

Praktický průvodce

Jak používat alternativy ke zkouškám na zvířatech za účelem splnění požadavků na informace pro registraci podle nařízení REACH

Verze 2.0 – červenec 2016

ABC

Verze	Změny
Verze 1.0	První verze praktických průvodců 1, 2, 4, 5, 6 a 10
Verze 2.0	Sloučení předchozích praktických průvodců (PP), které se týkají různých oblastí. Aktualizace zahrnuje následující: Kapitola 2: (PP 10) Jak zamezit zbytečným zkouškám na zvířatech Kapitola 3.3: (PP 4) Jak oznamovat upuštění od požadavku na údaje Kapitoly 3.1 a 4.1: (PP 2) Jak oznamovat průkaznost důkazů Kapitola 4.2: Samostatná aktualizace PP 5: Jak oznamovat QSAR s názvem „Jak používat a oznamovat (Q)SAR“ Kapitola 4.3: (PP 1) Jak oznamovat údaje ze zkoušek <i>in vitro</i> Kapitola 4.4: (PP 6) Jak oznamovat analogický přístup a kategorie

Praktický průvodce: Jak používat alternativy ke zkouškám na zvířatech za účelem splnění požadavků na informace pro registraci podle nařízení REACH

Referenční číslo: ECHA-16-B-25-CS
Kat. číslo: ED-AE-16-114-CS-N
ISBN: 978-92-9495-180-9
ISSN: 1831-6549
DOI: 10.2823/440619
Datum vydání: 19. července 2016
Jazyk: CS

© Evropská agentura pro chemické látky, 2016
Titulní strana © Evropská agentura pro chemické látky

Reprodukce je povolena pod podmínkou uvedení zdroje ve znění:

„Zdroj: Evropská agentura pro chemické látky, <http://echa.europa.eu/>“ za předpokladu, že tato skutečnost bude písemně oznámena oddělení pro komunikaci agentury ECHA (publications@echa.europa.eu).

Máte-li otázky nebo připomínky týkající se tohoto dokumentu, zašlete je prosím (s uvedením referenčního čísla a data vydání) prostřednictvím formuláře žádosti o informace. Tento formulář je k dispozici na webových stránkách agentury ECHA na adrese: <http://echa.europa.eu/contact>

Prohlášení o vyloučení odpovědnosti a záruk: Toto je pracovní překlad dokumentu, který byl původně zveřejněn v anglickém jazyce. Originální dokument je k dispozici na internetových stránkách agentury ECHA.

Evropská agentura pro chemické látky

Poštovní adresa: P. O. Box 400, FI-00121 Helsinky, Finsko
Adresa pro osobní návštěvu: Annankatu 18, Helsinky, Finsko

Obsah

1. ÚVOD	4
1.1 Komu je tento dokument určen?	4
1.2 Základní informace	4
2. VAŠE OBECNÉ POVINNOSTI	6
3. SPLNĚNÍ POŽADAVKŮ NA INFORMACE VE ČTYŘECH KROCÍCH	8
3.1 Použití existujících informací	10
3.2 Sdílení údajů	15
3.3 Upuštění od požadavku na údaje	16
3.4 Získávání nových údajů a překládání návrhů zkoušek	20
4. ALTERNATIVY, JEJICHŽ CÍLEM JE ZAMEZIT ZKOUŠKÁM NA ZVÍŘATECH	21
4.1 Průkaznost důkazů	21
4.2 (Q)SAR	28
4.3 Údaje <i>in vitro</i>	31
4.4 Analogický přístup a kategorie	37

Seznam obrázků

Obrázek 1: Vztah mezi standardními požadavky na informace a možnými alternativami ke zkouškám (na zvířatech)	5
Obrázek 2: Přehled opakujícího se procesu shromažďování informací, jehož cílem je zamezit zbytečným zkouškám na zvířatech	9
Obrázek 3: Schéma znázorňující postup rozhodování o upuštění od požadavků / přizpůsobení standardních požadavků na informace	17
Obrázek 4: Schéma určování dostatečného výsledku (Q)SAR	28

1. Úvod

Nařízení REACH¹ vyžaduje, aby nové informace o nebezpečných vlastnostech byly získávány pokud možno bez použití zbytečných zkoušek na zvířatech.

Cílem tohoto praktického průvodce je informovat vás o vaší povinnosti zamezit zbytečným zkouškám na obratlovcích a zároveň zajistit, že disponujete dostatečnými informacemi o vlastnostech svých látek pro účely klasifikace a posouzení rizik. Za tímto účelem tento dokument prezentuje celou řadu možností používání alternativ ke zkouškám na zvířatech a způsoby, jak tyto alternativy správně oznamovat.

Tento praktický průvodce rovněž obsahuje doporučení vycházející z dosavadních zkušeností agentury ECHA s postupem registrace a vyhodnocováním dokumentace. Upozorňujeme, že informace uvedené v tomto průvodci nepopisují požadavky na splnění kontroly úplnosti vaší registrace. Tyto požadavky jsou popsány v příloze 2 [příručky „Jak připravit dokumentaci pro registraci a oznamování PPORD“](#).

Můžete si také prostudovat [Pokyny k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#) (včetně kapitol R2, R3, R4, R5, R6 a R7). Tyto podrobnější pokyny uvádějí příklady a vysvětlení pojmů, které jsou zde použity.

V neposlední řadě pak agentura ECHA uvádí příslušné informace rovněž ve svém [Praktickém průvodci pro vedoucí pracovníky MSP a koordinátory REACH](#) (kapitola 2.2).

1.1 Komu je tento dokument určen?

Tento dokument je určen především výrobcům a dovozcům látek (a jejich výhradním zástupcům) a měl by být užitečný zvláště pro malé a střední podniky ([MSP](#)), na něž se vztahují povinnosti vyplývající z nařízení REACH nebo CLP.

Je rovněž přínosný pro smluvní výzkumné organizace a konzultanty poskytující služby žadatelům o registraci. Může vám pomoci při rozhodování ohledně vašich registrací a při posuzování doporučení, které vám případně daly jiné subjekty. Dále může být tento dokument užitečný pro společnosti mimo Evropskou unii (EU), které vyvážejí chemické látky do EU.

1.2 Základní informace

Obsah tohoto praktického průvodce lze shrnout do několika klíčových sdělení:

1. Abyste splnili požadavky na informace, postupujte v následujících čtyřech krocích:
 - (i) shromáždění a sdílení existujících informací,
 - (ii) zvážení, jaké informace potřebujete,
 - (iii) určení chybějících informací a
 - (iv) získání nových údajů nebo navržení strategie zkoušek.
2. Sdílejte údaje s ostatními (potenciálními) žadateli o registraci (v rámci fór SIEF pro zavedené látky) nebo předchozími žadateli. Vyžádejte si existující informace o zkouškách na obratlovcích od předchozích žadatelů o registraci.

¹ Nařízení (ES) č. 1907/2006 o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek (REACH)

3. V některých případech můžete spoléhat na upuštění od požadavku na údaje, pokud je odůvodněno v souladu s požadavky nařízení REACH (druhý sloupec příloh VII–X a/nebo příloha XI).
4. Pokud je třeba získat nové údaje, zkoušky na zvířatech se provádějí jako poslední možnost. V některých případech podléhají zkoušky na zvířatech schválení agenturou ECHA. Vzhledem k tomu, že jste povinni zvážit alternativní metody, musíte své úvahy podporující závěr, proč je nezbytné získat informace za použití obratlovců, zdokumentovat. Můžete být požádáni, abyste své úvahy o alternativních metodách předložili.
5. Alternativní metody lze použít namísto zkoušek k vyvození závěrů v případě několika požadavků na informace. Alternativními metodami uvedenými v nařízení REACH jsou přístup založený na průkaznosti důkazů, metody *in vitro*, modely kvantitativního vztahu mezi strukturou a aktivitou (QSAR) a analogický přístup / přístup založený na kategoriích. Zákonné požadavky se však liší v závislosti na konkrétních sledovaných vlastnostech. Míra podrobností informací by měla odpovídat míře podrobností dosažené v případě standardních zkoušek.
6. Doložte, že byly splněny formální předpoklady pro použití alternativních údajů, včetně toho, že údaje byly získány za použití ověřených metod a že výsledky jsou přiměřené pro klasifikaci a označení a/nebo posouzení rizik.
7. Dokumentace musí být kvalitní. Je třeba poznamenat, že pokud agentura ECHA zjistí, že údaje nejsou dostatečné, mohou být chybějící informace po žadateli o registraci požadovány později.

K dispozici jsou podrobnější informace o integrovaných strategiích zkoušek pro účely splnění požadavků na informace (viz [kapitola R.7a Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#): *Specifické pokyny pro sledované vlastnosti*).

Obrázek 1: Vztah mezi standardními požadavky na informace a možnými alternativami ke zkouškám (na zvířatech)



2. Vaše obecné povinnosti

Posouzení nebezpečnosti a rizik vašich látek: celkovým účelem nařízení REACH i nařízení CLP² je zajistit vysokou úroveň ochrany lidského zdraví a životního prostředí.

S ohledem na dosažení tohoto cíle je pro rozhodnutí o klasifikaci, označení a posouzení rizik nutné znát příslušné informace o vlastnostech chemických látek. Nařízení REACH proto vyžaduje, abyste registrovali své látky a splnili požadavky na informace, jak stanoví články 10 a 12 společně s přílohami VI–XI nařízení REACH.

Nařízení CLP nevyžaduje nové studie³. Musíte však získat a vyhodnotit veškeré důležité dostupné informace, abyste mohli své látky a směsi klasifikovat. V praxi to znamená, že mnoho látek může být klasifikováno na základě údajů získaných během příprav na registraci podle nařízení REACH.

Sdílení výsledků zkoušek na obratlovcích: žadatelé o registraci jsou podle nařízení REACH povinni sdílet výsledky zkoušek na obratlovcích s ostatními žadateli o společnou registraci stejné látky a vytvořit společné předložení, což představuje hlavní prostředek k zamezení zbytečným zkouškám na zvířatech.

Nařízení REACH od žadatelů o registraci vyžaduje, aby nejprve shromáždili a sdíleli existující informace, posoudili, jaké informace jsou zapotřebí, následně určili chybějící informace a teprve poté v případě potřeby získali nové údaje nebo navrhli strategii zkoušek.

V závislosti na látce a sledované vlastnosti může být učiněn závěr, že existující informace o nebezpečnosti pro lidské zdraví a životní prostředí jsou nedostatečné a že bude třeba získat nové informace.

Informace o vlastnostech látek mohou být vedle provádění zkoušek získány i jinými prostředky, jsou-li splněny podmínky stanovené v nařízení REACH. V řadě případů jsou však dodatečné zkoušky jediným způsobem, jak chybějící informace doplnit.

Provádění zkoušek na obratlovcích pouze jako poslední možnost: Nařízení REACH výslovně vyžaduje, aby byly informace získávány jinými prostředky než prostřednictvím zkoušek na obratlovcích, kdykoli je to možné. Jinými slovy, zkoušky na zvířatech jsou povoleny pouze jako poslední možnost poté, co byly vyčerpány veškeré další zdroje údajů.

Neustále jsou vyvíjeny alternativní zkušební metody, například zkoušky *in vitro*, a standardní požadavky na informace jsou v souladu s tím upravovány. Přesto je řada požadavků na informace, zejména pokud jde o chemické látky registrované ve velkých množstvích, založena na standardních zkušebních metodách, které používají obratlovce jako model k předpovězení účinků chemických látek na člověka a životní prostředí. Nicméně i pro tyto sledované vlastnosti existují jiné způsoby posuzování vlastností látek, například analogický přístup a přístup založený na sdružování látek do skupin.

Jestliže se provedení nových zkoušek na zvířatech ukáže jako nezbytné, právní předpisy požadují, aby byly použity vědecky správné přístupy k uplatnění zásady tří R (reduction, refinement, replacement), tj. omezení a nahrazení používání zvířat a šetrné zacházení s nimi.

Je třeba použít co nejmírnější zkoušky, při nichž je využíván nejnižší počet zvířat a které jsou prováděny způsobem, který působí nejmenší bolest, utrpení, stres a trvalé poškození. Zkoušky

² Nařízení (ES) č. 1272/2008 o klasifikaci, označování a balení látek a směsí.

³ S výjimkou fyzikálně-chemických vlastností, které nejsou předmětem tohoto dokumentu.

je třeba provádět v souladu s ustanoveními směrnice 2010/63/EU o ochraně zvířat používaných pro vědecké účely a za použití uznaných metod stanovených v nařízení o zkušebních metodách (nařízení (ES) č. 440/2008).

Upozorňujeme, že pro všechny studie vyžadované ke splnění požadavků stanovených v příloze IX nebo X nařízení REACH musíte předložit návrhy zkoušek a získat schválení agentury ECHA předtím, než je vám povoleno zkoušku provést.

V rámci postupů hodnocení podle nařízení REACH agentura ECHA zkoumá všechny návrhy zkoušek a může rovněž vaši dokumentaci vybrat pro účely provedení kontroly souladu. Zjistí-li agentura ECHA při přezkumu vaší dokumentace nesrovnalosti související s tím, že nebyly použity dostupné alternativní metody, může po vás vyžadovat, abyste poskytli příslušné vysvětlení. Pokud se problém nepodaří vyřešit, může agentura ECHA informovat orgány dotčeného členského státu o potenciálním nesplnění povinností. Měli byste proto svá odůvodnění, proč bylo nutné získat nové studie na zvířatech, zdokumentovat.

V neposlední řadě jste povinni svou dokumentaci bez zbytečného prodlení aktualizovat a zahrnout do ní nové informace a studie, které jsou k dispozici.

3. Splnění požadavků na informace ve čtyřech krocích

Jako žadatel o registraci musíte získávat údaje o svých látkách v souladu s ustanoveními příloh VI–X nařízení REACH. Příloha VI nařízení REACH stanovuje základní postup pro splnění požadavků na informace ve čtyřech krocích. Je třeba poznamenat, že tyto kroky nemusí být provedeny v uvedeném pořadí. Ve

skutečnosti se jedná o opakující se proces, což je také znázorněno na obrázku 2 níže. Následuje přehled doporučených kroků pro určení správné strategie a zamezení zbytečným zkouškám na zvířatech a zdvojování zkoušek.

Pro klasifikaci látek lze použít srovnatelný proces, ačkoli podle nařízení CLP nejsou žadatelé o registraci povinni provádět nové studie.

Krok 1 – Shromáždění a sdílení existujících informací

Shromáždění a sdílení veškerých dostupných existujících informací je prvním krokem v procesu plnění požadavků na informace. Tomuto kroku je věnována bližší pozornost v kapitolách 3.1 a 3.2 níže.

Krok 2 – Posouzení, jaké informace jsou zapotřebí

Podle příloh VII–X nařízení REACH musíte určit standardní požadavky na informace o vnitřních vlastnostech své látky, jež se vztahují na množstevní rozmezí, které vyrábíte nebo dovážíte, neboť je vaší povinností tyto požadavky na informace splnit. Musíte rovněž podle přílohy VI zjistit veškeré nezbytné informace o identitě látky.

V této fázi byste rovněž měli zvážit veškeré potenciální možnosti přizpůsobení požadavků na informace nebo upuštění od požadavků na informace, jak jsou podrobně uvedeny ve sloupci 2 příloh VII–X (zvláštní pravidla pro jednotlivé sledované vlastnosti) a v oddílech přílohy XI (obecná kritéria pro přizpůsobení požadavků na informace). Tyto možnosti jsou podrobně rozvedeny níže (viz kapitoly 3.3 a 4).

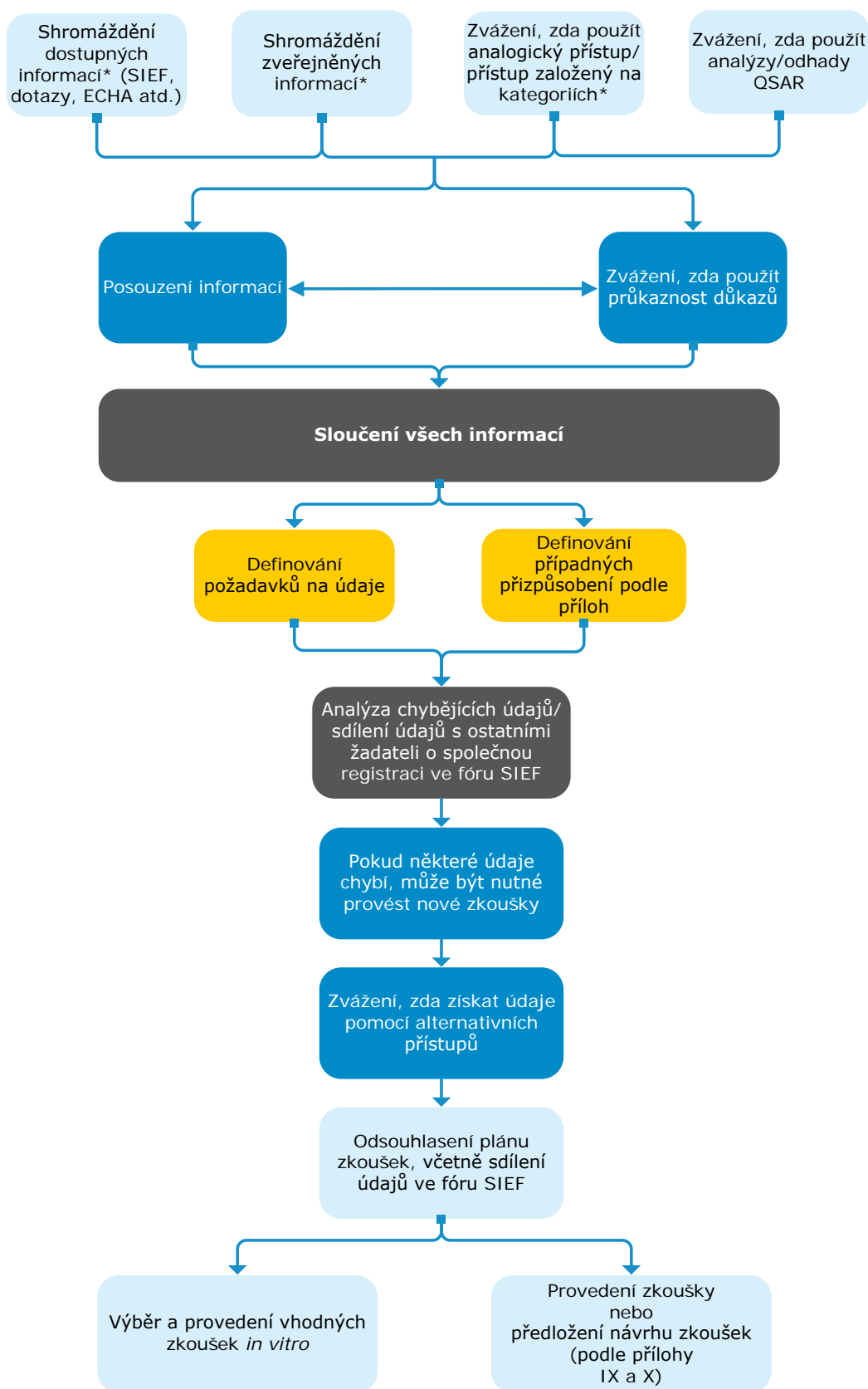
Krok 3 – Určení chybějících informací

Po shromáždění všech dostupných relevantních a spolehlivých informací v rámci kroku 1 musíte porovnat dostupné informace s požadavky na informace o látce zjištěnými v kroku 2, abyste určili, zda některé z požadovaných údajů nechybí.

Krok 4 – Získání nových údajů nebo navržení strategie zkoušek

Pokud bylo v rámci kroku 3 zjištěno, že některé údaje chybí, musíte získat nové informace. Tomuto kroku je věnována bližší pozornost v kapitole 3.4 níže.

Obrázek 2: Přehled opakujícího se procesu shromažďování informací, jehož cílem je zamezit zbytečným zkouškám na zvířatech



* Musíte mít právo tyto informace používat.

3.1 Použití existujících informací

Měli byste shromáždit všechny důležité dostupné informace o vnitřních vlastnostech látky, jako jsou fyzikálně-chemické vlastnosti, osud látky v životním prostředí, toxicita pro životní prostředí a toxicita pro savce, stejně jako informace o použití a expozici, bez ohledu na to, zda je informace o dané vlastnosti pro konkrétní množstevní rozmezí vyžadována.

Jedná se o veškeré dostupné, dostatečné a spolehlivé informace – ať už vaše vlastní, nebo od dalších vlastníků údajů a zdrojů:

- existující údaje o látce ze zkoušek či z jiných zdrojů (např. vědeckých publikací),
- informace týkající se výroby a všech použití látky, informace o expozici člověka a životního prostředí a veškerých příslušných opatřeních k řízení rizik,
- údaje o analogických látkách, pokud je možný analogický přístup (read across) nebo zařazení do chemické kategorie (zvažte možnost kontaktovat SIEF ohledně příbuzných látek),
- výsledky určené pomocí (Q)SAR, pokud jsou k dispozici vhodné modely,
- je-li to vhodné, jakékoli další informace na podporu přístupu založeného na průkaznosti důkazů za účelem doplnění chybějících údajů pro jednotlivé sledované vlastnosti.

Nařízení REACH vyžaduje, abyste veškeré relevantní informace, které máte k dispozici, zahrnuli do technické dokumentace. Přínejmenším musíte uvést standardní informace požadované v přílohách VII–X nařízení REACH, které jsou relevantní pro množstevní rozmezí vaší registrované látky.

V praxi je třeba po shromáždění a posouzení všech existujících informací vybrat informace, které jsou **relevantní**, **dostačující** a **spolehlivé**. Na základě tohoto posouzení musíte předložit veškeré informace, které využijete při plnění vašich požadavků pro každou konkrétní sledovanou vlastnost dané látky, a oznámit veškeré údaje, které jsou nezbytné k prokázání jejího bezpečného použití. Ačkoli ke splnění požadavků na informace postačují údaje o sledované vlastnosti z jedné relevantní, přiměřené a vysoce kvalitní studie, čím více údajů se poskytne, tím průkaznější dané závěry budou.

Podle oddílu 1.1 přílohy XI nařízení REACH lze považovat použití existujících údajů za platné zdůvodnění, že zkoušení je vědecky neodůvodněné, pokud jsou splněny stanovené podmínky. Používáním a správným oznamováním existujících údajů přispějete k zamezení zbytečným zkouškám na zvířatech. Správné oznamování existujících informací rovněž vytváří základ pro používání alternativních možností, jako je průkaznost důkazů (viz kapitulu 4.1) a analogický přístup nebo přístup založený na sdružování látek do skupin (viz kapitulu 4.4).

Jak je třeba postupovat?

Obecná kritéria pro vyhodnocování informací

- Obecnými kritérii pro vyhodnocování informací jsou spolehlivost, relevantnost a dostatečnost. Tato kritéria jsou podrobně popsána v [kapitole R.4 Pokynů k požadavkům](#)

[na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#). Tyto pojmy byly Klimischem a kol. (1997) ⁴ stručně definovány takto:

- **Relevantnost** – týká se vhodného rozsahu údajů a zkoušek pro identifikaci určité nebezpečnosti nebo charakterizaci určitého rizika.
- **Spolehlivost** – hodnotí vnitřní kvalitu zprávy ze zkoušky nebo publikace ve smyslu pokud možno standardizované metodologie a způsobu, jakým jsou popsány experimentální postup a jeho výsledky tak, aby podávaly důkaz o jasnosti a pravděpodobnosti zjištění. Spolehlivost údajů je úzce spojena se spolehlivostí zkušební metody použité k jejich získání (viz oddíl R.4.2 pokynů).
- **Dostatečnost** – definuje užitečnost údajů pro účely posuzování nebezpečnosti/rizik. Pokud pro každou sledovanou vlastnost existuje více než jedna studie, je největší váha přisuzována studiím, které jsou nejrelevantnější a nejspolehlivější. U každé sledované vlastnosti musí být pro hlavní studie vypracovány podrobné souhrny studií.

Relevantnost informací pro identifikaci nebezpečnosti a rizik

Relevantností informací se rozumí míra vhodnosti údajů a zkoušek pro identifikaci určité nebezpečnosti nebo charakterizaci určitého rizika. Není omezena na aktuální údaje ze zkoušek, ale může zahrnovat také další druhy informací.

Při posuzování relevantnosti byste měli vzít v potaz:

- relevantnost sledované vlastnosti: účinky zkoumané ve studii by se měly jasně týkat toxicity dané látky (relevantní nejsou např. fyzikální účinky nebo účinky způsobené komplikujícími faktory),
- relevantnost zkoušeného materiálu: zkoušený materiál by měl být shodný s registrovanou látkou,
- relevantnost metody a podmínek zkoušky: použité podmínky by se neměly příliš lišit od mezinárodně schválených doporučení,
- relevantnost alternativních údajů: například při použití modelu (Q)SAR, analogického přístupu, přístupu založeného na sdružování do kategorií či přístupu *in vitro* byste měli ověřit, zda je lze pro danou látku použít (pokud jde např. o oblast použitelnosti modelů (Q)SAR, konzistentnost kategorie, relevantnost účinků *in vitro* aj.).

Spolehlivost informací pro identifikaci nebezpečnosti a rizik

Relevantní informace musí být dostatečně spolehlivé, aby mohly být vzaty v úvahu při identifikaci nebezpečnosti a rizik, jak je uvedeno v [kapitole R.4 Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#). Měli byste předkládat pouze informace, pro něž máte důkaz, že jejich obsah je relevantní, spolehlivý a dostatečný.

Spolehlivost se tedy měří kvalitou studie, použitou metodou, oznamováním výsledků a závěry. V případě zkoušky tak může spolehlivost vyplývat z kvality zprávy ze zkoušky, z použití standardizované metodologie a ze způsobu, jakým jsou popsány experimentální postup a výsledky.

⁴ Klimisch, H., Andreae, M. a Tillmann, U. (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data (Systémový přístup k hodnocení kvality experimentálních toxikologických a ekotoxikologických údajů). Publikováno v Regulatory Toxicology and Pharmacology Volume 25 (1).

Za účelem informování o spolehlivosti dané studie musíte všem informacím, které uvádíte v technické dokumentaci, přiřadit skóre podle Klimischova bodovacího systému:

- 1 = spolehlivá bez omezení,
- 2 = spolehlivá s určitými omezeními,
- 3 = nespolehlivá,
- 4 = nepřevoditelná.

Dostatečnost informací pro identifikaci nebezpečnosti a rizik

Dostatečností se v podstatě rozumí užitečnost informací pro účely posouzení nebezpečnosti a rizik.

Informace, které předkládáte, rovněž musí být dostatečné pro identifikaci konkrétní nebezpečnosti nebo pro charakterizaci konkrétního rizika. Měly by umožňovat jasné rozhodnutí, zda daná látka splňuje kritéria pro klasifikaci, a pro účely posouzení rizik by měly umožnit odvození příslušných hodnot DNEL/PNEC.

Množství

Kromě výše uvedených kritérií je kritériem, které je třeba při posuzování silných stránek důkazů zvážit, také množství, a to zejména v případech, kdy je k dispozici více zdrojů informací pro sestavení průkaznosti důkazů a přizpůsobení studie požadované sledované vlastnosti. Celková průkaznost důkazů vyžaduje více než jednu informaci. Jak je uvedeno výše, čím více důkazů je k dispozici – zejména vyskytnou-li se vzájemně si odporující informace –, tím lépe.

Společné zdroje údajů a jejich bodování

Užitečné informace mohou přinést následující zdroje:

- Informace z příruček a databází
- Existující studie – staré údaje
- Epidemiologické studie a další údaje o účincích látky na člověka
- Předpověď na základě (Q)SAR
- Metody *in vitro* a nově vyvinuté metody zkoušek
- Analogický přístup

Musíte ověřit, zda máte právo použít tyto údaje pro účely registrace (viz rovněž [Pokyny pro sdílení údajů](#)).

Informace z příruček a databází

V případě dobře prostudovaných chemických látek může být přijatelné pro fyzikálně-chemické, toxikologické a ekotoxikologické parametry použít hodnoty získané z odborně recenzovaných údajů. Při zvažování spolehlivosti je vhodné přiřadit těmto zdrojům odborně recenzovaných údajů kód spolehlivosti 2, „platné s určitými omezeními“, protože se předpokládá, že byly brány v potaz nejrůznější zdroje údajů, že byla zhodnocena metodologie zkoušky a identita zkoušené látky a že pro danou sledovanou vlastnost byly vybrány spolehlivé a reprezentativní hodnoty. Skutečnost, zda byla taková recenze provedena, by měla být uvedena v úvodu k dané příručce nebo v souhrnu informací pro on-line databázi.

Užitečné referenční knihy a soubory údajů, které obsahují odborné fyzikálně-chemické údaje, jsou uvedeny v [kapitole R.7a Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické](#)

[bezpečnosti](#) (v tabulce R.7.1-2).

Online databáze, jako jsou například [databáze](#) dostupné přes eChemPortal OECD, jsou užitečným zdrojem údajů, zejména uvádějí-li také zdroje, odkud byla vybraná hodnota převzata, a slouží jako zdroj upozorňující na to, kde jsou dostupné další údaje. Mějte na paměti, že je třeba vždy ověřit a citovat původní zdroj údajů, nikoliv přímo danou databázi (nebo sekundární zdroj údajů, aniž by byl konzultován), protože tyto databázové zdroje jsou obvykle samy o sobě sekundárním zdrojem údajů.

Při používání údajů výhradně z více sekundárních zdrojů je nejdůležitější vybudovat přístup založený na průkaznosti důkazů (podrobnější informace naleznete v kapitole 4.1), aby bylo možné stanovit, že byla pro příslušnou sledovanou vlastnost zvolena správná hodnota. Obecně není přijatelné použít jeden odborný sekundární zdroj bez použití dalších podpůrných důkazů.

Technická dokumentace by měla uvádět hodnoty převzaté z více různých spolehlivých zdrojů údajů společně s podpůrnými údaji, jako jsou výrobní údaje, spolehlivé předpovědi QSAR a/nebo údaje ze zdrojů, které nebyly odborně recenzovány.

Hodnotám pro fyzikálně-chemické vlastnosti převzatým z bezpečnostních listů materiálu a jiným technickým údajům společnosti lze vždy přiřadit pouze skóre spolehlivosti 4 (tj. nepřevoditelná), pokud nejsou poskytnuty podrobné informace jako například údaje o experimentální metodologii a zkoušené látce, které umožní vypracování (podrobného) souhrnu studie a nezávislé zhodnocení spolehlivosti této studie.

Je obtížné vyvozovat obecné závěry týkající se spolehlivosti každého zdroje údajů pro jednotlivé parametry. Posuzovatelé musí mít jistotu o spolehlivosti identity zkoušené látky, zkušební metody i výsledků.

Existující studie – staré údaje

Neexistuje definice pojmu „staré studie“, lze však rozlišovat mezi:

(i) studiemi, které byly provedeny v souladu se zásadami správné laboratorní praxe (GLP) uvedenými ve směrnici 2004/10/ES a studiemi, které byly provedeny před zavedením tohoto systému GLP (1987). Spolehlivost studií, které nebyly provedeny v souladu s GLP, by měla být hodnocena individuálně pomocí Klimischova bodovacího systému a bude do velké míry záviset na kvalitě zprávy ze studie;

(ii) a dále mezi studiemi, které byly provedeny v souladu s nejnovějším nařízením Komise nebo nejnovějšími pokyny OECD. Rovnocennost s nejnovějšími pokyny by měla být posuzována v každém jednotlivém případě zvlášť.

Ačkoli příloha XI nařízení REACH výslovně umožňuje použití existujících studií, údaje ze starých studií, které nebyly provedeny v souladu se stávajícími pokyny ke zkouškám, mohou být méně spolehlivé či relevantní, neboť použité pokyny nemusí být v souladu s těmi nejnovějšími. Zejména v případech, kdy bylo měřeno méně parametrů (nebo odlišné parametry), může být nedostatečné oznamování a zajištění kvality. Z tohoto důvodu může být spolehlivost takových studií nižší a jejich předkládání coby hlavních studií může být považováno za nevyhovující.

Může být nicméně dostačující použít tyto studie jako součást přístupu založeného na průkaznosti důkazů nebo jako podpůrné informace. Aby mohla agentura ECHA tyto nestandardní údaje zhodnotit, měl by žadatel o registraci uvést co nejvíce dostupné dokumentace, včetně podrobného popisu dané studie, její zkušební metody a zkoušeného materiálu i jakýchkoli odchylek či abnormalit. Pokud neexistuje dostatek informací, které jsou zapotřebí ke zdokumentování úplného podrobného souhrnu studie v aplikaci IUCLID, studie by měla být předložena spíše jako studie podpůrná.

Historické údaje o účincích na člověka

Podle oddílu 1.1.3 přílohy XI je možné pomocí historických údajů o účincích na člověka zdůvodnit, že zkoušky nejsou vědecky opodstatněné, pokud jsou splněny stanovené podmínky.

V rámci přístupu založeného na průkaznosti údajů může být užitečné zahrnout epidemiologické údaje a další zkušenosti s expozicí člověka, jako jsou náhodné otravy a pracovní expozice, klinické studie nebo případové studie. Ke zhodnocení, zda jsou údaje dostatečné, musí být uvedena dostačující a spolehlivá dokumentace týkající se kritérií oddílu 1.1.3 přílohy XI.

Předpověď na základě (Q)SAR

Posouzení platné předpovědi na základě (Q)SAR může posloužit jako další důkaz. Další podrobnosti a pokyny k použití údajů (Q)SAR jsou obsaženy v [Praktickém průvodci: Jak používat a oznamovat \(Q\)SAR](#) a v [kapitole R.6 Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#).

Metody *in vitro* a nově vyvinuté zkušební metody

Zkoušky *in vitro* mohou být rovněž zdrojem důkazů. Další podrobnosti jsou uvedeny v kapitole 4.3 níže.

Oddíl 1.2 přílohy XI nařízení REACH zmiňuje, že „nově vyvinuté zkušební metody dosud nezahrnuté do zkušebních metod uvedených v čl. 13 odst. 3“, které se mohou dosud nacházet ve fázi předběžného ověření, lze zvážit v rámci přístupu založeného na průkaznosti důkazů. Informace získané prostřednictvím metod *in vitro* mohou být užitečné z hlediska dalších důkazů, které napomohou objasnění výsledků zkoušek *in vivo*. Údaje získané *in vitro* týkající se metabolismu a kinetiky mohou spolu s údaji ze zkoušek *in vivo* napomoci při stanovení způsobu účinku a rovněž mohou být užitečné při vytváření kinetických modelů. Mějte na paměti, že údaje *in vitro* předkládané v registrační dokumentaci musí být dostatečně podrobné, aby umožnily hodnocení relevantnosti v rámci posouzení rizik.

Analogický přístup

Je možné zvážit také použití informací získaných za pomoci analogické chemické látky nebo v rámci seskupování do chemických kategorií (viz [kapitola R.6 Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#) a kapitola 4.4 níže).

Požadovaná odbornost

Administrativní odbornost

Pokud lze dostupné výsledky zkoušky, včetně výsledků s použitím příslušných Klimischových skóre, použít přímo jako vstupní údaje v registrační dokumentaci.

Vědecká odbornost

Pokud dostupné výsledky vyžadují, aby byla stanovena nebo interpretována Klimischova skóre pro vyvození závěru o příslušné hodnotě pro účely dalšího posouzení.

Pokročilá vědecká odbornost

Pokud lze jako alternativu ke standardním zkouškám použít více zdrojů důkazů, například z experimentálních údajů. Použití vědeckého zdůvodnění pro takovéto údaje a spolehlivá dokumentace těchto údajů podléhá velmi specifickým pravidlům.

Pokud je třeba s ostatními žadateli o registraci projednat další vědecké údaje na základě vědeckých výsledků experimentálních nebo jiných údajů.

3.2 Sdílení údajů

Sdílení údajů je povinností stanovenou v nařízení REACH pro žadatele o registraci stejné látky. Představuje základní prostředek k zamezení zbytečným zkouškám na zvířatech. Jakékoli existující studie využívající obratlovce prováděné jedním žadatelem o registraci musí být tudíž poskytnuty k použití všem ostatním žadatelům o společnou registraci, kteří tyto informace potřebují. Znamená to také, že veškeré nové studie na zvířatech, které jsou potřeba pro jejich vlastní registraci, musí rovněž být schváleny a sdíleny mezi žadateli o společnou registraci, aby se zamezilo zdvojení zkoušek.

Studie, které nezahrnují zkoušky na obratlovcích, by se také měly sdílet, aby se snížily náklady na registraci.

S cílem zamezit zbytečným zkouškám na zvířatech se rovněž důrazně doporučuje sdílení údajů mezi žadateli o registraci analogických látek (kteří nejsou členy vašeho fóra SIEF).

Postup sdílení údajů je v tomto průvodci představen pouze stručně, neboť podrobnější popis je k dispozici v [Pokynech pro sdílení údajů](#).

Před předložením společné registrace musí žadatelé o registraci projednat sdílení údajů, pokud je látka vyráběna nebo dovážena více než jednou společností.

Nezávisle na tom, zda již látka byla registrována, existují dva mechanismy sdílení údajů:

- V případě zavedené (stávající) látky, která byla předběžně registrována probíhá sdílení údajů v rámci fór pro výměnu informací o látce (SIEF),
- v případě nezavedené (nové) látky a zavedené látky, která nebyla předběžně registrována, se sdílení údajů uskuteční po vznesení dotazu.

Jak je třeba postupovat?

Žadatelé o registraci stejné látky jsou povinni vynaložit veškeré úsilí, aby zajistili, že náklady na sdílení informací nutných pro registraci budou stanoveny spravedlivým, transparentním a nediskriminačním způsobem. Všechny strany musí včas splnit všechny povinnosti týkající se sdílení údajů a společného předložení. Pokud se stranám nepodaří dosáhnout dohody, agentura ECHA jim může pomoci spory ohledně sdílení údajů vyřešit. K tomu by však mělo dojít pouze v krajním případě.

[Doporučení týkající se spolupráce s žadateli o společnou registraci](#) jsou uvedeny na webových stránkách agentury ECHA.

Další tipy

Žadatelé o registraci si mohou přát použít údaje, jejichž vlastníkem není člen fóra SIEF. V takovém případě je zapotřebí získat souhlas dotčeného vlastníka údajů. Doporučuje se, aby tato dohoda platila pro všechny žadatele o společnou registraci včetně členů budoucích. To by všem žadatelům o společnou registraci umožnilo používat údaje bez nutnosti jednat jednotlivě o přístupu k nim.

3.3 Upuštění od požadavku na údaje

Co to znamená?

Nařízení REACH předpokládá, že získávání informací požadovaných v přílohách VII–X nemusí být nutné nebo možné. V takových případech je vám umožněno neposkytnout (tj. upustit od požadavku na) standardní informace pro danou sledovanou vlastnost. Kritéria pro upuštění od požadavku jsou shrnuta ve sloupci 2 příloh VII–X nařízení REACH, zatímco kritéria pro přizpůsobení standardních požadavků na informace jsou popsána v příloze XI.

Obezřetné používání těchto možností vám umožní vyhnout se zbytečným zkouškám na zvířatech. Důležité je, aby vynechání zkoušek na zvířatech nebylo na úkor bezpečného používání látek.

Agentura ECHA si povšimla, že od zkoušek bylo často upuštěno na základě nevhodných nebo nedostatečně odůvodněných vědeckých argumentů. Podle nařízení REACH musí každé upuštění od standardních požadavků na informace, o které žádáte, splňovat příslušné podmínky stanovené buď ve sloupci 2 příloh VII–X, nebo v příslušném oddílu přílohy XI. Dále musíte poskytnout vědecké a platné odůvodnění, které podporuje vámi požadované upuštění od zkoušek u konkrétní sledované vlastnosti, a musíte jej jasně zdokumentovat v technické dokumentaci a případně ve zprávě o chemické bezpečnosti.

Kromě jasného, dobře zdokumentovaného a podrobného zdůvodnění musíte předložit podpůrné důkazy, aby agentura ECHA mohla nezávisle posoudit jejich platnost. Pokud by mohlo být ohroženo bezpečné používání látky, může odůvodnění nízké kvality nebo nedostatečně zdokumentované odůvodnění vést k následným opatřením ze strany agentury ECHA nebo členských států.

Zvláštní pravidla stanovená ve sloupci 2 příloh VII–X

U většiny sledovaných vlastností je v části sloupce 2 uveden konkrétní soubor podmínek, za nichž lze zkoušku:

- (i) vypustit;
- (ii) nahradit jinými informacemi (které již existují nebo které je třeba získat), například studii subakutní toxicity po opakovaných dávkách trvajících 28 dní lze nahradit spolehlivou studií subchronické toxicity trvajících 90 dní;
- (iii) poskytnout v pozdější fázi, nebo
- (iv) jinak přizpůsobit (např. v oddílu 8.5 přílohy VIII bude volba druhé cesty expozice pro zkoušku akutní toxicity záviset na charakteru látky a pravděpodobné cestě expozice u člověka).

Zkouška, která dosud není k dispozici, nemusí být zapotřebí, pokud lze prokázat, že jsou dodržena určitá kritéria, například pokud jsou splněny podmínky pro přizpůsobení požadavků na informace uvedené ve sloupci 2. V závislosti na požadovaných informacích existuje několik různých možností:

- Pokud je například poskytnuto odůvodnění, které dokazuje, že se látka samovolně zapaluje na vzduchu při pokojové teplotě, zkoušky dráždivosti / žíravosti pro kůži, vážného poškození / podráždění očí (oddíly 8.1 a 8.2 příloh VII a VIII) a senzibilizace kůže (oddíl 8.3 přílohy VII) (*in vitro* a *in vivo*) mohou být zbytečné.
- Dalším příkladem je případ, kdy lze zpravidla upustit od studie akutní toxicity (oddíl 8.5 přílohy VIII), pokud je látka klasifikována jako látka s leptavými účinky na kůži (kategorie 1). Od poloviny roku 2016 byly po revizi požadavku na studii akutní dermální toxicity (oddíl 8.5 přílohy VIII) zavedeny další možnosti přizpůsobení – například zkoušky dermální cestou není třeba provádět, pokud látka nespĺňuje kritéria klasifikace

pro akutní toxicitu nebo toxicitu pro specifické cílové orgány při jednorázové expozici a jsou-li poskytnuty další podpůrné informace.

- Studii subchronické toxicity (90 dnů) nemusíte provádět, pokud je k dispozici spolehlivá studie subakutní toxicity (28 dnů), která prokazuje závažné toxické účinky podle kritérií pro klasifikaci látky jako toxické pro specifické cílové orgány při opakované expozici, kategorie 1 nebo 2, u níž zaznamenaná hodnota dávky bez pozorovaného nepříznivého účinku (NOAEL) za 28 dnů při použití odpovídajícího faktoru nejistoty umožňuje extrapolaci na NOAEL za 90 dnů pro stejnou cestu expozice.

V každém případě, pokud jsou použita zvláštní pravidla pro upuštění od zkoušky uvedená v sloupci 2, musí být příslušné podmínky zaznamenány v aplikaci IUCLID v záznamu pro konkrétní sledovanou vlastnost, přičemž je třeba zvolit vhodný důvod z volitelných nabídek.

Obecná pravidla v příloze XI

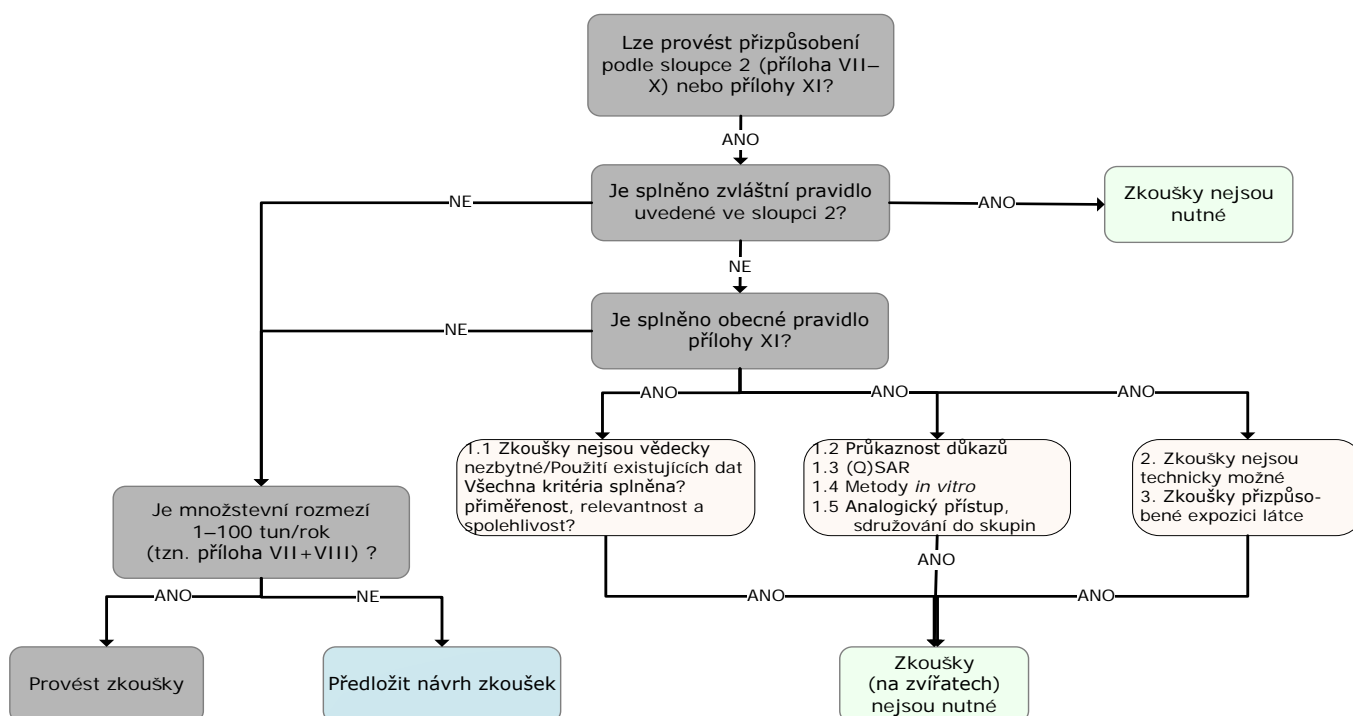
Pododdíly přílohy XI uvádějí obecná pravidla, která lze použít:

- v oddílu 1 jsou popsána pravidla pro přizpůsobení požadavků na zkoušky, která jsou podrobněji rozvedena v následujících kapitolách;
- v oddílech 2 a 3 jsou popsána obecná pravidla pro upuštění od zkoušek.

Kdy je třeba podniknout příslušné kroky?

Obrázek 3 znázorňuje postup rozhodování o použití různých možností upuštění od požadavků / přizpůsobení požadavků.

Obrázek 3: Schéma znázorňující postup rozhodování o upuštění od požadavků / přizpůsobení standardních požadavků na informace



Jak je třeba postupovat?

Postup plnění požadavků na informace, který probíhá ve čtyřech krocích, je popsán v kapitole 3 tohoto praktického průvodce. Upozorňujeme, že nařízení REACH ukládá žadatelům o registraci povinnost poskytnout ke každé konkrétní sledované vlastnosti větší než minimální

množství informací (krok 1). Uvedené nařízení konkrétně vyžaduje předložení „všech“ nebo „veškerých“ dostupných informací, které jsou „relevantní“. Tyto informace mohou být užitečné při argumentaci na podporu upuštění od požadavků na informace.

Podrobnější pokyny k použití přizpůsobení jsou uvedeny v [kapitole R.5 Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#) a v integrovaných strategiích zkoušek (ITS) pro každou sledovanou vlastnost uvedených v kapitole R.7 a–c.

Podrobnější informace o jednotlivých možnostech upuštění od požadavků na informace naleznete v kapitolách níže a v [Praktickém průvodci: Jak používat a oznamovat \(Q\)SAR](#).

Více informací o tom, jak oznamovat tyto skutečnosti v aplikaci IUCLID, naleznete v kapitole 9.7.2 příručky [Jak připravit dokumentaci pro registraci a oznamování PPORD](#).

Obecná pravidla stanovená v oddílech 2 a 3 přílohy XI nařízení REACH

Oddíl 2: Zkoušky nejsou technicky možné

Nařízení REACH připouští, že v některých případech může být provedení zkoušek pro určité sledované vlastnosti technicky nemožné, a v takových případech lze od zkoušky upustit. Provedení zkoušky například nemusí být možné, protože látka není dostatečně rozpustná ve vodě.

Zkoušky rovněž nemusí být technicky možné, jestliže dostupné analytické metody nejsou k provedení zkoušky pro určitou látku dostatečně citlivé. Ve všech takových případech musíte uvést jasné zdůvodnění s podpůrnou dokumentací, proč se provedení zkoušky považuje za technicky nemožné.

Oddíl 3: Zkoušky přizpůsobené expozici látky

Nařízení REACH umožňuje „upuštění na základě expozice“ u zkoušek v oddílech 8.6 a 8.7 přílohy VIII a zkoušek v přílohách IX a X.

Aby bylo možné upuštění od zkoušky na základě expozice použít, musíte předložit:

- scénáře expozice vypracované pro vaši látku ve zprávě o chemické bezpečnosti,
- dostatečné a dobře zdokumentované odůvodnění s podpůrnou dokumentací, která splňuje všechny uvedené podmínky a vychází z důkladného a pečlivého posouzení expozice,
- důkaz o přísně kontrolovaných podmínkách (které se vztahují na látku a jsou popsány v čl. 18 odst. 4 písm. a) až f)).

Specifika pro zavedené látky představující nízké riziko, které jsou vyráběny nebo dováženy v množství 1 až 10 tun za rok (příloha III nařízení REACH)

Pokud můžete prokázat, že vaši zavedenou látku, vyráběnou nebo dováženou v množství 1 až 10 tun za rok, lze považovat za látku představující „nízké riziko“, můžete se pokusit o její registraci při uvedení omezeného souboru informací, které se týkají pouze fyzikálně-chemických vlastností.

Nejprve musíte potvrdit, že látka nespĺňuje žádnou z podmínek uvedených v příloze III:

- a) neexistuje důvod domnívat se, že látka může mít CMR vlastnosti nebo být PBT/vPvB;
- b) látka by podle nařízení CLP pravděpodobně nebyla klasifikována jako nebezpečná (z hlediska účinků na lidské zdraví a životní prostředí) a nemá rozptýlené nebo široké použití.

Agentura ECHA zveřejnila seznam látek, které pravděpodobně splňují kritéria pro klasifikaci jako nebezpečné, a u nichž proto existuje pravděpodobnost, že budou vyžadovat úplný soubor standardních informací podle přílohy VII.

Účelem seznamu je pomoci vám při rozhodování, zda budete moci registrovat svou látku, vyráběnou nebo dováženou v množství 1 až 10 tun za rok, s uvedením omezených informací.

Společně se seznamem agentura ECHA zveřejnila [„kontrolní seznam“ o pěti krocích](#), který vám má pomoci určit, zda můžete využít možnosti předložení omezeného množství informací. Kromě toho uvádíme rady, [jak seznam používat](#), včetně názorných příkladů.

V každém případě jste stále povinni poskytnout jakékoli a veškeré dostupné relevantní informace o dané látce, jimiž disponujete.

Požadovaná odbornost

Administrativní odbornost

Pokud mohou být dostupné výsledky použity přímo jako vstupní údaje v registrační dokumentaci.

Vědecká odbornost

Pokud je třeba učinit rozhodnutí ohledně toho, zda provést zkoušku, či nikoli, podle obrázku 3.

Pokud jsou k dispozici výsledky zkoušky, je však třeba je interpretovat a vyvodit závěr o příslušné hodnotě pro účely posouzení.

Pokročilá vědecká odbornost⁵

Pro jakýkoli z přístupů navrhovaných v oddílech 1.2, 1.3, 1.4 a 1.5 přílohy XI a pro posouzení toho, zda lze poskytnout vědecké zdůvodnění a spolehlivou dokumentaci takových údajů a zda tyto údaje splňují všechny podmínky.

Pokud je vaše látka zařazena na seznam v příloze III a je třeba poskytnout zdůvodnění k případnému překonání obav, které vedly k zařazení látky na seznam.

Další tipy

Úvahy týkající se uplatnění výjimky z přílohy III musíte zdokumentovat v oddílu 14 dokumentace IUCLID. Podrobnější informace naleznete v [příkladech](#) přílohy III na webových stránkách agentury ECHA.

⁵ [Pokyny k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti – Hodnocení dostupných informací – kapitola R4](#)

3.4 Získávání nových údajů a překládání návrhů zkoušek

Na základě přezkumu všech dostupných informací může být nicméně učiněn závěr, že za účelem splnění požadavků na informace je třeba získat nové údaje. Pokud jde o chybějící informace týkající se standardních požadavků na informace uvedených v přílohách VII a VIII, máte možnost získat nové informace, zatímco v případě chybějících informací týkajících se požadavků na informace uvedených v přílohách IX a X nebo studií navazujících na některé studie v příloze VIII musíte nejprve vypracovat a předložit návrh zkoušek agentuře ECHA ve své registrační dokumentaci⁶.

S cílem zamezit zbytečným zkouškám na zvířatech je nutné před provedením jakýchkoli nových zkoušek za účelem splnění požadavků na informace nejprve posoudit veškeré dostupné existující údaje (viz kapitola 3.1). V praxi to rovněž znamená, že byste před provedením zkoušek na zvířatech měli pečlivě posoudit pravidla pro upuštění od požadavků na informace uvedená ve sloupci 2 (viz kapitola 3.3) a obecná pravidla pro přizpůsobení (viz příloha XI nařízení REACH a kapitoly 3.3 a 4).

Než budou k dispozici výsledky jakýchkoli nových zkoušek, musíte rovněž provádět vhodná opatření k řízení rizik a dokumentovat opatření, která doporučujete následným uživatelům.

Povinnost žadatele o registraci oznámit při předkládání návrhu zkoušek úvahy o použití alternativ

Vzhledem k tomu, že by zkoušky na zvířatech měly představovat poslední možnost, od září 2015 **musíte** předložit své úvahy o alternativních metodách a důvody, proč jsou zkoušky na zvířatech nezbytné.

Tyto úvahy by měly obsahovat smysluplné informace, které se týkají jednotlivých možností přizpůsobení uvedených v sloupci 2 platné přílohy (IX nebo X) nebo v příloze XI. Tyto úvahy musíte uvést v poli <Justification for type of information> (Zdůvodnění typu informací) v aplikaci IUCLID u každé sledované vlastnosti, pro kterou jsou navrhovány zkoušky na obratlovcích, za použití dostupné šablony (pro volný text) v daném poli. Upozorňujeme, že tyto informace jsou předmětem kontroly úplnosti a budou zveřejněny.

Poté musíte počkat na rozhodnutí agentury ECHA o vašem návrhu, než budete moci zkoušku na obratlovcích provést. Další informace o přezkumu návrhu zkoušek a souvisejícím rozhodování naleznete na webových stránkách agentury ECHA a v praktické příručce: [Jak komunikovat s agenturou ECHA při hodnocení dokumentace](#).

⁶ V souladu s čl. 10 písm. a) bodem ix) a č. 12 odst. 1 písm. d) a e).

4. Alternativy, jejichž cílem je zamezit zkouškám na zvířatech

Různé možnosti uvedené v této kapitole odpovídají oddílům přílohy XI: průkaznost důkazů se vztahuje k oddílu 1.2, (Q)SAR k oddílu 1.3, údaje *in vitro* k oddílu 1.4 a analogický přístup a přístup založený na kategoriích k oddílu 1.5.

4.1 Průkaznost důkazů

Co to znamená?

Přístup založený na průkaznosti důkazů se obvykle týká kombinace důkazů z více zdrojů za účelem posouzení určité vlastnosti. Tato technika proto může být užitečná například v případech, kdy každá informace nebo zkouška sama o sobě není dostačující ke splnění standardních požadavků na informace, může však být možné zkombinovat silné a slabé stránky jednotlivých studií, a tím dospět k závěru pro určitou vlastnost.

Pojem průkaznost důkazů nepředstavuje ani vědecky jasně definovaný pojem ani schválený formalizovaný koncept charakterizovaný definovanými nástroji a postupy⁷. Lze jej nicméně považovat za přístup založený na důkazech, který zahrnuje posouzení relativní průkaznosti / váhy (hodnoty) různých dostupných informací, jež byly shromážděny. Tento koncept lze uplatnit buď objektivně za použití formalizovaného postupu, nebo za použití odborného posudku. Průkaznost/váha, která je dostupným důkazům přiřazována, bude ovlivněna faktory, jako jsou například kvalita údajů, nerozpornost výsledků, povaha a závažnost účinků či relevantnost dané informace.

V rámci nařízení REACH je přístup založený na průkaznosti důkazů součástí postupu rozhodování o vlastnostech látky, a proto tvoří důležitou součást posuzování chemické bezpečnosti.

Koncepce přístupu založeného na průkaznosti důkazů byla rovněž použita při vypracovávání integrovaných strategií zkoušek. Například strategie zahrnující sled definovaných zkoušek k sestavení průkaznosti důkazů byly formalizovány v rámci standardních požadavků na informace podle nařízení REACH mimo jiné pro zkoušky dráždivosti/žíravosti pro kůži/oči a zkoušek mutagenity. V kapitole R7a [Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#) jsou uvedeny další příklady.

V neposlední řadě má koncepce přístupu založeného na průkaznosti důkazů rovněž zvláštní použití v příloze XI nařízení REACH coby možnost, jak splnit požadavky na informace příloh VII–X následujícím způsobem:

*„Od zkoušek na zvířatech lze upustit, pokud existují závažné důkazy, které poukazují na pravděpodobné vlastnosti látky. Tento přístup lze použít, existuje-li dostatek informací z **několika nezávislých zdrojů**, ze kterých je možné usuzovat, že látka má (nebo nemá) určitou nebezpečnou vlastnost, zatímco informace z každého jednotlivého zdroje jsou samy o sobě pro takovýto závěr považovány za nedostatečné [...].*

Existují-li dostatečně průkazné důkazy, že látka má nebo nemá určitou nebezpečnou vlastnost:

- je možné upustit od dalších zkoušek na obratlovcích pro tuto vlastnost,

⁷ Weed, D. (2005): Weight of Evidence: A Review of Concepts and Methods (Průkaznost důkazů: přezkum konceptů a metod). Risk Analysis (Analýza rizik), 25(6): 1545–1557.

- je možné upustit od dalších zkoušek, které se neprovádí na obratlovcích.

Ve všech případech je nutné poskytnout dostatečnou a spolehlivou dokumentaci.

Konkrétně je zmíněno použití důkazů z *několika zdrojů*, pakliže by informace z každého takového jednotlivého zdroje samy o sobě mohly být považovány za nedostačující.

Přístup založený na průkaznosti důkazů ze své podstaty vyžaduje použití vědeckého odůvodnění, a proto je ke zdůvodnění použití tohoto přístupu nezbytné uvést dostatečnou a spolehlivou dokumentaci. Průkaznost důkazů nebude vždy dostačující k tomu, aby žadatel o registraci předešel dalšímu zkoušení, ale může být užitečná při vypracovávání integrované strategie zkoušek (ITS), neboť dostupný důkaz může napomoci při určování následných kroků a nevhodnější zkoušky.

V této kapitole jsou uvedeny zdroje informací, které mohou přispívat k průkaznosti důkazů.

Kdy je třeba podniknout příslušné kroky?

Jakmile byly shromážděny existující údaje, koncept průkaznosti důkazů umožňuje:

- použití méně spolehlivých informací nebo studií, které samy o sobě nemusí být dostačující k tomu, aby mohly být kvalifikovány jako hlavní studie,
- vyvození závěrů týkajících se vlastností látky, a tedy
- splnění vašich požadavků na informace.

Jedná se o jeden ze způsobů, jak optimalizovat použití všech dostupných informací a různých zdrojů údajů pro danou sledovanou vlastnost, které mohou poskytnout dostatek informací, jsou-li použity v kombinaci s dalšími studii, tzn. umožnit provedení analýzy průkaznosti důkazů.

Je důležité spolehlivě, podrobně a transparentně zdokumentovat a vysvětlit, jak byl přístup založený na důkazech použit. Další informace nemusí být nutné, pokud poskytnete odůvodnění prokazující, že údaje zkombinované v přístupu založeném na průkaznosti důkazů dostatečně popisují danou vlastnost.

Jak je třeba postupovat?

Nejprve jsou v rámci přístupu založeného na průkaznosti důkazů shromážděny všechny dostupné informace – čím více informací, tím lépe. Pak je nutné odborné posouzení shromážděných informací a také toho, zda je možné sestavit argumentaci průkaznosti důkazů.

Shromáždění všech relevantních informací

Na začátku sestavování argumentace založené na průkaznosti důkazů byste měli shromáždit všechny existující relevantní informace ze všech možných zdrojů. Další informace o používání, bodování a oznamování existujících informací jsou uvedeny v kapitole 3.1.

Posuzování všech informací jako celku k vyvození závěru týkajícího se určité vlastnosti

Kumulativní průkaznost: „sružování“ informací

Pro stejnou zkoušenou látku a stejnou sledovanou vlastnost může být k dispozici několik studií, které nejsou považovány za zcela spolehlivé nebo vhodné, aby mohly být kvalifikovány jako hlavní studie. Pokud se však použijí společně, výsledky těchto studií mohou naznačovat účinek látky při přibližně stejné koncentraci a ve stejném čase. V takových případech může být odůvodněné použít tyto studie společně, učinit závěr o určité konkrétní sledované vlastnosti a splnit požadavek na informace.

Příklady studií, které jsou samy o sobě nedostačující jako hlavní studie, zahrnují:

- problematické zkoušky: pokud nelze určit přiměřený odhad koncentrace expozice, pak by měl být výsledek zkoušky posuzován obezřetně, není-li pouze součástí přístupu založeného na průkaznosti důkazů
- studie s Klimischovým skóre 2, 3 a 4
- studie provedené podle nestandardních pokynů

Příklad (subakutní toxicita pro ryby)

Při zkoumání sledované vlastnosti uvedené v oddílu 9.1.3 přílohy VIII (subakutní toxicita pro ryby) můžete mít k dispozici:

- platné údaje o toxicitě pro ryby, které jsou dostupné pouze pro režim krátkodobé expozice (např. 24 hodin),
- zkoušky pro expozici přesahující 96 hodin, které však nelze považovat za spolehlivé (např. kvůli špatné dokumentaci), ačkoli uvádějí informaci, že hlavní účinek se objevuje v prvních 24 hodinách a lze tedy použít hodnotu stanovenou pro 24 hodin,
- údaje o toxicitě pro několik časových bodů ze 72 hodin trvajících zkoušky, přičemž křivka čas-účinek umožňuje extrapolaci hodnoty pro 96 hodin.

Při hodnocení existujících údajů lze očekávat, že nebudou k dispozici všechny informace o studii, aby bylo možné všechny výše uvedené úvahy plně posoudit. Studie však mohou mít dobrou kvalitu a mohou být zvažovány pro použití jako součást přístupu založeného na průkaznosti důkazů. Ujistěte se prosím, že máte k dispozici klíčové informace, na jejichž základě zabezpečíte, aby měly použité základní údaje dobrou kvalitu.

Pokud takové okolnosti nastanou, je nejdůležitější vědět, zda byla zkouška provedena podle standardních pokynů pro zkoušky, a měla by také být uvedena metoda studie. Kromě toho by důležité informace měly být uvedeny také v technické dokumentaci. Těmito informacemi jsou:

- (i) identifikace zkoušené látky;
- (ii) čistota vzorku;
- (iii) testované druhy a
- (iv) doba trvání zkoušky. Další pokyny jsou uvedeny v Pokynech pro registraci.

Jak zacházet s protichůdnými výsledky studií

Pokud je k dispozici několik studií s protichůdnými výsledky, lze použít přístup založený na průkaznosti důkazů: každá studie se posoudí a je jí přidělena průkaznost v závislosti na zkušební metodě, kvalitě údajů a posuzované sledované vlastnosti. Poté je vyvozen závěr na základě vyváženosti různých důkazů.

Upozorňujeme, že vysoce kvalitní údaje *in vivo* (informace získané na základě analogického přístupu) a *in vitro* mají při rozhodování obvykle větší průkaznost než QSAR nebo interní metoda *in vitro*.

Odborný posudek

Při vytváření a hodnocení všech informací v rámci průkaznosti důkazů je odborný posudek velmi důležitý, zejména při zvažování jejich spolehlivosti, relevantnosti a dostatečnosti, při sdružování a srovnávání různých informací a při přidělování určité váhy každému údaji.

Expert, kteří tento vědecký posudek provádějí, musí mít zkušenosti v oblasti příslušných

sledovaných vlastností a zkušebních metod, neboť budou muset zhodnotit spolehlivost, relevantnost a přiměřenost dostupných údajů a určit, zda důkazy v kombinaci dostačují k vyvození závěru týkajícího se vlastností nebo možných účinků dané látky.

Jestliže údaje ze zkoušek nejsou k dispozici nebo neumožňují vyvození jasného závěru, lze dojít k závěru za použití jiných informací a odborného posudku.

Má-li být odborný posudek jasný a srozumitelný, je hlavní, aby byly v technické dokumentaci plně zdokumentovány a vědecky odůvodněny všechny použité informace, všechny kroky provedené v rámci postupu hodnocení a všechny vyvozené závěry.

Oznamování a zaznamenávání relevantních informací

Ke splnění požadavků na informace pro určitou sledovanou vlastnost musíte předložit svou argumentaci založenou na průkaznosti důkazů v oddílu dané sledované vlastnosti v dokumentaci v aplikaci IUCLID. Pro každý důkaz byste měli vytvořit samostatný záznam studie sledované vlastnosti (ESR) a v poli <Adequacy of study> (Přiměřenost studie) zvolit „Weight of evidence“ (Průkaznost důkazů).

Poté byste měli uvést informace ve formě podrobného souhrnu studií: je třeba vyplnit veškeré relevantní informace v položkách záznamu studie sledované vlastnosti „Administrative data“ (Administrativní údaje) (například „Type of information“ (Typ informací) a „Reliability“ (Spolehlivost)), „Data source“ (Zdroj údajů), „Materials and methods“ (Materiály a metody) a „Results and discussion“ (Výsledky a diskuse) (viz případové studie na konci kapitoly).

Každý záznam studie sledované vlastnosti předložený v rámci přístupu založeného na průkaznosti důkazů bude během postupu registrace předmětem kontroly úplnosti, stejně jako záznamy studií sledovaných vlastností předložených jako hlavní studie.

Více informací týkajících se přípravy registračních dokumentací ve formátu IUCLID a kontroly úplnosti naleznete v [příručce „Jak připravit dokumentaci pro registraci a oznamování PPORD“](#) v kapitole 9.7.4, kde jsou uvedeny příklady vyplňování záznamů studií sledovaných vlastností, a v příloze 2.

Doporučení

- 1** Vypracujte souhrn sledovaných vlastností vyplývající z různých záznamů studií sledovaných vlastností, v němž shrnete zjištění pro každou sledovanou vlastnost a také důvody, proč jste k uvedenému závěru dospěli.
- 2** Pro každý důkaz uveďte dostatek údajů umožňující agentuře ECHA zhodnotit celkové důkazy a prokazující, že kombinované informace umožní racionální posouzení fyzikálně-chemických, ekotoxikologických a toxikologických (vnitřních) vlastností látky.
- 3** Svá vědecká zvážení jednotlivých důkazů a celkové posouzení jasně zdokumentujte a oznamte, aby agentura ECHA mohla všechny uvedené důkazy nezávisle posoudit.
- 4** Všechny záznamy studií sledovaných vlastností, které jsou součástí přístupu založeného na průkaznosti důkazů, **musí být označeny** jako takové v poli <Adequacy of study> (Přiměřenost studie).
- 5** Přístup založený na průkaznosti důkazů nesmí být označen, jestliže má žadatel o registraci v úmyslu upustit od studie na základě sloupce 2 příloh VII–X příloh nařízení REACH.
- 6** Pro každou studii použitou jako součást přístupu založeného na průkaznosti důkazů předložte **podrobné souhrny studií**.
- 7** Pro danou vlastnost by se vždy měla posuzovat kvalita dostupných údajů, shodnost výsledků, závažnost a typ účinků, které vzbuzují obavy, a relevantnost dostupných údajů.

Požadovaná odbornost

Jak je popsáno výše, pro každou sledovanou vlastnost je požadována vědecká odbornost, s výjimkou případů, kdy jsou v aplikaci IUCLID zaznamenány dostupné údaje. Každý případ bude jiný.

Administrativní odbornost	Pokud lze dostupné výsledky zkoušky, včetně výsledků s použitím příslušných Klimischových skóre, použít přímo jako vstupní údaje v registrační dokumentaci.
Vědecká odbornost	Pokud dostupné výsledky vyžadují interpretaci nebo přiřazení Klimischových skóre pro vyvození závěru o příslušné hodnotě pro účely dalšího posouzení.
Pokročilá vědecká odbornost	Pokud lze jako alternativu ke standardním zkouškám použít více zdrojů důkazů z experimentálních či jiných údajů, vytvoření přístupu založeného na průkaznosti důkazů a zajištění vhodné a spolehlivé dokumentace a posouzení podmínek oddílu 1.2 přílohy XI.

Další tipy

- 1 Dokumentace musí vždy obsahovat dobře zdokumentované a platné odůvodnění přizpůsobení standardních požadavků na informace, které vychází z vědecké argumentace a dokumentace příslušných důkazů.
- 2 Agentura ECHA akceptuje přístup založený na průkaznosti důkazů pouze tehdy, je-li v aplikaci IUCLID podloženo několika záznamy studií sledované vlastnosti současně s vhodnou dokumentací různých zdrojů důkazů. V záznamech studií sledované vlastnosti je nutné použít správné značky a musíte disponovat souhrnem sledovaných vlastností, který zastřešuje ostatní záznamy studií sledované vlastnosti vztahující se ke každému jednotlivému důkazu.
- 3 Agentura ECHA zaznamenala, že žadatelé o registraci používají přístup založený na průkaznosti důkazů nevhodným nebo nepřiměřeným způsobem, který spočívá v tom, že se snaží použít několik zdrojů ne zcela vhodných existujících informací. Ve výjimečných případech, když lze použít pádné argumenty pro zdůvodnění neprovedení zkoušky na základě nulové expozice, byste neměli záznam studie sledované vlastnosti označovat jako „weight of evidence“ (průkaznost důkazů), ale místo toho byste měli uvést upuštění od požadavku na údaje a zvolit důvod „exposure considerations“ (úvahy týkající se expozice). Poté byste měli uvést dostačující kvantitativní zdůvodnění vycházející ze scénářů expozice vypracovaných v rámci zprávy o chemické bezpečnosti (CSR).
- 4 Pokročilé metody, jako je toxikogenomika, vám mohou poskytnout informace o posouzení rizik a napomoci vám při rozhodování o návrhu účinných a účelných strategií zkoušek a rovněž poskytnout mechanistický základ pro popis způsobu účinku, biologického významu účinků pozorovaných ve studiích *in vivo* a významu pro lidské zdraví.

Případové studie

Případová studie 1: přiměřené použití přístupu založeného na průkaznosti důkazů u sledované vlastnosti „water solubility“ (rozpuštěnost ve vodě), který vychází ze dvou zdrojů důkazů: analogického přístupu a předpovědi na základě QSAR.

V takovém případě je třeba předložit dva hlavní záznamy studií sledované vlastnosti (ESR) doprovázející záznam studie sledované vlastnosti pro zdrojovou látku. Doprovodné záznamy studií sledované vlastnosti slouží pouze jako základ pro analogický přístup (nikoli pro přístup založený na průkaznosti důkazů).

První záznam studie sledované vlastnosti a) představuje základ pro analogický přístup. Jedná se o experimentální výsledek pro strukturně příbuznou látku (analog, zdrojová látka pro analogický přístup); pole <Type of information> (Typ informací) je nastaveno na „experimental study“ (experimentální studie), v poli <Adequacy of study> (Přiměřenost studie) se vyplní „key study“ (hlavní studie) a zaškrtně se políčko „podrobný souhrn studie“. Vyplní se

všechna příslušná pole pro podrobný souhrn studie, včetně interpretace a závěru žadatele o registraci. Žadatel o registraci může k záznamu studie sledované vlastnosti rovněž připojit doprovodný dokument nebo zprávu.

Druhý záznam studie sledované vlastnosti b) je **cílem** (výsledkem) analogického přístupu a slouží jako analogie vycházející z pomocné látky (strukturně podobná látka nebo náhražka); pole <Type of information> (Typ informací) se nastaví na „read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)” (analogie vycházející z pomocné látky (strukturně podobná látka nebo náhražka), v poli <Adequacy of study> (Přiměřenost studie) se vyplní „weight of evidence” (průkaznost důkazů). V poli „Cross-reference” (Křížový odkaz) se uvede křížový odkaz na záznam studie sledované vlastnosti a), která představuje zdrojovou studii. V poli <Justification for type of information> (Zdůvodnění typu informací) se uvede odůvodnění analogického přístupu. Žadatel o registraci může k záznamu studie sledované vlastnosti rovněž připojit doprovodný dokument nebo zprávu.

Třetí záznam studie sledované vlastnosti c) slouží pro předpověď na základě (Q)SAR; pole <Type of information> (Typ informací) se nastaví na „(Q)SAR” ((Q)SAR), v poli <Adequacy of study> (Přiměřenost studie) se vyplní „weight of evidence” (průkaznost důkazů) a vyplní se všechna pole vyžadovaná pro podrobný souhrn studie. V polích <Justification for type of information> (Zdůvodnění typu informací) a <Attached justification> (Připojené odůvodnění) se uvede podpůrná dokumentace pro předpověď na základě QSAR.

Vytvoří se souhrn sledovaných vlastností, který zahrnuje hlavní zjištění jednotlivých záznamů studií sledované vlastnosti. Kromě toho žadatel o registraci dále zdokumentuje, jak pro látku na základě použití průkaznosti důkazů zjišťoval sledovanou vlastnost.

Více informací naleznete v kapitole 9.7.2 [Příručky: Jak připravit dokumentaci pro registraci a oznámení PPORD](#).

Případová studie 2: nepřiměřené použití přístupu založeného na průkaznosti důkazů

Je předložen pouze jeden záznam studie sledované vlastnosti označený jako „weight of evidence” (průkaznost důkazů) (v poli <Adequacy of study> (Přiměřenost studie)), který uvádí experimentální studii s Klimischovým skóre 4.

Takovýto záznam není dostačující pro hodnocení ani pro splnění požadavků na informace. Je proto důležité, aby žadatel o registraci vytvořil přesvědčivější soubor důkazů vyvozených z doplňujících zdrojů informací a aby zdokumentoval jednotlivé důkazy a odůvodnění závěrů vyvozených pro danou sledovanou vlastnost.

4.2 (Q)SAR

Co to znamená?

Modely vztahů mezi strukturou a aktivitou (SAR) a kvantitativních vztahů mezi strukturou a aktivitou (QSAR), společně označovaných jako (Q)SAR, jsou teoretické počítačové modely, pomocí nichž lze na základě znalosti chemické struktury látek předpovědět – kvantitativně či kvalitativně – jejich fyzikálně-chemické a biologické (např. (eko)toxikologické) vlastnosti a vlastnosti, které souvisejí s osudem daných látek v životním prostředí. Tyto modely jsou obsaženy v bezplatných i komerčních počítačových programech.

Díky použití (Q)SAR (rovněž nazývanému přístup *in silico*) můžete zamezit zbytečným zkouškám, včetně zkoušek na zvířatech, je-li získaná informace dostačující ke splnění požadavků na informace. Tyto předpovědi však lze považovat za platné a použitelné pouze za předpokladu, že byly splněny určité podmínky.

Účelem přístupu, při němž jsou používány modely (Q)SAR, je předpovědět vnitřní vlastnosti chemických látek za využití různých databází a teoretických modelů namísto provádění zkoušek. Na základě znalosti chemické struktury model QSAR kvantitativně spojuje vlastnosti chemické látky s mírou určité aktivity, zatímco model SAR umožňuje určit přítomnost či nepřítomnost vlastnosti látky kvalitativně na základě strukturních rysů dané látky.

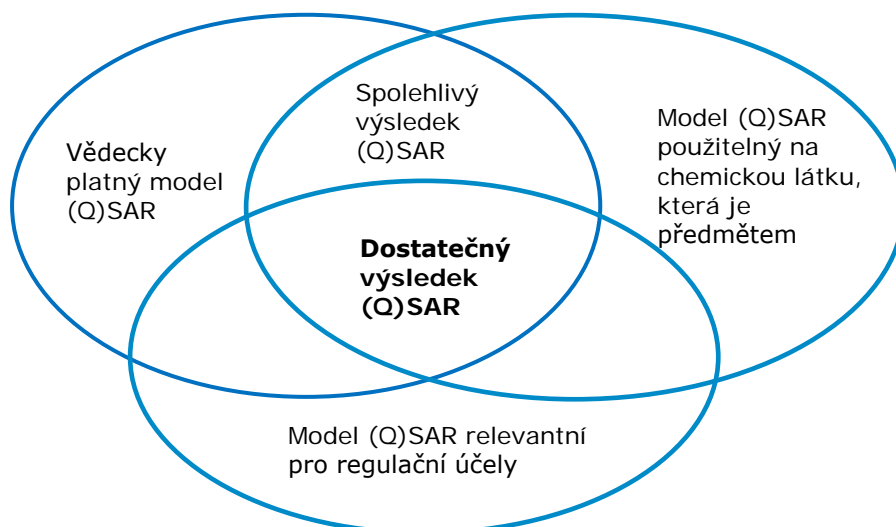
Stejně jako v případě jiných forem údajů musíte poskytnout dostatečnou dokumentaci, která umožní nezávislé vyhodnocení výsledků. Další informace o modelech (Q)SAR jsou uvedeny v Praktickém průvodci: Jak používat a oznamovat (Q)SAR.

Kdy je třeba podniknout příslušné kroky?

Předpovědi na základě (Q)SAR lze použít jako přijatelné přizpůsobení namísto zkoušek, pouze pokud jsou k dispozici dostačující výsledky modelů (Q)SAR, tzn. jsou-li splněny podmínky stanovené v oddílu 1.3 přílohy XI nařízení REACH:

- (i) daná látka musí spadat do oblasti použitelnosti daného modelu;
- (ii) výsledky musí být získány za použití vědecky platného modelu;
- (iii) výsledky musí být dostačující pro účely klasifikace a označování a pro účely posouzení rizik a
- (iv) informace by měly být dobře zdokumentovány.

Obrázek 4: Schéma určování dostatečného výsledku (Q)SAR



Hodnocení vědecké platnosti modelu se řídí následujícími zásadami:

- (i) definovaná sledovaná vlastnost;
- (ii) jednoznačný algoritmus;
- (iii) definovaná oblast použitelnosti;
- (iv) příslušná opatření týkající se dobré shody, podrobnosti a předvídatelnosti a
- (v) pokud možno mechanistická interpretace.

Za použití modelů (Q)SAR lze spolehlivě předpovídat některé jednoduché vlastnosti a sledované vlastnosti, pokud dotyčné látky spadají do oblasti použitelnosti modelu, zatímco u sledovaných vlastností vyššího stupně dokáže (Q)SAR poskytnout pouze předběžné údaje o typu toxicity, kterou látka může vykazovat.

K ověření spolehlivosti a dostatečnosti předpovědi je zapotřebí zkušenost a dokonalá znalost modelů (Q)SAR.

Jak je třeba postupovat?

Výsledky předpovědi (Q)SAR byste měli zpravidla použít jako součást přístupu založeného na průkaznosti důkazů (viz kapitola 4.1 tohoto průvodce) nebo integrované strategie zkoušek.

Ze zkušeností agentury ECHA s využíváním přizpůsobení ke splnění standardních požadavků na informace vyplývá, že obecně neexistují jednoduchá řešení (Q)SAR pro komplexní sledované vlastnosti týkající se lidského zdraví, jako jsou toxicita po opakovaných dávkách nebo reprodukční a vývojová toxicita.

Při používání modelů (Q)SAR byste měli uplatnit všechny dostupné modely (Q)SAR pro danou sledovanou vlastnost. Dostupné modely by měly být nezávislé (měly by se lišit, pokud jde o formu předpovědi a výchozí údaje).

Musíte ověřit, zda vaše (cílová) látka spadá do oblasti použitelnosti modelu. V praxi je třeba ověřit tyto prvky:

- (i) oblast deskriptoru;
- (ii) pokud možno strukturální, mechanistickou a metabolickou oblast.

Přítomnost blízkých strukturně podobných látek v základním souboru modelu zvyšuje spolehlivost předpovědi, zejména pokud jsou analogické předpovězeny správně nebo v přijatelném rozpětí chyby. Analogické látky lze vyhledat v základním a/nebo zkušebním souboru modelu a v dostupných databázích (například v nástrojové sadě OECD pro používání modelů (Q)SAR).

Nakonec musíte na podporu svého odůvodnění předložit řádnou dokumentaci:

- (i) formulář pro oznámení předpovědi na základě (Q)SAR (QPRF) pro zdokumentování předpovědi a
- (ii) formulář pro oznámení modelu (Q)SAR (QMRF) pro zdokumentování modelu.

Zatímco formulář pro oznámení modelu (Q)SAR je obecným popisem modelu a bývá obvykle poskytnut autorem modelu, formulář pro oznámení předpovědi na základě (Q)SAR je specifický pro danou předpověď a je třeba jej vyplnit pro každou jednotlivou předpověď zvlášť.

Další podrobnosti a pokyny k použití údajů o (Q)SAR jsou obsaženy v [Praktickém průvodci: Jak používat a oznamovat \(Q\)SAR](#) a v [kapitole R.6 Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#).

Požadovaná odbornost

Pokročilá vědecká odbornost Pro porozumění výpočetním modelům (Q)SAR, neboť používání, odůvodnění a dokumentace takovýchto údajů podléhá velmi specifickým pravidlům; posouzení podmínek uvedených v oddílu 1.3 přílohy XI.

Další tipy

- 1 Neberte v potaz předpovědi, které splňují pouze některé z podmínek uvedených v oddílu 1.3 přílohy XI nařízení REACH, popřípadě vysvětlete důvod pro uvedení těchto předpovědí. Čím více se předpovídaný výsledek blíží regulační prahové hodnotě, tím přesnější musí předpověď být.
- 2 K záznamu studie sledované vlastnosti může být připojen formulář pro oznámení modelu (Q)SAR popisující vědeckou platnost modelu, zatímco formulář pro oznámení předpovědi na základě (Q)SAR pro konkrétní předpověď by měl být připojen vždy nebo by měla být uvedena rovnocenná informace v předem vyplnitelném poli <Justification for type of information> (Zdůvodnění typu informací) v aplikaci IUCLID.
- 3 Použití nástrojové sady OECD pro používání modelů (Q)SAR nenahrazuje nutnost vypracovat formulář pro oznámení předpovědi na základě (Q)SAR pro popis vědeckého odůvodnění nebo poskytnutí podpůrných důkazů pro předpověď.
- 4 Zvažte konkrétní chemické vlastnosti své látky, abyste rozhodli, zda látka spadá do oblasti použitelnosti daného modelu, nebo zda může být obtížné předpovědět například informace týkající se reaktivity, případně zda mohou konkrétní způsoby účinku zdůraznit strukturu, u nichž lze očekávat nadměrnou toxicitu, a předpovědi mohou být potenciálně méně přesné.

4.3 Údaje *in vitro*

Co to znamená?

Zkouška prováděná *in vitro* (z latiny: ve skle) se provádí v kontrolovaném prostředí, jako je zkumavka nebo Petriho miska, mimo živý organismus. Naproti tomu zkouška prováděná *in vivo* (z latiny: v živém) se používá u živých organismů, např. obratlovců.

Výsledky získané vhodnými metodami *in vitro* mohou naznačovat přítomnost určité vlastnosti nebo mohou být důležité pro pochopení způsobu účinku dané látky. V této souvislosti se „vhodnou“ metodou rozumí metoda dostatečně dobře propracovaná podle mezinárodně dohodnutých kritérií pro vývoj zkoušek (například kritéria pro předběžné ověření Evropského střediska pro validaci alternativních metod (EVCAM)). Validace je proces, jehož prostřednictvím se u daného postupu stanovuje jeho spolehlivost a relevantnost pro konkrétní účel.

V rámci prosazování alternativních metod bylo několik zkušebních metod *in vitro* mezinárodně ověřeno a tyto metody byly schváleny pro regulační použití.

Pokud je zkouška *in vitro* použita jako přízpůsobení a svědčí-li její výsledky o nepřítomnosti vnitřní vlastnosti, může být zapotřebí provést ještě standardní zkoušku s cílem nepřítomnosti této vlastnosti potvrdit. Mezi výjimky patří ty zkoušky *in vitro*, pro něž lze akceptovat negativní výsledky, jsou-li použity jako součást integrovaného přístupu. Jedná se například o případ, kdy jsou zkoušky *in vitro* již schváleny jako standardní požadavek na informace (například u sledovaných vlastností dráždivost/žiravost pro kůži a vážné poškození očí / podráždění očí) nebo představují základní krok v rámci standardní integrované strategie zkoušek (například v případě mutagenity).

Ve všech případech musí být pro získání údajů pomocí metod *in vitro* použita vědecky platná metoda a údaje musí být přiměřené pro účely klasifikace a označování a/nebo posouzení rizik. Stejně jako v případě jiných forem údajů musíte poskytnout dostatečnou dokumentaci, která umožní nezávislé vyhodnocení výsledků.

V Evropské unii za koordinaci vědeckého ověřování nových alternativních zkušebních metod odpovídá středisko ECVAM. Pro vývoj nových zkušebních metod bylo stanoveno pět hlavních kroků, které zahrnují vývoj metody, fázi předběžného ověřování, ověřování, nezávislé posouzení a nakonec regulační schválení.

Postup předběžného ověřování je nezbytný pro zajištění toho, aby jakákoli metoda použitá v oficiální validační studii náležitě splňovala kritéria stanovená pro zařazení metody do takové studie. Zásady předběžného ověřování a ověřování a kritéria pro to, jakým způsobem by měly být prováděny validační studie nových nebo aktualizovaných zkušebních metod, jsou uvedeny v [kapitole R.4 Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#) a jsou přežaty z Pokynů OECD č. 34. Více informací o použití takovýchto metod *in vitro* lze nalézt v pokynech a na webových stránkách <http://ecvam.jrc.it/>.

Kategorie metod a údajů *in vitro*

Pro účely registrace látek podle nařízení REACH byly stanoveny tři kategorie metod a údajů *in vitro*.

(i) Ověřené metody *in vitro*

Ověřené metody *in vitro* jsou po vědeckém schválení v souladu s mezinárodně dohodnutými zásadami ověřování obvykle uvedeny v nařízení o zkušebních metodách a/nebo v Pokynech OECD ke zkouškám a mohou plně nebo částečně nahradit zkoušku *in vivo*, a to v závislosti na účelu, pro nějž byla daná metoda ověřena a schválena.

Některé zkušební metody *in vitro* jsou součástí standardních informací požadovaných pro různá množství rozmezí (např. zkoušky *in vitro* hodnotící podráždění kůže a očí či senzibilizaci kůže, zkoušky *in vitro* hodnotící mutagenitu). Jedná se o validované metody, které jsou prokazatelně dostatečné a vhodné k poskytnutí informací pro účely klasifikace, označení a/nebo posouzení rizik.

(ii) Předběžně ověřené metody *in vitro*

Zkoušky *in vitro*, které splňují mezinárodně dohodnutá kritéria pro předběžné ověřování, se rovněž považují za vhodné pro použití podle nařízení REACH, pakliže výsledky těchto zkoušek naznačují určité nebezpečné vlastnosti. Pokud z výsledků předběžně validovaných metod nevyplývají nebezpečné vlastnosti (výsledky jsou negativní), je nutné tuto skutečnost potvrdit odpovídající zkouškou, která je pro příslušnou sledovanou vlastnost uvedena v přílohách VII–X (oddíl 1.4 přílohy XI). Případně mohou být výsledky součástí přístupu založeného na průkaznosti důkazů.

Pokud jsou použity údaje z předběžně ověřených metod *in vitro*, je třeba v registrační dokumentaci uvést kritéria ECVAM pro vstup do fáze předběžného ověřování včetně důkazů reprodukovatelnosti této metody, jejího mechanistického významu a prediktivní kapacity.

(iii) Metody *in vitro*, které nebyly předběžně ověřeny

Předběžně ověřené metody a ostatní údaje *in vitro* (které nebyly předběžně ověřeny) lze použít ke shromáždění informací za účelem poskytnutí dalších údajů pro hodnocení a interpretaci údajů *in vivo* nebo *in vitro* jako součást mechanismu účinku (např. údaje *in vitro* týkající se kinetiky, toxikogenomiky, metabolomiky) a na podporu přizpůsobení standardního režimu zkoušek, jak je uvedeno v příloze XI (použití již existujících údajů, analogický přístup, sdružování chemických látek do skupin a/nebo průkaznost důkazů).

Musíte vždy definovat účel použití takových metod v jasném a dobře zdokumentovaném vědeckém odůvodnění. Případně (např. u předběžně validovaných metod použitých jako podpůrné důkazy) je nutné doložit kritéria vhodnosti.

Kdy by měly být použity?

Podle čl. 13 odst. 1 a 3 jsou zkoušky *in vitro* vhodné k získávání informací o vnitřních vlastnostech látek předtím, než se začnou zvažovat zkoušky *in vivo* na zvířatech. Kromě toho se v oddílu 1.2 přílohy XI nařízení REACH uvádí, že „nově vyvinuté zkušební metody dosud nezahrnuté do zkušebních metod uvedených v čl. 13 odst. 3“, které se mohou dosud nacházet ve fázi předběžné validace, lze zvážit v rámci přístupu založeného na průkaznosti důkazů.

Příloh nařízení REACH byly změněny ve prospěch alternativních zkušebních metod včetně metod *in vitro*. Tyto změny vstoupí v platnost ve dvou krocích: nejprve pro zkoušky dráždivosti pro kůži a oči a akutní dermální toxicitu a poté pro senzibilizaci kůže.

Nové požadavky na informace týkající se dráždivosti/žíravosti pro kůži, vážného poškození/podráždění očí a senzibilizace kůže stanoví zkoušky neprováděné na zvířatech jako standardní možnost, zatímco další změna určí dodatečné možnosti přizpůsobení, pokud jde o akutní dermální toxicitu. Ve většině případů budou informace, které jsou zapotřebí pro klasifikaci nebo posuzování rizik látek, získávány pouze prostřednictvím studií *in vitro*.

Údaje *in vitro* lze tudíž použít pro úplné nebo částečné nahrazení požadavků na informace, které by jinak musely být získány z údajů *in vivo*. Nicméně údaje získané *in vitro* včetně údajů získaných prostřednictvím metod, které nespĺňují mezinárodně schválená kritéria pro ověření (dostatečnost a vhodnost) pro konkrétní sledovanou vlastnost, je rovněž třeba posoudit a předložit v registrační dokumentaci jako součást shromáždění všech dostupných informací a použít v přístupu založeném na průkaznosti důkazů (oddíl 1.2 přílohy XI) nebo na podporu sdružování látek do skupin (oddíl 1.5 přílohy XI).

Jak by měly být použity?

Posuzování a oznamování dostatečnosti a vhodnosti

Než validovanou zkušební metodu *in vitro* předložíte v registrační dokumentaci, musíte posoudit kritéria kvality pro odpovídající sledovanou vlastnost a oznámit je v příslušném záznamu studie sledované vlastnosti v aplikaci IUCLID. Pokud je metoda uvedena v nařízení EU o zkušebních metodách nebo v pokynech OECD ke zkouškám, byla dostatečnost pro použití pro specifickou sledovanou vlastnost již posouzena na mezinárodní úrovni a metoda může být použita pro částečné nebo plné nahrazení zkoušek prováděných na zvířatech.

Je třeba vzít v úvahu veškerá omezení popsaná v protokolu zkušební metody nebo v technických pokynech. Některé metody *in vitro* jsou například vhodné pouze pro předpověď pozitivních výsledků (stanovení nebezpečné vlastnosti), nikoliv pro předpověď výsledků negativních.

Měli byste rovněž ověřit, zda je vaše látka vhodná ke zkoušení za použití vámi zvoleného modelu *in vitro*, neboť mohou existovat omezení oblasti použitelnosti dané zkoušky.

Pokud si přejete za účelem splnění požadavků na informace podle nařízení REACH použít předběžně validované metody *in vitro*, musíte splnit podmínky stanovené v oddílu 1.4 přílohy XI a posoudit vhodnost metody na základě kritérií ECVAM předtím, než výsledky oznámíte v dokumentaci v aplikaci IUCLID. Pokud si přejete použít jakékoli jiné metody *in vitro* jako součást přístupu založeného na průkaznosti důkazů, musíte posoudit kvalitu metody a standardy kvality (reprodukovatelnost výsledků zkoušek), než zahrnete své úvahy do dokumentace v aplikaci IUCLID jako součást záznamu studie sledované vlastnosti.

Použití pro účely klasifikace a označování a/nebo posouzení rizik

Pro účely klasifikace, označování a/nebo posouzení rizik lze za určitých podmínek použít pouze ověřené a předběžně ověřené metody *in vitro*. Pokud používáte ověřenou metodu *in vitro*, která je uvedena v přílohách VII–X, nebo předběžně ověřenou zkušební metodu, která stanoví nebezpečné vlastnosti látky, lze výsledky považovat za dostatečné pro klasifikaci, označení a/nebo posouzení rizik. Další údaje *in vitro* lze použít pouze jako podpůrné při rozhodování v rámci přístupu založeného na průkaznosti důkazů.

Pokud jde o vážné poškození/podráždění očí (oddíl 8.2 přílohy VII), je třeba shromáždit nebo získat informace pro účely klasifikace a posouzení rizik látky prostřednictvím studií *in vitro*. V některých případech může být použita a bude postačovat kombinace studií *in vitro*. V jiných případech, kdy nelze vyvodit závěry o klasifikaci a označení, mohou být za účelem splnění požadavků na informace uvedených v sloupci 2 oddílu 8.2 přílohy VIII vyžadovány studie *in vivo*. Stejná zásada se uplatní na vlastnost „žíravost/dráždivost pro kůži“.

Pokud jde o senzibilizaci kůže (oddíl 8.3 přílohy VII), vzhledem ke změnám příloh nařízení REACH vám může být povoleno provést zkoušku *in vivo* (oddíl 8.3.2 přílohy VII), jestliže nelze na základě zkoušek *in vitro* vyvodit žádné závěry **nebo** pokud dostupné zkušební metody *in vitro* / *in chemico* nejsou pro danou látku použitelné (viz scénář 2).

Doporučení

- 1 Údaje získané pomocí (ověřených a předběžně ověřených) zkušebních metod *in vitro* lze podle nařízení REACH použít, pokud jsou informace pro určitou nebezpečnou sledovanou vlastnost dostačující také pro účely klasifikace a označování a/nebo posouzení rizik.
- 2 Pokročilé technologie *in vitro* mohou poskytnout cenné informace o způsobu účinku látek a mohou pomoci při zdůvodňování analogického přístupu a zvolené kategorie.
- 3 Údaje *in vitro* získané pomocí předběžně (ne)ověřených metod lze použít pouze jako podpůrné informace (např. jako součást zdůvodnění přístupu založeného na průkaznosti

důkazů).

4 V registrační dokumentaci byste vždy měli podrobným a srozumitelným způsobem oznámit výsledky včetně podmínek zkoušek a vysvětlení užitečnosti výsledků. To platí, jestliže je taková studie použita jako hlavní studie, nebo v rámci přístupu založeného na průkaznosti důkazů.

5 Měla by být srozumitelně sdělena omezení dané metody, například metody zkoušek *in vitro* nedokážou kopírovat všechny metabolické procesy, jež mohou být důležité pro chemickou toxicitu, která se objevuje *in vivo*.

6 Musí být dodrženy podmínky uvedené v oddílu 1.4 přílohy XI nařízení REACH.

Požadovaná odbornost

Administrativní odbornost Pokud lze dostupné výsledky zkoušky, včetně příslušných Klimischových skóre, použít přímo jako vstupní údaje v registrační dokumentaci.

Vědecká odbornost Pokud dostupné výsledky vyžadují interpretaci nebo přiřazení Klimischových skóre pro vyvození závěru o příslušné hodnotě pro účely dalšího posouzení.

Pokročilá vědecká odbornost Pokud lze jako alternativu ke standardním zkouškám použít více zdrojů důkazů z experimentálních či jiných údajů, vytvoření přístupu založeného na průkaznosti důkazů a zajištění vhodné a spolehlivé dokumentace a posouzení podmínek oddílu 1.4 přílohy XI.

Další tipy

Jak oznamovat metody in vitro v aplikaci IUCLID v závislosti na stavu jejich ověření⁸

Pokud za účelem splnění požadavků nařízení REACH používáte ve své registrační dokumentaci výsledky získané pomocí ověřené metody *in vitro*, musíte v registrační dokumentaci v aplikaci IUCLID uvést podrobný souhrn studie nebo souhrn studie. Budete muset předložit dostatečný popis zkušebních podmínek, výsledky a vysvětlení pro účely rozhodování ohledně klasifikace, označení a/nebo posouzení rizik.

Pokud za účelem splnění požadavků na údaje pro určitou sledovanou vlastnost předkládáte výsledky předběžně ověřené metody *in vitro* jako hlavní studii, je třeba vysvětlit relevantnost dané metody. Kromě splnění požadavků na podrobný souhrn studie musíte do registrační dokumentace zahrnout dokumentaci prokazující, že daná metoda splňuje kritéria pro posouzení vhodnosti v souladu s kritérii ECVAM, která slouží k hodnocení vhodnosti metody a jejímu možnému schválení pro klasifikaci, označování a/nebo posuzování rizik.

Mějte na paměti, že pokud z výsledků těchto metod s ohledem na konkrétní sledovanou vlastnost nevyplývají nebezpečné vlastnosti, musíte provést požadovanou zkoušku k potvrzení negativních výsledků, pakliže nelze od zkoušky v souladu s dalšími zvláštními a obecnými pravidly pro přizpůsobení standardního požadavku na informace upustit.

Předkládáte-li výsledky předběžně ověřené metody *in vitro* nebo metody *in vitro*, která nebyla

⁸ [Praktický průvodce: Jak oznamovat podrobné souhrny studií, příručka: Jak připravit dokumentaci pro registraci a oznámení PPORD](#) a systém nápovědy v aplikaci IUCLID, k němuž lze získat přístup stisknutím klávesy F1 v [aplikaci IUCLID](#).

předběžně ověřena, jako podpůrné studie, v rámci přístupu založeného na průkaznosti důkazů nebo jako irelevantní studie, musíte tuto skutečnost zřetelně uvést společně s poskytnutím náležitých a dobře zdokumentovaných odůvodnění ve své registrační dokumentaci za použití příslušných polí aplikace IUCLID v záznamu studie sledované vlastnosti.

Jestliže jsou informace *in vitro* použity v kontextu průkaznosti důkazů, je třeba ve formátu IUCLID pro podrobné souhrny studií uvést detailní informace o dané metodě. Rovněž je nutné podrobně zdokumentovat význam zjištění studií ve vztahu k závěrům učiněným na základě celkového souboru údajů. Jsou-li některé studie chybné, avšak vyplývají z nich důležité výsledky, musíte kromě toho rovněž vypracovat podrobné souhrny studií uvádějící jejich slabé stránky.

Takové studie lze v políčku <Adequacy of study> (Přiměřenost studie) v aplikaci IUCLID označit jako „irelevantní vzhledem k významným metodologickým nedostatkům“.

Jak v aplikaci IUCLID oznamovat použití údajů in vitro za účelem splnění standardních požadavků na informace

Při oznamování výsledků v registrační dokumentaci v aplikaci IUCLID musíte uvést odůvodnění pro přizpůsobení standardního režimu zkoušek.

Scénář 1: Disponujete informacemi *in vitro*, když se standardním požadavkem staly výsledky *in vitro*

Pokud jde o senzibilizaci kůže, očekává se, že metody in chemico / in vitro se stanou standardním požadavkem na informace do konce roku 2016 (oddíl 8.3.1 přílohy VII), bude tedy možné určit schopnost chemické látky vyvolat senzibilizaci kůže v rámci strategie zkoušek za použití souboru metod in chemico / in vitro.

Jestliže méně informací neumožňuje správnou klasifikaci látky, tj. určení toho, zda daná látka vyvolává senzibilizaci kůže či nikoli, je třeba uvést informace týkající se tří hlavních jevů souvisejících se senzibilizací kůže. Vyvolává-li látka senzibilizaci kůže, měla by být její schopnost vyvolávat senzibilizaci kůže posouzena, přičemž se požaduje rozlišení mezi dílčími kategoriemi 1A a 1B.

Ve své registrační dokumentaci budete muset oznámit výsledky *in chemico/in vitro* jako průkaznost důkazů s náležitým odůvodněním.

Abyste získali konečný závěr o klasifikaci své látky, musíte vytvořit samostatný záznam studie sledované vlastnosti pro každou metodu *in chemico/in vitro*, kterou jste použili: budete možná muset vypracovat jeden až tři samostatné záznamy studie sledované vlastnosti, pokud dokážete určit klasifikaci po první nebo druhé zkoušce.

Následně musíte pro každý dostupný důkaz u každého záznamu studie sledované vlastnosti vyplnit pole <Adequacy of study> (Přiměřenost studie), a to tak, že v seznamu zvolíte „weight of evidence“ (průkaznost důkazů) nebo „supporting study“ (podpůrná studie) (viz kapitola 4.1). Upozorňujeme, že nestačí předložit pro sledovanou vlastnost pouze podpůrné studie.

Více informací naleznete v kapitole 9.7.2 [příručky: Jak připravit dokumentaci pro registraci a oznámení PPORD](#).

Kontrola technické úplnosti (TCC)

Všechny studie označené jako „key study“ (hlavní studie) a „weight of evidence“ (průkaznost důkazů) podléhají [kontrole úplnosti](#), která je nezbytným krokem pro úspěšné předložení registrační dokumentace.

Scénář 2: disponujete informacemi *in vivo*, když se standardním požadavkem staly výsledky *in*

vitro

Vzhledem ke změnám příloh nařízení REACH již některé zkoušky *in vivo* v případě některých sledovaných vlastností (například podráždění očí nebo podráždění kůže) nepředstavují standardní požadavek na informace.

Pokud máte dispozici pouze zkoušky *in vivo* (například proto, že látka nespadá do oblasti použitelnosti zkoušky *in vitro*), můžete předložit studii *in vivo*, přičemž je třeba předložit sdělení o upuštění od požadavku na zkoušku *in vitro* (tj. odůvodnění přizpůsobení). Upozorňujeme, že v aplikaci IUCLID je dostupná standardní věta označující upuštění od požadavku na zkoušku.

V prvním záznamu studie sledované vlastnosti (*in vitro*) musíte uvést, že upouštíte od požadavku na zkoušku *in vitro* v souladu se (zvláštním nebo obecným) pravidlem, které si přejete použít, za pomoci zvolení odpovídající položky ze seznamu <Justification for data waiving> (Odůvodnění pro upuštění od požadavku na údaje), neboť již disponujete informacemi *in vivo*.

Administrativní údaje	
Sledovaná vlastnost	Dráždivost pro kůži: <i>in vitro</i> / <i>ex vivo</i>
Upuštění od požadavku na údaje	Studie není z vědeckého hlediska nezbytná / jsou k dispozici další informace
Upuštění od požadavku na údaje	Zvolte odpovídající odůvodnění: Studii dráždivosti pro kůži <i>in vitro</i> není nutné provést, protože jsou k dispozici náležité údaje ze studie dráždivosti pro kůži <i>in vivo</i>
Křížový odkaz	<Odkaz na záznam studie sledované vlastnosti v oddílu 7.3.1 (záznam hlavní studie nebo průkaznosti důkazů) pro dráždivost pro kůži: <i>in vivo</i> .>

Poznámka: Lze rovněž uvést zdůvodnění, že metody *in vitro* nejsou pro vaši látku vhodné, pokud tomu tak skutečně je.

Ve druhém záznamu studie sledované vlastnosti (*in vivo*) pak předložíte úplné informace týkající se oznámení podrobného souhrnu studie, a to tak, že vyplníte všechna příslušná pole.

Pokud jde o podráždění očí (oddíly 8.1 a 8.2 přílohy VII), nemůžete-li vyvodit závěry o klasifikaci a označení, mohou být studie *in vivo* přesto vyžadovány. Budete muset předložit záznam studie sledované vlastnosti pro studii *in vivo* a zároveň uvést výsledky studií *in vitro* (s odůvodněním <cannot be used for classification> (nelze použít pro klasifikaci).

4.4 Analogický přístup a kategorie

Co to znamená?

Analogický přístup (read-across) podle nařízení REACH je technikou pro předpovídání informací o sledované vlastnosti pro jednu látku (cílovou látku) za použití údajů týkajících se téže sledované vlastnosti u jiné látky či jiných látek (zdrojové látky / zdrojových látek). S cílem obsáhnout komplexnost každé sledované vlastnosti je třeba, aby bylo zřejmé, jakým způsobem se analogický přístup vztahuje na příslušnou sledovanou vlastnost nebo jinou vlastnost.

Látky, jejichž fyzikálně-chemické, toxikologické a ekotoxikologické vlastnosti jsou pravděpodobně podobné nebo které v důsledku strukturální podobnosti vykazují podobný model chování, lze považovat za skupinu nebo „kategorii“ látek. Pojem „analogue approach“ (analogický přístup) se používá v případech, kdy se analogický přístup „read-across“ použije u malého počtu strukturálně podobných látek. Vzhledem k malému počtu chemických látek tendence nemusí být zřejmé. V důsledku strukturální podobnosti je daná toxikologická vlastnost jedné látky (zdrojové) použita k předpovězení stejné vlastnosti u jiné látky (cílové) za účelem splnění požadavku nařízení REACH.

Je proto obvykle důležité mít pro posuzovanou sledovanou či jinou vlastnost k dispozici alespoň jednu přijatelnou studii dobré kvality. Pokud je k dispozici několik analogických látek s vhodnými údaji, může být pro účely předpovědi použit přístup nejhorší možnosti. V takovém případě se posouzení analogie opakuje pro každou dvojici zdrojové a cílové látky, aby byla nejhorší možnost odůvodněna.

Přístup založený na kategoriích se použije v případech, kdy se analogický přístup uplatní mezi několika látkami, jež jsou seskupeny na základě definované strukturální podobnosti a přípustných rozdílů mezi látkami. Vzhledem ke strukturální podobnosti budou výsledky buď podobné, nebo budou látky vykazovat podobný model chování. Základ pro předpověď pro cílovou látku v rámci skupiny musí být explicitní (např. „nejhorší možnost“ nebo analýza tendencí).

Upozorňujeme, že podle nařízení REACH není strukturální podobnost sama o sobě považována za dostatečnou k odůvodnění předpovězení vlastnosti či vlastností cílové látky za pomoci analogického přístupu. Rovněž je třeba vysvětlit rozdíly ve struktuře, tj. proč se má za to, že strukturální rozdíly nebo rozdíly v rámci skupiny neovlivní předpovídanou vlastnost.

Použití [rámce pro posuzování analogického přístupu](#) (RAAF) vám může pomoci váš analogický přístup posoudit a případně zdokonalit. Agentura ECHA vypracovala rámec pro posuzování analogického přístupu na základě nejčastěji využívaných typů analogického přístupu. Ty jsou formulovány jako scénáře. Každý scénář je charakterizován řadou vědeckých úvah, které jsou pro posouzení analogického přístupu stěžejní. Tyto úvahy se nazývají prvky posouzení a zahrnují logický sled otázek a možných výsledků (nazývaných možnosti posouzení) spolu s příklady.

Odpověď na tyto otázky pomůže určit úroveň spolehlivosti a celkovou přijatelnost analogického přístupu. Rámec pro posuzování analogického přístupu byl vyvinut pro jednosložkové látky a toxikologii se zaměřením na lidské zdraví. Zásady, které obsahuje, lze nicméně rovněž analogicky uplatnit na sledované vlastnosti týkající se životního prostředí a na vícesložkové látky i látky UVCB.

Podobnost látek

Základ pro sdružování chemických látek do skupin (podle jejich podobnosti) byste měli určit pomocí pravidel, která jsou stanovena v oddílu 1.5 přílohy XI a dále rozpracována v [kapitole R.6 Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#): (Q)SAR a

sdužování chemických látek do skupin.

Definice přístupu založeného na kategoriích nevyklučuje analogický přístup, který ve své nejjednodušší formě zahrnuje jednu zdrojovou a jednu cílovou látku. Zdůvodnění kategorie je však přikládána větší váha, pokud je v kategorii shromážděno více analogických látek a existuje-li pro členy kategorie dostatek údajů, z nichž vyplývá, že jsou si dostatečně podobné nebo vykazují konzistentní vzorec (absenci) toxicity.

Podobnost může být způsobena mnoha faktory:

- (i) společnou funkční skupinou;
- (ii) společným prekurzorem nebo společnými produkty rozkladu;
- (iii) konstantním vzorcem ve změně účinnosti a
- (iv) společnými složkami či chemickou třídou.

Tato pravidla „podobnosti“ mohou být použita jednotlivě. Pokud je však určitá kategorie (a podobnost) zdůvodněna na více než jednom základě – například jediným „povoleným“ rozdílem je délka řetězce a společná metabolická dráha –, kategorii lze přikládat větší důvěryhodnost.

Hypotéza by měla zohledňovat cesty expozice i délku trvání účinků.

Kdy by měly být použity?

Pokud zjistíte, že ve vašem souboru údajů chybí údaje, a existují-li zkoušky na analogických látkách, musíte zvážit, zda lze použít analogický přístup k předpovězení vnitřních vlastností vaší registrované látky na základě pravidel „podobnosti“. Analogické látky mohou být rovněž identifikovány na základě mezinárodních posouzení (např. přístupů založených na kategoriích chemických látek vyráběných ve velkém objemu (HPV) vypracovaných OECD) nebo za použití odborných nástrojů, jako je [nástrojová sada OECD pro používání modelů QSAR](#).

Pokud se ukáže, že potenciální přístup založený na sdužování látek do skupin a analogický přístup je třeba potvrdit nebo je nutné jej posílit, můžete zvážit provedení nebo navržení zkoušek na podporu kategorie.

Jak by měly být použity?

K uplatnění přístupu založeného na sdužování látek do skupin a analogického přístupu byste měli podniknout kroky popsané v [kapitole R.6 Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#): (Q)SAR a sdužování chemických látek. Rovněž byste měli zvážit [Pokyny OECD k seskupování látek](#).

Jak charakterizovat sdužování látek do skupin a analogie látek?

Měli byste posoudit strukturní podobnost cílových a zdrojových látek a dopad strukturních rozdílů mezi látkami na příslušné sledované vlastnosti.

Průkaznost hypotézy, na níž je analogický přístup založen, mohou výrazně posílit toxikokinetické informace o posuzovaných látkách, včetně informací o metabolickém osudu. Při sestavování argumentace pro analogický přístup pomůže jasné pochopení fyzikálně-chemického profilu zdrojových a cílových látek.

Vymezení skupiny/kategorie by mělo dokumentovat chemickou podobnost a tendence vlastností a/nebo účinků, které spolu členy dané kategorie navzájem spojují. Musíte znát meze (tj. oblast použitelnosti) a strukturální vztah mezi členy kategorie a definovat jasná kritéria pro zařazení do kategorie. Měli byste co nejpodrobněji popsat všechny zdrojové a cílové látky, včetně identifikátorů, profilů čistoty/nečistot a jejich dopadu na příslušné sledované vlastnosti.

Odůvodnění, které uvedete, by mělo vědecky dokládat, proč je možné použít analogický

přístup. Pokud analogický přístup neobsahuje dostatečné, relevantní a spolehlivé informace o zdrojových a cílových látkách k odůvodnění hypotézy analogického přístupu, může být nutné na podporu odůvodnění analogického přístupu provést nebo navrhnout další zkoušku. Odůvodnění by se rovněž mělo zabývat strukturálními rozdíly mezi látkami, abyste prokázali, že povolené rozdíly výrazně nemění předpovězenou toxicitu.

Nakonec byste měli sestavit matici dostupných údajů uspořádaných ve vhodném pořadí, která by měla odrážet veškeré tendence nebo vývoj pozorované v rámci skupiny. Matice by měla uvádět, zda jsou údaje k dispozici a zda představují spolehlivé výsledky hlavní studie.

Projděte si webové stránky agentury ECHA [Sdružování látek do skupin a analogický přístup](#), které představují rámec pro posuzování analogického přístupu, příklady a související dokumenty. Zvažte použití dokumentu pro posuzování analogického přístupu k posouzení svého analogického přístupu.

K hodnocení konzistentnosti kategorie lze použít [nástrojovou sadu OECD pro používání modelů QSAR](#) s možností řady způsobů profilování (poznatky kódované pomocí IT, obvykle ve formě rozhodovacího stromu). Patří mezi ně:

- předem definovaná kategorizace látek (například jak je definována agenturou US EPA nebo v dokumentech OECD týkajících se kategorií),
- empirické (strukturní) profilování, například na základě organických funkčních skupin,
- strukturní podobnost specifická pro sledovanou vlastnost (např. dráždivost/žíravost pro kůži a oči, mutagenitu *in vitro* atd.) a
- mechanistické (například vazba na DNA, vazba na proteiny) a toxikologické profilování.

Je předpověď na základě analogického přístupu dostačující pro účely klasifikace a označování a/nebo posouzení rizik?

Předpověď na základě analogického přístupu by měla odpovídat potřebám klasifikace a označování nebo posouzení rizik. Neměla by být například náchylná ke zkreslení na základě výběru zdrojových látek nebo zdrojových studií, které by mohlo vést k podcenění nebezpečnosti. Dostatečnost předpovědi pro účely klasifikace a označování a/nebo posouzení rizik podle nařízení REACH se může lišit od dostatečnosti vyžadované v jiných souvislostech, například pro účely vývoje výrobků nebo vyhodnocení nebezpečnosti. V takovém případě mohou být k potvrzení toho, že získaná předpověď je dostačující v regulačním kontextu, zapotřebí další informace. Rovněž je třeba, aby bylo zřejmé, jak předpověď přistupuje k jednotlivým zvažovaným sledovaným vlastnostem vzhledem k různým komplexním aspektům (například hlavní parametry, biologické cíle) každé sledované vlastnosti. Může být rovněž zapotřebí zvážit, jestli předpověď postačuje k tomu, aby umožnila vyvození závěru v souladu s kritérii použitými pro účely klasifikace, například zda se předpověď zabývá typy účinků a vztahem mezi dávkou a účinkem. Kromě toho mohou být pro pochopení nebezpečnosti a rizik, jež může látka představovat, důležité i další nebezpečné vlastnosti látky, na něž se částečně vztahují nebo naopak nevztahují standardní požadavky na informace (například imunotoxicita).

Kdy jsou sdružování a analogický přístup náležitě zdokumentovány?

Je zásadní, aby bylo odůvodnění analogického přístupu jasně popsáno. Analogický přístup by měl zahrnovat dostatečnou identifikaci všech zdrojových a cílových látek, včetně složek jednotlivých látek a profilů čistoty/nečistot. Dokumentace by měla obsahovat také podrobný popis hypotézy pro sdružování látek do skupin a analogický přístup, a je-li kategorie použita pro vlastnosti sledované z hlediska toxikologie, měla by její dokumentace zohledňovat také toxikokinetiku. Zdůvodnění kategorie by mělo zahrnovat srovnání experimentálních údajů pro zdrojové a cílové látky a přehlednou matici údajů, v níž budou výrazně označeny veškeré tendence. Je důležité, aby byl analogický přístup dobře zdokumentován a osoba provádějící

posouzení mohla provést příslušné hodnocení.

Kromě kvalitní dokumentace bude průkaznost hypotézy o kategorii či analogického přístupu záviset na platnosti hypotézy, na níž je založena analogie, na jejích vědeckých podkladech a rovněž na předložených důkazech.

Pokyny k dokumentaci jsou popsány v [kapitole R.6 Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#): (Q)SAR a sdružování chemických látek.

Charakterizace látky

Je stěžejní, abyste dobře definovali chemické struktury a profily čistoty všech látek použitých v rámci analogického přístupu, protože rozdíly v příměsích či v rámci stereochemie mohou ovlivňovat aktivitu a chemické vlastnosti. Podrobný popis složení zdrojových a cílových látek umožňuje lepší využití dostupných údajů. Pro všechny látky použité v rámci analogického přístupu se doporučuje prostudovat si [Pokyny k identifikaci a pojmenovávání látek podle nařízení REACH a CLP](#). Látky UVCB by rovněž měly být jasně charakterizovány.

Jak lze údaje *in vitro* použít v rámci analogického přístupu a pro tvorbu kategorií?

Údaje získané prostřednictvím zkoušek *in vitro* lze případně použít jako materiál k propojení zdrojových a cílových látek. Údaje *in vitro* nebo *ex vivo* mohou objasnit mechanistické úvahy (toxikodynamická podobnost) a posílit průkaznost hypotézy, na níž je založen analogický přístup, v kontextu společných metabolických produktů podobných látek nebo absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování (ADME) obecně (toxikokinetická podobnost).

Kromě toho lze údaje *in vitro* rovněž použít k prokázání biologické hodnoty „mechanistické terminologie“ použité u modelů (Q)SAR – mohou například napomoci při definování oblasti použitelnosti skupiny látek.

Požadovaná odbornost

Pokročilá vědecká odbornost

Pokud lze jako alternativu ke standardním zkouškám použít experimentální údaje týkající se jedné či několika analogických látek (analogický přístup / sdružování látek do skupin), vytvoření analogického přístupu / přístupu založeného na kategoriích a zajištění vhodné a spolehlivé dokumentace a posouzení podmínek uvedených v oddílu 1.5 přílohy XI.

Použití, zdůvodnění a dokumentace takových údajů podléhá velmi specifickým pravidlům.

Další tipy

1 Veškeré nároky je třeba odůvodnit za použití podpůrných údajů. V registrační dokumentaci musí být vždy obsaženy věcné důkazy, jako je podrobný souhrn studií, které musí být samostatně předloženy v záznamu studie sledované vlastnosti. Pouhý odkaz na další posouzení (například v jiných registračních dokumentacích, na jiných webových stránkách anebo provedená v rámci jiných právních předpisů) tudíž nebude agenturou ECHA přijat. K dokumentaci lze připojit zprávy nebo další podpůrné informace.

2 Přijatelné zdůvodnění analogie obvykle vychází z více zdrojů důkazů. Rovněž by měly být vzaty v úvahu různé cesty expozice a formy látky. Zohlednění informací ze studií toxikokinetiky může zlepšit průkaznost hypotézy, na níž je analogie založena.

3 V dokumentaci musí být podrobně uvedeno, kterých nebezpečných sledovaných vlastností

se analogický přístup týká, a musí být identifikována zdrojová chemická látka použitá pro analogický přístup. Je také důležité, aby skóre spolehlivosti odráželo *předpoklad* podobnosti. Pro výsledky odvozené pomocí analogického přístupu by se tudíž obvykle nemělo používat Klimischovo skóre 1 (spolehlivý bez omezení).

4 Doporučuje se srovnání experimentálních údajů o nebezpečných sledovaných vlastnostech pro všechny členy kategorie (rovněž uvedené v tabulkové matici údajů), ideálně se zdůrazněním trendů v rámci kategorie.

5 V aplikaci IUCLID musíte v každém záznamu studie sledované vlastnosti uvést, zda se identita zkoušené látky liší od identity látky definované v oddílu 1 dokumentace (tj. registrované látky). Kromě toho existují pokyny týkající se oznamování analogického přístupu v aplikaci IUCLID, které jsou uvedeny v [příručce: Jak připravit registraci a dokumentaci PPORD](#).

6 Analogický přístup použitý na informace, které pro analogickou látku dosud nebyly získány (například po předložení návrhu zkoušky), nepředstavuje platné přizpůsobení. V takovém případě uveďte, že je plánována experimentální studie, a zmiňte analogickou látku, pro niž je zkouška navrhována.

7 Jestliže byly určité látky přijaty za členy kategorií podle jiných regulačních programů (například kategorie OECD HPV), měli byste na ně ve své registrační dokumentaci upozornit. Musíte nicméně uvést všechny dostupné informace (včetně informací, které se staly dostupnými až po posouzení v jiném regulačním programu) a znovu přehodnotit platnost dané kategorie v souladu s požadavky na informace podle nařízení REACH.

Užitečné odkazy

Systém sledování pro přezkum alternativních zkušebních metod ([TSAR](#)) Společného výzkumného střediska

TSAR je nástroj, který transparentně zaznamenává alternativní zkušební metody a jejich postup od čistě vědeckých protokolů předložených k předběžnému ověření po aktivní používání v regulačním kontextu.

Evropské středisko pro validaci alternativních metod ([ECVAM](#))

[OECD](#): organizace poskytující pokyny ke zkouškám pro účely posuzování chemických látek

[Nařízení o zkušebních metodách ES](#) (nařízení Rady (ES) č. 440/2008)

Další odkazy naleznete na webových stránkách agentury ECHA

[Jak připravit dokumentaci pro registraci a oznamování PPORD](#)

[Praktický průvodce: Jak používat a oznamovat \(Q\)SAR](#)

[Praktický průvodce pro vedoucí pracovníky MSP a koordinátory REACH](#)

[Pokyny pro registraci](#)

[Pokyny pro sdílení údajů](#)

[Sdružování látek do skupin a analogický přístup](#), včetně RAAF

[Webináře agentury ECHA](#) na téma používání údajů *in vitro*, analogického přístupu aj. (2012, 2013, 2014, 2016)

EVROPSKÁ AGENTURA PRO CHEMICKÉ LÁTKY
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKY, FINSKO
ECHA.EUROPA.EU