

Praktisk vejledning

Brug af alternativer til dyreforsøg med henblik på at opfylde oplysningskravene ved REACH- registrering

Version 2.0 – juli 2016

ABC

Version	Ændringer
Version 1.0	De første versioner af praktisk vejledning 1, 2, 4, 5, 6 og 10
Version 2.0	Samling af tidligere praktiske vejledninger, der dækker de forskellige områder. Ajourføring omfatter følgende: Kapitel 2: (Praktisk vejledning 10) Sådan undgås unødige dyreforsøg. Kapitel 3.3: (Praktisk vejledning 4) Rapportering af dataudeladelse Kapitel 3.1 og 4.1: (Praktisk vejledning 2) Rapportering af " <i>weight of evidence</i> " (oplysningernes vægt): Kapitel 4.2: Separat ajourføring af praktisk vejledning 5: Rapportering af QSAR'er ("Brug og rapportering af (Q)SAR'er") Kapitel 4.3: (Praktisk vejledning 1) Rapportering af <i>in vitro</i> -data Kapitel 4.4: (Praktisk vejledning 6) Rapportering af analogislutning og kategorisering

Praktisk vejledning: Brug af alternativer til dyreforsøg med henblik på at opfylde oplysningskravene ved REACH-registrering

Reference: ECHA-16-B-25-EN
Kat. nummer: ED-AE-16-114-DA-N
ISBN: 978-92-9495-182-3
ISSN: 1831-6557
DOI: 10.2823/49951
Offentliggørelse: 19. juli 2016
Sprog: DA

© Det Europæiske Kemikalieagentur, 2016
Forside © Det Europæiske Kemikalieagentur

Gengivelse er tilladt, hvis kilden angives i følgende form:

"Kilde: Det Europæiske Kemikalieagentur, <http://echa.europa.eu/>", og det meddeles skriftligt til ECHA's kommunikationsafdeling (publications@echa.europa.eu).

Hvis du har spørgsmål eller kommentarer til dette dokument, bedes du sende dem ved hjælp af forespørgselsformularen (angiv dokumentreference og dato for offentliggørelse).

Forespørgselsformularen findes på websiden "Kontakt – ECHA" på adressen:
<http://echa.europa.eu/da/contact>

Ansvarsfraskrivelse: Dette er en oversættelse til arbejdsbrug af et dokument, som oprindeligt blev offentliggjort på engelsk. Det originale dokument findes på ECHA's hjemmeside.

Det Europæiske Kemikalieagentur

Postadresse: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland
Besøgsadresse: Annankatu 18, Helsinki, Finland

Indholdsfortegnelse

1. INDLEDNING	4
1.1 Hvem henvender denne vejledning sig til?	4
1.2 Generelt	4
2. DINE GENERELLE FORPLIGTELSE	6
3. OPFYLD OPLYSNINGSKRAVENE – 4-TRINS PROCEDURE	8
3.1 Brug af eksisterende data	10
3.2 Datadeling	15
3.3 Dataudeladelse	16
3.4 Fremskaffelse af nye data og indsendelse af testforslag	20
4. ALTERNATIVER TIL NYE DYREFORSØG	21
4.1 <i>Weight of evidence</i> (oplysningernes vægt)	21
4.2 (Q)SAR	28
4.3 <i>In vitro</i> -data	31
4.4 Analogislutning og kategorisering	37

Oversigt over figurer

Figur 1: Forholdet mellem standarddatakravene og mulige alternativer til (dyre)forsøg	5
Figur 2: Oversigt over gentagelsesproceduren til indsamling af data med henblik på at undgå unødige dyreforsøg	9
Figur 3: Beslutningsproces ved udeladelse/tilpasning af et standarddatakrav	17
Figur 4: Oversigt – sådan identificeres et tilstrækkeligt (Q)SAR-resultat.	28

1. Indledning

REACH-forordningen¹ foreskriver, at nye oplysninger om farlige egenskaber skal fremskaffes uden unødigt brug af dyreforsøg, hvis det er muligt.

Formålet med denne praktiske vejledning er at informere dig om din forpligtelse til at undgå unødige forsøg med hvirveldyr og samtidig sikre, at du har tilstrækkelige oplysninger om stoffernes egenskaber til, at der kan foretages klassificering og risikovurdering. Den praktiske vejledning beskriver derfor, hvilke muligheder der er for at bruge alternativer til dyreforsøg, og hvordan der foretages korrekt rapportering i den forbindelse.

Den praktiske vejledning indeholder også anbefalinger baseret på ECHA's hidtidige erfaringer med registrerings- og dossiervurderingsprocessen. Bemærk, at denne vejledning ikke beskriver, hvilke krav der skal være opfyldt for, at din registrering kan betragtes som fuldstændig. Du kan finde en beskrivelse heraf i bilag 2 til vejledningen om udarbejdelse af registrerings- og PPORD-dossierer: [How to prepare registration and PPORD dossiers](#).

Du kan også læse vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#), bl.a. kapitel R2, R3, R4, R5, R6 og R7). Disse mere detaljerede vejledninger giver eksempler og forklaringer på de begreber, vi præsenterer her.

Endelig kan du også finde oplysninger fra ECHA i kapitel 2.2 i den praktiske vejledning for ledere af små og mellemstore virksomheder og REACH-koordinatorer ([Practical Guide for SME Managers and REACH coordinators](#)).

1.1 Hvem henvender denne vejledning sig til?

Denne vejledning henvender sig specifikt til producenter og importører af stoffer (og deres enerepræsentanter) og er især nyttig for små og mellemstore virksomheder ([SMV](#)), der er pålagt forpligtelser i henhold til REACH- eller CLP-forordningen.

Den er også nyttig for kontraktforskningsorganisationer og konsulenter, der leverer tjenester til registranter. Den kan hjælpe dig, når du skal træffe beslutninger vedrørende registrering og vurdere råd fra andre parter. Den kan også være nyttig for virksomheder uden for Den Europæiske Union (EU), der eksporterer kemiske stoffer til EU.

1.2 Generelt

Denne praktiske vejledning kan sammenfattes i en række hovedbudskaber:

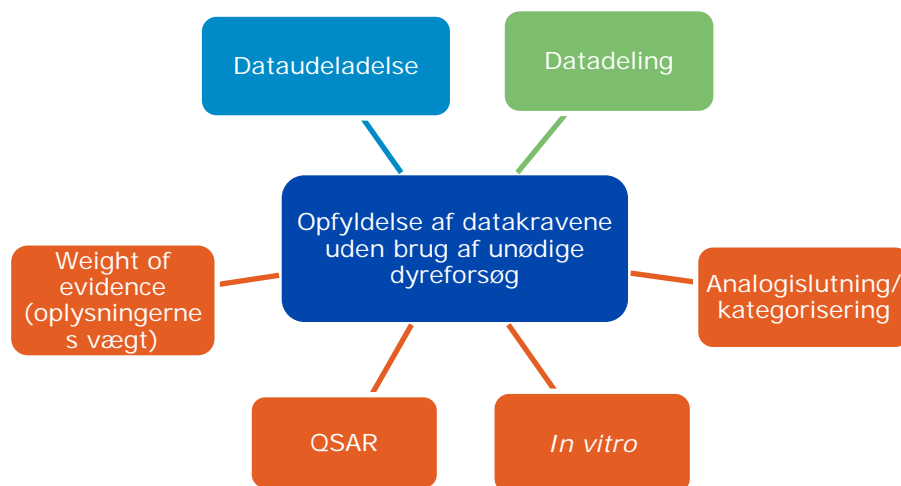
1. Følg de "fire trin" til opfyldelse af oplysningskravene:
 - (i) indsamling og deling af eksisterende oplysninger,
 - (ii) vurdering af behovet for oplysninger,
 - (iii) afdækning af datamangler, og
 - (iv) fremskaffelse af nye data eller forslag en teststrategi.
2. Del data med andre (potentielle) registranter (i SIEF'er for indfasningsstoffer) eller tidligere registranter. Anmod tidligere registranter om at fremsende eksisterende oplysninger fra forsøg med hvirveldyr.

¹ Forordning (EF) nr. 1907/2006 om registrering, vurdering og godkendelse af samt begrænsninger for kemikalier (REACH)

3. I nogle tilfælde kan du benytte dataudeladelse, hvis det begrundes i overensstemmelse med REACH-kravene (bilag VII-X, anden kolonne, og/eller bilag XI).
4. Hvis der skal fremskaffes nye data, skal dyreforsøg være sidste udvej. I nogle tilfælde kræver dyreforsøg forudgående godkendelse fra ECHA. Da du har pligt til at overveje alternative metoder, skal du føre protokol over dine overvejelser, så det kan dokumenteres, hvorfor du mener, at det er nødvendigt at fremskaffe data gennem forsøg med hvirveldyr. Du kan blive bedt om at fremsende dine betragtninger om alternative metoder.
5. I stedet for deciderede forsøg kan der bruges alternative metoder til opfyldelse af mange af oplysningskravene. De alternative metoder, der er beskrevet i REACH, omfatter en *weight of evidence*-tilgang (oplysningernes vægt), *in vitro*-metoder, QSAR-modeller (kvantitative struktur/aktivitet-relationsmodeller) og analogislutning/kategorisering. Lovkravene varierer dog alt efter effektparameter. Dataniveauet skal være det samme som ved standardforsøg.
6. Du skal kunne dokumentere, at de formelle forudsætninger for anvendelse af alternative data er opfyldt, herunder at de er opnået ved validerede metoder, og at resultaterne er tilstrækkelige med henblik på klassificering og mærkning og/eller risikovurdering.
7. Dossiererne skal være af god kvalitet. Bemærk, at hvis ECHA identificerer mangelfulde data, kan manglerne kræves afhjulpet på et senere tidspunkt.

Du kan læse mere om integrerede teststrategier til opfyldelse af oplysningskravene i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Kapitel R.7a: Effektparameterspecifik vejledning](#)).

Figur 1: Forholdet mellem standarddatakravene og mulige alternativer til (dyre)forsøg



2. Dine generelle forpligtelser

Vurdering af farer og risici ved dine stoffer: Det overordnede formål med både REACH- og CLP²-forordningen er at sikre en høj grad af beskyttelse af menneskers sundhed og af miljøet.

Der kræves derfor tilstrækkelig information om kemiske stoffers egenskaber med henblik på klassificering, mærkning og risikovurdering. REACH kræver således, at du foretager registrering af dine stoffer og opfylder datakravene, jf. REACH-forordningens artikel 10 og 12 samt bilag VI-XI.

I henhold til CLP-forordningen kræves der ikke nye undersøgelser³. I stedet skal du indsamle og evaluere alle de tilgængelige oplysninger for at klassificere dine stoffer og blandinger. Dette betyder i praksis, at mange stoffer kan klassificeres på grundlag af data, der indsamles under forberedelserne til registrering i henhold til REACH.

Deling af resultater fra forsøg med hvirveldyr: Som en primær metode til at undgå unødige dyreforsøg foreskriver REACH, at registranter af samme stof er forpligtet til at udveksle resultater fra forsøg med hvirveldyr og foretage en fælles indsendelse.

REACH foreskriver, at registranter først skal indhente og dele eksisterende information, vurdere behovet for oplysninger og afdække datamangler og først herefter om nødvendigt fremskaffe nye data eller foreslå en teststrategi.

Alt efter stof og effektparameter kan konklusionen være, at de eksisterende oplysninger om farerne for menneskets sundhed og miljøet er utilstrækkelige, og at det derfor er nødvendigt at fremskaffe nye data.

Oplysninger om stoffers egenskaber kan fremskaffes på anden måde end ved forsøg, forudsat at betingelserne i REACH er opfyldt. I mange tilfælde er supplerende forsøg dog den eneste metode til at afhjælpe datamanglen.

Forsøg med hvirveldyr må kun benyttes som sidste udvej: REACH foreskriver specifikt, at fremskaffelse af data så vidt muligt skal ske på anden vis end gennem forsøg med hvirveldyr. Dyreforsøg er med andre ord kun tilladt som sidste udvej, når alle andre metoder er udtømt.

Alternative metoder som f.eks. *in vitro*-test udvikles konstant, og REACH-standarddatakravene tilpasses i overensstemmelse hermed. Mange af datakravene for især kemiske stoffer, der registreres i store mængder, er imidlertid formuleret på grundlag af standardmetoder, hvor der anvendes hvirveldyr som model til at forudsige de kemiske stoffers virkning på mennesker og miljø. Der findes dog andre metoder til vurdering af stoffers egenskaber, også for disse effektparametre, f.eks. analogislutning og kategorisering.

Hvis et nyt dyreforsøg skønnes at være nødvendigt, kræver loven, at der benyttes videnskabeligt forsvarlige tilgange til gennemførelsen af "de 3 R'er" – reduction (reduktion), refinement (forfinelse) og replacement (erstatning) af dyreforsøg.

De blideste forsøgsmetoder med det mindste antal dyr skal benyttes, og forsøgene skal gennemføres på en sådan måde, at dyrene i så begrænset omfang som muligt påføres smerte, lidelse, stress og varige men. Testen skal gennemføres under iagttagelse af bestemmelserne i direktiv 2010/63/EU om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål, og under anvendelse af de anerkendte metoder, der er fastsat i testmetodeforordningen

² Forordning (EF) nr. 1272/2008 om klassificering, mærkning og emballering af stoffer og blandinger

³ Med undtagelse af fysisk-kemiske egenskaber, hvilket ikke er omfattet af dette dokument.

(EF nr. 440/2008).

Bemærk, at for alle de undersøgelser, der er påkrævet for at opfylde REACH-kravene i henhold til bilag IX eller X, og for visse undersøgelser, der følger op på kravene i bilag VIII, skal du indsende testforslag og indhente godkendelse fra ECHA, før du må gennemføre de pågældende undersøgelser eller test.

I henhold til REACH-forordningens vurderingsprocesser undersøger ECHA eventuelle testforslag og kan også udtage dit dossier til overensstemmelseskontrol. Hvis ECHA ved kontrollen af dit dossier finder tegn på, at tilgængelige alternative metoder ikke er blevet anvendt, kan agenturet kræve, at du gør rede for, hvordan det forholder sig. Hvis du ikke afhjælper problemet, kan ECHA informere medlemsstatens myndigheder om mulig manglende overholdelse af reglerne. Du skal derfor dokumentere dine begrundelser for, at det har været nødvendigt at gennemføre nye dyreforsøg.

Endelig er du forpligtet til at ajourføre dit dossier uden unødigt forsinkelse, når der foreligger nye oplysninger og nye forsøgsresultater.

3. Opfyld oplysningskravene – 4-trins procedure

Som registrant skal du fremskaffe data om dine stoffer som beskrevet i bilag VI-X til REACH. Bilag VI indeholder en basal 4-trins procedure til opfyldelse af oplysningskravene. Bemærk, at disse trin ikke nødvendigvis skal gennemføres i rækkefølge. I

praksis er der tale om en gentagelsesproces, hvilket også fremgår af figur 2 nedenfor. Det er en oversigt over de anbefalede trin med henblik på at opnå en hensigtsmæssig strategi og sikre, at unødige dyreforsøg og testgentagelser undgås.

Der kan anvendes en tilsvarende proces til klassificering af stoffer, selv om du i henhold til CLP-forordningen ikke er forpligtet til at gennemføre nye undersøgelser.

Trin 1 – Indsamling og deling af foreliggende oplysninger

Indsamling og deling af alle foreliggende oplysninger er det første trin i proceduren til opfyldelse af datakravene. Dette beskrives nærmere i kapitel 3.1 og 3.2 nedenfor.

Trin 2 – Vurdering af behovet for oplysninger

På grundlag af bilag VII-X til REACH skal du identificere de standarddatakrav vedrørende dit stofs iboende egenskaber, der gælder de mængder, som du fremstiller eller importerer, da det er disse datakrav, du skal opfylde. Med udgangspunkt i bilag VI skal du også identificere alle nødvendige oplysninger om stoffets identitet.

Allerede på dette stadie skal du også overveje, hvilke potentielle muligheder der er for at tilpasse eller udelade oplysningskravene i henhold til anvisningerne i kolonne 2 i bilag VII-X (specifikke regler for hver enkelt effektparameter) og de relevante punkter i bilag XI (generelle kriterier for tilpasning af de påkrævede oplysninger). Dette beskrives nærmere nedenfor (se kapitel 3.3 og 4).

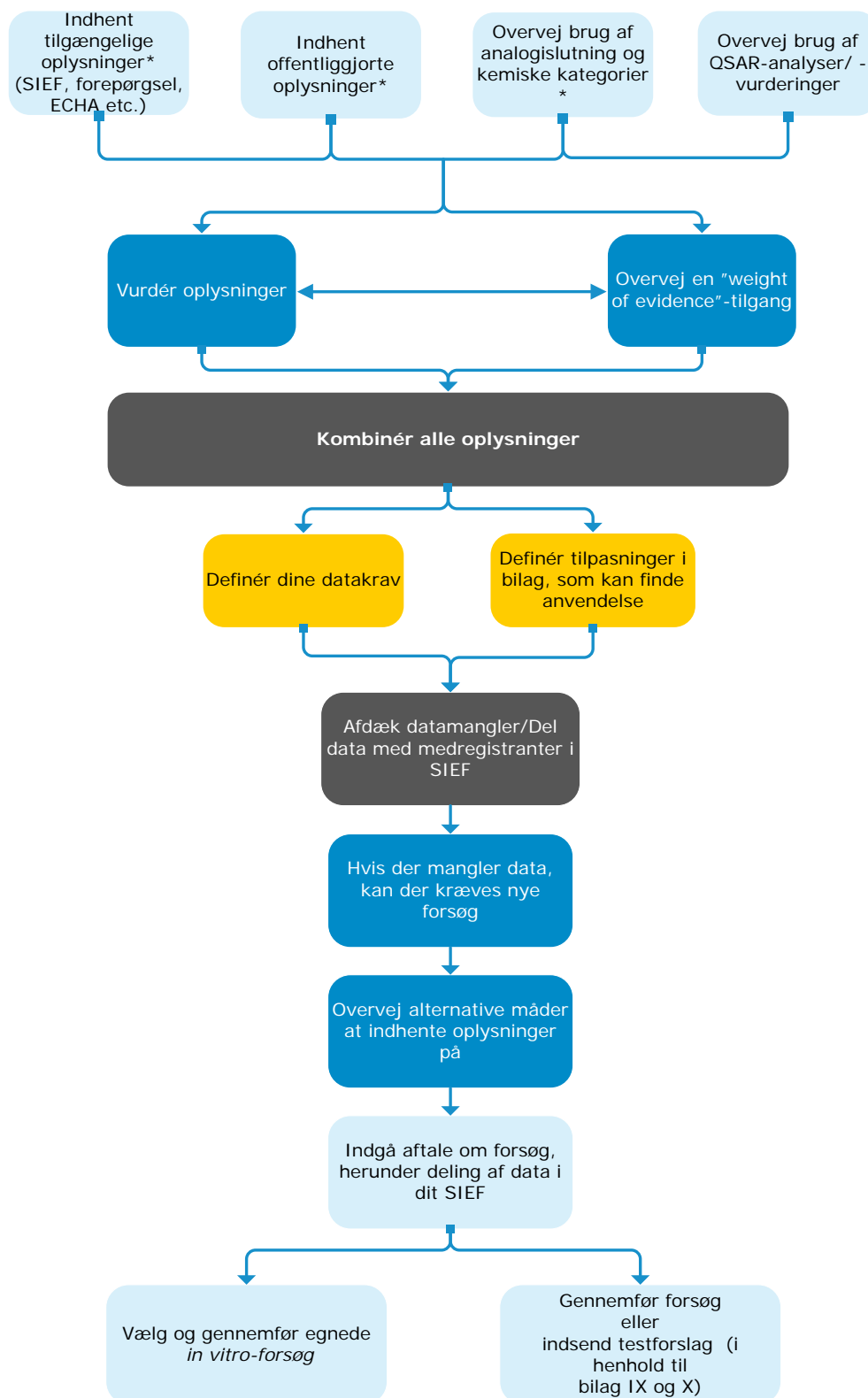
Trin 3 – Afdækning af datamangler

Når du har indsamlet alle tilgængelige relevante og pålidelige oplysninger i trin 1, skal du sammenligne behovet for oplysninger vedrørende dit stof, jf. trin 2, for at vurdere, om der mangler data.

Trin 4 – Fremskaffelse af nye data eller forslag til teststrategi

Hvis der identificeres datamangler i trin 3, skal du fremskaffe nye oplysninger. Dette beskrives nærmere i kapitel 3.4 nedenfor.

Figur 2: Oversigt over gentagelsesproceduren til indsamling af data med henblik på at undgå unødige dyreforsøg



* Du skal have ret til at anvende oplysningerne.

3.1 Brug af eksisterende data

Du skal indsamle alle relevante tilgængelige data om dit stofs iboende egenskaber, f.eks. fysisk-kemiske egenskaber, skæbne i miljøet og toksicitet, herunder pattedyrstoksicitet, anvendelse og eksponering, uanset om oplysninger om en given effektparameter er påkrævet eller ej i forbindelse med den pågældende mængde.

Dette omfatter alle tilgængelige, tilstrækkelige og pålidelige oplysninger, der kommer fra dig selv eller andre dataejere og datakilder:

- Eksisterende data om stoffet, uanset om disse stammer fra testning eller andre kilder (f.eks. videnskabelige publikationer);
- Fremstilling og alle anvendelser af stoffet, oplysninger om eksponering hos mennesker og i miljøet og dermed forbundne risikostyringsforanstaltninger;
- Data om analoge stoffer, såfremt "analogislutning" eller anvendelse af en "kemisk kategori" er mulig (overvej at kontakte SIEF-fora for beslægtede stoffer);
- (Q)SAR-estimerede resultater, hvis der findes egnede modeller;
- Alle andre oplysninger, der om nødvendigt kan understøtte en "*weight of evidence*"-tilgang til afhjælpning af datamangler for specifikke effektparametre.

REACH forskriver, at dit tekniske dossier skal omfatte alle relevante og tilgængelige oplysninger. Du skal som minimum indsende de standarddata, som REACH-forordningens bilag VII-X foreskriver, alt efter hvad der er relevant for den mængde, som din registrering omfatter.

I praksis skal du, når du har indsamlet og vurderet alle eksisterende oplysninger, vælge dem, der er **relevante, tilstrækkelige og pålidelige**. På baggrund af denne vurdering skal du indsende alle de oplysninger, der har været nyttige med henblik på at opfylde kravene, hvad angår hvert af stoffets specifikke effektparametre, og indberette alle de data, der har været nødvendige til påvisning af sikker anvendelse af stoffet. Selv om én dataeffektparameter fra en relevant, fyldestgørende undersøgelse af høj kvalitet er tilstrækkelig til at opfylde oplysningskravene, bliver konklusionerne mere solide i takt med, at der inkluderes flere data.

I henhold til REACH-forordningens bilag XI, punkt 1.1, kan anvendelse af eksisterende data anses som en gyldig begrundelse for, at testning ikke er videnskabeligt begrundet, hvis de anførte betingelser overholdes. Ved at bruge og foretage korrekt rapportering af eksisterende data bidrager du til at undgå unødige dyreforsøg. Korrekt rapportering af eksisterende oplysninger danner også grundlag for brug af alternativer som f.eks. *weight of evidence* (oplysningernes vægt) (se kapitel 4.1), analogislutning og kategorisering (se kapitel 4.4).

Hvordan bør det gribes an?

Generelle kriterier for bedømmelse af oplysninger

- De generelle kriterier for bedømmelse af oplysninger er pålidelighed, relevans og tilstrækkelighed. Disse kriterier er beskrevet nærmere i kapitel R.4 i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information](#))

[requirements and chemical safety assessment](#)). Kort fortalt er disse begreber defineret af Klimisch et al. (1997)⁴ som følger:

- **Relevans** – i hvor høj grad data og forsøg er hensigtsmæssige med henblik på en bestemt fareidentifikation eller risikokarakterisering.
- **Pålidelighed** – vurdering af en forsøgsrapports eller publikations iboende kvalitet, hvad angår standardiserede metoder og den måde, hvorpå forsøgsproceduren og resultaterne er beskrevet med henblik på at give evidens for resultaternes klarhed og troværdighed. Dataenes pålidelighed er tæt forbundet med pålideligheden af den forsøgsmetode, der anvendes til at fremskaffe dataene (se vejledningens punkt R.4.2).
- **Tilstrækkelighed** – egnetheden af data til fare-/risikovurdering. Hvis der foreligger flere undersøgelser for en effektparameter, tillægges de mest relevante og pålidelige undersøgelser størst vægt. Hvad angår den enkelte effektparameter, skal der udarbejdes fyldestgørende resuméer af de primære undersøgelser.

Oplysningernes relevans med hensyn til identifikation af farer og risici

Oplysningernes relevans henviser til, i hvor høj grad data og forsøg er hensigtsmæssige med henblik på en bestemt fareidentifikation eller risikokarakterisering. Relevans er ikke begrænset til foreliggende forsøgsdata, men kan også omfatte andre typer data.

Når du vurderer relevansen, skal du tage hensyn til følgende:

- Effektparameterens relevans: de virkninger, der vurderes i en undersøgelse, skal være tydeligt relateret til stoffets toksicitet (f.eks. fysiske virkninger, virkninger som følge af komplicerende faktorer er ikke relevante)
- Testmaterialets relevans: testmaterialet skal svare til det registrerede stof
- Testmetodens og testforholdenes relevans: testforholdene må ikke afvige for meget fra de testforhold, der er godkendt i internationalt godkendte retningslinjer
- Alternative datas relevans: ved anvendelse af f.eks. (Q)SAR-data, analogislutninger, kategoriseringer eller *in vitro*-undersøgelser skal du kontrollere, om de er relevante for stoffet (f.eks. (Q)SAR-modellernes anvendelsesområde, kategoriseringernes konsistens, *in vitro*-resultaternes relevans).

Oplysningernes pålidelighed med hensyn til identifikation af farer og risici

Ud over at være relevante skal oplysningerne være tilstrækkeligt pålidelige til, at de kan danne grundlag for identifikation af farer og risici, jf. kapitel R.4 i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#)). Du skal kun indsende data, hvis relevans, pålidelighed og tilstrækkelighed du kan dokumentere.

Pålidelighed vurderes således ud fra kvaliteten af undersøgelsen, den anvendte metode, rapporteringen af resultaterne og konklusionen. Pålideligheden af en test kan derfor vurderes ud fra forsøgsrapportens kvalitet, ud fra, om der er anvendt standardmetoder, og ud fra den måde, hvorpå testproceduren og testresultaterne er beskrevet.

Når du skal videreformidle pålideligheden af en given undersøgelse, skal du markere alle de

⁴ Klimisch H, Andreae M og Tillmann U (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. Regulatory Toxicology and Pharmacology Volume 25 (1).

oplysninger, som du angiver i dit tekniske dossier, med en score i henhold til Klimisch-skalaen:

- 1 = pålidelig uden forbehold
- 2 = pålidelig med forbehold
- 3 = ikke pålidelig
- 4 = kan ikke fastslås.

Oplysningernes tilstrækkelighed med hensyn til identifikation af farer og risici

Tilstrækkelighed henviser primært til oplysningernes anvendelighed ved fare- og risikovurdering.

De oplysninger, du indsender, skal også være tilstrækkelige med hensyn til en specifik fareidentifikation eller risikokarakterisering. Det skal være muligt at afgøre, om stoffet opfylder kriterierne for klassifikation, og at udlede tilstrækkelige DNEL/PNEC-værdier med henblik på risikovurdering.

Kvantitet

Ud over ovenstående er kvantitet et kriterium, der skal tages hensyn til i vurderingen af dokumentationens styrke, navnlig når der er flere tilgængelige datakilder, med henblik på underbyggelse af oplysningernes vægt (*weight of evidence*) og tilpasning af den påkrævede effektparameterundersøgelse. Den overordnede *weight of evidence* kræver mere end én oplysning. Som nævnt ovenfor: Jo mere dokumentation, desto bedre, navnlig hvis der foreligger modstridende data.

Almindelige datakilder og bedømmelse af dem (ved scoring)

Følgende kilder kan give nyttige oplysninger:

- Data fra håndbøger og databaser
- Eksisterende undersøgelser – gamle data
- Epidemiologiske undersøgelser og andre data fra mennesker
- (Q)SAR-forudsigelser
- *In vitro*-test og nyudviklede forsøgsmetoder
- Analogislutning

Du skal kontrollere, om du har ret til at anvende disse data i forbindelse med registrering (se også vejledningen om datadeling: [Guidance on Data Sharing](#)).

Data fra håndbøger og databaser

Ved grundigt undersøgte kemiske stoffer kan det være acceptabelt at anvende værdier for fysisk-kemiske, toksikologiske og økotoksikologiske parametre, der er opnået ud fra peer-evaluerede data. Det er hensigtsmæssigt at give disse datakilder scoren 2 (pålidelig med forbehold), da det må antages, at flere datakilder er blevet anvendt, at forsøgsmetoderne og stoffets identitet er blevet vurderet, og at der er valgt en pålidelig og repræsentativ værdi for effektparameteren. Det skal være angivet i beskrivelsen af en håndbog eller en online-database, om sådanne vurderinger er foretaget.

Egnede referencebøger og datasamlinger, der indeholder peer-evaluerede fysisk-kemiske data, er angivet i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering, kapitel R7a, tabel R.7.1-2: [Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#).

Online-databaser, f.eks. [participating databases](#) på OECD's eChemPortal, er nyttige datakilder, navnlig hvis de har referencer for den valgte værdi, og angiver, hvor man kan finde flere data. Husk, at du skal kontrollere den originale datakilde, og husk, at du skal henvise til den og ikke blot citere fra den (ligesom du ikke blot må citere fra en sekundær datakilde uden at hente den), da disse databasekilder typisk selv består af sekundære datakilder.

Når der udelukkende bruges data fra flere sekundære kilder, er det afgørende, at der anvendes en "*weight of evidence*"-tilgang (se nærmere i kapitel 4.1) for at fastslå, om der er valgt en passende værdi for den pågældende effektparameter. Det accepteres normalt ikke at anvende en enkelt peer-evalueret sekundær kilde uden yderligere støttedokumentation.

Det tekniske dossier skal indeholde værdier fra flere pålidelige datakilder i tillæg til baggrundsdata som f.eks. produktionsdata, pålidelige QSAR-forudsigelser og/eller data fra eventuelt peer-evaluerede kilder.

Værdier for fysisk-kemiske egenskaber, der er taget fra materialesikkerhedsdatablade, og alle andre virksomhedsgenererede tekniske data kan kun få en pålidelighedsscore på 4 ("kan ikke fastslås"), medmindre der gives detaljerede oplysninger om f.eks. testmetoderne og stoffet, der gør det muligt at udarbejde et (fyldestgørende) undersøgelsesresumé og foretage en uafhængig vurdering af undersøgelsens pålidelighed.

Det er vanskeligt at drage generelle konklusioner om de enkelte datakilders pålidelighed med hensyn til en given parameter. Rapportørerne skal sikre, at dataene om stoffets identitet, testmetoderne og resultaterne er pålidelige.

Eksisterende undersøgelser – gamle data

Der er ingen definition af "gammel undersøgelse", men der sondres mellem:

(i) på den ene side: undersøgelser, der er gennemført i overensstemmelse med principperne for god laboratoriepraksis (GLP), jf. direktiv 2004/10/EF, samt undersøgelser, der er gennemført før iværksættelse af GLP-ordningen (1987). Pålideligheden af ikke-GLP-undersøgelser skal vurderes fra sag til sag i henhold til Klimisch-skalaen og afhænger i høj grad af undersøgelsesrapportens kvalitet.

(ii) og på den anden side: undersøgelser, der er gennemført i overensstemmelse med den seneste forordning fra Kommissionen eller OECD's retningslinjer. Hvorvidt der er overensstemmelse med de seneste retningslinjer, skal vurderes fra sag til sag.

Selv om bilag XI til REACH utvetydigt tillader brug af eksisterende undersøgelser, kan data fra gamle undersøgelser, der ikke er gennemført under iagttagelse af de aktuelle retningslinjer, være mindre pålidelige eller mindre relevante, da den retningslinje, der er fulgt, ikke nødvendigvis stemmer overens med de nyeste retningslinjer. Hvis der er tale om vurdering af færre (eller andre) parametre, kan rapporteringen og kvalitetssikringen navnlig være mangelfuld. Derfor kan sådanne undersøgelser pålidelighed være mindre, hvilket kan gøre dem utilstrækkelige til at blive anset som primære undersøgelser.

De kan imidlertid være tilstrækkelige ved en "*weight of evidence*"-tilgang eller som baggrundsundersøgelser. For at gøre ECHA i stand til at vurdere disse ikke-standarddata skal du indsende så meget dokumentation som muligt, herunder en detaljeret beskrivelse af undersøgelsen, forsøgsmetoden og testmaterialet samt eventuelle afvigelser og unormale fund. Hvis der ikke er tilstrækkeligt med oplysninger til at dokumentere et fuldstændigt og fyldestgørende undersøgelsesresumé i IUCLID, er det bedre at indsende undersøgelsen som en baggrundsundersøgelse.

Historiske oplysninger om effekter på mennesker

I henhold til bilag XI, punkt 1.1.3, kan der anvendes historiske oplysninger om effekter på

mennesker til at begrunde, at testning ikke er videnskabeligt begrundet, hvis de anførte betingelser er opfyldt.

Det kan være nyttigt at inkludere epidemiologiske data og andre erfaringer med eksponering hos mennesker, herunder uheldsbetinget forgiftning, erhvervsmæssig eksponering, kliniske undersøgelser og case-rapporter, i en "*weight of evidence*"-tilgang. Der skal fremlægges tilstrækkelig og pålidelig dokumentation, hvad angår kriterierne i bilag XI, punkt 1.1.3, til vurdering af oplysningernes tilstrækkelighed.

(Q)SAR-forudsigelser

Inddragelse af en gyldig (Q)SAR-forudsigelse kan udgøre yderligere dokumentation. Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af (Q)SAR-data i den praktiske vejledning om brug og rapportering af (Q)SAR'er ([Practical Guide - How to use and report \(Q\)SARs](#)) og i kapitel R.6 i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#)).

***In vitro*-test og nyudviklede forsøgsmetoder**

In vitro-test kan udgøre en dokumentationskilde. Dette beskrives nærmere i kapitel 4.3 nedenfor.

I henhold til punkt 1.2 i bilag XI til REACH kan "nyudviklede forsøgsmetoder, der endnu ikke er inkluderet i de forsøgsmetoder, som omtales i artikel 13, stk. 3", og som stadig kan være i den prævaliderede fase, overvejes i en "*weight of evidence*"-tilgang. Oplysninger, der er fremskaffet ved anvendelse af *in vitro*-metoder, kan være nyttige som yderligere dokumentation, der medvirker til at forklare resultater af *in vivo*-forsøg. Navnlige kan data om metabolisme og kinetik fremskaffet *in vitro* medvirke til at identificere et stofs virkemåde, hvis de kombineres med data fra *in vivo*-forsøg. Disse data kan også bidrage til udvikling af kinetiske modeller. Husk, at *in vitro*-data skal beskrives så detaljeret i registreringsdossieret, at deres relevans for risikovurderingen kan bedømmes.

Analogislutning

Anvendelse af oplysninger fra et analogt kemisk stof eller fra en kemisk kategori kan overvejes (se kapitel R.6 i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#)) samt kapitel 4.4 nedenfor).

Krav til ekspertise

Administrativ ekspertise	Hvis tilgængelige testresultater, der også omfatter de pågældende Klimisch-scorer, kan indføres direkte i registreringsdossieret.
Videnskabelig ekspertise	Hvis tilgængelige resultater skal Klimisch-scores eller fortolkes, for at man kan vurdere en given værdi med henblik på yderligere evaluering.
Avanceret videnskabelig ekspertise	Hvis flere dokumentationskilder, herunder forsøgsdata, kan anvendes som alternativ til standardtest. Anvendelse af videnskabelig begrundelse for og pålidelig dokumentation af sådanne data er underkastet helt specifikke regler. Hvis andre videnskabelige data skal drøftes med andre registranter på grundlag af forsøgsresultater eller andre data.

3.2 Datadeling

I henhold til REACH er datadeling obligatorisk for registranter af samme stof. Det er den primære metode til at undgå unødige dyreforsøg. Eksisterende forsøg med hvirveldyr udført af en registrant skal derfor deles med alle medregistranter, der har brug for oplysningerne. Det betyder også, at nye dyreforsøg, som en registrant ser sig nødsaget til at gennemføre med henblik på registrering, skal aftales med og deles blandt medregistranterne for at undgå, at samme forsøg udføres flere gange.

Forsøg uden brug af hvirveldyr bør også deles for at mindske omkostningerne ved registrering.

Datadeling anbefales også kraftigt for registranter af analoge stoffer (der ikke er omfattet af det pågældende SIEF-forum) for at undgå unødige dyreforsøg.

Proceduren for datadeling er kun kort omtalt her, da den er udførligt beskrevet i vejledningen om datadeling ([Guidance on data sharing](#)).

Inden en fælles registrering skal registranterne drøfte datadeling, når stoffet fremstilles eller importeres af mere end én virksomhed.

Der er to datadelingsmekanismer, uanset om stoffet allerede er registreret eller ej:

- For et indfasningsstof (eksisterende stof), der er præregistreret: datadeling sker inden for SIEF'er (fora for informationsudveksling om stoffer).
- For et ikke-indfasningsstof (nyt stof) og for et indfasningsstof, der ikke er præregistreret: datadeling sker efter en forespørgsel.

Hvordan bør det gribes an?

Registranter af samme stof skal gøre deres yderste for at sikre, at omkostningerne til den videndeling, der er påkrævet ved fælles registrering, fastsættes på en retfærdig, gennemskuelig og ikke-diskriminerende måde. Alle parter skal opfylde deres forpligtelser ved datadeling og fælles indsendelse rettidigt. I tilfælde af datadelingstvister, hvor parterne ikke kan nå til enighed, kan ECHA være behjælpelig. Denne mulighed bør dog kun betragtes som en sidste udvej.

På ECHA's websted kan du finde en vejledning om samarbejde med medregistranter: [Advice on working with co-registrants](#).

Flere tips

Det kan være, en registrant ønsker at anvende data, som ikke ejes af et SIEF-medlem. I så tilfælde skal der indgås en aftale med dataejereren. Det anbefales, at en sådan aftale er gyldig for alle medregistranter, også fremtidige. Derved kan registranterne anvende data uden hver især at skulle forhandle om adgang til dem.

3.3 Dataudeladelse

Hvad er der tale om?

I REACH-forordningen står der, at det kan være unødvendigt eller umuligt at fremskaffe de oplysninger, der er omfattet af bilag VII-X. I så tilfælde har du lov til at undlade at indsende (dvs. udelade) standarddataene for en given parameter. Kriterierne for dataudeladelse er beskrevet i REACH-forordningens bilag VII-X, kolonne 2, mens kriterierne for tilpasning af standarddatakravene er beskrevet i bilag XI.

Ved omhyggelig anvendelse af disse muligheder kan du undgå unødige dyreforsøg. Det er vigtigt at understrege, at udeladelse af dyreforsøg ikke må bringe sikkerheden ved anvendelse af stofferne i fare.

ECHA har bemærket, at forsøg ofte er blevet udeladt på grundlag af uhensigtsmæssigt eller utilstrækkeligt begrundede videnskabelige argumenter. I henhold til REACH, skal du, hvis du påberåber dig en fravigelse fra standarddatakravene, opfylde de dermed forbundne betingelser, der er fastsat i bilag VII-X, kolonne 2, eller i det relevante punkt i bilag XI. Derudover skal du give en videnskabelig og gyldig begrundelse for, at du fraviger testkravet for en specifik effektparameter, ligesom du skal dokumentere dette tydeligt i det tekniske dossier og eventuelt kemikaliesikkerhedsrapporten.

Ud over en klar, velunderbygget og solid begrundelse skal du indsende støttedokumentation, så ECHA kan foretage en uafhængig vurdering af begrundelsens gyldighed. En begrundelse, der er af ringe kvalitet, eller som er utilstrækkeligt dokumenteret, kan medføre opfølgning fra ECHA's eller medlemsstaternes side i de tilfælde, hvor sikker anvendelse af et stof bringes i fare.

Specifikke regler i bilag VII-X, kolonne 2

For de fleste effektparametre gælder der specifikke betingelser, jf. kolonne 2, i henhold til hvilke testen kan:

- (i) udelades
- (ii) erstattes af andre oplysninger (som allerede findes, eller som skal fremskaffes); f.eks. kan en undersøgelse af korttidstoksicitet ved gentagen dosering i 28 dage erstattes af en pålidelig undersøgelse af 90-dages subkronisk toksicitet
- (iii) indsendes på et senere tidspunkt, eller
- (iv) tilpasses på anden måde (f.eks. afhænger valget af en anden eksponeringsvej ved testning af akut toksicitet, jf. bilag VIII, punkt 8.5, af stoffets art og den sandsynlige eksponeringsvej for mennesker).

Det er ikke nødvendigvis påkrævet at gennemføre en test, der ellers mangler, hvis det kan påvises, at bestemte kriterier er opfyldt, dvs. hvis betingelserne i kolonne 2 vedrørende tilpasning af datakravene er opfyldt. Der er en række forskellige muligheder, alt efter hvilke oplysninger der ønskes:

- Hvis det f.eks. fremgår af begrundelsen, at stoffet er selvantændeligt i luft ved stuetemperatur, er det ikke nødvendigvis påkrævet at teste for hudætsning/hudirritation, alvorlig øjenskade/øjenirritation (bilag VII og VIII, henholdsvis punkt 8.1 og 8.2) og hudsensibilisering (bilag VII, punkt 8.3) (*in vitro* og *in vivo*).
- Et andet eksempel er tilfælde, hvor en undersøgelse af akut toksicitet (bilag VIII, punkt 8.5) normalt kan udelades, hvis stoffet er klassificeret som hudætsende (kategori 1). I midten af 2016 blev der ved en revidering af kravet om at teste for akut hudtoksicitet (bilag VIII, punkt 8.5) indført flere tilpasningsmuligheder. Det er f.eks. ikke nødvendigt at teste for hudpåvirkning, hvis stoffet ikke opfylder kriterierne for

kategorien akut toksicitet, eller hvis der indsendes data om STOT SE (specifik målorgantoksicitet – eksponering én gang) og yderligere understøttende data.

- Du behøver ikke at gennemføre en undersøgelse af subkronisk toksicitet (90 dage), hvis der foreligger en pålidelig undersøgelse af korttidstoksicitet (28 dage), der viser svær toksisk effekt ifølge kriterierne for klassificering af stoffet under STOT RE (specifik målorgantoksicitet – gentagen eksponering), kategori 1 eller 2, og hvor den observerede 28-dages NOAEL (højeste niveau uden tegn på skadelig effekt), under anvendelse af en passende usikkerhedsfaktor, gør det muligt at foretage ekstrapolering til 90-dages NOAEL-niveauet for samme eksponeringsvej.

I alle de tilfælde, hvor der henvises til specifikke regler i kolonne 2 ved udeladelse af en given test, skal betingelserne registreres i IUCLID under den pågældende effektparameter med angivelse af den relevante grund fra listen.

Generelle regler i bilag XI

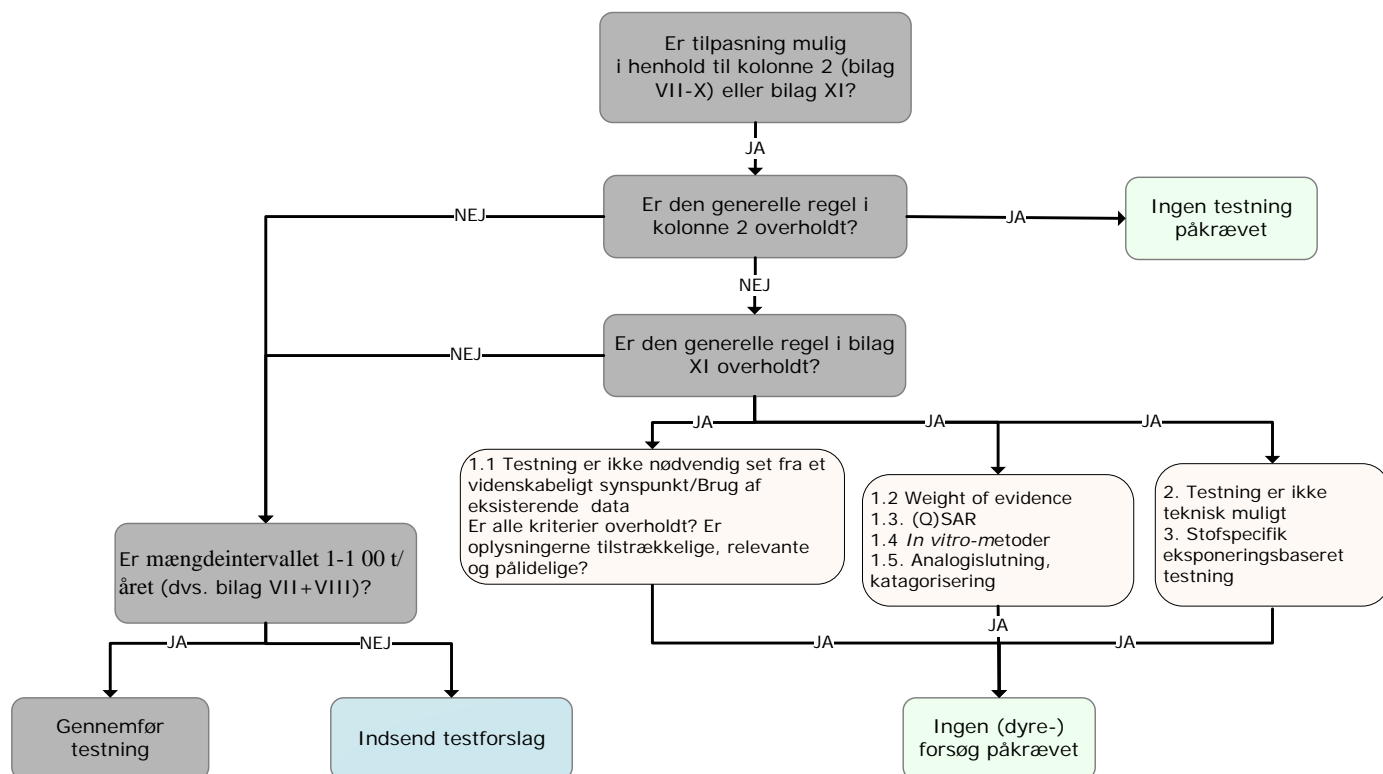
Underpunkterne i bilag XI fastsætter de generelle regler, der kan anvendes:

- I punkt 1 beskrives reglerne for tilpasning af testkravene, der også vil blive drøftet i de følgende kapitler
- I punkt 2 og 3 beskrives de generelle regler for udeladelse af test.

Hvornår?

Figur 3 illustrerer beslutningsprocessen ved anvendelse af de forskellige muligheder for udeladelse/tilpasning.

Figur 3: Beslutningsproces ved udeladelse/tilpasning af et standarddatakrav



Hvordan bør det gribes an?

4-trins proceduren til opfyldelse af datakravene er beskrevet i kapitel 3 i denne praktiske vejledning. Bemærk, at registranter i henhold til REACH ikke kan nøjes med at opfylde minimumsdatakravene, hvad angår den enkelte specifikke effektparameter (trin 1). REACH foreskriver således, at "alle tilgængelige oplysninger" eller "enhver tilgængelig oplysning" med relevans skal indsendes. Dette kan benyttes i argumentationen for dataudeladelse.

Du kan læse mere om tilpasningsmulighederne i kapitel R.5 i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#)) og i de integrerede teststrategier (ITS) for specifikke effektparametre, jf. kapitel R.7, punkt a-c.

Du kan læse mere om de enkelte muligheder for dataudeladelse i kapitlerne nedenfor og i den praktiske vejledning om brug og rapportering af (Q)SAR'er ([Practical Guide on How to use and report \(Q\)SARs](#)).

Du kan læse mere om registrering i IUCLID i kapitel 9.7.2 i vejledningen om udarbejdelse af registrerings- og PPORD-dossierer ([How to prepare registration and PPORD dossiers](#)).

Generelle regler i REACH-forordningens bilag XI, punkt 2 og 3

Punkt 2: Testning er ikke teknisk muligt

REACH anerkender, at testning for visse effektparametre i nogle tilfælde kan være teknisk umuligt, og i sådanne tilfælde kan testning udelades. Testning kan f.eks. være teknisk umuligt, hvis stoffet ikke er tilstrækkeligt opløseligt i vand.

Desuden kan testning være teknisk umuligt, hvis de tilgængelige analysemetoder ikke er tilstrækkeligt følsomme med henblik på test af et givet stof. I sådanne tilfælde skal du indsende støttedokumentation og klart og tydeligt begrunde, hvorfor testning anses for at være teknisk umuligt.

Punkt 3: Stofspecifik eksponeringsbaseret testning

REACH giver mulighed for "eksponeringsbaseret udeladelse", hvad angår testene i bilag VIII, punkt 8.6 og 8.7, og testene i bilag IX og X.

For at være berettiget til eksponeringsbaseret udeladelse skal du indsende følgende:

- eksponeringsscenarier for dit stof opstillet i kemikaliesikkerhedsrapporten
- tilstrækkelig og velunderbygget begrundelse med støttedokumentation, der opfylder de angivne betingelser, og som er baseret på en grundig og nøjagtig eksponeringsvurdering
- Dokumentation for, at der for stoffet gælder nøje kontrollerede betingelser (jf. artikel 18, stk. 4, litra a)-f)).

Specifikation af lavrisiko-indfasningsstoffer, der fremstilles eller importeres i mængder på mellem 1-10 ton om året (bilag III til REACH)

Hvis du kan påvise, at dit indfasningsstof, der fremstilles eller importeres i mængder på mellem 1-10 ton om året, kan anses for at være et "lavrisikostof", kan du registrere det ved indsendelse af en reduceret mængde data, der kun dækker fysisk-kemiske egenskaber.

Du skal først bekræfte, at stoffet ikke opfylder nogen af de to betingelser i bilag III:

- a) der er tegn på, at stoffet kan have CMR- eller PBT/vPvB-egenskaber
- b) stoffet vil efter alt at dømme blive klassificeret som farligt i henhold til CLP (på grund af en eller flere af dets sundheds- og miljøpåvirkende egenskaber) og finder udbredt eller diffus anvendelse.

ECHA har offentliggjort en fortegnelse over stoffer, der efter alt at dømme opfylder kriterierne for at blive klassificeret som farlige, og som derfor må formodes at skulle ledsages af alle de standardoplysninger, der er omfattet af bilag VII.

Det er meningen, at fortegnelsen skal hjælpe dig med at afgøre, om du kan registrere et stof, der fremstilles eller importeres i mængder på mellem 1-10 ton om året, med begrænsede oplysninger.

Sammen med fortegnelsen har ECHA også offentliggjort en 5-trins tjekliste ([five-step 'checklist'](#)) for at hjælpe dig med at afgøre, om der er nogle af datakravene, du ikke behøver opfylde. Du kan se mere i vejledningen "Sådan bruges fortegnelsen" ([how to use the inventory](#)), hvor der er illustrative eksempler.

Du skal under alle omstændigheder indsende alle de tilgængelige relevante oplysninger, du har om stoffet.

Krav til ekspertise

Administrativ ekspertise	Hvis tilgængelige resultater kan indføres direkte i registreringsdossieret.
Videnskabelig ekspertise	Hvis det skal besluttes, om der skal gennemføres en test, i henhold til figur 3. Hvis der foreligger tilgængelige testresultater, som imidlertid skal fortolkes for at kunne fastsætte en relevant værdi, der kan vurderes.
Avanceret videnskabelig ekspertise ⁵	Gælder alle de tilgange, der er beskrevet i bilag XI, punkt 1.2, 1.3, 1.4 og 1.5, og ved vurdering af, om der kan gives en videnskabelig begrundelse for og pålidelig dokumentation af sådanne data, så alle betingelser opfyldes. Hvis dit stof står på fortegnelsen i bilag III, og det er nødvendigt at begrunde, hvorfor der kan ses bort fra de problemer, der er angivet i fortegnelsen.

Flere tips

Du skal dokumentere, hvorfor du gerne vil have dispensation i henhold til bilag III, i IUCLID-dossieret, afsnit 14. Du kan se mere under "cases med eksempler" ([example cases](#)) i bilag III på ECHA's websted.

⁵ Vejledning om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering, vurdering af tilgængelige oplysninger ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Evaluation of available information](#), kapitel R4)

3.4 Fremskaffelse af nye data og indsendelse af testforslag

Gennemgangen af alle de tilgængelige oplysninger kan imidlertid føre til en konklusion om, at der skal fremskaffes nye data for at opfylde oplysningskravene. Ved datamangler i henhold til standarddatakravene i bilag VII og VIII må du gerne fremskaffe nye data, men ved datamangler i henhold til datakravene i bilag IX og X eller forsøg, der følger op på visse andre forsøg i henhold til bilag VIII, skal du først udarbejde et testforslag og indsende det til ECHA i dit registreringsdossier⁶.

Som en forudsætning for, at der må gennemføres nye test til opfyldelse af datakravene (se kapitel 3.1), skal du først vurdere alle eksisterende og tilgængelige data for at undgå unødige dyreforsøg. I praksis betyder dette også, at du allerede skal have taget nøje højde for reglerne om dataudladelse i kolonne 2 (se kapitel 3.3) og de generelle regler om tilpasning (se bilag XI til REACH samt kapitel 3.3 og 4), før der udføres dyreforsøg.

Indtil der foreligger resultater fra nye forsøg, skal du også gennemføre de relevante risikohåndteringsforanstaltninger samt dokumentere de foranstaltninger, du anbefaler til downstreambrugere.

Du skal indberette dine overvejelser med hensyn til brug af alternative metoder, når du indsender et testforslag

Da forsøg med hvirveldyr skal være sidste udvej, **skal** du fra og med september 2015 indsende dine overvejelser om alternative metoder og om, hvorfor du mener, at dyreforsøg er nødvendigt.

Dine overvejelser skal rumme relevante oplysninger, hvor der tages højde for hver af de tilpasningsmuligheder, der er angivet i kolonne 2 i det gældende bilag (IX eller X) eller i bilag XI. Du skal angive disse overvejelser i IUCLID-feltet "*Justification for type of information*" (begrundelse for datatype) for hver effektparameter, hvor du foreslår gennemførelse af forsøg med hvirveldyr, ved brug af den tilgængelige (fritekst)-skabelon i det pågældende felt. Bemærk, at disse oplysninger vil blive kontrolleret for fuldstændighed og videreformidlet.

Du skal afvente ECHA's beslutning vedrørende dit forslag, før du gennemfører forsøget med hvirveldyr. Du kan læse mere om, hvordan dit testforslag gennemgås og vurderes, på ECHA's websted og i den praktiske vejledning "Kommunikation med ECHA ved dossiervurdering" ([How to communicate with ECHA in dossier evaluation](#)).

⁶ Jf. artikel 10, litra a), nr. ix), og artikel 12, stk. 1, litra d) og e).

4. Alternativer til nye dyreforsøg

De forskellige muligheder i dette kapitel svarer til forskellige punkter i bilag XI: "*weight of evidence*" svarer til punkt 1.2, (Q)SAR svarer til punkt 1.3, *in vitro*-data svarer til punkt 1.4, og analogislutning og kategorisering svarer til punkt 1.5.

4.1 *Weight of evidence* (oplysningernes vægt)

Hvad er det?

Weight of evidence-tilgangen henviser normalt til, at man samler evidens fra flere kilder ved vurdering af en given egenskab. Det kan derfor være en nyttig tilgang i tilfælde, hvor den enkelte oplysning eller test alene f.eks. ikke er tilstrækkeligt til at opfylde et standarddatakrav, men hvor man så kan se samlet på styrkerne og svaghederne ved de forskellige forsøg ved vurderingen af en given egenskab.

Udtrykket *weight of evidence* er hverken en videnskabeligt veldefineret term eller et vedtaget formaliseret koncept, der er kendetegnet ved definerede værktøjer og procedurer⁷. *Weight of evidence*-tilgangen kan dog godt betragtes som en evidens-baseret tilgang, der omfatter vurdering af den relative vægt (værdi) af forskellige tilgængelige oplysninger, der er indsamlet. Man kan benytte dette koncept enten ved at anvende en formaliseret procedure (objektiv tilgang) eller ved at anvende ekspertvurderinger. Faktorer såsom dataenes kvalitet, resultaternes konsistens, effekternes art og sværhedsgrad samt oplysningernes relevans har betydning for, hvilken vægt en given dokumentation tildeles.

I henhold til REACH indgår *weight of evidence*-tilgangen i proceduren til afgørelse af et stofs egenskaber og er dermed en vigtig del af kemikaliesikkerhedsvurderingen.

Weight of evidence-konceptet indgår også i udformningen af integrerede teststrategier. Eksempelvis har man formaliseret nogle strategier, der omfatter en sekvens af definerede test til opnåelse af *weight of evidence*, hvad angår REACH-forordningens standarddatakrav, f.eks. ved testning af irriterende/ætsende virkning på huden/øjnene og mutagenicitet. I ECHA's vejledning om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering: [Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#), kapitel R7a, er der flere eksempler.

Endelig finder *weight of evidence*-konceptet også specifik anvendelse i henhold til bilag XI til REACH med henblik på opfyldelse af datakravene i bilag VII-X som følger:

"Forsøg med dyr kan undgås, hvis der foreligger "weight of evidence", som peger på et stofs sandsynlige egenskaber. Denne tilgang kan anvendes, hvis der foreligger tilstrækkelige oplysninger fra flere uafhængige oplysningskilder, der medfører en konklusion om, at et stof har eller ikke har en bestemt farlig egenskab, mens oplysningerne fra hver enkelt kilde alene betragtes som utilstrækkelige til at understøtte denne opfattelse [...]."

Når der foreligger tilstrækkelig "weight of evidence" for, om en bestemt farlig egenskab er til stede eller ikke er til stede:

- skal yderligere testning på hvirveldyr vedrørende den pågældende egenskab undlades
- kan yderligere testning, der ikke omfatter hvirveldyr, undlades.

I alle tilfælde fremlægges tilstrækkelig og pålidelig dokumentation."

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

Der henvises specifikt til anvendelse af evidens fra *flere kilder*, hvor oplysningerne fra hver enkelt af kilderne hver for sig kan anses for utilstrækkelige.

Weight of evidence-tilgangens beskaffenhed nødvendiggør anvendelsen af videnskabelig dømmekraft, og det er således nødvendigt at fremlægge tilstrækkelig og pålidelig dokumentation for at begrunde denne tilgang. *Weight of evidence*-tilgangen vil ikke altid være tilstrækkelig til at undgå yderligere testning, men kan være nyttig ved udvikling af en integreret teststrategi, da den tilgængelige evidens kan hjælpe med at definere de næste trin og de mest egnede test.

I dette kapitel beskrives de datakilder, der kan bidrage til *weight of evidence*.

Hvornår skal det gøres?

Når de eksisterende data er indsamlet, giver *weight of evidence*-tilgangen mulighed for at:

- gøre brug af mindre pålidelige data eller forsøg, der hver for sig kan være for utilstrækkelige til at blive betragtet som primære undersøgelser
- foretage en konklusiv vurdering af stoffets egenskaber, og dermed
- opfylde oplysningskravene.

Det er en metode, hvor man optimerer brugen af alle tilgængelige data og forskellige datakilder for en effektparameter, og hvor man opnår tilstrækkelige oplysninger ved parallelt at anvende andre forsøg og dermed gøre det muligt at foretage en *weight of evidence*-analyse.

Det er vigtigt at dokumentere og forklare på en pålidelig, fyldestgørende og gennemsigtig måde, hvordan *weight of evidence*-tilgangen er anvendt. Yderligere oplysninger kan være unødvendige, hvis du indsender en redegørelse, der viser, at dataene i kombination med en *weight of evidence*-tilgang beskriver en given egenskab tilstrækkeligt.

Hvordan bør det gribes an?

I første omgang indebærer en *weight of evidence*-tilgang indsamling af alle tilgængelige data (jo flere data, desto bedre), og derefter skal der foretages en ekspertvurdering af de indsamlede data og en vurdering af, om der kan opbygges en *weight of evidence*-case.

Indsamling af alle relevante oplysninger

Ved forberedelse af *weight of evidence*-casen skal du indsamle alle eksisterende og relevante oplysninger fra alle mulige kilder. Du kan læse mere om anvendelse, bedømmelse og rapportering af eksisterende oplysninger i kapitel 3.1.

Vurdering af den samlede pakke med henblik på at drage en konklusion om et stofs egenskab

Kumulativ vægt: "Sammenholdning" af oplysninger

Der kan være flere tilgængelige undersøgelser vedrørende det samme forsøgsstof og den samme effektparameter, der ikke anses for at være fuldstændigt pålidelige eller egnede som primære undersøgelser. Men når man ser samlet på disse undersøgelseres resultater, kan de vise, at et givet stof har en virkning i nogenlunde samme koncentration og på nogenlunde samme tidspunkt. I disse tilfælde kan det være begrundet at anvende alle undersøgelserne samlet til at konkludere med hensyn til en bestemt effektparameter og for at opfylde et givet datakrav.

Eksempler på undersøgelser, der er utilstrækkelige til at blive betragtet som primære undersøgelser, omfatter:

- Problematiske forsøg: Hvis der ikke kan foretages en rimelig vurdering af eksponeringskoncentrationen, skal forsøgets resultat betragtes med skepsis, medmindre det indgår i en *weight of evidence*-tilgang.
- Undersøgelser vurderet til 2, 3 & 4 på Klimisch-skalaen.
- Undersøgelser, der udføres i henhold til ikke-standardvejledninger.

Eksempel (korttidstoksicitet for fisk)

For at fastsætte effektparameteren (korttidstoksicitet for fisk) i bilag VIII, punkt 9.1.3, kan du have:

- Validerede data om fisketoksicitet, der kun omfatter korttidseksponering (f.eks. 24 timer)
- Test, hvor der sker eksponering i over 96 timer, men som ikke kan anses for at være pålidelige (f.eks. på grund af ringe dokumentation), selv om de viser, at den største virkning ses inden for de første 24 timer. 24-timers værdien kan derfor anvendes
- Toksicitetsdata fra flere tidspunkter i en 72-timers test; tid/virkning-kurven kan således give mulighed for at ekstrapolere 96-timers værdien.

Ved vurdering af eksisterende data kan det ikke forventes, at man råder over alle forsøgsdataene med henblik på en fuldstændig vurdering af alle ovenstående betragtninger. Forsøgene kan imidlertid være af god kvalitet, så det kan overvejes at anvende dem med en *weight of evidence*-tilgang. Du skal sikre dig, at du har de vigtigste oplysninger, så man kan have tillid til, at de underliggende data er af god kvalitet.

Under sådanne omstændigheder er det helt afgørende at vide, om forsøget er gennemført i henhold til de gængse testretningslinjer, og forsøgsmetoden skal indberettes. Derudover skal de vigtigste oplysninger også angives i det tekniske dossier. Disse er:

- (i) identifikation af forsøgsstoffet
- (ii) prøverenhed
- (iii) dyreart brugt i forsøget, og
- (iv) forsøgets varighed. Du kan læse mere i vejledningen om registrering (Guidance on registration).

Hvordan håndteres modstridende undersøgelsesresultater?

En *weight of evidence*-tilgang kan benyttes, hvis flere af de tilgængelige forsøg giver modstridende resultater: Det enkelte forsøg skal bedømmes og vægtes ud fra testmetode, datakvalitet og den pågældende effektparameter. Derefter kan der foretages en konklusiv vurdering ud fra en afvejning af de forskellige vægte.

Bemærk, at høj kvalitet blandt *in vivo*-data (analogislutning) og *in vitro*-data normalt har større vægt i beslutningen end en QSAR-metode eller en intern *in vitro*-metode.

Ekspertvurdering

En ekspertvurdering er afgørende for udformningen og vurderingen af *weight of evidence*-pakken, dvs. ved vurdering af pålidelighed, relevans og tilstrækkelighed, ved integrering og sammenligning af forskellige oplysninger samt ved vægning af den enkelte oplysning.

De fagfolk, der giver denne videnskabelige vurdering af pakken, skal have ekspertise med hensyn til de pågældende effektparametre og forsøgsmetoder, da de skal tage stilling til de tilgængelige datas pålidelighed, relevans og tilstrækkelighed og bedømme, om den samlede

evidens er tilstrækkelig til at fremsætte en konklusiv vurdering af stoffets egenskaber eller potentielle virkninger.

Hvis der mangler tilgængelige testdata, eller hvis testdataene ikke gør det muligt at fremsætte en konklusiv vurdering, kan brug af andre oplysninger og ekspertudtalelser gøre det muligt at nå frem til en konklusiv vurdering.

For at gøre en sådan ekspertvurdering gennemsigtig og forståelig er det afgørende, at alle de anvendte data, alle trinnene i vurderingsprocessen og alle konklusionerne er fyldestgørende dokumenteret og videnskabeligt begrundet i det tekniske dossier.

Rapportér og registrér de relevante data

For at opfylde datakravet vedrørende en effektparameter skal du indsende din *weight of evidence*-pakke i effektparameterafsnittet i IUCLID-dossieret. For hvert bevis skal du oprette en specifik effektparameterpost og vælge "*weight of evidence*" i feltet "*Adequacy of study*" (undersøgelsens tilstrækkelighed).

Derefter skal du angive oplysningerne i form af et fyldestgørende undersøgelsesresumé: Du skal angive alle de relevante data under effektparameterpostens overskrifter "*Administrative data*" (f.eks. "*Type of information*" (datatype) og "*Reliability*" (pålidelighed), "*Data source*" (datakilde), "*Materials and methods*" (materialer og metoder) og "*Results and discussion*" (resultater og diskussion) (se casestudierne sidst i kapitlet).

Hver effektparameterpost, der indsendes som led i en *weight of evidence*-tilgang, vil blive kontrolleret for fuldstændighed under registreringsprocessen. Det samme gælder effektparameterposter, der indsendes som primære undersøgelser.

Du kan læse mere om, hvordan du udarbejder registreringsdossierer i IUCLID-format, og om, hvordan fuldstændighedskontrollen foregår, i vejledningen om udarbejdelse af registrerings- og PPORD-dossierer ([How to prepare registration and PPORD dossiers](#), kapitel 9.7.4), hvor der er eksempler på udfyldelse af effektparameterposter, og i bilag 2.

Anbefalinger

- 1 Udarbejd et effektparameterresumé ud fra de forskellige effektparameterposter, hvor fundene vedrørende effektparameteren sammenfattes, og angiv rationalet for din konklusive vurdering.
- 2 Indsend tilstrækkeligt med data for alle *weight of evidence*-delene til at sætte ECHA i stand til at vurdere det samlede evidensmateriale, og påvis, at de samlede oplysninger muliggør en rationel bedømmelse af stoffets iboende fysisk-kemiske, økotoxikologiske og toksikologiske egenskaber.
- 3 Du skal tydeligt dokumentere og rapportere dine videnskabelige vurderinger og din generelle bedømmelse af beviserne for at sætte ECHA i stand til at vurdere det samlede evidensmateriale objektivt.
- 4 Alle effektparameterposter, der indgår i *weight of evidence*-tilgangen, **skal flagmarkeres** som sådanne poster i feltet "*Adequacy of study*" (undersøgelsens tilstrækkelighed).
- 5 En undersøgelse må ikke flagmarkeres som *weight of evidence*, hvis registranten ønsker at udelade den i henhold til REACH-forordningens bilag VII-X, kolonne 2.
- 6 Indsend **fyldestgørende undersøgelsesresuméer** for hver af de undersøgelser, der indgår i *weight of evidence*-tilgangen.
- 7 Vurdér altid dataenes kvalitet, resultaternes konsistens, de problematiske virkningers art og alvor samt dataenes relevans for en given egenskab.

Krav til ekspertise

Som tidligere beskrevet kræver den enkelte effektparameter videnskabelig ekspertise, medmindre de tilgængelige data angives i IUCLID. Ingen sager er ens.

Administrativ ekspertise	Hvis tilgængelige testresultater, der også omfatter de pågældende Klimisch-scorer, kan indføres direkte i registreringsdossieret.
Videnskabelig ekspertise	Hvis tilgængelige resultater skal fortolkes eller Klimisch-scores, for at man kan vurdere en given værdi med henblik på yderligere evaluering.
Avanceret videnskabelig ekspertise	Hvis flere dokumentationskilder, herunder forsøgsdata, kan anvendes som alternativ til standardtest. Udformning af <i>weight of evidence</i> -tilgangen og sikring af tilstrækkelig og pålidelig dokumentation. Vurdering af betingelserne i bilag XI, punkt 1.2.

Flere tips

- 1 Dossieret skal altid indeholde en velunderbygget og gyldig begrundelse for tilpasning af standarddatakravene, der er baseret på videnskabelige argumenter og dokumentation af den underliggende evidens.
- 2 ECHA accepterer kun en *weight of evidence*-tilgang, hvis den underbygges i IUCLID med flere effektparameterposter og tilstrækkelig dokumentation af de forskellige evidenskilder. Du skal anvende de rigtige flagmarkeringer i effektparameterposterne og udarbejde et effektparameterresumé, der knytter an til de andre effektparameterposter vedrørende det enkelte bevis.
- 3 ECHA har observeret, at registranter har anvendt *weight of evidence*-tilgangen forkert eller uhensigtsmæssigt i deres forsøg på at bruge flere kilder til eksisterende data, der ikke er helt tilstrækkelige.
Når du kan anføre en væsentlig begrundelse for ikke at udføre et forsøg på baggrund af manglende eksponering, skal du undtagelsesvis ikke flagmarkere en effektparameterpost som *weight of evidence*, men i stedet indberette en dataudeladelse og vælge årsagen "*exposure considerations*" (eksponeringsbetragtninger). Du skal derefter give tilstrækkelig kvantitativ begrundelse ud fra de eksponeringsscenerier, der er beskrevet i kemikaliesikkerhedsrapporten.
- 4 Avancerede metoder som f.eks. toksikogenomik kan også underbygge risikovurderingen og beslutningsprocessen til udformning af effektive teststrategier samt danne grundlag for en mekanistisk vurdering af virkemåden, den biologiske relevans af virkninger observeret i *in vivo*-undersøgelser og relevansen for mennesker.

Casestudier

Casestudie 1: Hensigtsmæssig anvendelse af en *weight of evidence*-tilgang for effektparameteren "vandopløselighed" baseret på to typer evidens: analogislutning og QSAR-forudsigelse.

I dette tilfælde skal der angives to primære effektparameterposter, som ledsager effektparameterposten for kildestoffet. Ledsagende effektparameterposter danner kun grundlag for en analogislutningstilgang (ikke for en *weight of evidence*-tilgang).

Den første effektparameterpost (a) danner grundlag for analogislutningstilgangen. Der er tale om et forsøgsresultat for et strukturelt beslægtet stof (analogt stof, kilde til analogislutning), feltet "*Type of information*" (datatype) angives som "*experimental study*" (forsøg), feltet "*Adequacy of study*" (undersøgelsens tilstrækkelighed) angives som "*key study*" (primær undersøgelse), og feltet "*robust study summary*" (fyldestgørende undersøgelsesresumé) afkrydses. Alle de relevante felter for et fyldestgørende undersøgelsesresumé udfyldes, herunder registrantens fortolkning og konklusion. Registranten kan også vedhæfte et

støttedokument eller en støtterapport til effektparameterposten.

Den anden effektparameterpost (b) er analogislutningens **mål** (resultat) og tjener som en analogislutning fra et støttestof (strukturel analog eller surrogat). Feltet "*Type of information*" (datatype) angives som "*read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)*" (analogislutning fra støttestof (strukturel analog eller surrogat)), og feltet "*Adequacy of study*" (undersøgelsens tilstrækkelighed) angives som "*weight of evidence*". Der laves en krydshenvisning til den effektparameterpost (a), som repræsenterer kildeforsøget, i feltet "*Cross-reference*" (krydshenvisning). I feltet "*Justification for type of information*" (begrundelse for datatype) gives en begrundelse for analogislutningstilgangen. Registranten kan også vedhæfte et støttedokument eller en støtterapport til effektparameterposten.

Den tredje effektparameterpost (c) gælder en (Q)SAR-forudsigelse, hvor feltet "*Type of information*" (datatype) angives som "(Q)SAR", feltet "*Adequacy of study*" (undersøgelsens tilstrækkelighed) angives som "*weight of evidence*", og alle de påkrævede felter til et fyldestgørende undersøgelsesresumé udfyldes. I feltet "*Justification for type of information*" (begrundelse for datatype) og "*Attached justification*" (vedhæftet begrundelse), dokumenteres valget af en QSAR-forudsigelse.

Der oprettes et effektparameterresumé, som omfatter de primære resultater af de enkelte effektparameterposter. Desuden skal registranten yderligere dokumentere, hvordan stoffets egenskaber er blevet godtgjort i *weight of evidence*-tilgangen.

Du kan læse mere i kapitel 9.7.2 i vejledningen om udarbejdelse af registrerings- og PPORD-dossierer ([How to prepare registration and PPORD dossiers](#)).

Casestudie 2: U hensigtsmæssig anvendelse af en "weight of evidence"-tilgang

Kun én effektparameterpost er markeret som "*weight of evidence*" (i feltet "*Adequacy of study*" (undersøgelsens tilstrækkelighed)), og der er tale om et forsøg med en Klimisch-score på 4.

Dette er ikke tilstrækkeligt til en vurdering eller til opfyldelse af datakravene. Det er derfor vigtigt, at registranten opstiller en stærkere pakke af evidensmateriale, anvender flere informationskilder og indsender dokumentation for evidensmaterialet og rationalet for effektparameterkonklusionen.

4.2 (Q)SAR

Hvad er det?

Struktur/aktivitet-relationsmodeller (SAR) og kvantitative struktur/aktivitet-relationsmodeller (QSAR), som under ét betegnes (Q)SAR'er, er teoretiske, computerberegnedede modeller, der kan anvendes til på en kvantitativ eller kvalitativ måde at forudsige stoffers fysisk-kemiske, biologiske (f.eks. (øko)toksikologiske) egenskaber og skæbne i miljøet ud fra kendskabet til deres kemiske struktur. Man kan finde disse modeller i de gængse, gratis softwarepakker.

Ved at benytte (Q)SAR-modeller (også kaldet *in silico*-modeller) kan du undgå unødvendig testning, herunder dyreforsøg, hvis de oplysninger, du får indsamlet, er tilstrækkelige til at opfylde datakravene. Disse forudsigelser kan dog kun anvendes og betragtes som gyldige, hvis visse betingelser er opfyldt.

Ved at benytte (Q)SAR-tilgangen søger man at forudsige kemiske stoffers iboende egenskaber ved anvendelse af forskellige databaser og teoretiske modeller i stedet for at udføre forsøg. Ud fra kendskabet til et stofs kemiske struktur kan man med en QSAR-model kvantitativt relatere stoffets egenskaber til et mål for en specifik aktivitet, mens SAR'er muliggør en kvalitativ vurdering af, om et stof har eller ikke har en given egenskab, ud fra stoffets strukturelle karakteristika.

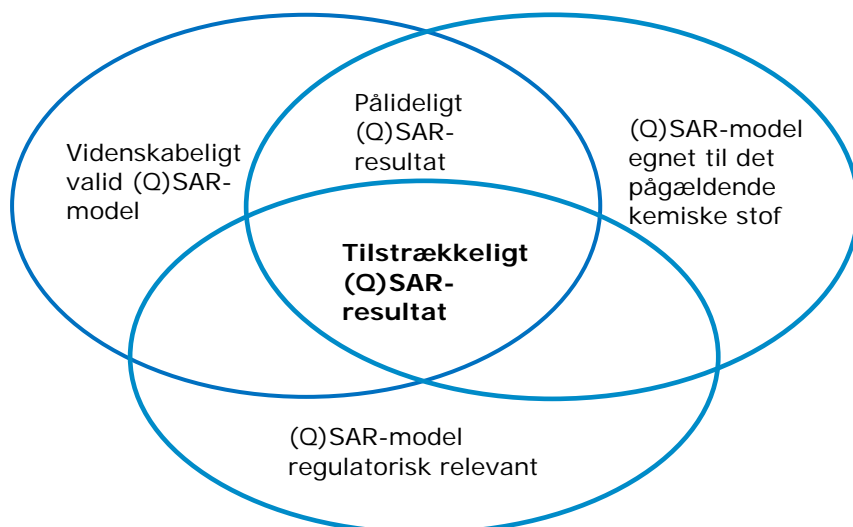
Som med alle andre former for data skal du indsende tilstrækkelig dokumentation til at muliggøre en uafhængig vurdering af resultaterne. Du kan læse mere om (Q)SAR-modeller i den praktiske vejledning Rapportering af (Q)SAR'er.

Hvornår skal det gøres?

(Q)SAR-forudsigelser kan kun benyttes i stedet for testning som en acceptabel tilpasning, hvis der foreligger tilstrækkelige (Q)SAR-resultater, dvs. hvis betingelserne i REACH-forordningens bilag XI, punkt 1.3, er opfyldt:

- (i) stoffet skal ligge inden for modellens anvendelsesområde
- (ii) resultaterne skal opnås ved brug af en videnskabeligt valid model
- (iii) resultaterne skal være tilstrækkelige med henblik på klassificering og mærkning samt risikovurdering, og
- (iv) dataene skal være tilstrækkeligt dokumenteret.

Figur 4: Oversigt – sådan identificeres et tilstrækkeligt (Q)SAR-resultat.



Modellens videnskabelige validitet vurderes ud fra nedenstående principper, idet den skal:

- (i) omfatte en defineret effektparameter,
- (ii) omfatte en entydig algoritme,
- (iii) have et defineret anvendelsesområde,
- (iv) være tilstrækkeligt egnet, solid og forudsigende og
- (v) eventuelt muliggøre en mekanistisk fortolkning.

Visse simple egenskaber og effektparametre kan forudsiges pålideligt ved brug af (Q)SAR-modeller, hvis stoffet ligger inden for modellens anvendelsesområde. Ved mere komplekse effektparametre kan (Q)SAR'er kun bidrage til en foreløbig vurdering af den type toksicitet, som stoffet kan udvise.

Det er nødvendigt at have erfaring med og indgående kendskab til QSAR'er for at kunne vurdere, hvor pålidelige og tilstrækkelige forudsigelserne er.

Hvordan bør det gribes an?

Generelt skal du bruge (Q)SAR-resultater som led i en *weight of evidence*-tilgang (se kapitel 4.1 i denne vejledning) eller en integreret teststrategi.

Hvad angår brug af tilpasninger til opfyldelse af standarddatakrav, er det ECHA's erfaring, at der ikke findes nogen enkle (Q)SAR-løsninger ved komplekse sundhedsrelaterede effektparametre som f.eks. toksicitet ved gentagen dosering og udviklings- og reproduktionstoksicitet generelt.

Ved en (Q)SAR-tilgang skal du anvende alle de tilgængelige (Q)SAR-modeller for den pågældende effektparameter. Modellerne skal være selvstændige (forskellige med hensyn til forudsigelsesmetode og underliggende data).

Du skal sikre dig, at dit (mål)stof ligger inden for modellens anvendelsesområde. I praksis skal du kontrollere følgende:

- (i) deskriptor-område
- (ii) anvendelsesområde med hensyn til struktur, mekanisme og metabolisering, hvis muligt.

Hvis man har tætte strukturelle analoger i modellens træningssæt, øger det forudsigelsens pålidelighed, navnlig hvis analogerne forudsiges korrekt eller inden for en acceptabel fejlmargen. Analogere kan søges i modellens træningssæt og/eller testsæt samt i tilgængelige databaser (f.eks. i OECD's QSAR Toolbox-database).

Endelig skal du indsende tilstrækkelig dokumentation, der underbygger din begrundelse:

- (i) rapporteringsskema for (Q)SAR-forudsigelser (QPRF) til dokumentation af forudsigelsen og
- (ii) rapporteringsskema for (Q)SAR-modeller (QMRF) til dokumentation af modellen.

QMRF-skemaet er en generel beskrivelse af modellen og anvendes typisk af udvikleren, mens QPRF-skemaet er forudsigelses-specifikt og skal udfyldes for hver enkelt forudsigelse.

Du kan læse mere i den praktiske vejledning om brug og rapportering af (Q)SAR'er ([How to use and report \(Q\)SARs](#)) og i kapitel R.6 i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#)).

Krav til ekspertise

Avanceret videnskabelig ekspertise

Forståelse af de computerberegnete (Q)SAR-modeller, da der gælder meget specifikke regler for anvendelse af, begrundelse for og dokumentation af sådanne data; vurdering af betingelserne i bilag XI, punkt 1.3.

Flere tips

- 1 Se bort fra forudsigelser, der ikke opfylder alle betingelserne i REACH-forordningens bilag XI, punkt 1.3, eller forklar, hvorfor du indsender disse forudsigelser. Jo tættere på den regulatoriske tærskelværdi en forudsigelse er, desto mere nøjagtig skal forudsigelsen være.
- 2 Det QMRF-skema, der beskriver modellens videnskabelige validitet, kan vedhæftes til effektparameterposten, mens QPRF-skemaet for den pågældende forudsigelse, eller tilsvarende oplysninger, altid skal vedhæftes til feltet "*Justification for type of information*" (begrundelse for datatype), der kan udfyldes på forhånd, i IUCLID.
- 3 Brug af OECD's QSAR Toolbox-database ophæver ikke pligten til at udfylde et QPRF-skema, der beskriver den videnskabelige baggrund, eller indsende understøttende evidensmateriale for forudsigelsen.
- 4 Se på dit stofs specifikke kemiske karakteristika for at afgøre, om stoffet ligger inden for modellens anvendelsesområde, eller om det kan være vanskeligt at forudsige f.eks. oplysninger om reaktivitet, eller om specifikke virkemåder kan fremhæve strukturer, hvor kraftig toksicitet kan forventes, og hvor forudsigelserne potentielt kan være mindre nøjagtige.

4.3 *In vitro*-data

Hvad er det?

En test, der udføres *in vitro* (latin: i glas), foregår i et kontrolleret miljø, f.eks. et reagensglas eller en petriskål, dvs. uden for en levende organisme. En test, der udføres *in vivo* (latin: i det levende), foregår derimod i en levende organisme, f.eks. et hvirveldyr.

Resultater opnået ved egnede *in vitro*-metoder kan påvise en bestemt egenskab eller være vigtige for forståelsen af stoffets virkemåde. I denne forbindelse betyder "egnet" tilstrækkeligt veludviklet i henhold til internationalt aftalte kriterier for testudvikling (f.eks. prævalideringskriterierne fra Det Europæiske Center for Validering af Alternative Metoder (ECVAM)). Validering er den proces, hvor en procedures pålidelighed og relevans fastlægges til et bestemt formål.

Ved at fremme alternative metoder har flere *in vitro*-forsøgsmetoder undergået international validering og er blevet godkendt til regulatorisk anvendelse.

Hvis der gøres brug af en tilpasning i form af en *in vitro*-test, og hvis resultaterne viser, at en given iboende egenskab ikke er til stede, kan det alligevel være nødvendigt at gennemføre en standardtest for at bekræfte fraværet af den pågældende egenskab. Undtagelser omfatter *in vitro*-test, hvor negative resultater kan accepteres, hvis testene anvendes som led i en integreret tilgang. Eksempel: Hvis *in vitro*-test allerede er accepteret, hvad angår standarddatakrav (f.eks. effektparametre vedrørende hudætsning/hudirritation og alvorlig øjenskade/øjenirritation), eller hvis der er tale om vigtige trin i en gængs integreret teststrategi (f.eks. i tilfælde af mutagenicitet).

Under alle omstændigheder skal de *in vitro*-metoder, der benyttes til fremskaffelse af data, være videnskabeligt valide samt tilstrækkelige med henblik på klassificering og mærkning og/eller risikovurdering. Som med alle andre former for data skal du indsende tilstrækkelig dokumentation til at muliggøre en uafhængig vurdering af resultaterne.

I EU er det ECVAM's ansvar at koordinere den videnskabelige validering af nye alternative testmetoder. Der er fastlagt fem primære trin i udviklingen af nye forsøgsmetoder, som er: udvikling af forsøg, prævalideringsfase, valideringsfase, uafhængig vurdering og endelig udvikling mod regulatorisk godkendelse.

Prævalideringsfasen er afgørende for at sikre, at en metode, der er inkluderet i en formel valideringsundersøgelse, i tilstrækkelig grad opfylder de kriterier, der er fastlagt for at kunne indgå i en sådan undersøgelse. Kriterierne for prævalidering og validering samt for, hvordan valideringsundersøgelser af nye eller ajourførte forsøgsmetoder skal udføres, er beskrevet i kapitel R.4 i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#)), og er hentet fra OECD's vejledning nr. 34. Du kan læse mere om anvendelsen af disse *in vitro*-metoder i vejledningen og på <http://ecvam.jrc.it/>.

Kategorier af *in vitro*-metoder og -data

Der er tre kategorier af *in vitro*-metoder og -data, der kan anvendes ved registrering af stoffer i henhold til REACH-forordningen.

(i) Validerede *in vitro*-metoder

Når først *in vitro*-metoder er blevet videnskabeligt valideret i henhold til internationalt vedtagne valideringsprincipper, er de normalt opstillet i testmetodeforordningen og/eller OECD's testvejledninger og kan erstatte en *in vivo*-test helt eller delvist, alt efter hvad den pågældende metode er valideret eller godkendt til.

Nogle *in vitro*-metoder kan give de standardoplysninger, der kræves ved forskellige mængdeniveauer (f.eks. *in vitro*-test til vurdering af hud- og øjenirritation og hudsensibilisering og *in vitro*-test til vurdering af mutagenicitet). Det er validerede metoder, som man har påvist er tilstrækkelige og egnede til fremskaffelse af oplysninger, der kan anvendes til klassificering og mærkning og/eller risikovurdering.

(ii) Prævaliderede *in vitro*-metoder

In vitro-forsøg, der opfylder de internationalt vedtagne prævalideringskriterier, betragtes også som egnede til anvendelse i henhold til REACH, når resultaterne fra disse forsøg viser en bestemt farlig egenskab. Men hvis resultaterne fra prævaliderede metoder ikke viser en given farlig egenskab (negative resultater), skal de bekræftes ved at gennemføre en relevant test, jf. bilag VII-X, hvad angår den pågældende effektparameter (bilag XI, punkt 1.4). Alternativt kan resultaterne indgå i en *weight of evidence*-tilgang.

Når der anvendes data fra prævaliderede *in vitro*-metoder, skal ECVAM-kriterierne for at indgå i prævalideringsfasen, herunder evidens for metodens reproducerbarhed, mekanistiske relevans og forudsigelsesevne, angives i registreringsdossieret.

(iii) Ikke-prævaliderede *in vitro*-metoder

Derudover kan prævaliderede metoder og andre *in vitro*-data (ikke-prævaliderede metoder) anvendes til indsamling af yderligere oplysninger til evaluering og fortolkning af *in vivo*- eller *in vitro*-data, til vurdering af virkemåde (f.eks. kinetiske *in vitro*-data, toksikogenomik, metabolomik) og til at understøtte en tilpasning af standardtestmetoden, jf. bilag XI (anvendelse af foreliggende data, analogislutning og kategorisering af kemikalier og/eller *weight of evidence*).

Du skal altid definere formålet med at anvende disse metoder i en klar og velunderbygget videnskabelig begrundelse. Hvor det er relevant (f.eks. ved prævaliderede metoder, der anvendes med henblik på understøttende dokumentation), skal kriterierne for egnethed angives.

Hvornår skal metoderne anvendes?

I henhold til artikel 13, stk. 1 og 3, er det hensigtsmæssigt at gennemføre *in vitro*-test til fremskaffelse af oplysninger om iboende egenskaber, før det overvejes at gennemføre dyreforsøg *in vivo*. I henhold til REACH-forordningens bilag XI, punkt 1.2, kan "*nyudviklede forsøgsmetoder, der endnu ikke er inkluderet i de forsøgsmetoder, som omtales i artikel 13, stk. 3*", og som eventuelt stadig er i den prævaliderede fase, overvejes i en *weight of evidence*-tilgang.

Der er udarbejdet tillæg til REACH-forordningens bilag for at tilgodese alternative testmetoder, herunder *in vitro*-metoder. Disse tillæg træder i kraft i to trin: først for hudirritation/øjenirritation og akut hudtoksicitet, dernæst for hudsensibilisering.

I henhold til de nye krav til test af hudætsning/hudirritation, alvorlig øjenskade/øjenirritation og hudsensibilisering, bør andre test end dyreforsøg anses som standard, mens et andet tillæg hjemler flere muligheder for tilpasning ved test af akut hudtoksicitet. I de fleste tilfælde vil de nødvendige oplysninger til klassificering eller risikovurdering af et stof nu blive fremskaffet ved hjælp af *in vitro*-test alene.

In vitro-data kan derfor anvendes til enten helt eller delvist at erstatte *in vivo*-data, der ellers skulle have været fremskaffet for at opfylde et givet oplysningskrav. *In vitro*-data, herunder data, der fremskaffes ved metoder, som ikke opfylder internationale valideringskriterier (tilstrækkelighed og egnethed) for en given effektparameter, skal dog også medregnes og indsendes i registreringsdossieret som led i indsamlingen af alle tilgængelige oplysninger og anvendes i en *weight of evidence*-tilgang (bilag XI, punkt 1.2) eller som støtte for

kategoriseringen af stoffer (bilag XI, punkt 1.5).

Hvordan skal metoderne anvendes?

Vurdering og indberetning af tilstrækkelighed og egnethed

Før du indberetter en valideret *in vitro*-metode i dit registreringsdossier, skal du vurdere kvalitetskriterierne for den pågældende effektparameter og angive dem i den relevante effektparameterpost i IUCLID. Så længe metoden er anført i EU's testmetodeforordning eller i OECD's testvejledninger, er tilstrækkeligheden til brug ved en given effektparameter vurderet på internationalt niveau, og metoden kan anvendes helt eller delvist i stedet for dyreforsøg.

Du skal tage hensyn til de begrænsninger, der er beskrevet i testmetodeprotokollen eller i de tekniske vejledninger. Nogle *in vitro*-metoder er f.eks. kun tilstrækkelige til forudsigelse af positive resultater (angivelse af en farlig egenskab), men ikke til forudsigelse af negative resultater.

Du skal også tjekke, om dit stof er egnet til at blive testet med den *in vitro*-model, du vælger, da testens anvendelsesområde kan være begrænset.

Hvis du ønsker at benytte prævaliderede *in vitro*-metoder til opfyldelse af REACH-forordningens oplysningskrav, skal du efterleve betingelserne i bilag XI, punkt 1.4, og vurdere metodens egnethed med hensyn til ECVAM-kriterierne, før du indberetter resultaterne i IUCLID-dossieret. Hvis du ønsker at benytte andre *in vitro*-metoder som led i en *weight of evidence*-tilgang, skal du først vurdere metodernes kvalitet samt kvalitetsstandarderne (testresultaternes reproducerbarhed), før du anfører dine bemærkninger i en effektparameterpost i IUCLID-dossieret.

Anvendelse med henblik på klassificering og mærkning og/eller risikovurdering

Kun validerede og prævaliderede *in vitro*-metoder kan anvendes under særlige betingelser med henblik på klassificering og mærkning og/eller risikovurdering. Hvis du anvender en valideret *in vitro*-metode, der er anført i bilag VII-X, eller en prævalideret testmetode, der viser et stofs farlige egenskaber, kan resultaterne betragtes som tilstrækkelige til klassificering og mærkning og/eller risikovurdering. Andre *in vitro*-data kan kun anvendes som led i en *weight of evidence*-tilgang til at understøtte beslutningsprocessen.

Hvad angår alvorlig øjenskade/øjenirritation (bilag VII, punkt 8.2), skal du indsamle eller fremskaffe data til klassificering og risikovurdering af stoffet ved hjælp af *in vitro*-forsøg. I nogle tilfælde vil det være tilstrækkeligt at anvende en kombination af *in vitro*-forsøg. I andre tilfælde, hvor man ikke kan konkludere med hensyn til klassificering og mærkning, kan det være nødvendigt at gennemføre *in vivo*-forsøg for at opfylde datakravene, jf. bilag VIII, punkt 8.2, kolonne 2. Det samme princip gælder egenskaben "hudætsning/hudirritation".

Hvad angår hudsensibilisering (bilag VII, punkt 8.3), forholder det sig som følge af ændringer i REACH-forordningens bilag sådan, at hvis man ikke kan konkludere ud fra disse test, **eller** hvis de tilgængelige *in vitro/in chemico*-metoder ikke kan anvendes til stoffet (se scenarie 2), vil du eventuelt kunne få tilladelse til at gennemføre en *in vivo*-test (bilag VII, punkt 8.3.2).

Anbefalinger

- 1 Data fremskaffet ved (validerede og prævaliderede) *in vitro*-metoder kan anvendes i henhold til REACH, hvis de er tilstrækkelige til klassificering og mærkning og/eller risikovurdering, hvad angår en given fareeffektparameter.
- 2 Avancerede *in vitro*-teknologier kan give værdifulde oplysninger om et stofs virkemåde og kan udgøre en del af en begrundelse for analogislutning og kategorisering.
- 3 *In vitro*-data fra (ikke-)prævaliderede metoder kan kun anvendes som understøttende data

(f.eks. som del af en *weight of evidence*-begrundelse).

4 Du skal altid indberette resultaterne på en detaljeret og tydelig måde, herunder beskrive testbetingelserne og vurdere resultaternes anvendelighed i dit registreringsdossier. Dette gælder, hvis undersøgelsen anvendes som en primær undersøgelse eller som led i en *weight of evidence*-tilgang.

5 Metodens begrænsninger skal angives tydeligt. Det kan f.eks. være, at *in vitro*-metoder ikke gengiver alle de metaboliske processer, der er relevante med hensyn til kemisk toksicitet, som ses *in vivo*.

6 De betingelser, der er beskrevet i REACH-forordningens bilag XI, punkt 1.4, skal være opfyldt.

Krav til ekspertise

Administrativ ekspertise	Hvis tilgængelige testresultater, der også omfatter de pågældende Klimisch-scorer, kan indføres direkte i registreringsdossieret.
Videnskabelig ekspertise	Hvis tilgængelige resultater skal fortolkes eller Klimisch-scores, for at man kan vurdere en given værdi med henblik på yderligere evaluering.
Avanceret videnskabelig ekspertise	Hvis flere dokumentationskilder, herunder forsøgsdata, kan anvendes som alternativ til standardtest. Udformning af <i>weight of evidence</i> -tilgangen og sikring af tilstrækkelig og pålidelig dokumentation. Vurdering af betingelserne i bilag XI, punkt 1.4.

Flere tips

Indberetning af in vitro-metoder i IUCLID afhængigt af valideringsstatus⁸

Når du anvender resultater fra en valideret *in vitro*-metode i dit registreringsdossier til opfyldelse af REACH-kravene, skal du indsende et fyldestgørende undersøgelsesresumé i IUCLID-dossieret. Du skal indsende en fyldestgørende beskrivelse af testbetingelserne, resultaterne og fortolkningen, så der kan tages stilling til klassificering og mærkning og/eller risikovurdering.

Hvis du indsender resultaterne af en prævalideret *in vitro*-metode som en primær undersøgelse til opfyldelse af datakravene, hvad angår en given effektparameter, skal metodens relevans anskueliggøres. Ud over at opfylde kravene vedrørende rapportering af et fyldestgørende undersøgelsesresumé skal du i registreringsdossieret indsende dokumentation for, at metoden opfylder ECVAM-kriterierne for egnethedsvurdering, så det kan vurderes, om metoden er egnet og kan godkendes med henblik på klassificering og mærkning og/eller risikovurdering.

Husk, at hvis resultaterne fra en sådan metode ikke viser bestemte farlige egenskaber, hvad angår en given effektparameter, skal du gennemføre den nødvendige test for at bekræfte de negative resultater, medmindre testning kan udelades i henhold til andre specifikke og

⁸ Den praktiske vejledning om rapportering af fyldestgørende undersøgelsesresuméer: [How to report robust study summaries \(RSS\)](#), vejledningen om udarbejdelse af registrerings- og PPORD-dossierer: [How to prepare registration and PPORD dossiers](#) og IUCLID's hjælp-system, der kan tilgås ved at trykke på F1, når du er inde i [IUCLID](#).

generelle regler for tilpasning af standarddatakravet.

Hvis du indsender resultaterne fra en prævalideret eller en ikke-prævalideret *in vitro*-metode som baggrundsundersøgelse, som led i en *weight of evidence*-tilgang eller som tilsidesat undersøgelse, skal du angive dette tydeligt samt give en tilstrækkelig og veldokumenteret begrundelse i dit registreringsdossier ved brug af de relevante felter i de pågældende effektparameterposter i IUCLID.

Hvis der anvendes *in vitro*-data som led i en *weight of evidence*-tilgang, skal metoden beskrives nærmere i IUCLID-skemaet til rapportering af fyldestgørende undersøgelsesresuméer. Desuden skal relevansen af undersøgelsesresultater, hvad angår konklusionerne fra det samlede datasæt, dokumenteres nærmere. Hvis der foreligger undersøgelser, der er behæftet med fejl, men som viser kritiske resultater, skal du også udarbejde fyldestgørende undersøgelsesresuméer med angivelse af undersøgelses svagheder.

Sådanne undersøgelser kan flagmarkeres som "*disregarded due to major methodological deficiencies*" (tilsidesat pga. større metodemæssige mangler) i feltet "*Adequacy of study*" (undersøgelsens tilstrækkelighed) i IUCLID.

Rapportering i IUCLID af anvendelsen af in vitro-data til opfyldelse af et standarddatakrav

Når du indberetter resultater i dit IUCLID-registreringsdossier, skal du give en begrundelse ved tilpasning af en standardtestmetode.

Scenarie 1: Du har *in vitro*-data, hvor det nu er *in vitro*-resultater, der er omfattet af standardkravet

Hvad angår hudsensibilisering, forventes in chemico/in vitro-metoder at blive omfattet af standarddatakravet ved udgangen af 2016 (bilag VII, punkt 8.3.1), hvorefter det vil være muligt at fastslå stoffets hudsensibiliserende potentiale ved brug af en teststrategi, der omfatter en række in chemico/in vitro-metoder.

Der skal fremskaffes data fra tre specifikke hudsensibiliseringstest, medmindre færre data allerede gør det muligt at foretage korrekt klassificering, dvs. afgøre, om stoffet har hudsensibiliserende potentiale eller ej. Hvis stoffet har hudsensibiliserende egenskaber, skal det hudsensibiliserende potentiale vurderes og inddeles i underkategorierne 1A og 1B.

I dit registreringsdossier skal du indberette *in chemico/in vitro* resultaterne som led i en *weight of evidence*-tilgang med tilstrækkelig begrundelse.

Du skal oprette en separat effektparameterpost for hver af de *in chemico/in vitro*-metoder, du har anvendt, for at kunne konkludere endeligt på klassificeringen af dit stof: Du skal oprette én, to eller tre separate effektparameterposter, alt efter om du kan foretage klassificering efter den første, anden eller tredje test.

For hvert tilgængelige bevis, og for den enkelte effektparameterpost, skal du derefter udfylde feltet "*Adequacy of study*" (undersøgelsens tilstrækkelighed) ved at vælge "*weight of evidence*" eller "*supporting study*" (baggrundsundersøgelse) fra listen (se kapitel 4.1). Husk, at det ikke er tilstrækkeligt, hvis du kun indsender baggrundsundersøgelser for en given effektparameter.

Du kan læse mere i kapitel 9.7.2 i vejledningen om udarbejdelse af registrerings- og PPORD-dossierer ([How to prepare registration and PPORD dossiers](#)).

Kontrol af teknisk fuldstændighed (TCC)

Alle undersøgelser, der er markeret som "Key study" (primær undersøgelse) og "Weight of evidence", skal underkastes fuldstændighedskontrollen ([completeness check](#)), der er et påkrævet trin for at kunne indsende registreringsdossieret.

Scenarie 2: Du har *in vivo*-data, hvor det nu er *in vitro*-resultater, der er omfattet af kravet

På grund af ændringer i REACH-forordningens bilag er nogle *in vivo*-test ikke længere omfattet af standarddatakravet for visse effektparametre (det gælder f.eks. øjenirritation og hudirritation).

Hvis det kun er *in vivo*-test, der er tilgængelige (f.eks. fordi stoffet ikke ligger inden for *in vitro*-testens anvendelsesområde), kan du indberette *in vivo*-undersøgelsen, samtidig med at du skal angive din dataudeladelse for *in vitro*-kravet (dvs. tilpasningsbegrundelse). Bemærk, at der er en standardiseret udeladelsessætning i IUCLID.

Da du allerede har *in vivo*-data, skal du i den første (*in vitro*-)effektparameterpost angive, at du udelader *in vitro*-testen i henhold til den (specifikke eller generelle) regel, som du ønsker at anvende, ved at vælge den relevante begrundelse i feltet "Justification for data waiving" (begrundelse for dataudeladelse) fra listen.

Administrative data	
Effektparameter	Hudirritation: <i>in vitro/ex vivo</i>
Dataudeladelse	Forsøg ikke videnskabeligt påkrævet/andre data tilgængelige
Begrundelse for dataudeladelse	Vælg den relevante begrundelse: Det er ikke nødvendigt at udføre en hudirritationstest <i>in vitro</i> , fordi der allerede foreligger tilstrækkelige data fra en hudirritationstest <i>in vivo</i> .
Krydshenvisning	<Link til effektparameterpost (primær undersøgelse eller <i>weight of evidence</i> -tilgang) for hudirritation, punkt 7.3.1: <i>in vivo</i> .>

Bemærk: Hvis det er relevant, kan du også angive grunden til, at *in vitro*-metoder ikke er egnede for dit stof.

I den anden (*in vivo*-)effektparameterpost skal du anføre alle relevante oplysninger for et fyldestgørende undersøgelsesresumé ved at udfylde alle de relevante felter.

Hvad angår hud- og øjenirritation (bilag VII, punkt 8.1 og 8.2), kan *in vivo*-test stadig være påkrævet, hvis du ikke kan konkludere endeligt på klassificering og mærkning. Du skal indberette en effektparameterpost for en *in vivo*-test, samtidig med at du skal anføre resultaterne fra *in vitro*-undersøgelserne (med angivelsen "*cannot be used for classification*" (kan ikke anvendes til klassificering)).

4.4 Analogislutning og kategorisering

Hvad er det?

Analogislutning i henhold til REACH er en teknik, hvor man forudsiger data om en given effektparameter for et givet stof (målstof) ved brug af data om samme effektparameter for et eller flere andre stoffer (målstof(fer)). For at dække den enkelte effektparameters kompleksitet skal det fremgå tydeligt, hvordan analogislutningen håndterer den pågældende effektparameter eller egenskab.

Stoffer med fysisk-kemiske, toksikologiske og økotoksikologiske egenskaber, der må anses for at være ens eller følge samme mønster, fordi de har samme struktur, kan betragtes som en gruppe eller en kategori af stoffer. Betegnelsen "analog tilgang" benyttes, når man analogislutter fra ét stof til et andet inden for en lille gruppe af stoffer med strukturel lighed. Da antallet af stoffer er lille, er mønstrene ikke nødvendigvis indlysende. Som følge af den strukturelle lighed anvendes en given toksikologisk egenskab ved et stof (kildestoffet) til at forudsige den samme egenskab ved et andet stof (målstoffet) for at opfylde et givet datakrav i henhold til REACH.

Derfor er det generelt vigtigt at have mindst én acceptabel undersøgelse af god kvalitet vedrørende den pågældende effektparameter eller egenskab. Hvis der foreligger mange analoger med egnede data, kan en *worst case*-tilgang benyttes til forudsigelse. I så fald skal den enkelte analogislutning gentages for hvert enkelt kildestof/målstof-par, så *worst case*-tilgangen berettiges.

Kategori-tilgangen benyttes, når der anvendes analogislutning mellem flere stoffer, der er samlet i en gruppe på grundlag af en defineret strukturel lighed og tilladte forskelle mellem stofferne. På grund af den strukturelle lighed vil resultaterne enten være de samme eller følge et regelmæssigt mønster. Udgangspunktet for forudsigelse inden for målstoffets gruppe skal være angivet udtrykkeligt (f.eks. *worst case* eller mønsteranalyse).

Bemærk, at strukturel lighed alene, jf. REACH, ikke anses for at være tilstrækkeligt til at underbygge muligheden for at forudsige et målstofs egenskab(er) ved analogislutning. Der skal også gøres rede for de strukturelle forskelle, herunder hvorfor disse forskelle eller variationer inden for gruppen ikke vurderes at have nogen indvirkning på den eller de pågældende egenskaber.

Du kan benytte rammen for analogislutning ([Read-Across Assessment Framework](#) (RAAF)) som en hjælp til at vurdere og om nødvendigt forbedre din analogislutning. ECHA har udviklet RAAF ud fra de hyppigst anvendte former for analogislutning. Disse beskrives som scenarier. Hvert scenarie er kendetegnet ved en række videnskabelige betragtninger, der er nødvendige for at kunne vurdere en analogislutning. Disse kaldes vurderingselementer, der omfatter en logisk rækkefølge af spørgsmål og mulige svar (kaldet vurderingsresultater) og eksempler.

Ved at besvare disse spørgsmål kan analogislutningens konfidensniveau og overordnede brugbarhed fastslås. RAAF er udviklet til brug ved vurdering af stoffer med én bestanddel og toksikologisk effekt hos mennesker. Men RAAF's principper kan også finde analog anvendelse ved vurdering af miljømæssige effektparametre og stoffer med flere bestanddele og UVCB-stoffer.

Stoffers lighed

Du skal beskrive grundlaget for at kategorisere stofferne (efter lighed) i henhold til de regler, der er fastsat i bilag XI, punkt 1.5, og som er uddybet i kapitel R.6 i REACH-forordningens vejledning om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment: \(Q\)SARs and grouping of chemicals \(\(Q\)SAR'er og kategorisering af kemikalier\)](#)).

Definitionen af kategoriseringstilgangen udelukker ikke analogislutning, hvor der i de enkleste tilfælde er tale om ét kildestof og ét målstof. Men begrundelsen for kategoriseringen anses for at være stærkere, når der samles flere analoger, og når der er tilstrækkeligt med brobyggende data for kategoriens stoffer til at påvise tilstrækkelig lighed eller et konsistent mønster med hensyn til (non-)toksicitet.

Lighederne kan bero på en række faktorer:

- (i) Fælles funktionel gruppe
- (ii) Fælles udgangsstof eller fælles nedbrydningsprodukter
- (iii) Konstant mønster i styrkeændring, og
- (iv) Fælles bestanddele eller fælles kemisk klasse.

Disse "lighedsregler" kan anvendes hver for sig. Men hvis kategorien (og ligheden) begrundes ud fra mere end én faktor, f.eks. kædelængde som eneste "tilladte" forskel og fælles metaboliseringsvej, vil kategoriseringen være forbundet med større konfidens.

I hypotesen skal der både tages hensyn til eksponeringsveje og virkningernes varighed.

Hvornår skal metoderne anvendes?

Hvis du konstaterer datamangler i dit datasæt, og der foreligger testdata for analoge stoffer, skal du overveje, om du kan benytte analogislutning til at forudsige dit registrerede stofs iboende egenskaber på grundlag af reglerne om "lighed". Analoge stoffer kan også identificeres ud fra internationale vurderinger (f.eks. OECD's HPV-kategorier) ved at benytte ekspertværktøjer som f.eks. OECD's Toolbox-database: [OECD QSAR Toolbox](#).

Hvis det viser sig, at det er nødvendigt at bekræfte eller styrke en potentiel kategoriserings- og analogislutningstilgang, kan du overveje at gennemføre eller foreslå test til understøttelse af kategorien.

Hvordan skal metoderne anvendes?

Ved kategorisering og analogislutning skal du følge trinnene i kapitel R.6 i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#): (Q)SARs and grouping of chemicals ((Q)SAR'er og kategorisering af kemikalier)). Du kan også finde anvisninger i OECD's vejledning om kategorisering af stoffer: [OECD Guidance on grouping of substances](#).

Hvordan skal jeg karakterisere kategoriseringen og analogislutningen ved vurdering af stoffer?

Du skal vurdere mål- og kildestoffernes strukturelle lighed og se på, hvilken indvirkning stoffernes strukturelle forskelle har på de pågældende effektparametre.

Toksikokinetiske data for de pågældende stoffer, herunder data om metabolisk skæbne, kan gøre en analogislutnings hypotese betydeligt mere pålidelig. En klar forståelse af kilde- og målstoffernes fysisk-kemiske profil gør det lettere at opbygge en analogislutnings-case.

Definitionen af gruppen/kategorien skal omfatte de kemiske ligheder og de egenskabs- og/eller aktivitetsmønstre, der er kendetegnende for kategoriens stoffer. Du skal kende kategoriens grænser (dvs. anvendelsesområde) og den strukturelle relation mellem kategoriens stoffer og definere tydelige kriterier for, hvornår et stof kan indgå i kategorien. Du skal beskrive alle kilde- og målstofferne så indgående som muligt, herunder deres identifikatorer, deres renheds-/urenhedsprofiler og deres indvirkning på de pågældende effektparametre.

Din begrundelse skal forklare videnskabeligt, hvorfor analogislutning er muligt. Hvis analogislutningen ikke omfatter tilstrækkelige, relevante og pålidelige oplysninger om kilde- og målstofferne til understøttelse af analogislutningens hypotese, kan det være nødvendigt at

gennemføre eller foreslå yderligere testning for at styrke begrundelsen for analogislutning. Begrundelsen skal også inddrage stoffernes strukturelle forskelle for at påvise, at de tilladte forskelle ikke ændrer den forudsagte toksicitet væsentligt.

Endelig skal du udarbejde en matrix over de tilgængelige data opstillet i en hensigtsmæssig rækkefølge, der afspejler eventuelle mønstre eller en eventuel progression inden for kategorien. Matrixen skal angive, om dataene er tilgængelige, og om der er tale om pålidelige resultater fra primære undersøgelser.

Se mere på ECHA's websted om kategorisering af stoffer og analogislutning: [Grouping of substances and read-across](#), hvor du kan finde rammen for analogislutning (RAAF), et eksempel og relaterede dokumenter. Overvej at bruge RAAF ved vurdering af din analogislutning.

Du kan bruge OECD's QSAR Toolbox-database: [OECD QSAR Toolbox](#) til at vurdere overensstemmelsen inden for kategorien ved hjælp af en række profileringsredskaber (IT-kodet viden, typisk i form af et beslutningstræ). Disse omfatter:

- prædefineret kategorisering af stoffer (f.eks. som defineret af det amerikanske miljøagentur eller i OECD's kategoridokumenter),
- empiriske (struktur)profiler, f.eks. organiske funktionelle grupper),
- strukturel lighed med hensyn til specifikke effektparametre (f.eks. hudirritation/hudætsning og øjenirritation/øjenætsning, *in vitro*-mutagenicitet osv.), og
- mekanistiske (f.eks. dna-bindende proteiner) og toksikologiske profiler.

Er forudsigelsen ved analogislutning tilstrækkelig til klassificering og mærkning og/eller risikovurdering?

En forudsigelse ved analogislutning skal være tilstrækkelig til klassificering og mærkning og/eller risikovurdering. Der må f.eks. ikke være skævhed i valget af kildestoffer eller kildeundersøgelser, så faren undervurderes. Vurderingen af forudsigelsens tilstrækkelighed til klassificering og mærkning og/eller risikovurdering i henhold til REACH kan være en anden end i andre sammenhænge, hvor der f.eks. er tale om produktudvikling eller rangordning af farer. I så tilfælde kan der være brug for yderligere data for at fastslå, om den pågældende forudsigelse er tilstrækkelig i regulatorisk sammenhæng. Det skal også tydeligt fremgå, hvordan forudsigelsen forholder sig til de enkelte effektparametre og tager højde for disses forskellige kompleksitet (f.eks. primære parametre, biologiske mål). Det kan også være nødvendigt at fastslå, om forudsigelsen er tilstrækkelig til, at man i henhold til de anvendte klassificeringskriterier kan konkludere, om der f.eks. tages højde for typen af virkninger og dosis/respons-forholdet. Derudover kan andre farlige egenskaber ved et stof, der kun delvist eller slet ikke er omfattet af standarddatakravene (f.eks. immunotoksicitet), også være relevante for forståelsen af de farer og risici, der kan være forbundet med et stof.

Hvornår er en klassificerings- og analogislutningstilgang tilstrækkeligt dokumenteret?

Det er vigtigt, at begrundelsen for analogislutningen fremgår tydeligt. Alle kilde- og målstoffer, der er omfattet af en analogislutning, herunder bestanddele og renheds/urenheds-profiler, skal være tilfredsstillende identificeret. Dokumentationen skal desuden indeholde en detaljeret beskrivelse af hypotesen for klassificering og analogislutning, herunder toksikokinetiske overvejelser, når disse anvendes på toksikologiske effektparametre. Begrundelsen for analogislutningen skal indeholde en sammenligning af forsøgsdataene for kilde- og målstofferne og en klar datamatrix, hvor eventuelle mønstre i dataene er fremhævet. Det er vigtigt at dokumentere en analogislutning tilstrækkeligt, så den kan blive vurderet af en fagmand.

En kategoriserings eller analogislutnings tilstrækkelighed vil ikke alene afhænge af tilfredsstillende dokumentation, men også af validiteten af analogislutningens hypotese og dennes videnskabelige grundlag samt det fremlagte evidensmateriale.

Du kan læse mere om dokumentation i kapitel R.6 i vejledningen om oplysningskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering ([Guidance on information requirements and chemical safety assessment](#): (Q)SARs and grouping of chemicals ((Q)SAR'er og kategorisering af kemikalier)).

Karakterisering af stoffer

Det er helt afgørende, at du definerer de kemiske strukturer og renhedsprofilerne grundigt for alle de stoffer, der er omfattet af analogislutningen, da forskelle i urenheder eller stereokemiske forhold kan have betydning for stoffers aktivitet og kemiske egenskaber. En detaljeret beskrivelse af sammensætningen af kilde- og målstofferne muliggør en bedre anvendelse af de tilgængelige data. Det anbefales at anvende vejledningen om identifikation og benævnelse af stoffer i REACH og CLP ([Guidance for identification and naming of substances under REACH and CLP](#)) for alle de stoffer, der er omfattet af analogislutningen. UVCB-stoffer skal også beskrives grundigt.

Hvordan kan in vitro-data anvendes til analogislutning og udformning af kategorier?

Data fra *in vitro*-test kan anvendes som brobyggende data for kilde- og målstofferne, hvis det er relevant. *In vitro*- eller *ex vivo*-data kan underbygge mekanistiske vurderinger (toksikodynamisk lighed) og øge pålideligheden af analogislutningens hypotese ved stoffer, der ligner hinanden med hensyn til metabolitter, eller som generelt absorberes, fordeles, metaboliseres og udskilles på samme måde (toksikokinetisk lighed).

Derudover kan *in vitro*-data også anvendes til at vise den biologiske værdi af den "mekanistiske terminologi", der anvendes i (Q)SAR-modeller, f.eks. medvirke til at definere anvendelsesområdet for en kategori af stoffer.

Krav til ekspertise

Avanceret videnskabelig ekspertise

Hvis forsøgsdata fra et eller flere analoge stoffer (analogislutning/kategorisering) kan anvendes som alternativ til standardtest. Udformning af analogislutnings-/kategoriseringstilgangen og sikring af tilstrækkelig og pålidelig dokumentation. Vurdering af betingelserne i bilag XI, punkt 1.5.

Anvendelse af, begrundelse for og dokumentation af sådanne data er underkastet helt specifikke regler.

Flere tips

1 Du skal underbygge alle vurderinger med baggrundsdata. Registreringsdossieret skal altid omfatte faktisk evidens i form af et fyldestgørende undersøgelsesresumé, der indsendes individuelt under en effektparameterpost. ECHA kan således ikke acceptere, hvis der blot henvises til andre vurderinger (der f.eks. kommer fra andre registreringsdossierer eller andre websteder eller er foretaget i henhold til andre love og regler). Rapporter eller andre støtteoplysninger kan vedhæftes til dossieret.

2 En acceptabel begrundelse for analogislutning er normalt baseret på flere forskellige former for evidens. Der skal også tages hensyn til stoffets forskellige eksponeringsveje og former. En vurdering af oplysninger fra undersøgelser af toksikokinetik kan øge analogislutningshypotesens pålidelighed.

- 3** Dokumentationen skal i detaljer beskrive, hvilke fareeffektparametre der er omfattet af analogislutningen, og det kildestof, der anvendes til analogislutningen, skal identificeres. Det er også vigtigt, at pålidelighedsscoren afspejler *antagelserne* om lighed. En Klimisch-score på 1 (pålidelig uden forbehold) bør derfor normalt ikke anvendes om resultater, som er udledt ved analogislutning.
- 4** Det anbefales at sammenligne forsøgsdata vedrørende fareeffektparametre for alle stofferne i kategorien (herunder i en datamatrix i tabelform), hvor mønstrene inden for kategorien bør fremhæves.
- 5** I IUCLID skal du i den enkelte effektparameterpost specificere, om teststoffets identitet afviger fra den stofidentitet, der er defineret i punkt 1 i dossieret (dvs. registreret stof). Du kan læse mere om, hvordan du indberetter analogislutning i IUCLID, i vejledningen om udarbejdelse af registrerings- og PPORD-dossierer ([How to prepare registration and PPORD dossiers](#)).
- 6** Analogislutning ud fra data, der endnu ikke er fremskaffet (f.eks. efter indsendelse af et testforslag) om et analogt stof, er ikke en gyldig tilpasning. I den situation skal du angive, at der er planlagt en test, og henvise til det analoge stof, som testforslaget omfatter.
- 7** Hvis stofferne er godkendt som hørende til givne kategorier i henhold til andre regulatoriske programmer (f.eks. OECD's HPV-kategorier), skal du henvise til disse i dossieret. Men du skal alligevel inkludere alle tilgængelige data (herunder data, der er blevet tilgængelige efter vurdering i det andet regulatoriske program) og genvurdere kategoriens gyldighed i henhold til REACH-forordningens datakrav.

Nyttige links

Springssystem for alternative testmetoder (Tracking system for alternative test methods review ([TSAR](#))) fra GD FFC:

TSAR er et værktøj, der giver et godt overblik over, hvor langt de alternative metoder er nået i deres udvikling fra rent videnskabelige protokoller, der er indsendt til prævalidering, til aktivt anvendte test, der accepteres i en regulatorisk sammenhæng.

Det Europæiske Center for Validering af Alternative Metoder ([ECVAM](#)).

[OECD](#): Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling har udarbejdet retningslinjer for test til vurdering af kemiske stoffer

Testmetodeforordningen: [EC Test Methods Regulation](#) (Rådets forordning (EF) nr. 440/2008)

Flere referencer fra ECHA's websted

[Udarbejdelse af registrerings- og PPORD-dossierer: How to prepare registration and PPORD dossiers](#)

Praktisk vejledning om brug og rapportering af QSAR'er: [Practical Guide on how to use and report QSARs](#)

Praktisk vejledning for ledere af små og mellemstore virksomheder og REACH-koordinatorer: [Practical Guide for SME managers and REACH coordinators](#)

Vejledning om registrering: [Guidance on Registration](#)

[Vejledning om datadeling: Guidance on Data-sharing](#)

Kategorisering af stoffer og analogislutning: [Grouping of substances and read-across](#), herunder rammen for analogislutning (RAAF)

[ECHA-webinarer](#) om anvendelse af *in vitro*-data, analogislutning, ... (2012, 2013, 2014, 2016)

DET EUROPÆISKE KEMIKALIEAGENTUR
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLAND
[HTTP://ECHA.EUROPA.EU/DA/](http://echa.europa.eu/da/)