pateikite kiekvieno pagal įrodomosios duomenų galios metodą naudoto tyrimo **išsamią tyrimo santrauką**;

7 būtina įvertinti esamų duomenų kokybę, rezultatų nuoseklumą, rūpimo poveikio stiprumą ir pobūdį, turimų duomenų apie savybę tinkamumą.

## Reikalingos specialiosios žinios

Kaip aprašyta pirmiau, būtina turėti mokslinių žinių apie kiekvieną pakitimą, išskyrus atvejus, kai esami duomenys įvedami į IUCLID. Kiekvienas atvejis bus skirtingas.

<b>Administracinės žinios</b>	Jei esami bandymo rezultatai, įskaitant tokius, kuriems pagal Klimischo vertinimo sistemą buvo priskirti atitinkami įverčiai, gali būti tiesiogiai naudojami registracijos dokumentacijai parengti.
<b>Mokslinės žinios</b>	Jei, atsižvelgiant į esamus rezultatus, siekiant padaryti išvadą dėl tolesniam vertinimui tinkamos vertės reikalingas paaiškinimas arba įvertis pagal Klimischo vertinimo sistemą.
<b>Papildomos mokslinės žinios</b>	Jei kaip alternatyvos įprastiems bandymams gali būti naudojami keli įrodymų šaltiniai, pagrįsti arba nepagrįsti eksperimentiniais duomenimis; įrodomąją galią turinčių duomenų ir tinkamų bei patikimų dokumentų rengimas; XI priedo 1.2 skirsnyje nustatytų sąlygų vertinimas.

## Papildomi patarimai

1 Dokumentacijoje visada būtina pateikti tinkamai patvirtintą dokumentais ir svarų standartinių informacijai keliamų reikalavimų pritaikymo pagrindimą, pagrįstą moksliniais argumentais, ir pagrindinius įrodymus patvirtinančius dokumentus.

2 Įrodomosios duomenų galios metodą ECHA pripažįsta tik tokiu atveju, jei IUCLID sistemoje jis yra pagrįstas keliais pakitimo tyrimo įrašais ir tinkamais dokumentais, kuriuose nurodomi įvairūs įrodymų šaltiniai; pakitimo tyrimo įrašuose turite naudoti tinkamas žymas ir parengti informacijos apie pakitimą santrauką, apimančią kitus pakitimo tyrimo įrašus, susijusius su kiekvienu nepriklausomu įrodymų elementu.

3 ECHA yra atkreipusi dėmesį, kad registruotojai, mėgindami naudotis keliais nevysiškai pakankamais esamos informacijos šaltiniais, netinkamai arba nepakankamai naudojami įrodomosios duomenų galios metodu. Išimtinu atveju, kai, bandymo neatlikimą norint pagrįsti poveikio nebuvimu, galima pasinaudoti svariais argumentais, pakitimo įrašo neturėtumėte žymėti žyma „weight of evidence“ („įrodomoji duomenų galia“), bet vietoj to turėtumėte nurodyti, kad atsisakote pateikti duomenis, ir pasirinkti priežastį „exposure considerations“ („su poveikiu susiję motyvai“). Paskui, remdamiesi cheminės saugos ataskaitoje (CSR) aprašytais poveikio scenarijais, turėtumėte pateikti tinkamą kiekybinį pagrindimą.

4 Pažangios technologijos, pvz., toksigenomika, taip pat gali padėti gauti rizikos vertinimui reikalingos informacijos ir padėti priimti sprendimus dėl veiksmingų ir naudingų bandymų strategijų parengimo, taip pat suteikti mechanistinį pagrindą, kuriuo remiantis būtų galima iširti veikimo būdą, *in vivo* tyrimais nustatyto poveikio biologinį reikšmingumą, taip pat svarbą žmonėms.

## Konkrečių atvejų tyrimai

1 *atvejo tyrimas*: tinkamas įrodomosios duomenų galios metodo taikymas pakitimui „tirpumas

vandenyje", remiantis dviem įrodymų rinkimo būdais – analogijos ir QSAR prognozių metodais.

Šiuo atveju turi būti pateikti du pagrindiniai pakitimo tyrimo įrašai, juos pridedant prie pirminės cheminės medžiagos pakitimo tyrimo įrašo. Remiantis pridėtu pakitimo tyrimo įrašu gali būti taikomas tik analogijos metodas (bet ne įrodomosios duomenų galios metodas).

Remiantis pirmuoju pakitimo tyrimo įrašu (a) galima taikyti analogijos metodą. Tai eksperimentinis rezultatas, gautas tiriant panašios sandaros cheminę medžiagą (panašią medžiagą, kuria grindžiama analogija); lauke „Type of information“ („Informacijos rūšis“) nurodoma „experimental study“ („eksperimentinis tyrimas“), lauke „Adequacy of study“ („Tyrimo pakankamumas“) įrašoma „key study“ („pagrindinis tyrimas“), pažymimas išsamios tyrimo santraukos langelis. Užpildomi visi atitinkami išsamios tyrimo santraukos laukai, įskaitant registruotojo paaiškinimą ir išvadą. Prie pakitimo tyrimo įrašo registruotojas taip pat gali pridėti patvirtinamąjį dokumentą arba ataskaitą.

Antrasis pakitimo tyrimo įrašas (b) yra analogijos **rezultatas** (tai, kas gaunama pagal analogijos metodą), jis naudojamas analogijai pagrįsti remiantis pagalbine chemine medžiaga (panašios sandaros arba pakaitine medžiaga); lauke „Type of information“ („Informacijos rūšis“) nurodoma „read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)“ („analogija, grindžiama pagalbine chemine medžiaga (panašios sandaros arba pakaitine medžiaga)“), lauke „Adequacy of study“ („Tyrimo pakankamumas“) įrašoma „weight of evidence“ („įrodomoji duomenų galia“). Lauke „Cross-reference“ („Kryžminė nuoroda“) nurodomas pakitimo tyrimo įrašas (a), susijęs su pamatiniu tyrimu. Lauke „Justification for type of information“ („Informacijos rūšies pagrindimas“) pateikiamas analogijos pagrindimas. Prie pakitimo tyrimo įrašo registruotojas taip pat gali pridėti patvirtinamąjį dokumentą arba ataskaitą.

Trečiasis pakitimo tyrimo įrašas (c) yra skirtas (Q)SAR prognozei; šiuo atveju lauke „Type of information“ („Informacijos rūšis“) nurodoma „(Q)SAR“, lauke „Adequacy of study“ („Tyrimo pakankamumas“) įrašoma „weight of evidence“ („įrodomoji duomenų galia“) ir užpildomi visi privalomi išsamios tyrimo santraukos laukai. Laukuose „Justification for type of information“ („Informacijos rūšies pagrindimas“) ir „Attached justification“ („Pridedamas pagrindimas“) pateikiami QSAR prognozę pagrindžiantys dokumentai.

Įtraukiant pagrindinius su atskirais pakitimo tyrimo įrašais susijusius nustatytus faktus, parengiama informacijos apie pakitimą santrauka. Be to, registruotojas parengia papildomus dokumentus, kuriais pagrindžiama, kaip jis, taikydamas įrodomosios duomenų galios metodą, gavo patikimos informacijos apie tam tikrą cheminės medžiagos savybę.

Daugiau informacijos rasite [vadovo „Kaip parengti registracijos ir PPORD dokumentacijas“](#) 9.7.2 skyriuje.

*2 atvejo tyrimas:* netinkamas įrodomosios duomenų galios metodo taikymas

Pateikiamas tik vienas pakitimo tyrimo įrašas, pažymėtas žyma „weight of evidence“ („įrodomoji duomenų galia“) (lauke „Adequacy of study“ („Tyrimo pakankamumas“)); tai yra 4 balais pagal Klimischo vertinimo sistemą įvertintas eksperimentinis tyrimas.

To nepakanka, kad būtų galima atlikti vertinimą arba įvykdyti informacijai keliamą reikalavimą. Todėl svarbu, kad registruotojas, pasitelkdamas papildomus informacijos šaltinius, parengtų kokybiškesnį įrodymų rinkinį, ir dokumentais patvirtintų atskirus įrodymus ir loginį dėl pakitimo padarytą išvadų pagrindą.

## 4.2 (Q)SAR modeliai

### Kas tai yra?

Struktūros ir savybių ryšio (SAR) ir kiekybinis struktūros ir savybių ryšio (QSAR) nustatymo modeliai, bendrai vadinami (Q)SAR modeliais, yra teoriniai kompiuteriniai modeliai, kurie, remiantis žiniomis apie cheminę sandarą, gali būti taikomi siekiant kokybiniu ir kiekybiniu principu numatyti tų cheminių medžiagų fizikines ir chemines, biologines (pvz., (eko)toksikologines) ir išlikimo aplinkoje savybes. Šie modeliai yra įtraukti į nemokamus ir komercinius programinės įrangos paketus.

Taikydami (Q)SAR modelius (tai dar vadinama *in silico* metodu) – jei gautos informacijos pakaks informacijai keliamiems reikalavimams įvykdyti – galbūt galėsite išvengti nereikalingų bandymų, įskaitant bandymus su gyvūnais. Tačiau tokios prognozės gali būti laikomos pagrįstomis ir naudotinomis tik tada, jei įvykdomos tam tikros sąlygos.

(Q)SAR modelių taikymu pagrįstu metodu siekiama numatyti cheminėms medžiagoms būdingas savybes naudojantis įvairiomis duomenų bazėmis ir teoriniais modeliais, o ne atliekant bandymus. Taikant QSAR modelius, remiantis žiniomis apie cheminę sandarą, cheminės medžiagos savybės kiekybiniu principu susiejamos su tam tikros savybės įverčiu, o taikant SAR modelius, remiantis medžiagos sandaros ypatybe, galima daryti kokybines išvadas apie cheminės medžiagos savybės buvimą arba nebuvimą.

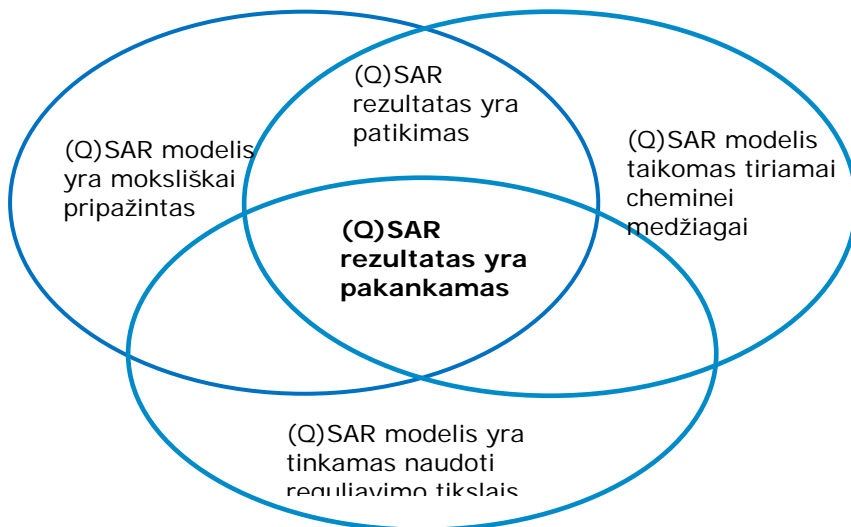
Kaip ir bet kurių kitų formų duomenų atveju, turite pateikti pakankamai išsamią dokumentaciją, kad būtų galima atlikti nepriklausomą rezultatų vertinimą. Išsamesnės informacijos apie (Q)SAR modelius pateikta praktiniame vadove „Kaip taikyti (Q)SAR modelius ir kaip apie juos pranešti“.

### Kada tai reikėtų daryti?

(Q)SAR prognozės, kaip tinkamas pritaikymo būdas, vietoj bandymų gali būti naudojamos tik tada, kai yra pakankamų (Q)SAR rezultatų, t. y. jei įvykdomos REACH reglamento XI priedo 1.3 skirsnyje nustatytos sąlygos:

- (i) cheminė medžiaga turi patekti į modelio taikymo sritį;
- (ii) rezultatai turi būti gauti remiantis mokliškai pagrįstu modeliu;
- (iii) rezultatai turi būti pakankami cheminei medžiagai klasifikuoti, ženklinti ir (arba) jos keliamai rizikai įvertinti;
- (iv) informacija turėtų būti tinkamai pagrįsta dokumentais.

4 pav. (Q)SAR rezultato pakankamumo nustatymo schema



Modelio mokslinis pagrįstumas vertinamas pagal šiuos principus:

- (i) apibrėžtas pakitimas;
- (ii) aiškus algoritmas;
- (iii) apibrėžta taikymo sritis;
- (iv) tinkamos suderintumo, patikimumo ir nuspėjamumo užtikrinimo priemonės;
- (v) jei įmanoma, mechanistinis paaiškinimas.

Kai kurias paprastas savybes ir pakitimus galima patikimai prognozuoti taikant (Q)SAR modelius (jei cheminės medžiagos patenka į modelio taikymo sritį), o (Q)SAR modelius taikant aukštesnio lygmens pakitimams, galima gauti tik preliminarių duomenų apie toksiškumą, kuris gali būti būdingas cheminei medžiagai, pobūdį.

Norint patikrinti tokių prognozių patikimumą ir pakankumą, būtina gerai išmanyti (Q)SAR modelius ir turėti jų taikymo patirties.

Kaip tai padaryti?

Paprastai (Q)SAR rezultatus turėtumėte naudoti pagal įrodomosios duomenų galios metodą (žr. šio vadovo 4.1 skyrių) arba kompleksinių bandymų strategiją.

Remiantis ECHA patirtimi pritaikant standartinius informacijai keliamus reikalavimus, matyti, kad nėra paprastų (Q)SAR sprendimų, kuriuos taikant būtų galima ištirti sudėtingus su sveikata susijusius pakitimus, pvz., kartotinių dozių toksiškumą, bendrą toksiškumą vystymuisi ir reprodukcijai.

Taikydami (Q)SAR modelius, turėtumėte pasinaudoti visais esamais konkrečiam pakitimui skirtais (Q)SAR modeliais. Esami modeliai turėtų būti nepriklausomi (skirtingi prognozių formalizmo ir pamatinių duomenų požiūriu).

Turite patikrinti, ar jūsų (tiriamoji) cheminė medžiaga patenka į modelio taikymo sritį. Praktiškai jums reikės patikrinti šiuos dalykus:

- (i) deskriptorių sritį;
- (ii) jei įmanoma, struktūros sritį, mechanistinę ir metabolizmo sritis.

Jei modelio mokomajame rinkinyje yra panašios sandaros medžiagų, prognozės patikimumas bus didesnis, ypač jei panašių medžiagų savybės prognozuotos tinkamai arba neviršijant

priimtinos paklaidos. Panašių medžiagų galima ieškoti modelio mokomajame ir (arba) bandomajame rinkinyje, taip pat esamose duomenų bazėse (pvz., EBPO QSAR priemonių rinkinio duomenų bazėje).

Galiausiai turite pateikti tinkamus dokumentus, kuriais patvirtinamas jūsų pagrindimas:

- (i) informacijos apie (Q)SAR prognozes teikimo formą (QPRF), kaip dokumentinį prognozės pagrindimą;
- (ii) informacijos apie (Q)SAR modelį teikimo formą (QMRF), kaip dokumentinį modelio pagrindimą.

Informacijos apie (Q)SAR modelį teikimo formoje (QMRF) pateikiamas bendras modelio aprašymas ir šią formą paprastai pateikia rengėjas, o QPRF yra skirta konkrečiai prognozei ir turi būti atskirai rengiama kiekvienai prognozei.

Išsamesnės informacijos ir rekomendacijų dėl (Q)SAR duomenų naudojimo pateikta [praktiniame vadove „Kaip taikyti \(Q\)SAR modelius ir kaip apie juos pranešti“](#) ir [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“ R.6 skyriuje](#).

## Reikalingos specialiosios žinios

- Papildomos mokslinės žinios** Išmanyti (Q)SAR kompiuterinius modelius, nes taikomos labai specifinės tokių duomenų naudojimo, pagrindimo ir patvirtinimo dokumentais taisyklės; XI priedo 1.3 skirsnyje nustatytų sąlygų vertinimas.

## Papildomi patarimai

- 1** Atmeskite prognozes, kurios atitinka tik kai kurias REACH reglamento XI priedo 1.3 skirsnyje nustatytas sąlygas, arba paaiškinkite, kodėl teikiate šias prognozes. Kuo mažiau prognozės rezultatas skiriasi nuo teisės aktais nustatytos ribinės vertės, tuo didesnis turi būti prognozės tikslumas.
- 2** QMRF, kurioje aprašomas modelio mokslinis pagrindimas, gali būti pridėta prie pakitimo tyrimo įrašo, o konkrečios prognozės QPRF visada turėtų būti pridėdama prie IUCLID iš anksto užpildomo lauko „Justification for type of information“ („Informacijos rūšies pagrindimas“) arba tame lauke turėtų būti pateikta lygiavertė informacija.
- 3** Jei naudojamas EBPO QSAR priemonių rinkinys, tai nereiškia, kad nereikia parengti QPRF, kurioje būtų pateiktas mokslinis pagrindimas arba patvirtinamieji prognozės įrodymai.
- 4** Išnagrinėkite konkrečias savo cheminės medžiagos chemines savybes siekdami nuspręsti, ar cheminė medžiaga patenka į modelio taikymo sritį, arba jei tai gali būti sunku prognozuoti, pvz., remiantis informacija apie reaktyvumą arba konkrečius veikimo būdus galima atpažinti struktūras, kurioms esant būtų galima tikėtis pernelyg didelio toksiškumo, o prognozės gali būti ne tokios tikslios.

### 4.3 *In vitro* duomenys

#### Kas tai yra?

*In vitro* (lot. mėgintuvėlyje) atliekamas bandymas – tai bandymas, atliekamas kontroliuojamoje aplinkoje, pvz., mėgintuvėlyje arba ant Petri lėkštelės, nenaudojant gyvų organizmų. Bandymą atliekant *in vivo* (lot. gyvoje aplinkoje), naudojami gyvi organizmai, pvz., stuburiniai gyvūnai.

Taikant tinkamus *in vitro* metodus gauti rezultatai gali parodyti esant tam tikrą savybę arba gali būti svarbūs aiškinantis cheminės medžiagos veikimo būdą. Šiuo požiūriu „tinkamas“ – tai pagal tarptautinius bandymo rengimo kriterijus (pvz., Europos alternatyvių metodų patvirtinimo centro (ECVAM) išankstinio patvirtinimo kriterijus) pakankamai gerai parengtas metodas. Patvirtinimas – tai procedūros patikimumo ir tinkamumo tam tikram tikslui nustatymas.

Dėl skatinimo taikyti alternatyvius metodus, kai kurie *in vitro* bandymai buvo patvirtinti tarptautiniu mastu ir pripažinti tinkamais naudoti reguliavimo tikslais.

Jei *in vitro* bandymas atliekamas pritaikymo tikslais ir iš jo rezultatų matyti, kad tam tikra savybė cheminei medžiagai nėra būdinga, vis vien gali reikėti atlikti standartinį bandymą ir patvirtinti tos savybės nebuvimą. Išimtyms taikomos *in vitro* bandymams, kurių neigiami rezultatai gali būti tinkami naudoti taikant integruotą požiūrį. Pvz., jei *in vitro* bandymai jau yra pripažinti tinkamais standartiniams informacijai keliamiems reikalavimams įvykdyti (pvz., kai pakitimai yra susiję su odos ėsdinimu ir (arba) dirginimu ir smarkiu akių pažeidimu ir (arba) akių dirginimu) arba yra pagrindiniai standartinės kompleksinių bandymų strategijos etapai (pvz., mutageniškumo atveju).

Visais atvejais *in vitro* metodais rengiami duomenys turi būti gaunami taikant mokslškai pagrįstą metodą ir jų turi pakakti cheminei medžiagai klasifikuoti, ženklini ir (arba) jos keliamai rizikai įvertinti. Kaip ir bet kurių kitų formų duomenų atveju, turite pateikti pakankamai išsamią dokumentaciją, kad būtų galima atlikti nepriklausomą rezultatų vertinimą.

Europos Sąjungoje už naujų alternatyvių bandymo metodų koordinavimą atsako ECVAM. Nauji bandymo metodai rengiami penkiais etapais – tai bandymo kūrimas, preliminarus patvirtinimas, patvirtinimas, nepriklausomas įvertinimas ir – galiausiai – veiksmai siekiant pripažinti metodo tinkamumą taikyti reguliavimo tikslais.

Preliminarus patvirtinimas yra būtinas siekiant užtikrinti, kad į oficialų patvirtinimo tyrimą įtrauktas metodas deramai atitiktų nustatytus įtraukimo į tokį tyrimą kriterijus. Preliminarus patvirtinimo ir patvirtinimo principai ir kriterijai, kuriais remiantis turėtų būti atliekami naujų arba atnaujintų metodų patvirtinimo tyrimai, yra aprašyti „[Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų R.4 skyriuje](#)“ ir paimti iš EBPO gairėse Nr. 34. Išsamesnės informacijos apie tokių *in vitro* metodų taikymą pateikta minėtose gairėse ir svetainėje <http://ecvam.jrc.it/>.

#### *In vitro* metodų ir duomenų kategorijos

Cheminėms medžiagoms užregistruoti pagal REACH reglamentą galima naudoti trijų kategorijų *in vitro* metodus ir duomenis:

- (i) Patvirtinti *in vitro* metodai

Atsižvelgiant į sukurto ir patvirtinto metodo paskirtį, pagal tarptautinius patvirtinimo principus, paprastai nurodymus Bandymų metodų reglamente ir (arba) EBPO bandymų gairėse, mokslškai patvirtinti *in vitro* metodai gali visiškai arba iš dalies pakeisti *in vivo* bandymų metodus.



Kai kurie *in vitro* bandymų metodai yra priskirti metodams, taikomiems standartinei informacijai gauti, kurią privaloma pateikti esant įvairiems kiekio tonomis lygiams (pvz., *in vitro* odos dirginimo, odos jautrinimo, *in vitro* mutageniškumo analizė). Tai – patvirtinti metodai, kurių pakankamumas ir tinkamumas klasifikavimo, ženklavimo ir (arba) rizikos vertinimo tikslais reikalingai informacijai pateikti yra įrodytas.

(ii) Preliminariai patvirtinti *in vitro* metodai

Tarptautinius preliminaraus patvirtinimo kriterijus atitinkantys *in vitro* bandymai taip pat laikomi tinkamais taikyti pagal REACH reglamentą, jei šių bandymų rezultatai rodo tam tikrą pavojingą savybę. Tačiau, jeigu taikant preliminaraus patvirtinimo metodą gauti rezultatai nerodo jokios pavojingos savybės (gaunami neigiami rezultatai), šie rezultatai turi būti patvirtinti tinkamu VII–X prieduose nustatytu atitinkamos savybės bandymu (XI priedo 1.4 skirsnis). Arba šie rezultatai gali būti naudojami pagal įrodomosios duomenų galios metodą.

Kai naudojami duomenys, gauti taikant preliminariai patvirtintus *in vitro* metodus, registracijos dokumentacijoje turi būti nurodyti ECVAM kriterijai, pagal kuriuos pradedamas preliminaraus patvirtinimo etapas, taip pat metodo atkartojamumo įrodymai, jo mechanistinis reikšmingumas ir tinkamumas prognozėms rengti.

(iii) Preliminariai nepatvirtinti *in vitro* metodai

Be to, renkant informaciją, kuri suteiktų papildomų duomenų, kuriais būtų galima įvertinti ir paaiškinti *in vivo* arba *in vitro* duomenis, susijusius su veikimo būdu (pvz., kinetiniai *in vitro* duomenys, toksigenomika, metabolomika), ir siekiant pagrįsti standartinės bandymų tvarkos pritaikymą, kaip nustatyta XI priede (esamų duomenų naudojimas, analogijos ir cheminių medžiagų grupavimo metodai ir (arba) įrodomosios duomenų galios metodas), gali būti taikomi preliminariai patvirtinti metodai ir kiti (preliminariai nepatvirtinti) *in vitro* duomenys.

Visada privalote pateikti aiškų ir tinkamai dokumentais patvirtintą mokslinį pagrindimą, kuriame būtų nurodytas tokių metodų taikymo tikslas. Jei taikytina (pvz., jei patvirtinamiesiems įrodymams gauti buvo taikomi preliminariai patvirtinti metodai), turi būti nurodyti tinkamumo kriterijai.

## **Kada taikyti?**

Pagal 13 straipsnio 1 ir 3 dalis, *in vitro* bandymai yra tinkami informacijai apie cheminei medžiagai būdingas savybes parengti prieš apsvarstant galimybę atlikti *in vivo* bandymus su gyvūnais. Be to, XI priedo 1.2 skirsnyje nurodyta, kad, taikant įrodomosios duomenų galios metodą, gali būti svarstoma galimybė taikyti „naujai sukurtus bandymų metodus, kurie dar neįtraukti į 13 straipsnio 3 dalyje nurodytus bandymų metodus“ ir kurie galbūt yra dar tik preliminariai patvirtinti.

Buvo padaryta REACH priedų pakeitimų, kuriais skatinama taikyti alternatyvius bandymų metodams, įskaitant *in vitro* metodus. Šie pakeitimai įsigalioja dviem etapais: pirma – odos ir akių dirginimui ir ūmus toksiškumui per odą, vėliau – odos jautrinimui.

Pagal naujuosius reikalavimus, susijusius su odos ėsdinimu ir (arba) dirginimu, smarkiu akių pažeidimu ir (arba) akių dirginimu ir odos jautrinimu, bandymai, kuriuose nenaudojami gyvūnai, tapo numatytaisiais, o dar vienu pakeitimu suteiktos papildomos pritaikymo galimybės tiriant ūmų toksiškumą per odą. Informacija, kurios reikia cheminei medžiagai klasifikuoti arba jos keliamai rizikai įvertinti, dabar dažniausiai bus gaunama atliekant tik *in vitro* tyrimus.

Todėl *in vitro* duomenys gali būti naudojami siekiant iš dalies arba visiškai pakeisti informacijai keliamus reikalavimus, kurie šiaip būtų vykdomi parengiant *in vivo* duomenis. Tačiau, renkant visą esamą informaciją, taip pat turi būti nagrinėjami ir registracijos dokumentacijoje pateikiami *in vitro* duomenys, įskaitant tarptautinių patvirtinimo kriterijų (pakankamumo ir

tinkamumo) neatitinkančiais metodais parengtus duomenis apie konkretų pakitimą; šie duomenys taip pat turi būti naudojami pagal įrodomosios duomenų galios metodą (XI priedo 1.2 skirsnis) arba cheminių medžiagų grupavimui pagrįsti (XI priedo 1.5 skirsnis).

## Kaip naudoti?

### *Pakankamumo ir tinkamumo vertinimas ir nurodymas*

Prieš pateikdami patvirtintą *in vitro* bandymų metodą savo registracijos dokumentacijoje, turite įvertinti atitinkamo pakitimo kokybės kriterijus ir juos nurodyti atitinkamame IUCLID pakitimo tyrimo įrašė. Jeigu metodas yra nurodytas ES Bandymų metodų reglamente arba EBPO bandymų gairėse, tai reiškia, kad jo pakankamumas taikyti konkrečiam pakitimui buvo įvertintas tarptautiniu lygmeniu ir šiuo metodu gali būti visiškai arba iš dalies pakeičiami bandymai su gyvūnais.

Privalote atsižvelgti į galimus apribojimus, aprašytus bandymo metodo protokole arba techninėse gairėse. Pvz., kai kurie *in vitro* metodai yra pakankami tik teigiamiems (rodantiems pavojingą savybę) rezultatams prognozuoti, bet nėra pakankami neigiamiems rezultatams prognozuoti.

Taip pat turėtumėte patikrinti, ar jūsų cheminė medžiaga gali būti bandoma taikant jūsų pasirinktą *in vitro* modelį, nes gali būti tam tikrų bandymo taikymo srities apribojimų.

Jei REACH reglamente nustatytiems informacijai keliamiems reikalavimams įvykdyti norite taikyti preliminariai patvirtintus *in vitro* metodus, privalote įvykdyti XI priedo 1.4 skirsnyje nustatytas sąlygas ir, prieš pateikdami rezultatus IUCLID dokumentacijoje, pagal ECVAM kriterijus įvertinti metodo tinkamumą. Jei pagal įrodomosios duomenų galios metodą norite taikyti kokius nors kitus *in vitro* metodus, prieš pateikdami savo motyvus IUCLID dokumentacijos pakitimo tyrimo įrašė, turite įvertinti metodo kokybę ir kokybės standartus (metodo atkuriamumas).

### *Taikymas klasifikavimo, ženklinimo ir (arba) rizikos vertinimo tikslais*

Klasifikavimo, ženklinimo ir (arba) rizikos vertinimo tikslais, laikantis specialių sąlygų, gali būti taikomi tik patvirtinti ir preliminariai patvirtinti *in vitro* metodai. Jei taikant VII–X prieduose nurodytą patvirtintą *in vitro* metodą arba preliminariai patvirtintą metodą nustatomos cheminės medžiagos pavojingos savybės, tokiu metodu gauti rezultatai gali būti laikomi pakankamais naudoti klasifikavimo, ženklinimo ir (arba) rizikos vertinimo tikslais. Kiti *in vitro* duomenys gali būti naudojami tik pagal įrodomosios duomenų galios metodą, kaip pagalbinė informacija sprendimui pagrįsti.

Su smarkiu akių pažeidimu ir (arba) akių dirginimu (VII priedo 8.2 skirsnis) susijusią klasifikavimo, ženklinimo ir rizikos vertinimo tikslais naudotiną informaciją turite surinkti ir parengti pasitelkdami *in vitro* tyrimus. Kartais gali pakakti naudoti *in vitro* tyrimų derinius. Kitais atvejais, kai išvadų dėl klasifikavimo ir ženklinimo padaryti negalima, VIII priedo 8.2 skirsnio 2 skiltyje nustatytiems informacijai keliamiems reikalavimams įvykdyti vis tik gali reikėti atlikti *in vivo* tyrimus. Toks pat principas taikomas savybei „odos ėsdinimas ir (arba) dirginimas“.

Dėl odos jautrinimo (VII priedo 8.3 skirsnis), atsižvelgiant į REACH priedų pakeitimus, reikia pasakyti, kad, jei remiantis šiais bandymais negalima padaryti jokių išvadų **arba** jei esami *in vitro* / *in chemico* bandymų metodai cheminei medžiagai nėra taikytini (žr. 2 scenarijų), jums gali būti leidžiama atlikti *in vivo* bandymą (VII priedas, 8.3.2 skirsnis).

### *Rekomendacijos*

**1** (Patvirtintais ir preliminariai patvirtintais) *in vitro* bandymų metodais gautus duomenis galima naudoti pagal REACH reglamentą, jei informacijos apie pavojingą pakitimą pakanka cheminei medžiagai klasifikuoti, ženklinti (arba) jos keliamai rizikai įvertinti.



- 2 Taikant pažangias *in vitro* metodikas galima gauti vertingos informacijos apie cheminių medžiagų veikimo būdą, šios metodikos taip pat gali būti taikomos analogijoms ir kategorijoms pagrįsti.
- 3 Preliminariai (ne)patvirtintais metodais gauti *in vitro* duomenys gali būti naudojami tik kaip patvirtinamoji informacija (pvz., naudotina pagal įrodomosios duomenų galios metodą).
- 4 Registracijos dokumentacijoje visada turėtumėte išsamiai ir aiškiai pateikti rezultatus, nurodydami bandymų sąlygas ir paaiškindami rezultatų naudingumą. Tai yra svarbu, jeigu tyrimas yra naudojamas kaip pagrindinis tyrimas arba jei jis naudojamas pagal įrodomosios duomenų galios metodą.
- 5 Turi būti aiškiai nurodyti metodo apribojimai; pvz., *in vitro* bandymų metodais gali būti neatkartoti visi su cheminės medžiagos toksiškumu susiję medžiagų apykaitos procesai, kurie vyksta *in vivo* sąlygomis.
- 6 Turi būti laikomasi REACH reglamento XI priedo 1.4 skirsnyje nustatytų sąlygų.

## Reikalingos specialiosios žinios

<b>Administracinės žinios</b>	Jei esami bandymo rezultatai, įskaitant atitinkamus įverčius pagal Klimischo vertinimo sistemą, gali būti tiesiogiai naudojami registracijos dokumentacijai parengti.
<b>Mokslinės žinios</b>	Jei, atsižvelgiant į esamus rezultatus, siekiant padaryti išvadą dėl tolesniam vertinimui tinkamos vertės reikalingas paaiškinimas arba įvertis pagal Klimischo vertinimo sistemą.
<b>Papildomos mokslinės žinios</b>	Jei kaip alternatyvos įprastiems bandymams gali būti naudojami keli įrodymų šaltiniai, pagrįsti arba nepagrįsti eksperimentiniais duomenimis; įrodomąją galią turinčių duomenų ir tinkamų bei patikimų dokumentų rengimas; XI priedo 1.4 skirsnyje nustatytų sąlygų vertinimas.

## Papildomi patarimai

*Kaip IUCLID sistemoje pranešti apie in vitro metodus, atsižvelgiant į jų patvirtinimo statusą*<sup>8</sup>

Jei, norėdami įvykdyti REACH reglamente nustatytus reikalavimus, savo registracijos dokumentacijoje naudojate pagal patvirtintą *in vitro* metodą gautus rezultatus, savo IUCLID registracijos dokumentacijoje turite pateikti išsamią tyrimo santrauką arba tyrimo santrauką. Kad būtų galima priimti sprendimą dėl klasifikavimo, ženklavimo ir (arba) rizikos vertinimo, turėsite pateikti pakankamai išsamų bandymo sąlygų aprašą, rezultatus ir paaiškinimą.

Jei, norėdami įvykdyti su konkrečiu pakitimu susijusiems duomenims keliamus reikalavimus, kaip pagrindinį tyrimą pateikiate preliminariai patvirtintu *in vitro* metodu gautus rezultatus, turi būti aiškiai pagrįstas šio metodo tinkamumas. Be išsamiai tyrimo santraukai keliamų reikalavimų, registracijos dokumentacijoje turite pateikti dokumentus, įrodančius, kad metodas atitinka ECVAM tinkamumo vertinimo kriterijus, įvertinti metodo tinkamumą ir galimybę jį taikyti klasifikavimo, ženklavimo ir (arba) rizikos vertinimo tikslais.

Atminkite, kad tuo atveju, jei tokiais metodais gauti rezultatai nerodo tam tikrų pavojingų

---

<sup>8</sup> [Praktinis vadovas „Kaip pateikti išsamias tyrimų santraukas“](#), vadovas „Kaip parengti registracijos ir PPORD dokumentacijas“ ir IUCLID pagalbos sistema, išskviečiama [IUCLID programoje](#) klavišu F1.

savybių, susijusių su konkrečiu nagrinėjamu pakitimu, turite atlikti reikiamą bandymą, kuriuo būtų patvirtinti tokie neigiami rezultatai, išskyrus atvejį, kai pagal kitas specialiąsias arba bendrąsias standartinio informacijai keliamo reikalavimo pritaikymo taisykles galima atsisakyti atlikti bandymą.

Jei kaip patvirtinamųjų tyrimų, įrodomosios duomenų galios metodo arba atmestų tyrimų rezultatus pateikiate preliminariai patvirtintu arba preliminariai nepatvirtintu *in vitro* metodu gautus rezultatus, turite tai aiškiai nurodyti registracijos dokumentacijoje, atitinkamuose IUCLID pakitimo įrašo laukuose taip pat pateikdami atitinkamą, tinkamai dokumentais patvirtintą pagrindimą.

Jei *in vitro* informacija naudojama taikant įrodomosios duomenų galios metodą, IUCLID sistemoje taikomu išsamių tyrimo santraukų formatu reikia pateikti išsamią informaciją apie tą metodą. Taip pat turi būti išsamiai aprašytas tyrimų metu nustatytų faktų ryšys su išvadamis, padarytomis remiantis visu duomenų rinkiniu. Be to, jei tam tikri tyrimai turi trūkumų, tačiau juos atlikus buvo gauti svarbūs rezultatai, taip pat turėsite parengti išsamias tyrimo santraukas, kuriose būtų aiškiai nurodyti tyrimų trūkumai.

Tokius tyrimus IUCLID lauke „Adequacy of study“ („Tyrimo pakankamumas“) galima pažymėti žyma „atmesta dėl didelių metodinių trūkumų“).

#### *Kaip IUCLID sistemoje pranešti apie in vitro duomenų naudojimą standartiniam informacijai keliamam reikalavimui įvykdyti*

Savo IUCLID dokumentacijoje pateikdami rezultatus, turite pateikti standartinės bandymo tvarkos pritaikymo pagrindimą.

#### 1 scenarijus. Tuo metu, kai in vitro rezultatai tampa standartiniu reikalavimu, jūs turite in vitro informacija

Manoma, kad iki 2016 m. pabaigos *su odos jautrinimu* susiję *in chemico / in vitro* metodai taps standartiniu informacijai keliamu reikalavimu (VII priedo 8.3.1 skirsnis), ir nuo tada cheminės medžiagos odos jautrinimo potencialą galbūt bus galima nustatyti naudojant į bandymų strategiją įtrauktų *in chemico / in vitro* metodų rinkinį.

Turi būti pateikta informacija apie tris pagrindinius odos jautrinimo įvykius, išskyrus atvejus, kai klasifikuoti cheminę medžiagą, t. y. nustatyti, ar cheminė medžiaga yra odą jautrinanti medžiaga, ar ne, galima remiantis ir mažesniu įvykių skaičiumi pagrįsta informacija. Jei cheminė medžiaga yra odą jautrinanti medžiaga, turėtų būti įvertintas odos jautrinimo potencialas ir cheminė medžiaga turi būti priskirta 1A arba 1B kategorijai.

Savo registracijos dokumentacijoje turėsite pateikti pagal įrodomosios duomenų galios metodą naudotus *in chemico / in vitro* rezultatus ir tinkamą pagrindimą.

Kiekvienam jūsų taikytam *in chemico / in vitro* metodui turite sukurti po atskirą pakitimo tyrimo įrašą, kuriais remiantis būtų galima padaryti galutinę išvadą dėl jūsų cheminės medžiagos klasifikavimo: jei cheminę medžiagą galite klasifikuoti po pirmojo arba antrojo bandymo, jums gali reikėti sukurti nuo vieno iki trijų atskirų pakitimo tyrimo įrašų.

Paskui pagal kiekvieną atskirą turimą įrodymą turite užpildyti kiekvieno pakitimo tyrimo įrašo lauką „Adequacy of study“ („Tyrimo pakankamumas“), iš pasirenkamojo sąrašo pasirinkdami „weight of evidence“ („įrodomoji duomenų galia“) arba „supporting study“ („patvirtinamasis tyrimas“) (žr. 4.1 skyrių). Atminkite, kad nepakanka pateikti tik patvirtinamuosius pakitimo tyrimus.

Daugiau informacijos rasite [vadovo „Kaip parengti registracijos ir PPORD dokumentacijas“](#) 9.7.2 skyriuje.

### Techninio išsamumo patikra

Visiems tyrimams, pažymėtiems žymomis „Key study“ („Pagrindinis tyrimas“) ir „Weight of evidence“ („Įrodomoji duomenų galia“), taikoma [išsamumo patikra](#) – būtinas sėkmingo jūsų registracijos dokumentacijos pateikimo etapas.

2 scenarijus. Tuo metu, kai *in vitro* rezultatai tampa privalomi, jūs turite *in vivo* informaciją

Dėl REACH reglamento priedų pakeitimų kai kurie *in vivo* bandymai nebėra pagal informacijai keliamus reikalavimus numatyti bandymai (pvz., akių dirginimo arba odos dirginimo atvejais).

Jei būtų galima naudotis tik *in vivo* bandymais (pvz., dėl to, kad cheminė medžiaga nepatenka į *in vitro* bandymo taikymo sritį), galite pateikti *in vivo* tyrimą; tokiu atveju taip pat turėsite pateikti atsisakymą įvykdyti reikalavimą dėl *in vitro* tyrimo (t. y. pritaikymo pagrindimą). Atkreipkite dėmesį, kad IUCLID sistemoje yra pateikta standartinė atsisakymo įvykdyti reikalavimą formuluotė.

Kadangi jau turite *in vivo* informaciją, pirmojo (*in vitro*) pakitimo tyrimo įrašo pasirenkamajame lauke „Justification for data waiving“ („Atsisakymo pateikti duomenis pagrindimas“) pasirinkdami tinkamą įvesties elementą, turite nurodyti, kad pagal jūsų pasirinktiną (specialiąją arba bendrąją) nuostatą atsisakote atlikti *in vitro* bandymus.

Administraciniai duomenys	
Pakitimas	Odos dirginimas: <i>in vitro</i> / <i>ex vivo</i>
Atsisakymas pateikti duomenis	Moksliniu požiūriu tyrimas nėra būtinas / turima kitos informacijos
Atsisakymo pateikti duomenis pagrindimas	Pasirinkite tinkamą pagrindimą: <i>In vitro</i> odos dirginimo tyrimo nereikia atlikti, nes yra pakankamai duomenų, gautų atlikus <i>in vivo</i> odos dirginimo tyrimą
Kryžminė nuoroda	<Nuoroda į 7.3.1 skirsnyje nurodytą pakitimo tyrimo įrašą (pagrindinio tyrimo arba įrodomosios duomenų galios įrašus), susijusį su odos dirginimu: <i>in vivo</i> .>

Pastaba. Taip pat galite pagrįsti, kad *in vitro* metodai nėra tinkami jūsų cheminei medžiagai, jei iš tikrųjų taip ir yra.

Paskui antrajame (*in vivo*) pakitimo tyrimo įrašė, užpildydami visus atitinkamus laukus, pateikite visą išsamios tyrimo ataskaitos informaciją.

Jeį, nagrinėdami odos arba akių dirginimą (VII priedo 8.1 ir 8.2 skirsniai), negalite padaryti išvadų dėl klasifikavimo ir ženklavimo, vis tik gali reikėti atlikti *in vivo* tyrimus. Jums reikės pateikti pakitimo tyrimo įrašą, susijusį su *in vivo* tyrimu, ir *in vitro* tyrimų rezultatus (nurodant pagrindimą „cannot be used for classification“ („klasifikavimo tikslais netaikytina“).

## 4.4 Analogijos ir kategorijos

### Kas tai yra?

Pagal REACH reglamentą, analogijos metodas – tai toks metodas, pagal kurį informacija apie vienos cheminės medžiagos (tiriamosios cheminės medžiagos) sukeliama pakitimą prognozuojama remiantis duomenimis apie tą patį kitos (-ų) cheminės (-ių) medžiagos (-ų) (pirminės (-ių) medžiagos (-ų) sukeliama pakitimą. Atsižvelgiant į kiekvieno pakitimo sudėtingumą, turi būti aišku, kaip analogijos metodu ištiriamas nagrinėjamas pakitimas arba savybė.

Cheminės medžiagos, kurių fizikinės ir cheminės, toksikologinės ir ekotoksikologinės savybės dėl sandaros panašumo gali būti panašios arba atitinka dėsningą modelį, gali būti laikomos cheminių medžiagų grupe arba kategorija. Terminas „analogijos metodas“ vartojamas tada, kai analogija grindžiama nedideliu skaičiumi panašios sandaros medžiagų. Kadangi cheminių medžiagų yra nedaug, tendencijos gali būti neaiškios. Remiantis sandaros panašumu, tam tikra toksikologinė vienos (pirminės) medžiagos savybė naudojama tai pačiai kitos (tiriamosios) cheminės medžiagos savybei prognozuoti, siekiant įvykdyti REACH reglamente nustatytą informacijai keliamą reikalavimą.

Todėl paprastai svarbu turėti bent vieną priimtina aukštos kokybės tyrimą, susijusį su nagrinėjamu pakitimu arba savybe. Jei yra tinkamų duomenų apie keletą panašios sandaros medžiagų, prognozavimo tikslais gali būti taikomas blogiausio atvejo metodas. Tokiu atveju, siekiant pagrįsti blogiausią atvejį, analogijos vertinimas kartojamas su kiekviena pirminės ir tiriamosios cheminių medžiagų pora.

Kategorijų metodas taikomas tada, kai analogija grindžiama keliomis cheminėmis medžiagomis, priskiriamomis tai pačiai grupei, remiantis nustatyto sandaros panašumu ir leidžiamais cheminių medžiagų skirtumais. Dėl sandaros panašumo rezultatai gali būti arba panašūs, arba atitikti dėsningą modelį. Turi būti aiškūs grupei priskiriamos tiriamosios cheminės medžiagos prognozavimo pagrindas (pvz., blogiausias atvejis arba tendencijų analizė).

Atkreipkite dėmesį, kad, pagal REACH reglamentą, vien tik sandaros panašumo nepakanka, kad būtų galima pagrįsti galimybę tiriamosios cheminės medžiagos savybę (-es) prognozuoti pagal analogijos metodą. Taip pat turėtų būti paaiškinti sandaros skirtumai, t. y. kodėl sandaros skirtumai arba variacija grupėje neturi įtakos prognozuojamai savybei.

Naudinga priemonė, galinti padėti įvertinti ir pririnkus patobulinti jūsų analogiją, yra [analogijų vertinimo sistema](#) (AVS). Analogijų vertinimo sistemą ECHA parengė remdamasi dažniausiai taikomais analogijos metodais tipais. Šie tipai vadinami scenarijais. Kiekvienam scenarijui yra būdingi tam tikri moksliniai aspektai, svarbūs vertinant analogiją. Šie aspektai vadinami vertinimo elementais; tai klausimų ir galimų rezultatų (vadinamųjų vertinimo galimybių) loginės sekos ir pavyzdžiai.

Atsakykite į šiuos klausimus, lengviau nustatyti patikimumo lygį ir bendrą analogijos priimtinumą. AVS buvo sukurta vienkomponentėms cheminėms medžiagoms ir su žmonių sveikata susijusioms toksikologinėms savybėms tirti. Tačiau šios sistemos principai analogijos būdu gali būti taikomi ir su aplinka susijusiems pakitimams, daugiakomponentėms cheminėms medžiagoms ir UVCB medžiagoms.

### *Cheminių medžiagų panašumas*

Cheminių medžiagų grupavimo (pagal panašumą) pagrindą turėtumėte nustatyti pagal XI priedo 1.5 skirsnyje nustatytas ir [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“ R.6 skyriuje](#) „(Q)SAR modeliai ir cheminių medžiagų grupavimas“ plačiau išdėstytas taisykles.

Kategorijų metodo apibrėžtis apima ir analogijos metodą, kurio paprasčiausia forma apima

vieną pirminę ir vieną tiriamąją cheminę medžiagą. Vis dėlto kategorijos pagrindimas laikomas svaresniu, kai surenkama daugiau panašios sandaros medžiagų ir kai yra pakankamai grupei priskiriamas medžiagas siejančių duomenų, rodančių, kad šios medžiagos yra gana panašios arba kad joms yra būdingas tam tikras (ne)toksiškumo modelis.

Panašumų pagrindas gali būti:

- (i) bendra funkcinė grupė;
- (ii) bendri pirmtakai arba skilimo produktai;
- (iii) pastovus modelis, pagal kurį kinta savybių stiprumas;
- (iv) tokios pat sudedamosios dalys arba cheminių medžiagų klasės.

Šie panašumo principai gali būti taikomi ir po vieną. Tačiau, jei kategorija (ir panašumas) grindžiami daugiau nei vienu pagrindu, pvz., jei „leidžiamas“ skirtumas yra tik grandinės ilgis ir jei cheminėms medžiagoms yra būdingas bendras metabolinis kelias, kategorijos patikimumas gali būti didesnis.

Nustatant prielaidą, turėtų būti atsižvelgiama į poveikio būdus ir trukmę.

### **Kada taikyti?**

Jei nustatote, kad jūsų duomenų rinkinyje yra duomenų spragų ir jei buvo atlikta panašių cheminių medžiagų bandymų, turite apsvarstyti, ar, remdamiesi panašumo principais, jūsų registruojamai cheminei medžiagai būdingoms savybėms prognozuoti galite taikyti analogijos metodą. Panašios cheminės medžiagos taip pat gali būti nustatomos remiantis tarptautiniais vertinimais (pvz., pagal EBPO HPV kategorijų metodus) arba naudojantis ekspertinėmis priemonėmis, pvz., [EBPO QSAR priemonių rinkiniu](#).

Jei pasirodo, kad galimą grupavimo arba analogijos metodą reikia patvirtinti arba patobulinti, galite apsvarstyti galimybę atlikti arba pasiūlyti bandymus, kuriais būtų pagrįsta atitinkama kategorija.

### **Kaip naudoti?**

Norėdami taikyti grupavimo arba analogijos metodą, turėtumėte atlikti veiksmus, aprašytus [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“ R.6 skyriuje](#). „(Q)SAR modeliai ir cheminių medžiagų grupavimas“. Be to, galite remtis [EBPO gairėmis dėl cheminių medžiagų grupavimo](#).

#### *Kaip turėčiau apibūdinti cheminių medžiagų grupavimą arba analogiją?*

Turite įvertinti tiriamosios ir pirminės cheminių medžiagų sandaros panašumą ir jų sandaros skirtumų įtaką nagrinėjamiems pakitimams.

Analogijos prielaidos patikimumas bus gerokai didesnis, jei turėsite toksikinetinės informacijos apie nagrinėjamas chemines medžiagas, įskaitant informaciją apie metabolinį išlikimą. Taikyti analogijos metodą bus lengviau, jei aiškiai suprasite pirminės ir tiriamosios cheminių medžiagų fizikines ir chemines savybes.

Apibrėžiant grupavimo ir (arba) kategorijos sudarymo principą, turėtų būti dokumentais patvirtinti cheminių medžiagų panašumai ir savybių ir (arba) aktyvumo tendencijos, siejančios visas kategorijai priskiriamas chemines medžiagas. Turite žinoti apribojimus (t. y. taikymo sritį) ir kategorijai priskiriamų cheminių medžiagų struktūrinį ryšį, taip pat nustatyti aiškius cheminių medžiagų priskyrimo kategorijai kriterijus. Turėtumėte kuo išsamiau apibūdinti visas pirmines ir tiriamąsias chemines medžiagas, nurodydami jų identifikatorius, grynumą ir (arba) priemaišas ir jų įtaką nagrinėjamiems pakitimams.

Pateikdami pagrindimą, turėtumėte moksliskai paaiškinti, kodėl galima taikyti analogijos metodą. Jei taikant analogijos metodą neturima pakankamos, tinkamos ir patikimos

informacijos apie pirminę ir tiriamąją chemines medžiagas, kuria būtų galima pagrįsti analogijos prielaidą, siekiant geriau pagrįsti analogiją, gali reikėti atlikti arba pasiūlyti papildomus bandymus. Pagrindžiant taip pat turėtų būti aptarti cheminių medžiagų sandaros skirtumai, siekiant įrodyti, kad leidžiami skirtumai neturi didelės įtakos prognozuojamam toksiškumui.

Galiausiai turėtumėte parengti turimų duomenų matricą, kurioje duomenys būtų išdėstyti tinkama tvarka ir iš kurios būtų matomos galimos grupei būdingos tendencijos arba progresijos. Lentelėje turėtų būti nurodyta, ar yra duomenų ir patikimų pagrindinių tyrimų rezultatų.

Peržiūrėkite ECHA svetainės puslapiuose pateiktą informaciją apie [cheminių medžiagų grupavimo ir analogijos metodus](#); čia aprašoma AVS, pateikiamas pavyzdys ir susiję duomenys. Apsvarstykite galimybę savo analogijai įvertinti naudoti AVS dokumentą.

Įvertinti kategorijos nuoseklumą galima naudojant [EBPO QSAR priemonių rinkinį](#) ir pasitelkiant įvairias aprašomas priemones (IT priemonėmis užkoduotas žinias, paprastai pateikiamas sprendimų priėmimo medžio pavidalu). Tai tokios priemonės:

- preliminarios cheminių medžiagų kategorijos (pvz., nustatytos JAV Aplinkos apsaugos agentūros arba EBPO dokumentuose dėl kategorijų);
- empirinės (struktūrinės) aprašomosios priemonės, pvz., organinės funkcinės grupės);
- sandaros panašumo aprašomosios priemonės, skirtos konkreitiems pakitimams (pvz., odos ir akių dirginimui ir (arba) ėsdinimui, *in vitro* mutageniškumui ir t. t.);
- mechanistinės (pvz., DNR surišimo, baltymų surišimo) ir toksikologinės aprašomosios priemonės.

*Ar analogijos metodu parengtos prognozės pakanka cheminei medžiagai klasifikuoti, ženklinti ir (arba) jos keliamai rizikai įvertinti?*

Kategorijų metodu gautos prognozės turėtų pakakti cheminei medžiagai klasifikuoti, ženklinti ir (arba) jos keliamai rizikai įvertinti. Pvz., ji neturėtų būti jautri nukrypimams parenkant pirmines chemines medžiagas arba pirminius tyrimus, kad, pvz., dėl to nebūtų nepakankamai įvertintas pavojingumas. Prognozės pakankamumas cheminei medžiagai klasifikuoti, ženklinti ir jos keliamai rizikai vertinti pagal REACH reglamentą gali skirtis nuo pakankamumo, kuris yra būtinas kitomis aplinkybėmis, pvz., produktų kūrimo arba pavojingumo vertinimo tikslais. Tokiu atveju, siekiant patvirtinti, kad parengtos prognozės pakanka reguliavimo reikmėms, gali reikėti papildomos informacijos. Be to, turi būti aišku, kaip, atsižvelgiant į skirtingą kiekvieno pakitimo sudėtingumą (pvz., pagrindinius parametrus, biologinius objektus), šia prognoze apibūdinamas kiekvienas nagrinėjamas pakitimas. Taip pat gali reikėti išsiaiškinti, ar prognozės pakanka išvadai padaryti remiantis klasifikavimo kriterijais, pvz., ar prognozė apima įvairias poveikio rūšis ir dozės ir atsako santykį. Be to, norint suprasti galimus cheminės medžiagos keliamus pavojus ir riziką, gali reikėti žinoti kitas pavojingas cheminės medžiagos savybes, kurias standartiniai informacijai keliami reikalavimai apima tik iš dalies arba kurių jie visai neapima (pvz., imunotoksiškumas).

*Kada laikoma, kad grupavimo ir analogijos metodas yra tinkamai pagrįstas dokumentais?*

Svarbu, kad būtų pateiktas aiškus analogijos pagrindimas. Aprašant analogiją, turi būti tinkamai nurodyta visų pirminių ir tiriamųjų cheminių medžiagų tapatybė, taip pat pateikiant informaciją apie sudedamąsias dalis, grynumą ir (arba) priemaišas. Be to, dokumentuose turėtų būti išsamiai aprašytos grupavimo ir analogijos prielaidos, įskaitant toksikokinetinius aspektus, jei duomenys yra skirti toksikologiniams pakitimams apibūdinti. Analogijos pagrindimas turėtų apimti bandymų duomenų apie pirmines ir tiriamąsias chemines medžiagas



palyginimą ir aiškia duomenų matricą, išskiriant duomenų tendencijas. Analogiją svarbu patvirtinti dokumentais, kad vertintojas galėtų tinkamai ją įvertinti.

Be gero patvirtinimo dokumentais, kategorijos arba panašia chemine medžiaga pagrįstos analogijos patikimumas priklausys nuo analogijos prielaidos ir jos mokslinio pagrindimo svarumo, taip pat nuo pateiktų įrodymų.

Rekomendacijos dėl dokumentų pateiktos [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“ R.6 skyriuje](#) „(Q)SAR modeliai ir cheminių medžiagų grupavimas“.

### *Cheminės medžiagos apibūdinimas*

Labai svarbu, kad tinkamai apibrėžtumėte visų pagal analogijos metodą naudotų cheminių medžiagų cheminę sandarą ir grynumą, nes priemaišų arba stereocheminių savybių skirtumai gali turėti įtakos aktyvumui ir cheminės medžiagos savybėms. Išsamiai apibūdinus pirminės ir tiriamosios cheminių medžiagų sudėtį, bus sudarytos sąlygos geriau panaudoti esamus duomenis. Patariama visų pagal analogijos metodą naudotų cheminių medžiagų atžvilgiu vadovautis [„Rekomendacijomis dėl cheminių medžiagų identifikavimo ir pavadinimo joms suteikimo pagal REACH ir CLP reglamentų reikalavimus“](#). Taip pat turėtų būti aiškiai apibūdintos UVCB medžiagos.

### *Kaip, taikant analogijos ir kategorijų metodus, galima pasinaudoti in vitro duomenimis?*

Atlikus *in vitro* bandymus gauti duomenys prireikus gali būti naudojami pirminėms ir tiriamosioms cheminėms medžiagoms susieti tarpusavyje. *In vitro* arba *ex vivo* duomenys gali būti naudojami mechanistiniams aspektams išaiškinti (toksikodinaminis panašumas) ir analogijos prielaidos patikimui padidinti, kai tai yra susiję su bendrais panašių cheminių medžiagų metaboliniais produktais arba – plačiąja prasme – absorbcija, pasiskirstymu, metabolizmu ir šalinimu (toksikokinetinis panašumas).

Be to, *in vitro* duomenys gali būti naudojami pagal (Q)SAR modelius vartojamos „mechanistinės terminijos“ biologinei vertei įrodyti, pvz., padėti apibrėžti cheminių medžiagų grupės taikymo sritį.

## **Reikalingos specialiosios žinios**

**Papildomos mokslinės žinios** Jei kaip alternatyvos įprastiems bandymams gali būti naudojama viena arba daugiau panašių cheminių medžiagų (pagal analogijos ir (arba) grupavimo metodus) pagrįsti eksperimentiniai duomenys; analogijos ir (arba) kategorijų metodo taikymas ir tinkamų bei patikimų dokumentų rengimas; XI priedo 1.5 skirsnyje nustatytų sąlygų vertinimas.

Taikomos labai specifinės tokių duomenų naudojimo, pagrindimo ir patvirtinimo dokumentais taisyklės.

## **Papildomi patarimai**

**1** Visus teiginius turite pagrįsti patvirtinamaisiais duomenimis. Registracijos dokumentacijoje išsamios tyrimo santraukos forma būtina pateikti faktinius įrodymus; jie turi būti atskirai pateikti pakitimo tyrimo įrašė. Taigi ECHA nepriims tik nuorodų į kitus vertinimus (pvz., pateiktus kitose registracijos dokumentacijose arba kitose svetainėse arba atliktus pagal kitas teises sistemas). Prie dokumentacijos galima pridėti ataskaitas arba patvirtinamąją informaciją.

- 2 Priimtinas analogijos pagrindimas paprastai grindžiamas keliais įrodymų rinkimo būdais. Taip pat būtina atsižvelgti į skirtingus poveikio būdus ir cheminių medžiagų formas. Analogijos prielaidos patikimumas galėtų būti didesnis, jei būtų atsižvelgiama į toksikokinetiniais tyrimais gautą informaciją.
- 3 Dokumentacijoje turi būti išsamiai nurodyta, kuriems pavojingiems pakitimams taikomas analogijos metodas, ir pagal analogijos metodą naudota pirminė cheminė medžiaga. Taip pat svarbu, kad patikimumo įverčiai atitiktų panašumo *prielaidas*. Taigi analogijos metodu gaunamiems rezultatams apibūdinti pagal Klimischo vertinimo sistemą paprastai neturėtų būti priskiriamas įvertis 1 (patikima be išlygų).
- 4 Rekomenduojama palyginti eksperimentinius duomenis apie pavojingus pakitimus, susijusius su visomis kategorijai priklausančiomis cheminėmis medžiagomis (taip pat pateikiant duomenų matricą), pageidautina – išryškinant kategorijai būdingas tendencijas.
- 5 Kiekviename IUCLID sistemoje rengiamame pakitimo tyrimo įrašė turite nurodyti, ar cheminės medžiagos tapatybė skiriasi nuo dokumentacijos 1 skirsnyje nurodytos tapatybės (t. y. registruojamos cheminės medžiagos tapatybės). Daugiau patarimų, kaip IUCLID sistemoje pranešti apie analogijos metodą, pateikta [vadove „Kaip parengti registracijos ir PPORD dokumentacijas“](#).
- 6 Analogijos metodo taikymas remiantis informacija, kuri apie panašią cheminę medžiagą dar nėra parengta (pvz., pateikus pasiūlymą atlikti bandymą), nėra tinkamas pritaikymo būdas. Tokiu atveju nurodykite, kad ketinama atlikti eksperimentinį tyrimą, taip pat nurodykite panašią cheminę medžiagą, kurios bandymus siūlote atlikti.
- 7 Jei cheminės medžiagos kategorijoms buvo priskirtos pagal kitas reglamentavimo programas (pvz., pagal EBPO HPV kategorijas), dokumentacijoje turėtumėte nurodyti šias kategorijas. Tačiau jūs vis tiek privalote pateikti visą turimą informaciją (įskaitant tą, kuri buvo gauta atlikus įvertinimą pagal kitą reglamentavimo programą) ir pagal REACH reglamente nustatytus informacijai keliamus reikalavimus iš naujo įvertinti kategorijos pagrįstumą.



Naudingos nuorodos

JRC GD Alternatyvių bandymo metodų peržiūros kontrolės sistema([TSAR](#)):

TSAR yra priemonė, suteikianti galimybę skaidriai peržiūrėti alternatyvių bandymo metodų būklę, nes iš pradžių vien moksliniai protokolai teikiami preliminariam patvirtinimui, o vėliau jie aktyviai naudojami reglamentavimo tikslais.

Europos alternatyvių metodų patvirtinimo centras ([ECVAM](#))

[EBPO](#): organizacija, rengianti bandymų gaires, skirtas cheminėms medžiagoms vertinti

[EB Bandymų metodų reglamentas](#) (Tarybos reglamentas (EB) Nr. 440/2008)

### **Kitos ECHA svetainėje pateiktos nuorodos**

[Kaip parengti registracijos ir PPORD dokumentacijas](#)

[Praktinis vadovas „Kaip taikyti \(Q\)SAR modelius ir kaip apie juos pranešti“](#)

[Praktinis vadovas MVI vadovams ir REACH koordinatoriams](#)

[Registravimo rekomendacijos](#)

[Dalijimosi duomenimis rekomendacijos](#)

[Cheminių medžiagų grupavimo ir analogijos metodai](#), įskaitant AVS

[ECHA internetiniai seminarai](#) *in vitro* duomenų naudojimo, analogijos metodo taikymo ir ... klausimais (2012 m., 2013 m., 2014 m., 2016 m.)

**EUROPOS CHEMINIŲ MEDŽIAGŲ AGENTŪRA**  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSINKI, FINLAND  
ECHA.EUROPA.EU