

## Praktiskā rokasgrāmata

Kā izmantot alternatīvas testēšanai ar dzīvniekiem  
lai izpildītu *REACH* reģistrācijas  
dokumentācijā norādāmās informācijas  
prasības

2.0. redakcija — 2016. gada jūlijs

# ABC

Redakcija	Izmaiņas
1.0. redakcija	Praktisko rokasgrāmatu pirmo izdevumu versijas Nr. 1, 2, 4, 5, 6 un 10
2.0. redakcija	<p>Iepriekšējo praktisko rokasgrāmatu (PR) datu apkopošana, ietverot dažādas jomas. Atjauninājumā ir veiktas šādas izmaiņas:</p> <p>2. nodaļa: (PR Nr. 10) Kā izvairīties no nevajadzīgas testēšanas ar dzīvniekiem</p> <p>3.3. nodaļa: (PR Nr. 4) Kā ziņot par atbrīvojumu no datu sniegšanas prasībām</p> <p>3.1. un 4.1. nodaļa: (PR Nr. 2) Kā ziņot par apliecinājumu nozīmi</p> <p>4.2. nodaļa: Atsevišķs PR Nr. 5 atjauninājums: Kā ziņot par QSAR zem nosaukuma "Kā piemērot un ziņot par (Q)SAR"</p> <p>4.3. nodaļa: (PR Nr. 1) Kā ziņot par <i>in vitro</i> datiem</p> <p>4.4. nodaļa: (PR Nr. 6) Kā ziņot par analogijas principu un kategorijām</p>

### Praktiskā rokasgrāmata: Kā izmantot alternatīvas testēšanai ar dzīvniekiem, lai izpildītu REACH reģistrācijas dokumentācijā norādāmās informācijas prasības

**Atsauce:** ECHA-16-B-25-LV  
**Kat. numurs:** ED-AE-16-114-LV-N  
**ISBN:** 978-92-9495-199-1  
**ISSN:** 1831-659X  
**DOI:** 10.2823/726484  
**Publ. datums:** 2016. gada 19. jūlijs  
**Valoda:** LV

© Eiropas Ķīmikāliju aģentūra, 2016  
 Titullapa © Eiropas Ķīmikāliju aģentūra

Pārpublicēšanas gadījumā šīs informācijas avotam ir jābūt apstiprinātam, norādot: "Avots: Eiropas Ķīmikāliju aģentūra, <http://echa.europa.eu/>", un ECHA Sakaru nodaļā ir jābūt iesniegtam rakstveida paziņojumam ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Ja rodas jautājumi vai piezīmes saistībā ar šo dokumentu, lūdzam iesniegt tos, izmantojot informācijas pieprasījuma veidlapu (minot atsauces izdevumu un tā izdošanas datumu). Informācijas pieprasījuma veidlapa ir atrodama ECHA kontaktinformācijas tīmekļa vietnē: <http://echa.europa.eu/contact>

Atruna: Šis ir sākotnēji angļu valodā publicētā dokumenta darba tulkojums. Oriģināldokuments ir pieejams ECHA tīmekļa vietnē.

#### Eiropas Ķīmikāliju aģentūra

Pasta adrese: p. k. 400, FI-00121, Helsinki, Somija  
 Adrese apmeklētājiem: *Annankatu 18*, Helsinki, Somija

## Satura rādītājs

<b>1. IEVADS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Kam būtu jālasa šī rokasgrāmata? .....	4
1.2 Svarīgākie aspekti .....	4
<b>2. JŪSU VISPĀRĪGIE PIENĀKUMI</b> .....	<b>6</b>
<b>3. IZPILDIET NORĀDĀMĀS INFORMĀCIJAS PRASĪBAS — ČETRU POSMU PROCESS</b> ... 8	
3.1 Esošās informācijas izmantošana .....	10
3.2 Datu kopīga lietošana.....	15
3.3 Atbrīvojums no datu iesniegšanas.....	16
3.4 Jaunu datu sagatavošana un testēšanas priekšlikuma iesniegšana .....	20
<b>4. ALTERNATĪVAS METODES, LAI NOVĒRSTU TESTUS AR DZĪVNIEKIEM</b> .....	<b>21</b>
4.1 Pierādījumu izvērtējums .....	21
4.2 (Q)SAR .....	27
4.3 <i>In vitro</i> dati .....	30
4.4 Analogijas princips un kategorijas.....	36

## Attēlu rādītājs

<b>1. attēls. Saistība starp standarta informācijas prasībām (SIP) un iespējamām (dzīvnieku) testēšanas alternatīvām</b> .....	<b>5</b>
<b>2. attēls. Pārskats par informācijas sagatavošanas iteratīvo procesu, lai izvairītos no nevajadzīgiem testiem ar dzīvniekiem</b> .....	<b>9</b>
<b>3. attēls. Lēmuma pieņemšanas shēma attiecībā uz standarta informācijas prasību atbrīvojumu/pielāgošanu</b> .....	<b>17</b>
<b>4. attēls. Shēma, kā noteikt, vai (Q)SAR rezultāti ir atbilstoši</b> .....	<b>27</b>

## 1. Ievads

Lai novērstu nevajadzīgus testus ar dzīvniekiem, *REACH* regula<sup>1</sup> nosaka pienākumu sniegt jaunu informāciju par vielas bīstamajām īpašībām, tiklīdz tā kļūst zināma.

Šīs praktiskās rokasgrāmatas mērķis ir informēt par pienākumiem, kādi Jums ir jāizpilda, lai novērstu nevajadzīgu testēšanu ar mugurkaulniekiem, vienlīdz pārlicinoties, vai Jūsu rīcībā ir pietiekami daudz informācijas par vielas īpašībām klasificēšanas un riska novērtējuma nolūkā. Šajā sakarā rokasgrāmatā tiek izskaidrotas aizvien pieaugošās iespējas, kā izmantot alternatīvas testēšanai ar dzīvniekiem un kā par tām norādīt pareizu informāciju.

Tāpat šī praktiskā rokasgrāmata sniedz ieteikumus, kuru pamatā ir līdz šim iegūtā *ECHA* pieredze saistībā ar reģistrāciju un dokumentācijas izvērtēšanas procesu. Ņemiet vērā, ka šajā rokasgrāmatā sniegtā informācija neaprasa prasības, kā izturēt reģistrācijas dokumentācijas pilnīguma pārbaudi. Šāda informācija ir norādīta [rokasgrāmatas "Kā sagatavot reģistrācijas un PPORD dokumentāciju"](#) 2. pielikumā.

Tāpat Jūs varat izlasīt [Vadlīnijas par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu](#) (tai skaitā R2, R3, R4, R5, R6 un R7 nodaļu). Šajos sīkāk izklāstītajos vadlīniju dokumentos sniegti piemēri un skaidrojumi par šeit izmantotajiem jēdzieniem.

Visbeidzot, *ECHA* ir norādījusi informāciju arī savā [Praktiskajā rokasgrāmatā MVU vadītājiem un REACH koordinātoriem](#) (2.2. nodaļa).

### 1.1 Kam būtu jālasa šī rokasgrāmata?

Šī rokasgrāmata ir paredzēta speciāli vielu ražotājiem un importētājiem (un to vienīgajiem pārstāvjiem), un jo īpaši ir noderīga mazajiem un vidējiem uzņēmumiem ([MVU](#)), kuriem jāpilda pienākumi saskaņā ar *REACH* vai *CLP* noteikumiem.

Tāpat tā ir noderīga organizācijām, ar kurām noslēgti līgumi par pētniecību, un konsultantiem, kuri sniedz reģistrētājiem pakalpojumus. Tajā sniegtā informācija var palīdzēt Jums pieņemt lēmumus attiecībā uz savu reģistrācijas dokumentāciju un novērtēt ieteikumus, kurus Jums, iespējams, sniegušas citas puses. Turklāt šis dokuments var būt noderīgs arī uzņēmumiem ārpus Eiropas Savienības (ES), kuri eksportē ķīmiskas vielas uz ES.

### 1.2 Svarīgākie aspekti

Šo praktisko rokasgrāmatu var apkopot dažos svarīgākajos norādījumos.

1. Ievērojiet visus "četrus posmus" attiecībā uz informācijas prasību izpildi:
  - (i) esošās informācijas vākšana un kopīga lietošana;
  - (ii) informācijas vajadzību apsvēršana;
  - (iii) informācijas nepilnību konstatēšana, un
  - (iv) jaunu datu vākšana vai testēšanas stratēģijas ierosināšana.
2. Koplietojiet datus ar citiem (potenciālajiem) reģistrētājiem (*SIEF* forumos par esošām vielām) vai ar iepriekšējiem reģistrētājiem. Pieprasiet no iepriekšējiem reģistrētājiem esošo informāciju saistībā ar testiem ar mugurkaulniekiem.

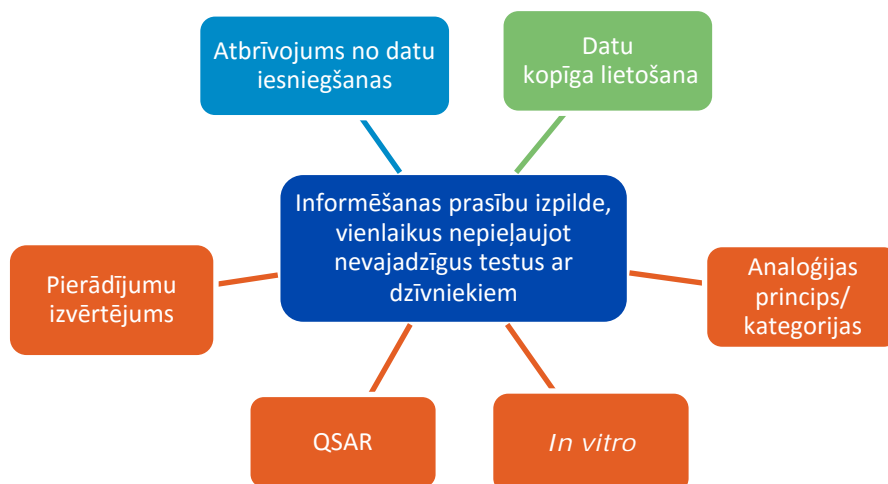
---

<sup>1</sup> Regula (EK) Nr. 1907/2006 par ķīmikāliju reģistrāšanu, vērtēšanu, licencēšanu un ierobežošanu (*REACH*).

3. Dažos gadījumos Jūs varat izmantot datu sniegšanas prasību atbrīvojumu, ja to varat pamatot saskaņā ar *REACH* prasībām (VII-X, otrā sleja un/vai XI pielikums).
4. Gadījumā, kad ir jāsaprot jauni dati, testiem ar dzīvniekiem ir jābūt pēdējam līdzeklim. Dažos gadījumos testiem ar dzīvniekiem ir jāsaņem iepriekšējs *ECHA* apstiprinājums. Tā kā Jūsu pienākums ir apsvērt alternatīvas metodes, Jums ir jāved uzskaitē par saviem apsvērumiem, lai pamatotu savus secinājumus par to, kāpēc ir nepieciešams sagatavot informāciju, izmantojot mugurkaulniekus. Jums var pieprasīt iesniegt savus alternatīvo metožu apsvērumus.
5. Lai izdarītu secinājumus par vairākām informācijas prasībām, tiešas testēšanas vietā var izmantot alternatīvas metodes. Alternatīvās metodes, kuras izklāstītas *REACH* regulā, ir pierādījumu izvērtējuma pieeja, *in vitro* metodes, kvantitatīvās struktūras aktivitātes attiecības (*QSAR*) modeļi un analogijas princips/kategorijas. Tomēr tiesību aktos pieprasītā informācija atšķiras atkarībā no konkrētiem parametriem. Informācijas līmenim jābūt līdzīgam ar standarta testu informācijas līmeni.
6. Dokumentējiet, ka ir izpildīti formālie alternatīvo datu izmantošanas priekšnosacījumi, un norādiet, ka tie ir iegūti, izmantojot apstiprinātas metodes, un rezultāti atbilst klasifikācijas, marķēšanas un/vai riska novērtēšanas mērķim.
7. Iesniedziet kvalitatīvu dokumentāciju. Ņemiet vērā, ka, ja *ECHA* konstatē datu neatbilstību, vēlāk no Jums var pieprasīt trūkstošo informāciju.

Pieejama sīkāka informācija par integrētajām testēšanas stratēģijām attiecībā uz informācijas prasību izpildi (skatīt [Vadlīnijas par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu](#). R.7a nodaļa: Parametra īpašās vadlīnijas).

### 1. attēls. Saistība starp standarta informācijas prasībām (SIP) un iespējamām (dzīvnieku) testēšanas alternatīvām



## 2. Jūsu vispārīgie pienākumi

*Vielas bīstamības un riska novērtējums:* REACH un CLP<sup>2</sup> regulas vispārīgais mērķis ir nodrošināt augstu cilvēku veselības un vides aizsardzības līmeni.

Lai to izpildītu, nepieciešama atbilstoša informācija par ķīmisko vielu īpašībām, kas ļauj pieņemt lēmumus par vielu un maisījumu klasificēšanu, marķēšanu un riska novērtējumu. Tādēļ REACH regula paredz vielu reģistrēšanu un informācijas prasību izpildi saskaņā ar REACH regulas 10. un 12. pantu saistībā ar VI līdz XI pielikumu.

CLP regula nenosaka jaunu pētījumu veikšanu<sup>3</sup>. Tā vietā, lai klasificētu vielas un maisījumus, Jums ir jāiegūst un jāizvērtē visa attiecīgā pieejamā informācija. Praksē tas izpaužas kā vairāku vielu klasificēšana, pamatojoties uz datiem, kas iegūti, gatavojoties reģistrācijai saskaņā ar REACH regulas prasībām.

*Ar mugurkaulniekiem saistīto testu rezultātu kopīga izmantošana:* kā galvenais līdzeklis, lai nepieļautu nevajadzīgu testēšanu ar dzīvniekiem, reģistrētāju pienākums saskaņā ar REACH regulu ir kopīgi ar tās pašas vielas līdzreģistrētājiem izmantot testu rezultātus, kuros iesaistīti mugurkaulnieki, un sagatavot vienotu dokumentāciju.

REACH regula nosaka, ka reģistrētājiem vispirms ir jāapkopo un jādalās ar esošo informāciju, jāapsver informācijas vajadzības, pēc tam jākonstatē trūkstošā informācija, un tikai tad nepieciešamības gadījumā ir jāsigatavo jauni dati vai jāierosina testēšanas stratēģija.

Atkarībā no konkrētās vielas un parametra iespējamais secinājums var būt nepietiekama esošā informācija par bīstamību cilvēku veselībai un videi un līdz ar to jaunas informācijas sagatavošana.

Informāciju par vielu īpašībām var iegūt ar citādiem līdzekļiem, nevis testiem, ar nosacījumu, ka tiek ievēroti REACH regulā paredzētie nosacījumi. Tomēr vairumā gadījumu papildu testēšana ir vienīgais veids, kā aizpildīt trūkstošo informāciju.

*Testi ar mugurkaulnieku dzīvniekiem tikai kā pēdējais līdzeklis:* REACH regulā īpaši tiek prasīts iegūt informāciju, kad vien iespējams, ar citādiem līdzekļiem, nevis veicot testus ar mugurkaulniekiem. Citiem vārdiem sakot, testi ar mugurkaulnieku dzīvniekiem jāveic tikai kā pēdējais līdzeklis, kad ir izsmelti visi citi datu ieguves avoti.

Nepārtraukti tiek izstrādātas alternatīvas testēšanas metodes, piemēram, *in vitro* testi, un attiecīgi pielāgotas REACH standarta informācijas prasības. Tomēr vairākumā informācijas prasību izpildi, jo īpaši attiecībā uz ķīmiskajām vielām, kuras reģistrētas lielos tonnāžas apjomos, vēl aizvien balstās uz standarta testēšanas metodēm, kurās izmanto mugurkaulniekus kā modeli, lai prognozētu ķīmisko vielu iedarbību uz cilvēkiem un vidi. Taču pastāv arī citi līdzekļi, kā novērtēt vielu īpašības pat šādiem parametriem, piemēram, izmantojot analogijas principu un grupēšanas pieeju.

Ja tiek pierādīta nepieciešamība veikt jaunu testu ar dzīvniekiem, tiesiskais regulējums nosaka izmantot pieejas, kuras ir zinātniski pamatotas ar „trim R” principiem — samazināšana, pilnveide, aizstāšana.

Izmantojiet testēšanas veidu, kurā izmanto pēc iespējas mazāku dzīvnieku skaitu un kurā dzīvniekiem tiek nodarītas vismazākās sāpes, ciešanas, diskomforts vai ilgstošs kaitējums.

<sup>2</sup> Regula (EK) Nr. 1272/2008 par vielu un maisījumu klasificēšanu, marķēšanu un iepakojumu.

<sup>3</sup> Izņēmuma gadījums ir fizikāli ķīmiskās īpašības, kas neattiecas uz šī dokumenta darbības jomu.

Tests ir jāveic saskaņā ar Direktīvas 2010/63/ES noteikumiem par dzīvnieku aizsardzību, kurus izmanto zinātniskiem mērķiem un, izmantojot atzītas metodes, kas noteiktas regulā par testēšanas metodēm (EK Nr. 440/2008).

Ņemiet vērā, ka par visiem nepieciešamajiem pētījumiem saskaņā ar *REACH* regulas IX vai X pielikuma prasību izpildi un dažiem pētījumiem saskaņā ar VIII pielikuma prasībām Jūsu pienākums ir iesniegt testēšanas priekšlikumu un saņemt apstiprinājumu no *ECHA*, pirms Jūs drīkstat veikt testu.

Saskaņā ar *REACH* vērtēšanas procesu *ECHA* pārbauda jebkurus testēšanas priekšlikumus un var izvēlēties Jūsu dokumentācijai veikt atbilstības pārbaudi. Ja *ECHA*, veicot pārbaudi Jūsu dokumentācijai, konstatē bažas, ka, iespējams, nav izmantotas pieejamās alternatīvās metodes, Aģentūra Jums var pieprasīt sniegt skaidrojumu par to. Ja radušās bažas netiek novērstas, *ECHA* var informēt dalībvalstu iestādes par iespējamo neatbilstību. Tāpēc Jums ir jādokumentē pamatojums, kāpēc bija nepieciešami jauni pētījumi ar dzīvniekiem.

Visbeidzot, Jūsu pienākums ir atjaunināt savā dokumentācijā bez nepamatotas kavēšanās pieejamo jaunāko informāciju un pētījumu datus.

### 3. Izpildiet norādāmās informācijas prasības — četru posmu process

Jums kā reģistrētājam ir jāiegūst dati par savu vielu, kā tas norādīts *REACH* regulas VI-X pielikumā. *REACH* regulas VI pielikums nosaka četrus galveno posmu procedūru attiecībā uz informācijas prasību izpildi. Ņemiet vērā, ka šie posmi nav obligāti jāizpilda pēc kārtas. Praksē

tas izpaužas kā iteratīvs process, kas ir atspoguļots 2. attēlā. Tas ir pārskats par ieteicamajiem posmiem, lai noteiktu pareizo stratēģiju, un izvairītos no nevajadzīgiem testiem ar dzīvniekiem un testu atkārtotas veikšanas.

Līdzīgu procesu var izmantot vielu klasificēšanai, lai gan saskaņā ar *CLP* regulu Jūsu pienākums nav veikt jaunus pētījumus.

#### 1. posms — esošās informācijas vākšana un kopīga lietošana

Pirmajā procesa posmā ietilpst visas pieejamās informācijas vākšana un kopīga lietošana, lai izpildītu norādāmās informācijas prasības. Sīkāka informācija norādīta 3.1 un 3.2 nodaļās.

#### 2. posms — informācijas vajadzību apsvēršana

Izmantojot *REACH* regulas VII-X pielikumā esošo informāciju, Jums ir jānosaka standarta informācijas prasības attiecībā uz vielas būtiskajām īpašībām, ko piemēro Jūsu saražotajai vai importētajai tonnāžai, jo Jums ir jāizpilda šīs informācijas prasības. Tāpat Jums ir jānosaka VI pielikumā visa vajadzīgā informācija par vielas identitāti.

Jau šajā posmā Jums ir jāapsver arī visas potenciālās informācijas prasību pielāgošanas vai atbrīvojuma no datu iesniegšanas iespējas, kas sīki izklāstītas VII-X pielikuma 2. ailē (īpašie parametra noteikumi) un XI pielikuma sadaļās (vispārējie kritēriji pieprasītās informācijas pielāgošanai). Šīs iespējas ir norādītas turpmāk (skatīt 3.3 un 4. nodaļu).

#### 3. posms — informācijas nepilnību apzināšana

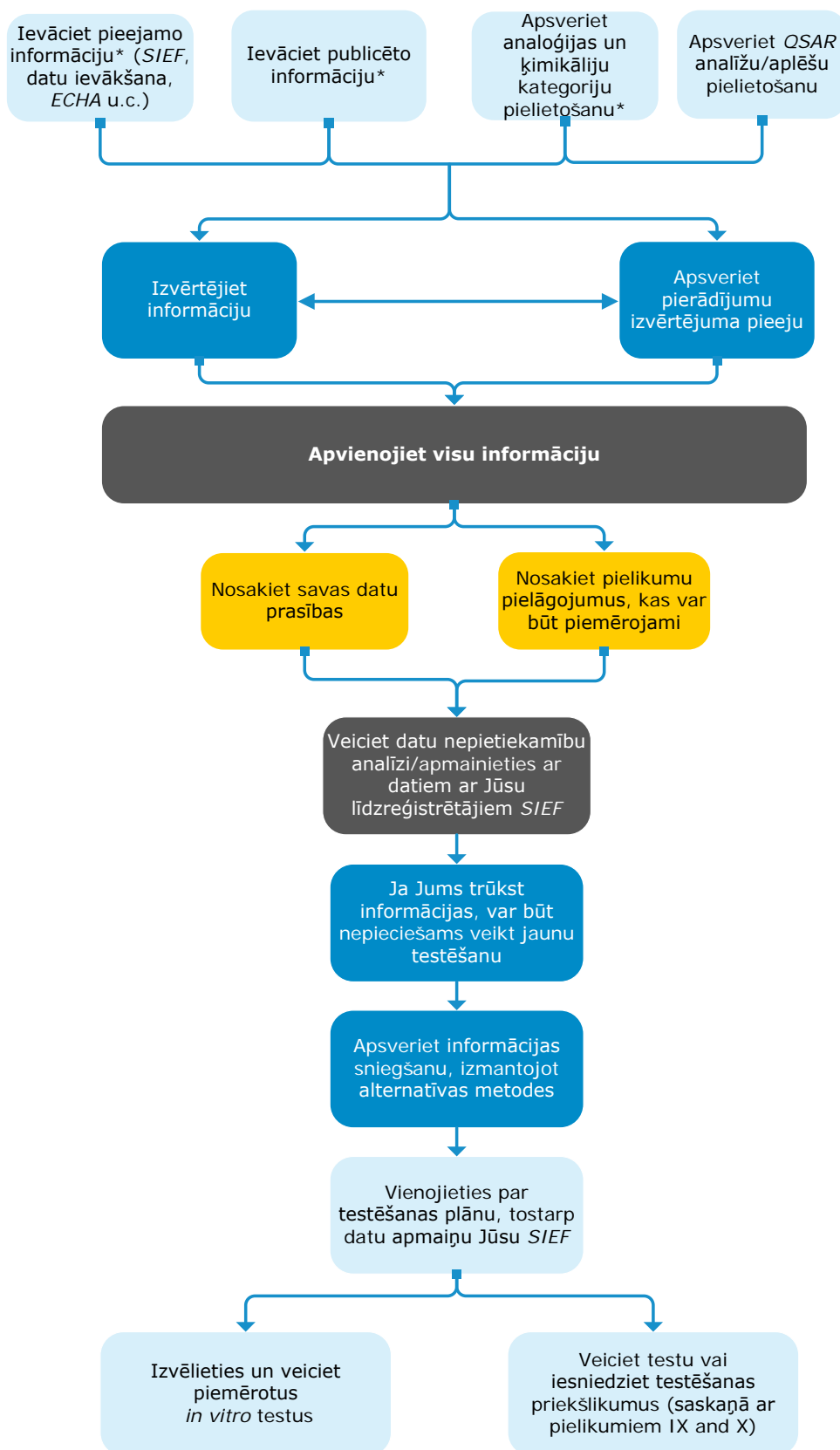
Pēc tam, kad 1. posmā ir apkopoti visi pieejamie, atbilstīgie un ticamie dati, Jums ir jāsalīdzina 2. posmā identificētās vielas informācijas vajadzības, lai noskaidrotu, vai Jūsu rīcībā ir pieejami visi norādāmie dati.

#### 4. posms — jaunu datu sagatavošana vai testēšanas stratēģijas ierosināšana

Ja 3. posmā identificējat trūkstošus datus, tad Jums ir jāgatavo jauna informācija. Šī informācija ir sīkāk norādīta 3.4. nodaļā.



**2. attēls. Pārskats par informācijas sagatavošanas iteratīvo procesu, lai izvairītos no nevajadzīgiem testiem ar dzīvniekiem**



\* Jums ir jābūt tiesībām izmantot informāciju.

### 3.1 Esošās informācijas izmantošana

Jums ir jāievāc visa attiecīgā, pieejamā informācija par vielas būtiskajām īpašībām, piemēram, fizikāli ķīmiskās īpašības, iedarbība uz vidi un toksiskums, toksiska ietekme uz zīdītājiem, kā arī lietošanas veids un iedarbība, neatkarīgi no tā, vai informācija par konkrēto parametru attiecīgajā tonnāžas līmenī ir nepieciešama.

Tai skaitā ir jebkura pieejamā, atbilstīgā un ticamā informācija, kuru norādījāt Jūs vai kura tika iegūta no citiem datu īpašniekiem un avotiem:

- esošie vielas dati, kuri iegūti no testiem vai citiem avotiem (piemēram, zinātniskajām publikācijām);
- vielas ražošana un visi lietošanas veidi, informācija par iedarbību uz cilvēkiem un vidi un ar to saistītie riska pārvaldības pasākumi;
- dati par analogām vielām, ja ir iespējams piemērot „analogijas principu” vai iekļaut „ķīmisko vielu kategorijā” (jautājumos par šīm vielām sazinieties ar *SIEF*);
- (Q)SAR aplēšu rezultāti, ja ir pieejami piemēroti modeļi;
- jebkura cita veida informācija, ar kuru iespējams pamatot pierādījumu izvērtējumu pieeju, lai aizpildītu trūkstošos datus par konkrētiem parametriem, ja tas attiecīgajā gadījumā ir lietderīgi.

*REACH* regula paredz visas būtiskās un pieejamās informācijas iekļaušanu tehniskajā dokumentācijā. Jums kā minimums ir jāsniedz standarta informācija, ko nosaka *REACH* regulas VII līdz X pielikuma prasības attiecībā uz Jūsu reģistrējamo tonnāžu.

Praksē, apkopojot un izvērtējot visu esošo informāciju, Jums ir jāizvēlas informācija, kas ir **būtiska, atbilstoša un ticama**. Pamatojoties uz šo izvērtējumu, Jums ir jāiesniedz informācija, kas ir bijusi noderīga, izpildot prasības par katru konkrēto vielas parametru, un jāiesniedz ziņas par visiem datiem, kas ir nepieciešami, lai pierādītu tās drošu lietošanu. Lai gan principā pietiek norādīt vienu datu parametru, kas iegūts no būtiska, atbilstoša augstas kvalitātes pētījuma, lai izpildītu informācijas sniegšanas prasības — jo vairāk Jūs norādīsiet datus, jo pārliecinošāki būs secinājumi.

Saskaņā ar *REACH* regulas XI pielikuma 1.1. sadaļu esošo datu izmantošanu var uzskatīt par derīgu pamatojumu, ja testēšana nav zinātniski pamatota un ir izpildīti noteiktie nosacījumi. Esošo datu pareiza izmantošana un ziņošana par tiem Jums palīdzēs izvairīties no nevajadzīgiem testiem ar dzīvniekiem. Arī atbilstoša esošās informācijas ziņošana ir pamats alternatīvu izmantošanā, piemēram, pierādījumu izvērtējumā (skatīt 4.1. nodaļu) un analogijas principa piemērošanā vai grupēšanā (skatīt 4.4. nodaļu).

#### Kā to var izdarīt?

##### *Vispārīgie informācijas izvērtēšanas kritēriji*

- Vispārīgie informācijas izvērtēšanas kritēriji ir datu ticamība, būtiskums un atbilstība, kas visaptverošā veidā aprakstīti [Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R.4. nodaļā](#). Īsāk sakot — šos terminus *Klimišs et al. (1997)*<sup>4</sup> ir definējis šādi:

---

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

- **būtiskums** attiecas uz to, cik lielā mērā dati un testi ir piemēroti noteiktai bīstamības apzināšanai vai riska aprakstam;
- **ticamība** ir testa pārskatam vai publikācijai, kas saistīta ar vēlams standartizētu metodoloģiju, raksturīgās kvalitātes novērtēšana un veids, kādā tiek aprakstīta eksperimentālā procedūra un rezultāti, lai sniegtu apliecinājumu par konstatējumu skaidrību un ticamību. Datu ticamība ir cieši saistīta ar testa metodes ticamību, kas izmantota datu sagatavošanā (skatīt vadlīniju R.4.2. sadaļu);
- **atbilstība** definē datu lietderību bīstamības/riska novērtēšanas mērķiem. Ja katram parametram ir vairāk par vienu pētījumu, vislielākā nozīme tiek piešķirta pētījumiem, kuru dati ir visbūtiskākie un ticamākie. Katram parametram pamatzīpētēs ir jābūt jābūt pārliedzinošs kopsavilkums.

### **Informācijas būtiskums bīstamības un risku apzināšanai**

Būtiskums attiecas uz to, cik lielā mērā dati un testi ir piemēroti noteiktai bīstamības apzināšanai vai riska aprakstam. To var attiecināt ne tikai uz faktiskajiem testa datiem, bet arī uz cita veida informāciju.

Izvērtējot informācijas būtiskumu, Jums ir jāapsver:

- parametra būtiskums: pētījumā konstatētajai iedarbībai ir jābūt nepārprotami saistītai ar vielas toksiskumu (piemēram, fizikālā ietekme; iedarbība, kas radusies sarežģītu faktoru rezultātā, nav būtiska);
- testa materiāla būtiskums: testa materiālam ir jābūt līdzvērtīgam reģistrētajai vielai;
- testa metodes un nosacījumu būtiskums: izmantotie nosacījumi nedrīkst pārāk daudz atšķirties no starptautiski pieņemto testu vadlīnijās esošajiem nosacījumiem;
- alternatīvo datu būtiskums: piemēram, izmantojot (Q)SAR, analogijas principu, kategorijas vai *in vitro* metodes, Jums ir jāpārbauda, vai tie ir atbilstoši vielai (piemēram, (Q)SAR modeļu piemērojamā joma, kategoriju atbilstība, *in vitro* iedarbības būtiskums).

### **Informācijas ticamība bīstamības un risku apzināšanai**

Lai attiecīgo informāciju ņemtu vērā, nosakot bīstamību un riskus, tai ir jābūt pietiekami ticamai, kā tas norādīts [Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R.4. nodaļā](#). Informāciju var iesniegt tikai tad, ja var pamatot, ka tās saturs ir būtisks, ticams un pietiekams.

Tādējādi datu ticamību nosaka pēc pētījuma kvalitātes, izmantotās metodes, ziņošanu par rezultātiem un secinājumiem. Līdz ar to testa datu ticamību var noteikt no testa ziņojuma kvalitātes, standartizētās metodoloģijas izmantošanas un veida, kādā aprakstīta eksperimentālā procedūra un rezultāti.

Lai sniegtu informāciju par konkrētā pētījuma datu ticamību, visai informācijai, ko sniedz tehniskajā dokumentācijā, ir jāpiešķir novērtējums saskaņā ar Klimiša vērtēšanas sistēmu:

- 1 = ticams bez ierobežojumiem;
- 2 = ticams ar ierobežojumiem;
- 3 = nav ticams;
- 4 = nav attiecināms.

### **Informācijas atbilstība bīstamības un risku apzināšanai**

Informācijas atbilstība ir būtiska, veicot bīstamības un risku novērtējumu.

Informācijai, kuru iesniedz, ir jābūt pietiekamai, lai apzinātu konkrēto bīstamību vai sastādītu riska aprakstu; šādai informācijai jānodrošina iespēja pieņemt lēmumu par vielas atbilstību klasifikācijas kritērijiem un atvasināt riska novērtējumam *DNEL/PNEC* vērtības.

### Daudzums

Papildus iepriekš minētajam, lai sagatavotu pierādījumu izvērtējumu un pielāgotu pieprasīto parametru pētījumu, arī daudzums ir kritērijs, kas jāņem vērā, izvērtējot pierādījuma pamatotību, it īpaši, ja ir pieejami vairāki informācijas avoti. Kopumā, lai sagatavotu pierādījumu izvērtējumu, ir nepieciešams vairāk nekā viens informācijas elements. Kā jau iepriekš tika minēts —jo vairāk pierādījumu elementus Jūs norādāt, jo īpaši, ja pastāv pretrunīgi informācijas elementi, jo labāk.

### Kopīgie datu avoti un to izvērtēšana

Noderīgu informāciju var iegūt no šādiem avotiem:

- rokasgrāmatās un datu bāzēs sniegtā informācija;
- esošie pētījumi — vecie dati;
- epidemioloģiskie pētījumi un citi ar cilvēkiem saistītie dati;
- (Q)SAR prognoze;
- *in vitro* un nesen izstrādātās testēšanas metodes;
- analogijas princips.

Pārbaudiet, vai Jums ir tiesības izmantot šos datus reģistrācijas nolūkam (skatīt [Vadlīnijas par datu kopīgu lietošanu](#)).

### Rokasgrāmatās un datu bāzēs sniegtā informācija

Labi izpētītām ķīmiskajām vielām var izmantot arī fizikāli ķīmisko, toksikoloģisko un ekotoksikoloģisko parametru vērtības, kas iegūtas no "salīdzinošās izvērtēšanas" datiem. Šādiem salīdzinošās izvērtēšanas datu avotiem, apsverot datu ticamību, var piešķirt 2. ticamības novērtējumu "ticams ar ierobežojumiem", jo tiek pieņemts, ka ir izskatīti dažādu datu avoti, izvērtēta testa metodoloģija un testējamās vielas identitāte, un ir atlasīta ticama un reprezentatīva parametra vērtība. Rokasgrāmatas ievadā vai arī tiešsaistes datu bāzes informācijas kopsavilkumā ir jānorāda, vai ir veikts šāds pārskatīšanas process.

[Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R7a nodaļā](#) (tabula R.7.1.-2.) sniegti noderīgi uzziņu materiāli un datu apkopojums, kuros iekļauti salīdzinošās izvērtēšanas fizikāli ķīmiskie dati.

Tiešsaistes datu bāzes, piemēram, "OECD eChemPortal" [iesaistītās datu bāzes](#) ir noderīgi datu avoti, jo īpaši, ja tie nodrošina atlasītās vērtības atsauci un kalpo kā avots, kas izceļ, kur ir pieejami papildu dati. Neaizmirstiet, ka tai vietā, lai tieši atsauktos uz datu bāzi (vai sekundāro datu avotu, to neizgūstot), ir jāpārbauda sākotnējais datu avots un uz to ir jānorāda atsauce, jo parasti šie datu bāzes avoti ir sekundārie datu avoti.

Izmantojot datus tikai no vairākiem sekundāriem avotiem, ir svarīgi izveidot pierādījumu izvērtējumu pieeju (sīkāku informāciju skatīt 4.1. nodaļu), lai konstatētu, vai ir atlasīta atbilstoša parametra vērtība. Parasti vienotu, zinātniski recenzētu sekundāro avotu izmantošana nav pieņemama, ja nav sniegts papildu pamatojums.

Tehniskajā dokumentācijā jābūt norādītām vērtībām, kuras iegūtas no vairākiem autoritatīviem

datu avotiem papildus tādiem datiem kā ražošanas dati, ticamas QSAR prognozes un/vai dati no avotiem, kas nav zinātniski recenzēti.

Fizikāli ķīmisko īpašību vērtībām, kuras iegūtas no vielu drošības datu lapām, un visiem citiem uzņēmuma tehniskajiem datiem var piešķirt tikai 4. novērtējuma atzīmi (t. i., nav attiecināms), ja vien netiek sniegta detalizēta informācija, piemēram, eksperimentālā metodoloģija un testējamās vielas, kas ļauj sagatavot (pārliedzinošu) pētījuma kopsavilkumu un neatkarīgu pētījuma datu ticamības novērtējumu.

Ir grūti izdarīt vispārējus secinājumus par katru datu avota ticamību atsevišķam parametram. Recenzentam ir jāpārbauda, vai ir ticama testējamās vielas identitāte, testa metode un rezultāti.

### **esošie pētījumi — vecie dati;**

Nav tādas "vecā pētījuma" definīcijas, tomēr pastāv divas atšķirības, kas to nosaka:

(i) vai pētījums ir veikts saskaņā ar labās laboratorijas prakses (LLP) principiem, kas noteikti Direktīvā 2004/10/EK, vai pētījumiem, kas veikti pirms LLP shēmas izveides (1987. g.). Tādu pētījumu, kas nav veikti saskaņā ar labo laboratorijas praksi, ticamība katrā gadījumā ir jāizvērtē atsevišķi, izmantojot Klīmiša vērtēšanas sistēmu, un būs atkarīga no pētījuma datu ziņošanas kvalitātes;

(ii) vai pētījumi tika veikti saskaņā ar Komisijas Regulas vai ESAO jaunākajām pamatnostādņēm. Jaunāko vadlīniju ekvivalence katrā gadījumā ir jāapsver atsevišķi.

Kaut arī REACH regulas XI pielikumā ir skaidri noteikts, ka drīkst izmantot esošo pētījumu datus, veco pētījumu, kas nav veikti saskaņā ar pašreizējām testēšanas vadlīnijām, dati var nebūt pietiekami ticami vai būtiski, jo šādas vadlīnijas var neatbilst jaunākajām vadlīnijām. Jo īpaši, ja tiek noteikti mazāk (vai dažādi) parametri, iespējams, ka nav nodrošināta datu ziņošana un kvalitāte. Līdz ar to šādu pētījumu ticamība var būt zemāka, kā rezultātā ar šādu pētījumu datiem nepietiek, lai tos uzskatītu par vienlīdzīgiem pamatizpētei.

Tomēr šos pētījumus var izmantot pierādījuma izvērtējuma pieejā vai atbalsta pētījumos. Lai ECHA varētu izvērtēt šādus nestandarta datus, iesniedz pēc iespējas vairāk dokumentāciju, ietverot sīku aprakstu par pētījumu, tā testēšanas metodi un testa materiālu, kā arī jebkuru atkāpi vai neatbilstību. Ja nav pietiekami daudz informācijas, kas datu bāzē IUCLID dokumentētu pilnīgu un pārliedzinošu pētījuma kopsavilkumu, šādu pētījumu ir labāk norādīt kā atbalsta pētījumu.

### **Ar cilvēkiem saistītie vēsturiskie dati**

Saskaņā ar XI pielikuma 1.1.3. sadaļu ar cilvēkiem saistītos vēsturiskos datus var izmantot, ja testēšana nav zinātniski pamatota un ir izpildīti noteiktie nosacījumi.

Pierādījumu izvērtējuma pieejā var iekļaut epidemioloģiskos datus un cita veida datus attiecībā uz iedarbību uz cilvēku, piemēram, nejaušu saindēšanos vai arodekspozīciju, klīniskos pētījumus vai ziņojumus par atsevišķiem gadījumiem. Lai izvērtētu datu atbilstību, par XI pielikuma 1.1.3. sadaļā norādītajiem kritērijiem jāiesniedz atbilstīga un ticama dokumentācija.

### **(Q)SAR prognoze**

Derīgi (Q)SAR prognozes dati var kalpot par papildu pierādījumiem. Sīkāka informācija un norādījumi par (Q)SAR datu lietošanu ir pieejama [praktiskajā rokasgrāmātā "Kā izmantot \(Q\)SAR un ziņot par to"](#) un [Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R.6 nodaļā](#).

### ***In vitro* un nesen izstrādātās testēšanas metodes**

*In vitro* testu dati var kalpot par pierādījumu avotu. Sīkāka informācija norādīta zemāk 4.3. nodaļā.

REACH regulas XI pielikuma 1.2. sadaļā minēts, ka "nesen izstrādāto testa metožu, kuras vēl nav iekļautas 13. panta 3. punktā norādītajās testēšanas metodēs" un kuras, iespējams, joprojām atrodas iepriekšējas validācijas posmā, izmantošanu var apsvērt pierādījumu izvērtēšanas pieejā. Informācija, kas iegūta, izmantojot *in vitro* metodes, var būt noderīga, lai sniegtu papildu pierādījumus, kas palīdz izskaidrot *in vivo* testu secinājumus. Jo īpaši *in vitro* iegūtie dati par metabolismu un kinētiku var palīdzēt identificēt iedarbības veidu, izmantojot kombinācijā ar datiem, kas iegūti *in vivo* testos; šādus datus var izmantot arī, lai izstrādātu kinētiskos modeļus. Neaizmirstiet, ka ziņas par *in vitro* datiem reģistrācijas dokumentācijā ir jānorāda pietiekami detalizēti, lai varētu izvērtēt riska novērtējuma atbilstību.

### **Analogijas princips**

Var apsvērt informācijas izmantošanu, kas iegūta no analogas ķīmiskās vielas vai ķīmisko vielu kategorijas daļas (skatīt [Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R.6.](#) un 4.4. nodaļu).

### **Nepieciešamais speciālo zināšanu līmenis**

<b>Administratīvā pieredze</b>	Ja pieejamos testa rezultātus, ieskaitot atbilstošus Klimiša novērtējuma punktus, var izmantot kā ievades datus reģistrācijas dokumentācijā.
<b>Zinātniskā kompetence</b>	Ja pieejamajiem rezultātiem ir jānorāda Klimiša novērtējums vai tie ir jāinterpretē, lai izdarītu secinājumus par attiecīgās vērtības papildu izvērtēšanu.
<b>Padziļināta zinātniskā kompetence</b>	Ja var izmantot vairākus pamatojošo datu avotus, piemēram, eksperimentālo datu avotus kā alternatīvu standarta testiem. Uz šādu datu izmantošanu, zinātnisko pamatojumu un šādu datu ticamu dokumentēšanu attiecas ļoti specifiski noteikumi. Ja ir nepieciešams apspriest citus zinātniskos datus ar citiem reģistrētajiem, pamatojoties uz eksperimentālo vai citu datu zinātniskajiem rezultātiem.

## 3.2 Datu kopīga lietošana

Saskaņā ar *REACH* regulu vienas un tās pašas vielas reģistrētāju pienākums ir kopīgi lietot datus. Tas ir galvenais līdzeklis, lai izvairītos no nevajadzīgiem testiem ar dzīvniekiem. Līdz ar to visiem līdzreģistrētājiem ir kopīgi jālieto dati, kas iegūti no visiem esošajiem pētījumiem, kuros izmantoti mugurkaulnieki, un ko veicis viens reģistrētājs. Tas nozīmē arī to, ka, lai novērstu testu dublēšanos, ar līdzreģistrētājiem ir jāvienojas un kopīgi jālieto jebkuri jauno pētījumu dati ar dzīvniekiem, kas ir norādāmi reģistrācijas dokumentācijā.

Lai samazinātu reģistrācijas izmaksas, kopīgi jālieto arī to pētījumu dati, kuros neveic testus ar mugurkaulnieku dzīvniekiem.

Kopīga datu lietošana tiek stingri ieteikta arī analogu vielu reģistrētājiem (nav Jūsu *SIEF* daļa), lai nepieļautu nevajadzīgus testus ar dzīvniekiem.

Tā kā [Vadlīnijās par kopīgu datu lietošanu](#) ir norādīts detalizētāks kopīgas datu lietošanas procesa apraksts, šajā rokasgrāmatā šī informācija ir norādīta tikai īsumā.

Ja vielu ražo vai importē vairāk nekā viens uzņēmums, tad reģistrētājiem pirms kopīgas reģistrācijas dokumentācijas iesniegšanas ir jāapspriež kopīga datu lietošana.

Pastāv divi kopīgas datu lietošanas mehānismi, kas nav atkarīgi no tā, vai viela jau ir reģistrēta:

- Esošās, iepriekš reģistrētās vielas gadījumā kopīga datu lietošana notiek Forumā informācijas apmaiņai par vielām (*SIEF*);
- jaunu un iepriekš neregistrētu esošu vielu gadījumā kopīga datu lietošana notiek pēc pieprasījuma.

### Kā to var izdarīt?

Tās pašas vielas reģistrētājiem ir jādara viss iespējama, lai nodrošinātu, ka kopīgai reģistrācijai nepieciešamās informācijas kopīgas lietošanas izmaksas tiek noteiktas taisnīgi, pārredzami un nediskriminējoši. Visām personām datu kopīgas lietošanas un kopīgas iesniegšanas pienākumi ir jāpilda savlaicīgi. Ja puses nespēj panākt vienošanos, *ECHA* var palīdzēt atrisināt datu kopīgas lietošanas strīdus. Taču tas ir jālieto kā pēdējais līdzeklis strīda atrisināšanai.

*ECHA* tīmekļa vietnē sniegti [ieteikumi, kā sadarboties ar līdzreģistrētājiem](#).

### Papildu ieteikumi

Ir gadījumi, kad reģistrētāji vēlas izmantot datus, kuri nepieder nevienam no *SIEF* dalībniekiem. Šādos gadījumos ir jāsaņem datu īpašnieka piekrišana. Šādu vienošanos ir ieteicams panākt visiem līdzreģistrētājiem, tajā skaitā arī nākamajiem jaunpienācējiem. Šādā veidā līdzreģistrētāji var izmantot datus bez vajadzības individuāli vienoties par pieejas iespējām.



### 3.3 Atbrīvojums no datu iesniegšanas

#### Ko tas nozīmē?

*REACH* regulā ir noteikts, ka VII-X pielikumā pieprasītā informācija var nebūt nepieciešama vai iespējama. Šādos gadījumos Jums ir tiesības neiesniegt informāciju, piemēram, atteikties no standarta informācijas sniegšanas par parametru. *REACH* regulas VII-X pielikuma 2. slejā ir izklāstīti atbrīvojuma no datu iesniegšanas kritēriji, savukārt XI pielikumā norādīti standarta informācijas prasību pielāgošanas kritēriji.

Rūpīga šo iespēju izmantošana ļauj izvairīties no nevajadzīgiem testiem ar dzīvniekiem. Tomēr testu neveikšana ar dzīvniekiem nedrīkst apdraudēt vielu drošu lietošanu.

*ECHA* ir novērojusi, ka bieži vien testi netiek veikti, pamatojoties uz neatbilstošiem vai nepietiekami pamatotiem zinātniskajiem argumentiem. Saskaņā ar *REACH* regulas prasībām ikvienam Jūsu pieprasītajam atteikumam izpildīt standarta informācijas prasības ir jāatbilst attiecīgajiem nosacījumiem, kas izklāstīti VII-X pielikuma 2. slejā vai attiecīgajā XI pielikuma sadaļā. Turklāt Jums ir jāsniedz zinātnisks un derīgs pamatojums, kas atbalsta Jūsu pieprasījumu atbrīvot no attiecīgā parametra testa veikšanas, kas Jums ir skaidri jādokumentē tehniskajā dokumentācijā un vajadzības gadījumā arī ķīmiskās drošības ziņojumā.

Vēl bez skaidri norādītā, labi un pārliecinoši dokumentētā pamatojuma Jums ir jāiesniedz papildu pierādījums, lai *ECHA* varētu veikt neatkarīgu datu ticamības novērtējumu. Ja pamatojuma kvalitāte ir zema vai tas nav pietiekami dokumentēts, *ECHA* vai dalībvalstis var uzsākt papildus darbības attiecībā uz gadījumiem, kuros var tikt apdraudēta droša vielas lietošana.

#### Īpašie VII-X pielikuma 2. slejas noteikumi

Vairumā parametriem tiek piemēroti īpaši noteikumu kopumi, kuri norādīti 2. slejā, saskaņā ar kuriem testu var:

- (i) neveikt;
- (ii) aizstāt ar citu informāciju (esošo vai turpmāko), piemēram, atkārtotas devas 28 dienu toksicitātes pētījumu īstermiņā var aizstāt ar ticamiem 90 dienu subhroniskās toksicitātes pētījuma datiem;
- (iii) veikt vēlākā posmā; vai
- (iv) pielāgot citā veidā (piemēram, saskaņā ar VIII pielikuma 8.5. sadaļu akūtas toksicitātes testēšanas gadījumā otrā iedarbības ceļa izvēle būs atkarīga no vielas īpašībām un iespējamo iedarbību uz cilvēkiem).

Tests, kas vēl nav pieejams, var nebūt nepieciešams, ja Jūs varat pierādīt, ka ir izpildīti konkrēti kritēriji, proti, ja ir izpildīti nosacījumi, kas norādīti 2. slejā par informācijas prasību pielāgošanu. Atkarībā no pieprasītās informācijas pastāv vairākas dažādas iespējas, kā to izdarīt.

- Piemēram, ja tiek norādīts pamatojums, kas apliecina, ka viela gaisā istabas temperatūrā var spontāni uzliesmot, ādas kodīguma/kairinājuma, smagu acu bojājumu/acu kairinājuma (VII un VIII pielikums, 8.1. un 8.2. sadaļa) un ādas sensibilizācijas testēšana (VII pielikums, 8.3. sadaļa) (*in vitro* un *in vivo*) var nebūt nepieciešama.
- Vēl viens piemērs ir gadījums, kad akūtās toksicitātes pētījumu (VIII pielikuma 8.5. sadaļa) parasti neveic, ja viela ir klasificēta kā kodīga ādai (1. kategorija). Kopš 2016. gada vidus kopā ar akūtas dermālās toksicitātes pētījuma prasību pārskatīšanu (VIII pielikuma 8.5. sadaļa) tika ieviestas papildu pielāgošanas iespējas, piemēram, testēšanu, nonākot vielai saskarē ar ādu, nav jāveic, ja viela neatbilst akūtas toksicitātes vai *STOT SE* klasifikācijas kritērijiem un ir sniegta papildinformācija.



- Jums nav jāveic subhroniskais (90 dienu) toksiskuma pētījums, ja ir pieejami ticami īslaicīga (28 dienu) toksiskuma pētījuma dati, kuri liecina par smagu toksisku iedarbību saskaņā ar kritērijiem, kuri nosaka vielas klasificēšanu saskaņā ar *STOT RE* 1. vai 2. kategoriju un attiecībā uz kuru novērotās NOAEL-28 dienas, piemērojot attiecīgu nenoteiktības faktoru, ļauj ekstrapolēt datus uz tā paša iedarbības ceļa NOAEL-90 dienu pētījumu.

Visos gadījumos, izmantojot 2. slejā norādītos īpašos noteikumus attiecībā uz testa veikšanas atbrīvojumu, šie nosacījumi ir jāreģistrē datubāzē *IUCLID* speciālajā parametru ierakstā, atlasot no izvēles saraksta atbilstošu iemeslu.

### Vispārīgie XI pielikuma noteikumi

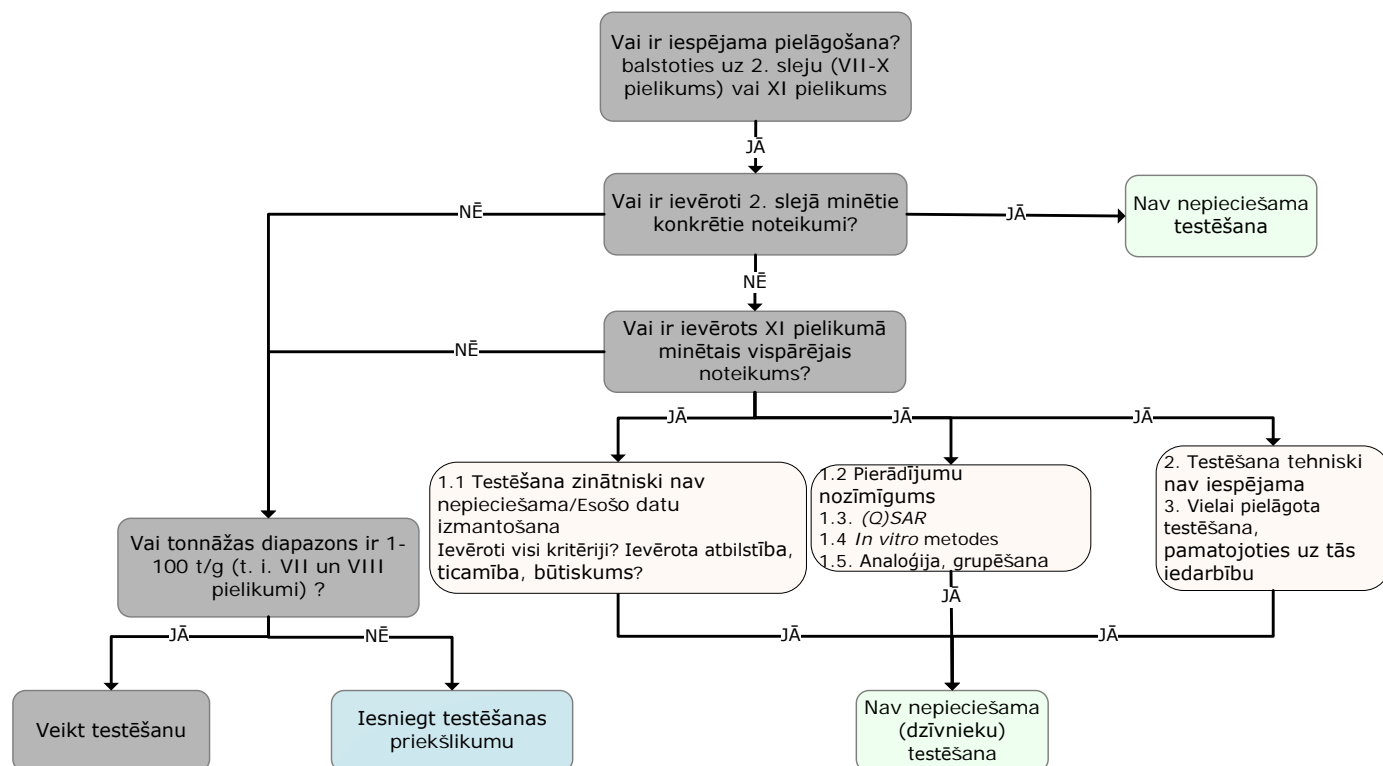
XI pielikuma apakšsadaļās izklāstīti vispārīgie noteikumi, kurus var izmantot:

1. sadaļā, kurā aprakstīti noteikumi, kā pielāgot testēšanas prasības, un par kuriem nākamajās nodaļās pieejams sīkāks apraksts;
2. un 3. sadaļā, kurā izstrādāti vispārējie noteikumi par atbrīvojumu no testu veikšanas.

### Kad to var izdarīt?

3. attēlā parādīts lēmumu pieņemšanas process, izmantojot dažādas atbrīvojuma/pielāgošanas iespējas.

### 3. attēls. Lēmuma pieņemšanas shēma attiecībā uz standarta informācijas prasību atbrīvojumu/pielāgošanu



### Kā to var izdarīt?

Norādāmās informācijas prasību izpildes četru posmu process ir aprakstīts šīs praktiskās rokasgrāmatas 3. nodaļā. Ņemiet vērā, ka saskaņā ar *REACH* prasībām reģistrētāju pienākums ir norādīt par katru parametru vairāk datus (1. posms) nekā tas ir minimālās informācijas gadījumā. Tas nozīmē, ka patiesībā ir jāiesniedz "visa" vai "jebkura" pieejamā informācija, kas

var būt "būtiska". Šāda informācija var kalpot par atbrīvojuma no datu iesniegšanas argumentāciju.

Lai iegūtu sīkākus norādījumus par pielāgojumu piemērošanu, lūdzu, izlasiet [Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R.5. nodaļu](#) un informāciju, kura norādīta integrētajās testēšanas stratēģijās (ITS) par konkrētiem parametriem R.7 a-c nodaļā.

Sīkāka informācija par atsevišķām datu iesniegšanas atbrīvojuma iespējām ir pieejama turpmāk esošajās nodaļās un [praktiskajā rokasgrāmatā "Kā izmantot \(Q\)SAR un ziņot par tiem"](#).

Lai iegūtu vairāk informācijas par to, kā šādu dokumentāciju pierēģistrēt datubāzē *IUCLID*, izlasiet rokasgrāmatas ["Kā sagatavot reģistrācijas un PPORD dokumentāciju"](#) 9.7.2. nodaļā sniegto informāciju.

*Vispārīgie REACH regulas XI pielikuma 2. un 3. sadaļas noteikumi*

### 2. sadaļa Testēšana nav tehniski iespējama

*REACH* tiesību aktos ir norādīts, ka dažos gadījumos konkrētu parametru testēšana var nebūt tehniski iespējama, un šādos gadījumos testēšanu var neveikt. Tā, piemēram, tests var nebūt iespējams, ja viela nešķīst pietiekami labi ūdenī.

Turklāt testēšana var nebūt tehniski iespējama, ja pieejamās analītiskās metodes nav pietiekami jutīgas konkrētas vielas testēšanai. Visos šādos gadījumos Jums ir skaidri jānorāda pamatojums un jāiesniedz apliecinājoši dokumenti, kuros norādīti iemesli, kādēļ tests tiek uzskatīts par tehniski neiespējamu.

### 3. sadaļa Vielai pielāgota testēšana, pamatojoties uz tās iedarbību

*REACH* tiesību akti saskaņā ar VIII pielikuma 8.6. un 8.7. sadaļu un IX un X pielikumu pieļauj "kaitīgās iedarbības netestēšanas" iespēju.

Lai piemērotu "kaitīgās iedarbības netestēšanas" iespēju, Jums ir jāiesniedz sekojoši dokumenti:

- Jūsu vielas ķīmiskās drošības ziņojumā sagatavotie iedarbības scenāriji;
- pietiekams un labi dokumentēts pamatojums kopā ar apstiprinošajiem dokumentiem, kas atbilst visiem norādītajiem nosacījumiem un kuru pamatā ir rūpīgi un pamatīgi izstrādāts iedarbības novērtējums;
- pierādījums par vielas lietošanu stingri kontrolētos apstākļos (kā tas paredzēts 18. panta 4. punkta a) līdz f) apakšpunktā).

*Zema riska esošo vielu specifika, ko ražo vai importē no 1 līdz 10 tonnām gadā (REACH III pielikums)*

Ja Jūs varat pierādīt, ka Jūsu esošo vielu, kas tiek ražota vai importēta no 1-10 tonnām gadā, var uzskatīt par "zemas iedarbības riska" vielu, iespējams, ka Jūs to var pierēģistrēt, iesniedzot informāciju mazākā datu apjomā, kurā norādītas tikai fizikāli ķīmiskās īpašības.

Vispirms Jums ir jāapstiprina, ka viela neatbilst nevienam no abiem III pielikumā norādītajiem nosacījumiem:

- a) ja ir pazīmes, ka vielai varētu būt *CMR* vai *PBT/vPvB* īpašības;
- b) ja viela saskaņā ar *CLP*, visticamāk, tiks klasificēta kā bīstama (jebkura cilvēka veselību un vidi ietekmējoša īpašība), un viela tiek lietota lielā apjomā vai tās lietošanas veids ir difūzs.

*ECHA* ir publicējusi vielu sarakstu, kuras, iespējams, atbilst bīstamības kritērijiem, un tāpēc par tām, visticamāk, būs jāiesniedz pilns VII pielikumā norādītais standarta informācijas kopums.

Šis saraksts Jums var palīdzēt noteikt, vai Jūs varat pierēģistrēt savu vielu, kura tiek ražota vai importēta 1-10 tonnu apjomā gadā, norādot vien ierobežotu informācijas apjomu.

Kopā ar sarakstu *ECHA* ir publicējusi [piecu posmu kontrolosarakstu](#), kas palīdz izdarīt secinājumus, vai Jūs varat izmantot iespēju izpildīt informācijas prasības, norādot ierobežotu datu apjomu. Turklāt esam norādījuši ieteikumus, [kā lietot sarakstu](#), ko papildina ilustratīvi piemēri.

Jebkurā gadījumā Jūsu pienākums ir iesniegt jebkura veida pieejamo, būtisko informāciju, kāda ir Jūsu rīcībā par vielu.

## **Nepieciešamais speciālo zināšanu līmenis**

<b>Administratīvā pieredze</b>	Ja pieejamos rezultātus var izmantot kā ievades datus reģistrācijas dokumentācijā.
<b>Zinātniskā kompetence</b>	Ja ir jāpieņem lēmums par testa veikšanu saskaņā ar 3. attēlā norādīto informāciju;  ja ir pieejami testa rezultāti, bet šie rezultāti ir jāinterpretē un jāveic attiecīgās vērtības novērtējums.
<b>Padziļināta zinātniskā kompetence<sup>5</sup></b>	Jebkurai XI pielikuma 1.2., 1.3., 1.4. un 1.5. sadaļā ierosinātajai pieejai, un lai izvērtētu, vai ir iespējams par šādiem datiem iesniegt zinātnisku pamatojumu un ticamu dokumentāciju, un konstatēt atbilstību visiem nosacījumiem.  Ja viela ir uzskaitīta III pielikuma sarakstā un ir nepieciešams norādīt pamatojumu par iespējamo sarakstā norādīto apsvērumu noraidīšanu.

## **Papildu ieteikumi**

Lai *IUCLID* dokumentācijā piemērotu III pielikumā norādīto atbrīvojumu, Jums ir jādokumentē apsvērumi; skatīt 14. nodaļu. Lai iegūtu sīkāku informāciju, aplūkojiet *ECHA* tīmekļa vietnē norādītos III pielikuma [piemērus](#).

---

<sup>5</sup> [Vadlīnijas par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu — pieejamās informācijas novērtēšana — R4 nodaļa](#)

### 3.4 Jaunu datu sagatavošana un testēšanas priekšlikuma iesniegšana

Pārskatot visu pieejamo informāciju, iespējams, ka Jūs secināsiet, ka ir nepieciešams sagatavot jaunus datus, lai izpildītu informācijas prasības. Trūkstošas informācijas gadījumā, kad ir jāizpilda standarta informācijas prasības, kas uzskaitītas VII un VIII pielikumā, Jums ir atļauts sagatavot jaunu informāciju, savukārt trūkstošas informācijas gadījumā, kad ir jāizpilda informācijas prasības, kas uzskaitītas IX un X pielikumā vai pētījumos, kas veikti pēc konkrētiem VIII pielikuma pētījumiem, Jums savā reģistrācijas dokumentācijā vispirms ir jā sagatavo un jā iesniedz *ECHA* testēšanas priekšlikums<sup>6</sup>.

Lai izvairītos no nevajadzīgiem testiem ar dzīvniekiem, jebkura jauna testa veikšanas priekšnoteikums, lai izpildītu informācijas prasības, ir veikt visu esošo un pieejamo datu novērtējumu (skatīt 3.1. nodaļu). Praksē tas nozīmē to, ka pirms testu veikšanas ar dzīvniekiem Jūs jau esat rūpīgi izskatījis noteikumus par 2. slejā minēto atbrīvojumu (skatīt 3.3. nodaļu) un vispārējos noteikumus par pielāgošanu (skatīt *REACH* XI pielikumu, kā arī 3.3. un 4. nodaļu).

Kamēr nav pieejami jaunā testa rezultāti, Jums ir jāievieš atbilstoši riska pārvaldības pasākumi, kā arī jādokumentē tie pasākumi, kurus Jūs ieteiktu pakārtotajiem lietotājiem.

*Nepieciešamība ziņot par saviem apsvērumiem attiecībā uz alternatīvu izmantošanu, iesniedzot testēšanas priekšlikumu*

Tā kā testēšana ar mugurkaulniekiem drīkst būt tikai pēdējais līdzeklis, sākot ar 2015. gada septembri Jūsu **pienākums** ir iesniegt apsvērumus par alternatīvo metožu izmantošanu un norādīt, kāpēc ir nepieciešams veikt testus ar dzīvniekiem.

Šajos apsvērumos ir jābūt norādītai jēgpilnai informācijai, kas attiecas par katru pielāgošanas iespēju saskaņā ar piemērojamo pielikumu (IX vai X) 2. sleju vai saskaņā ar XI pielikumu. Šie apsvērumi ir jānorāda datubāzes *IUCLID* laukā <Justification for type of information> (Izvēlēta informācijas veida pamatojums) par katru parametru, par kuru tiek ierosināta testēšana ar mugurkaulniekiem, izmantojot šajā laukā pieejamo (brīvā teksta) veidni. Ņemiet vērā, ka šai informācijai tiks veikta ir pilnīguma pārbaude un tā tiks publiskota.

Pēc tam, pirms veicat testēšanu ar mugurkaulnieku dzīvniekiem, Jums ir jā sagaida *ECHA* lēmums par iesniegto priekšlikumu. Papildu informācija par testēšanas priekšlikuma izskatīšanu un lēmuma pieņemšanu pieejama *ECHA* tīmekļa vietnē un praktiskajā rokasgrāmatā: [Kā veikt saziņu ar ECHA dokumentācijas izvērtēšanas jautājumos](#).

---

<sup>6</sup> Saskaņā ar 10. panta a) apakšpunkta „ix” iedaļu un 12. panta 1. punkta d) un e) apakšpunktu.

## 4. Alternatīvas metodes, lai novērstu testus ar dzīvniekiem

Šajā nodaļā minētas dažādās iespējas, kuras atbilst šādām XI pielikuma sadaļām: pierādījumu izvērtēšana, kura attiecas uz 1.2. sadaļu, (Q)SAR, kas attiecas uz 1.3. sadaļu, *in vitro* dati, kuri attiecas uz 1.4. sadaļu, un analogijas princips un kategorijas, kuras attiecas uz 1.5. sadaļu.

### 4.1 Pierādījumu izvērtējums

#### Ko tas nozīmē?

Pierādījumu izvērtējuma pieeja parasti attiecas uz pierādījumu apkopošanu no vairākiem avotiem, lai izvērtētu konkrēto īpašību. Līdz ar to šis var būt lietderīgs paņēmieni, ja, piemēram, nepietiek ar tikai viena informācijas elementa vai testa norādīšanu, lai varētu izpildīt standarta informācijas prasības, bet, ja ir iespējams apvienot atsevišķu pētījumu stiprās un vājās puses, lai izdarītu secinājumus par attiecīgās vielas īpašību.

Pierādījumu izvērtēšanas termins (*WoE*) nav nedz zinātniski precīzi definēts termins, nedz arī oficiāli pieņemts jēdziens, ko raksturo noteikti rīki un procedūras<sup>7</sup>. Tomēr to var uzskatīt par pieeju, kuras pamatā ir pierādījumi, kas ietver relatīvo vērtību izvērtējumu no dažādiem pieejamās informācijas apkopotajiem elementiem. Šī jēdziena piemērošanu var panākt objektīvā veidā, izmantojot oficiāli apstiprinātu procedūru, vai izmantojot ekspertu slēdzienu. Tādi faktori kā datu kvalitāte, rezultātu atbilstība, ietekmes veids un smagums, informācijas būtiskums ietekmēs pieejamo pierādījumu izvērtējumu.

*REACH* tiesību aktos *WoE* pieeja ir procedūras komponents, lai pieņemtu lēmumu par vielas īpašību, un līdz ar to tā ir svarīga ķīmiskās drošības novērtējuma daļa.

*WoE* jēdziens tika izmantots arī integrēto testēšanas stratēģiju izstrādē. Piemēram, stratēģijas, kas ietver secīgus noteiktus testus, lai sagatavotu pierādījumu izvērtējumu, ir oficiāli iestrādātas *REACH* standarta informācijas prasībās, piemēram, ādas/acu kairinājuma/kodīguma un mutagenitātes testēšanas gadījumā. Citi piemēri norādīti *ECHA Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R7a* nodaļā.

Visbeidzot, *WoE* jēdzienam saskaņā ar *REACH* XI pielikumu ir arī īpašs pielietojums — iespēja izpildīt VII-X pielikumā norādītās informācijas prasības, kā tas izklāstīts turpmāk.

*"Testus ar dzīvniekiem var novērst, ja ir pietiekami pierādījumi, kas norāda uz iespējamām vielas īpašībām. Šādu pieeju var piemērot, ja no **vairākiem neatkarīgiem avotiem** ir pieejama pietiekama informācija, lai izdarītu secinājumu par vielas konkrētās bīstamās īpašības esamību (vai neesamību), taču attiecīgā atzinuma pamatošanai informācija no viena atsevišķa avota ir uzskatāma par nepietiekamu [...]."*

*Ja ir pieejami pietiekami pierādījumi par vielas konkrētās bīstamās īpašības esamību vai neesamību:*

- neveic papildu testēšanu ar mugurkaulnieku dzīvniekiem,
- drīkst neveikt papildu testēšanu, kurai neizmanto mugurkaulnieku dzīvniekus.

*Visos gadījumos iesniedz pietiekamu pamatojumu un dokumentāciju."*

Tas īpaši attiecas uz pierādījuma izmantošanu no *vairākiem avotiem*, ja informācija no viena

---

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

atsevišķa avota ir uzskatāma par nepietiekamu.

*WoE* pieejai pēc būtības ir jāizmanto zinātniskais atzinums, un tāpēc ir nepieciešams sniegt atbilstošu un ticamu dokumentāciju, kas pamato šīs pieejas izmantošanu. Pierādījumu izvērtējums ne vienmēr būs pietiekams, lai novērstu papildu testēšanu, taču tas var būt lietderīgs, izstrādājot integrētu testēšanas stratēģiju (ITS), jo pieejamie dati var palīdzēt mērķtiecīgāk izpildīt nākamās posmus un izvēlēties vispiemērotāko testa veidu.

Šajā nodaļā ir detalizēti izklāstīti informācijas avoti, kas var veicināt pierādījumu izvērtēšanu.

### Kad to var izdarīt?

Tiklīdz esošie dati ir apkopoti, *WoE* jēdziens sniedz iespēju:

- izmantot mazāk ticamus datus vai pētījumus, kas var nebūt pietiekami, lai tos kvalificētu kā pamatizpēti, ja tos izmanto atsevišķi;
- izdarīt secinājumus par vielas īpašību; un līdz ar to
- izpildīt Jūsu informācijas sniegšanas prasības.

Šis ir viens veids, kā optimizēt visas pieejamās informācijas un atšķirīgu datu avotu par parametru izmantošanu, kas var nodrošināt pietiekamu informāciju, izmantojot kombinācijā ar citiem pētījumiem, proti, ļaut sagatavot *WoE* analīzi.

Ir svarīgi dokumentēt un izskaidrot, kā uz pierādījumiem balstīta pieeja tika izmantota ticamā, stabilā un pārredzamā veidā. Ja Jūs norādāt loģisku pamatojumu, sīkāka informācija var nebūt nepieciešama, lai pierādītu, ka dati apvienojumā ar *WoE* atbilstīgi apraksta attiecīgo vielas īpašību.

### Kā to var izdarīt?

Pirmkārt, *WoE* pieeja ietver visas pieejamās informācijas apkopošanu — jo vairāk informācijas, jo labāk, un pēc tam ir nepieciešams veikt apkopotās informācijas novērtējumu ar eksperta atzinumu un apsvērt, vai ir iespējams sagatavot pierādījumu izvērtējumu.

### Apkopojiet visu būtisko informāciju

Lai sagatavotu *WoE* scenāriju, Jums ir jāapkopo visa esošā un būtiskā informācija no visiem iespējamajiem avotiem. Sīkāka informācija par esošās informācijas izmantošanu, izvērtēšanu un ziņošanu ir norādīta 3.1. nodaļā.

### Kopējās paketes izvērtēšana lēmuma pieņemšanai par vielas īpašību

*Pierādījumu kopuma izvērtējums: Informācijas apkopšana*

Vienas testējamās vielas vienam parametram var būt vairāki pētījumi, kuru dati nav uzskatāmi par pilnībā ticamiem, vai arī tos nevar kvalificēt kā pamatizpēti. Tomēr, ja tos izmanto kombinācijā, pētījuma rezultāti var norādīt, ka iedarbības koncentrācija un laiks ir aptuveni līdzīgs. Šādos gadījumos visu pētījumu izmantošanai var atrast pamatojumu, lai izdarītu secinājumus par konkrētu parametru un atbilstu informācijas prasībām.

Turpmāk norādīti pētījumu piemēri, kuri nav pietiekami, lai tos kvalificētu kā pamatizpēti:

- problemātiski testi — ja nav iespējams noteikt pamatotu novērtējumu par iedarbības koncentrāciju, tad testa rezultāts ir jāizskata piesardzīgi, ja vien tas nav *WoE* pieejas daļa;
- Klimiša 2, 3 un 4 punktu pētījumi;
- pētījumi, kas veikti saskaņā ar nestandarta vadlīnijām.

### Piemērs (īslaicīgs toksiskums zivīm)

Lai aplūkotu VIII pielikuma 9.1.3. sadaļā minēto parametru (īslaicīgs toksiskums zivīm), Jūsu rīcībā ir jābūt:

- derīgiem toksicitātes datiem par zivīm, kas pieejami tikai par īslaicīgas iedarbības režīmu (piemēram, 24h);
- testu datiem par iedarbību, kura pārsniedz 96 stundas, bet kurus nevar novērtēt kā ticamus (piemēram, neapmierinošas kvalitātes dokumentācijas dēļ), taču tie norāda, ka galvenā iedarbība rodas pirmo 24 stundu laikā. Līdz ar to Jūs varat izmantot 24 stundu vērtību;
- toksicitātes dati par vairākiem laika punktiem, kas iegūti no 72 stundu testa rezultātiem; līdz ar to laika–iedarbības līkne var pieļaut 96h vērtības ekstrapolāciju.

Izvērtējot esošos datus, sagaidāms, ka visa pētījuma informācija nebūs pieejama, lai pilnībā izvērtētu visus iepriekš minētos apsvērumus. Tomēr pētījumiem var būt augsta kvalitāte, un to izmantošanu var apsvērt kā pierādījumu izvērtējuma pieejas daļu. Lūdzu, pārbaudiet, vai Jūsu pamatinformācija sniedz pārliecību, ka Jūsu rīcībā ir augstas kvalitātes pakārtotie dati.

Ja pastāv šādi apstākļi, ir svarīgi zināt, vai tests tika veikts saskaņā ar standarta testēšanas vadlīnijām, un ir jāsniedz ziņas par pētījuma metodi. Turklāt tehniskajā dokumentācijā ir jānorāda arī pamatinformācija. Tajā ietilpst:

- (i) testējamās vielas identificēšana;
- (ii) tīrības paraugs;
- (iii) testējamā suga, un
- (iv) testa ilgums. Papildu norādījumi ir sniegti „Vadlīnijās par reģistrāciju”.

### *Kā rīkoties ar pretrunīgiem pētījuma rezultātiem*

Ja vairāku pieejamo pētījumu rezultāti ir pretrunīgi, var izmantot *WoE* (pierādījumu izvērtēšanas) pieeju — tiks izvērtēts katrs pētījums, kuram piešķirs nozīmīgumu atkarībā no testa metodes, datu kvalitātes un attiecīgā parametra. Pēc tam būs jāizdara secinājumi, ņemot vērā dažādu izvērtējumu līdzsvaru.

Ņemiet vērā, ka augstas kvalitātes *in vivo* (analoģijas principa informācijai) un *in vitro* datiem parasti ir lielāka nozīme lēmuma pieņemšanā nekā *QSAR* vai iekšējo *in vitro* metodei.

### *Eksperta slēdziens*

Eksperta slēdziens ir ļoti svarīgs elements *WoE* paketes sagatavošanā un izvērtēšanā, proti, lai apsvērtu datu ticamību, būtiskumu un atbilstību, integrējot un salīdzinot dažādus informācijas elementus un katram piešķirot nozīmīgumu.

Ekspertiem, kuri sniedz šo zinātnisko slēdzienu, jābūt zināšanām par attiecīgajiem parametriem un pētījuma metodēm, jo viņiem būs jāveic pieejamo datu ticamības, būtiskuma un atbilstības novērtējumus, un jāizdara secinājumi, vai kombinētie pierādījumi ir pietiekami, lai izdarītu secinājumus par vielas īpašībām vai iespējamo negatīvo ietekmi.

Ja testa dati nav pieejami vai nav iespējams izdarīt skaidrus secinājumus, var izmantot citu informāciju un eksperta slēdzienu, kas ļauj izdarīt attiecīgos secinājumus.

Lai eksperta slēdziens būtu pārredzams un saprotams, ir svarīgi, lai visa izmantotā informācija, visas vērtēšanas procesā veiktās darbības un visi izdarītie secinājumi tehniskajā dokumentācijā būtu pilnībā dokumentēti un zinātniski pamatoti.



## Sniedziet ziņas par būtisko informāciju un reģistrējiet to

Lai izpildītu norādāmās informācijas prasības attiecībā uz parametru, datubāzes *IUCLID* dokumentācijas parametru iedaļā ir jānorāda *WoE*. Par katru pierādījumu Jums ir jāizveido atsevišķs parametra izpētes protokols (*ESR*), un laukā <Adequacy of study>. (Pētījuma atbilstība) jāatlasa „weight of evidence” (pierādījumu izvērtējums).

Pēc tam Jums ir jāiesniedz informācija izvērsta pētījuma kopsavilkuma veidā — Jums ir jāaizpilda visa attiecīgā informācija zem *ESR* nosaukumiem „Administrative data” (Administratīvie dati) (piemēram, „Type of information” (Informācijas veids) un „Reliability” (Ticamība)), „Data source” (Datu avots), „Materials and methods” (Materiāli un metodes) un „Results and discussion” (Rezultāti un diskusijas) (nodaļas beigās aplūkojiet informāciju par gadījumu izpēti).

Katram *ESR*, kas iesniegts kā *WoE* pieejas daļa, reģistrācijas procesa laikā tiks veikta pilnīguma pārbaude, jo *ESR* tiek iesniegti pamatzpētes statusā.

Plašāka informācija par reģistrācijas dokumentācijas sagatavošanu *IUCLID* formātā un pilnīguma pārbaudi ir atrodama [rokasgrāmatā „Kā sagatavot reģistrācijas un PPORD dokumentāciju”](#). Piemēri, kā aizpildīt parametra izpētes protokolu un 2. pielikumu, ir sniegti 9.7.4. nodaļā.

### Ieteikumi

- 1 Sagatavojiet parametra kopsavilkumu, izmantojot dažādus *ESR*, kuros apkopoti secinājumi par parametru, un norādiet sava slēdziena pamatojumu.
- 2 Katram pierādījuma izvērtējumam jānorāda pietiekami daudz datu, lai *ECHA* varētu izvērtēt sniegtos pierādījumus kopumā un, lai pierādītu, ka kombinētā informācija ļauj pieņemt racionālu lēmumu par vielas būtiskajām fizikāli ķīmiskajām, ekotoksikoloģiskajām un toksikoloģiskajām īpašībām.
- 3 Skaidri dokumentējiet un sniedziet ziņas par saviem zinātniskajiem apsvērumiem attiecībā uz pierādījumiem un vispārējo spriedumu, lai *ECHA* objektīvi varētu izvērtēt visus pierādījumus.
- 4 Visi parametra izpētes protokoli, kas ir *WoE* pieejas daļa, **ir jāatzīmē** laukā <Adequacy of study> (Pētījuma atbilstība).
- 5 Ja reģistrētājs plāno atteikties no pētījuma veikšanas saskaņā ar *REACH* regulas VII-X pielikuma 2. sleju, pierādījumu izvērtējumu atzīmēt nedrīkst.
- 6 Katram pētījumam, kas tika izmantots kā *WoE* pieejas daļa, norādiet **izvērstu pētījumu kopsavilkumu**.
- 7 Vienmēr apsveriet pieejamo datu kvalitāti, rezultātu atbilstību, iedarbības smaguma pakāpi un veidu, kā arī pieejamo datu par vielas īpašību būtiskumu.

## Nepieciešamais speciālo zināšanu līmenis

Kā jau iepriekš aprakstīts, nepieciešama zinātniskā kompetence par katru parametru, izņemot gadījumus, kad pieejamie dati tiek ievadīti datubāzē *IUCLID*. Katrs gadījums būs atšķirīgs.

### Administratīvā pieredze

Ja pieejamos testa rezultātus, ieskaitot atbilstošus Klimiša novērtējuma punktus, var izmantot kā ievades datus reģistrācijas dokumentācijā.



<b>Zinātniskā kompetence</b>	Ja pieejamie rezultāti ir jāinterpretē vai ir jānorāda Klimiša punktu novērtējums, lai izdarītu secinājumus par attiecīgās vērtības papildu izvērtēšanu.
<b>Padziļināta zinātniskā kompetence</b>	Ja vairākus pierādījumu avotus var izmantot kā alternatīvu standarta testēšanai, neatkarīgi no tā, vai tie ir/nav eksperimentālie dati; ja ir jā sagatavo pierādījumu izvērtēšanas pieeja un jānodrošina atbilstoša un ticama dokumentācija; ja ir jāizvērtē XI pielikuma 1.2. sadaļā minētie apstākļi.

## Papildu ieteikumi

1 Dokumentācijai vienmēr ir jābūt labi dokumentētai, kurā norādīts atbilstošs pamatojums par standarta informācijas prasību pielāgošanu, kura pamatā ir zinātniskie argumenti un pamatojošu pierādījumu dokumentācija.

2 ECHA var akceptēt *WoE* pieeju tikai tad, ja datubāzē *IUCLID* to pamato vairāki *ESR*, kas norādīti kopā ar atbilstošu dokumentāciju par dažādiem pierādījumu avotiem; *ESR* ir jāizmanto pareizi karodziņi un ir jānorāda parametra kopsavilkums, kas būs prioritārs attiecībā pret citiem *ESR*, kas saistīti ar katru neatkarīgu pierādījumu.

3 ECHA ir novērojusi, ka reģistrētāji *WoE* pieeju neizmanto atbilstošā vai pietiekamā veidā, cenšoties izmantot vairākus avotus, kuros nav pietiekamas esošās informācijas. Izņēmuma gadījumā, ja var sniegt būtisku argumentāciju, kas pamato iemeslu, kāpēc netiek veikts tests sakarā ar iedarbības trūkumu, parametra izpētes protokols nav jāatzīmē kā „weight of evidence” (pierādījuma izvērtējums), bet gan jānorāda „Atbrīvojums no datu iesniegšanas”, atlasot sarakstā iemeslu „exposure considerations” (iedarbības apsvērumi). Pēc tam Jums ir jāsniedz pietiekams kvantitatīvais pamatojums, kura pamatā ir ķīmiskās drošības ziņojumā (*CSR*) sagatavotie iedarbības scenāriji.

4 Arī tādas progresīvās metodes kā toksikogenomika var sniegt informāciju par riska novērtējumu un palīdzēt pieņemt lēmumu efektīvu testēšanas stratēģiju plānošanā, kā arī nodrošināt mehānismu, ar kuru aplūkot iedarbības veidu no bioloģiskā viedokļa, ko novēro *in vivo* pētījumos, un no cilvēku veselības viedokļa.

## Gadījumu izpētes

1. *gadījumu izpēte*: atbilstoša *WoE* pieejas pielietošana parametram „šķīdība ūdenī”, pamatojoties uz diviem pierādījumiem — analogijas principu un *QSAR* prognozi.

Šajā gadījumā jānorāda abi galvenie parametra izpētes protokoli (*ESR*) kopā ar avota vielas *ESR*. Papildus norādītie *ESR* kalpo par pamatu tikai analogijas principam (un nevis pierādījumu izvērtējumam).

Pirmais *ESR* (a) ir analogijas principa pamats. Tas ir strukturāli saistīts vielas eksperimentālais rezultāts (analogi, analogijas avots) — laukā <Type of information> (Informācijas veids) atlasīts „experimental study” (eksperimentālais pētījums), laukā <Adequacy of study> (Pētījuma atbilstība) norādīta „key study” (pamatizpēte) un atzīmēts izvērstā pētījuma kopsavilkuma lodziņš. Aizpildīti visi attiecīgie izvērstā pētījuma kopsavilkuma (*RSS*) lauki, tostarp norādīta reģistrētāja datu interpretācija un secinājumi. Tāpat reģistrētājs var pievienot pamatojošu dokumentu vai sniegt ziņas *ESR*.

Otrais *ESR* (b) ir analogijas **mērķis** (analogijas principa rezultāts), un kalpo kā atbalsta vielas analogija (strukturāls analogs vai surogāts); laukā <Type of information> (Informācijas veids) atlasīta „read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)” (atbalsta vielas analogija (strukturāls analogs vai surogāts)), laukā <Adequacy of study> (Pētījuma atbilstība) norādīts „weight of evidence” (pierādījuma izvērtējums). Laukā „Cross-reference”

(Savstarpējā atsauce) *ESR* (a) izveidota savstarpējā atsauce, kura norāda avota pētījumu. Laukā <Justification for type of information> (Izvēlētā informācijas veida pamatojums) norādīts analogijas principa izmantošanas pamatojums. Tāpat reģistrētājs var pievienot pamatojošu dokumentu vai sniegt ziņas *ESR*.

Trešais *ESR* (c) ir paredzēts (*Q*)*SAR* prognozei, kur laukā <Type of information> (Informācijas veids) atlasīts „(*Q*)*SAR*”, laukā <Adequacy of study> (Pētījuma atbilstība) norādīts „weight of evidence” (pierādījuma izvērtējums) un aizpildīti visi lauki, kuri attiecas uz izvērstā pētījuma kopsavilkumu. Laukā <Justification for type of information> (Izvēlētā informācijas veida pamatojums) un <Attached justification> (Pievienots pamatojums) norādīta dokumentācija, kas pamato *QSAR* prognozi.

Sagatavots parametru kopsavilkums, lai norādītu galvenos secinājumus par atsevišķiem *ESR*. Turklāt reģistrētājs dokumentē, kādā veidā tika noskaidrota vielas īpašība, izmantojot *WoE* pieeju.

Papildus informācija ir norādīta [rokasgrāmatas „Kā sagatavot reģistrācijas un PPORD dokumentāciju”](#) 9.7.2. nodaļā.

*2. gadījumu izpēte*: neatbilstoša pierādījumu izvērtēšanas pieejas pielietošana

Norādīts tikai viens *ESR*, kas atzīmēts kā „weight of evidence” (pierādījuma izvērtējums) (laukā <Adequacy of study> (Pētījuma atbilstība)) un atspoguļo eksperimentālo pētījumu, kas novērtēts ar 4 Klimiša vērtējuma sistēmas punktiem.

Ar to nepietiek, lai veiktu novērtējumu vai izpildītu norādāmās informācijas prasības. Tāpēc ir svarīgi, lai reģistrētājs sagatavotu apjomīgāku pierādījumu paketi, pamatojoties uz papildu informācijas avotiem, kā arī dokumentētu pierādījumu elementus un racionālo pamatojumu par parametra secinājumiem.

## 4.2 (Q)SAR

### Ko tas nozīmē?

Struktūras-darbības attiecība SAR un kvantitatīvie struktūras aktivitātes attiecības modeļi QSAR, kas kopā dēvēti par (Q)SAR, ir teorētiski, datorizēti modeļi, kurus var izmantot, lai kvantitatīvā vai kvalitatīvā veidā prognozētu vielas fizikāli ķīmiskās, bioloģiskās (piemēram, (eko)toksikoloģiskais parametrs) un aprites vidē īpašības atkarībā no to ķīmiskās struktūras. Šie modeļi ir iekļauti bezmaksas un komerciālo programmatūru paketēs.

Izmantojot (Q)SAR (dēvēta arī par *datorsimulācijas* pieeju), Jūs varat novērst nevajadzīgu testēšanu, ieskaitot testēšanu ar dzīvniekiem, ja iegūtā informācija ir pietiekama, lai izpildītu norādāmās informācijas prasības. Šīs prognozes var uzskatīt par derīgām, un tās var izmantot tikai tad, ja ir izpildīti konkrēti nosacījumi.

(Q)SAR modeļu pieejas mērķis ir prognozēt ķīmisko vielu būtiskās īpašības, testēšanas vietā izmantojot dažādas datu bāzes un teorētiskos modeļus. Balstoties uz zināšanām par ķīmisko uzbūvi, QSAR kvantitatīvi attiecina vielas īpašības uz konkrētu aktivitātes mēru, savukārt SAR izmantošana ļauj izdarīt kvalitatīvus secinājumus par vielas īpašības esamību vai neesamību, balstoties uz vielas uzbūves īpatnībām.

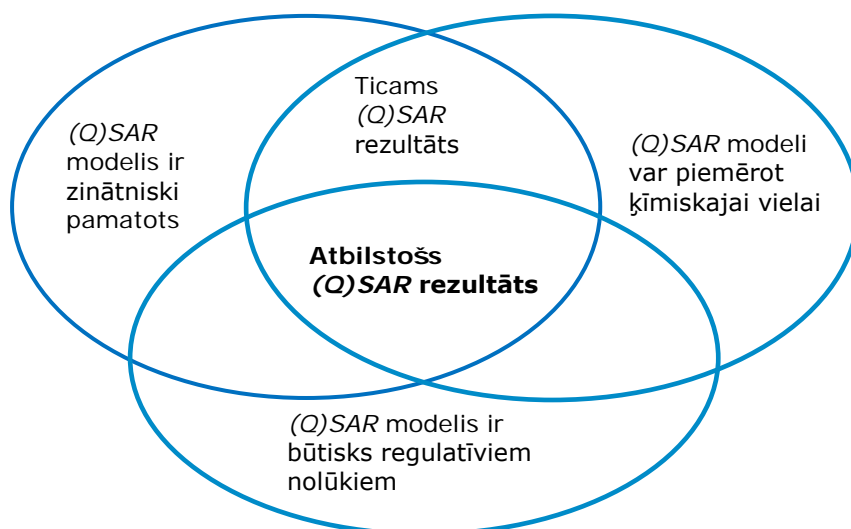
Tāpat kā jebkādu citu datu gadījumā, Jums ir jānodrošina pietiekama dokumentācija, lai varētu veikt no rezultātiem neatkarīgu izvērtējumu. Sīkāka informācija par (Q)SAR modeļiem ir pieejama praktiskajā rokasgrāmatā „Kā izmantot (Q)SAR un ziņot par tiem”

### Kad to var izdarīt?

(Q)SAR prognozes kā pieņemamu pielāgojumu testu veikšanas vietā var izmantot tikai tad, ja ir pieejami adekvāti (Q)SAR rezultāti, t. i., ir izpildīti REACH regulas XI pielikuma 1.3. punkta nosacījumi:

- (i) viela ietilpst modeļa piemērošanas jomā;
- (ii) rezultāti ir iegūti, izmantojot zinātniski pamatotu modeli;
- (iii) rezultāti ir pietiekami, lai vielu varētu klasificēt un marķēt, kā arī veikt riska novērtējumu; un
- (iv) informācija ir labi dokumentēta.

### 4. attēls. Shēma, kā noteikt, vai (Q)SAR rezultāti ir atbilstoši



Modeļa zinātnisko pamatotību novērtē saskaņā ar šādiem principiem:

- (i) definēts parametrs;
- (ii) precīzs algoritms;
- (iii) definēta piemērojamā joma;
- (iv) iegūto datu atbilstība, stabilitāte un ticamība, un
- (v) mehānistiska interpretācija, ja iespējams.

Ar (Q)SAR modeļiem dažām vienkāršām īpašībām un parametriem var prognozēt ticamus datus, un tikai tad, ja vielas ietilpst modeļa piemērošanas jomā, savukārt sarežģītāka līmeņa parametriem (Q)SAR var sniegt tikai provizoriskas norādes par toksiskuma veidu, ko var izraisīt viela.

Lai pārbaudītu datu ticamību un atbilstību prognozēm, nepieciešama pieredze QSAR lietošanā un pamatīga izpratne par modelēšanu.

Kā to var izdarīt?

Kopumā (Q)SAR rezultātus izmanto kā pierādījumu izvērtēšanas metodes (skatīt šīs rokasgrāmatas 4.1. nodaļu) vai integrētas testēšanas stratēģijas sastāvdaļu.

Kā liecina ECHA pieredze attiecībā uz pielāgojumu izmantošanu, lai izpildītu standarta informācijas prasības, sarežģītiem parametriem, kas saistīti ar veselību, nepastāv vienkārši (Q)SAR risinājumi, piemēram, atkārtotas devas toksiskums, reproduktīvās/augļa attīstības toksicitāte kopumā.

(Q)SAR gadījumā parametram ir jāizmanto visi pieejamie (Q)SAR modeļi. Pieejamajiem modeļiem ir jābūt neatkarīgiem (jāatšķiras no prognozētā formālisma un bāzes datiem).

Jums ir jāpārbauda, vai Jūsu (mērķa) viela ietilpst modeļa piemērošanas jomā (AD). Praktiski Jums ir jāpārbauda šādi elementi:

- (i) deskriptora joma;
- (ii) ja iespējams, strukturālā joma, mehānikas un vielmaiņas joma.

Ciešas struktūras analogi modeļa apmācības kopā paaugstina prognozes ticamību, it īpaši, ja analogi tiek pareizi prognozēti, vai iekļaujas pieļaujamo kļūdu robežās. Analogus var atrast modeļa apmācību un/vai testēšanas kopā, kā arī pieejamajās datu bāzēs (piemēram, OECD QSAR rīku datu bāzē).

Visbeidzot, Jums ir jāiesniedz atbilstoša dokumentācija, kas atbalsta Jūsu norādīto pamatojumu:

- (i) (Q)SAR prognozes ziņošanas formāts (QPRF) prognozes dokumentēšanai; un
- (ii) (Q)SAR prognozes ziņošanas formāts (QMRF) modeļa dokumentēšanai.

QMRF ir vispārīgs modeļa apraksts, ko parasti nodrošina izstrādātājs, savukārt QPRF ir prognozei specifisks formāts, ko ir jā sagatavo par katru prognozi.

Sīkāka informācija un norādījumi par (Q)SAR datu lietošanu ir pieejama [praktiskajā rokasgrāmatā "Kā izmantot \(Q\)SAR un ziņot par to"](#) un [Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R.6 nodaļā](#).

## Nepieciešamais speciālo zināšanu līmenis

### Padziļināta zinātniskā kompetence

Lai izprastu skaitļošanas modeļus (*Q*)*SAR*, jo uz šādu datu izmantošanu, pamatojumu un dokumentēšanu attiecas ļoti specifiski noteikumi; lai veiktu XI pielikuma 1.3. sadaļā minēto apstākļu novērtējumu.

## Papildu ieteikumi

- 1 Neņemiet vērā prognozes, kas atbilst tikai dažiem nosacījumiem, kas norādīti *REACH* regulas XI pielikuma 1.3. sadaļā vai arī izskaidrojiet iemeslu, kāpēc norādāt šīs prognozes. Jo tuvāks prognozētais rezultāts regulatīvajai robežvērtībai, jo precīzākai jābūt prognozei.
- 2 *QMRP*, kurā aprakstīts modeļa zinātniskais pamatojums, var pievienot parametra izpētes protokolam, savukārt *QPRF*, kurā norādīta konkrēta prognoze, vienmēr ir jābūt pievienotam vai arī iepriekš aizpildītā *IUCLID* laukā <Justification for type of information> (Izvēlēta informācijas veida pamatojums) jānorāda līdzvērtīga informācija.
- 3 *OECD QSAR* rīki neaizstāj *QPRF* sagatavošanu, lai aprakstītu zinātnisko pamatojumu vai sniegtu pierādījumus par prognozi.
- 4 Apsveriet konkrētās vielas ķīmisko uzbūvi, lai izlemtu, vai viela ietilpst modeļa piemērošanas jomā, vai tā ir grūti prognozējama, piemēram, informācija par vielas reaģētspēju vai īpašiem iedarbības veidiem var izcelt struktūras, kurās sagaidāms pārmērīgs toksiskums, un prognozes var būt neprecīzas.

### 4.3 *In vitro* dati

#### Ko tas nozīmē?

*In vitro* tests (latīņu valodā: "stiklā") tiek veikts kontrolētā vidē, piemēram, mēģenē vai *Petri* trauciņā, ārpus dzīvā organisma. Turpretī *in vivo* tests (latīņu valodā: dzīvajā) ir tests, kurā izmanto dzīvu organismu, piemēram, mugurkaulnieku.

Rezultāti, kas iegūti ar atbilstošām *in vitro* metodēm, var norādīt uz konkrētu īpašību, vai var būt svarīgas vielas iedarbības veida izpratnē. Šajā kontekstā „atbilstošs” nozīmē pietiekami labi izstrādāts saskaņā ar starptautiski pieņemtajiem testu izstrādes kritērijiem (piemēram, Eiropas Alternatīvo metožu validēšanas centra (*ECVAM*) iepriekšējas validācijas kritēriji). Validācija ir process, kurā nosaka procedūras ticamību un atbilstību konkrētam mērķim.

Veicinot alternatīvu metožu izmantošanu, vairākām *in vitro* testēšanas metodēm veikta validācija starptautiskā līmenī, un tās tika akceptētas lietošanai regulatīviem mērķiem.

Ja tās izmanto pielāgošanas nolūkā, un ja *in vitro* testa rezultāti liecina par būtiskas īpašības neesamību, iespējams, Jums tāpat būs jāveic standarta tests, lai apstiprinātu vielas īpašības neesamību. Izņēmuma gadījumi ir tie *in vitro* testi, kuros var akceptēt negatīvos rezultātus, ja tos izmanto kā integrētas pieejas sastāvdaļu. Piemēram, ja *in vitro* testi jau ir akceptēti kā standarta informācijas prasības (piemēram, attiecībā uz ādas kodīguma/kairinājuma un nopietnu acu bojājumu/acu kairinājuma parametriem), vai arī tie ir būtiski standarta integrētās testēšanas stratēģijas posmi (piemēram, mutagenitātes gadījumā).

Visos gadījumos dati, kas ģenerēti, izmantojot *in vitro* metodes, ir jāiegūst, izmantojot zinātniski pamatotu metodi, un tiem ir jābūt piemērotiem klasificēšanas, marķēšanas un/vai riska novērtēšanas mērķim. Tāpat kā jebkādu citu datu gadījumā, Jums ir jānodrošina pietiekama dokumentācija, lai varētu veikt neatkarīgu rezultātu izvērtējumu.

Eiropas Savienībā *ECVAM* ir atbildīgs par jaunu alternatīvu testēšanas metožu zinātniskās validācijas koordinēšanu. Jauno testēšanas metožu izstrādē ir noteikti pieci galvenie posmi, kas ietver testa izstrādi, iepriekšējas validācijas posmu, validācijas posmu, neatkarīgu novērtējumu un, visbeidzot, virzīšanos uz regulatīvo atzīšanu.

Iepriekšējas validācijas process ir būtisks, lai jebkura metode, kura iekļauta oficiālā validācijas pētījumā, adekvāti atbilstu kritērijiem, kuri noteikti iekļaušanai šādā pētījumā. Iepriekšējas validācijas un validācijas principi un kritēriji, kā veikt jaunu vai atjauninātu testēšanas metožu validācijas pētījumus, ir aprakstīti [Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R.4. nodaļā](#) un aizgūti no ESAO vadlīniju dokumenta Nr. 34. Sīkāku informāciju par šādu *in vitro* metožu izmantošanu var atrast vadlīniju dokumentā un <http://ecvam.jrc.it/>.

#### *In vitro* metožu un datu kategorijas

Ir trīs *in vitro* metožu un datu kategorijas, ko var izmantot, lai reģistrētu vielu saskaņā ar *REACH* regulas prasībām.

##### (i) Validētas *in vitro* metodes

Validētas *in vitro* metodes, tiklīdz saskaņā ar starptautiski pieņemtajiem testēšanas principiem tiek panākta vienošanās zinātniskā līmenī, parasti tiek uzskaitītas regulā par testēšanas metodēm un/vai ESAO testēšanas vadlīnijās, un var pilnībā vai daļēji aizstāt *in vivo* testu atkarībā no mērķa, kādam metode tika validēta un pieņemta.

Dažas *in vitro* testēšanas metodes ir iekļautas standarta informācijas prasībās dažādos tonnāžas līmeņos (piemēram, *in vitro* pārbaudēs uz ādas un acu kairinājumu vai ādas sensibilizāciju, *in vitro* pārbaudēs mutagenitātes novērtēšanai). Tās ir validētas metodes, kuras ir pierādītas kā pietiekamas un piemērotas, lai sniegtu informāciju par klasificēšanu, marķēšanu un/vai riska novērtēšanu.

(ii) Iepriekš validētas *in vitro* metodes

Tāpat arī *in vitro* testi, kas atbilst starptautiski pieņemtajiem iepriekšējas validācijas kritērijiem, tiek uzskatīti par piemērotiem izmantošanai saskaņā ar REACH regulu, ja šo testu rezultāti liecina par noteiktu bīstamu īpašību. Tomēr, ja iepriekš validētu metožu rezultāti neliecina par bīstamu īpašību (negatīvi rezultāti), tie ir jāapstiprina ar testu, kas norādīts VII-X pielikumā atbilstoši attiecīgajam parametram (XI pielikuma 1.4. sadaļa). Vai arī šie rezultāti var būt pierādījumu izvērtējuma (*WoE*) pieejas daļa.

Ja tiek izmantoti iepriekš validētu *in vitro* metožu dati, ECVAM kritēriji, nonākot iepriekšējas validācijas posmā, tostarp pierādījumi par metodes reproducējamību, to mehānistisko nozīmīgumu un izmantojamību prognozēšanai, ir jānorāda reģistrācijas dokumentācijā.

(iii) *In vitro* metodes, kuras nav iepriekš validētas

Papildus tam var izmantot iepriekš validētas metodes un citus *in vitro* datus (kas nav iepriekš validēti), lai apkopotu informāciju, lai sniegtu papildu datus par novērtējumu un interpretētu *in vivo* vai *in vitro* datus, kas ir iedarbības mehānisma daļa (piemēram, kinētiskie *in vitro* dati, toksikogenomika, metabolomika), un lai pamatotu standarta testēšanas režīma pielāgošanu, kā norādīts XI pielikumā (ķīmisko vielu esošo datu, analogijas principa izmantošana un grupēšana un/vai pierādījumu izvērtēšana).

Vienmēr definējiet šādu metožu izmantošanas mērķi, norādot skaidri un labi dokumentētu zinātnisko pamatojumu. Attiecīgā gadījumā (piemēram, kad iepriekš validētas metodes izmanto kā papildu pierādījumu) jānorāda piemērotības kritēriji.

## **Kad to izmantot?**

Saskaņā ar 13. panta 1. un 3. punktu, *in vitro* testi ir piemēroti informācijas ģenerēšanai par būtiskām īpašībām, pirms tiek apsvērta *in vivo* testēšana ar dzīvniekiem. Papildus tam XI pielikuma 1.2. sadaļā minēts, ka "nesen izstrādāto testa metožu, kuras vēl nav iekļautas 13. panta 3. punktā norādītajās testēšanas metodēs", un kuras, iespējams, joprojām atrodas iepriekšējas validācijas posmā, izmantošanu var apsvērt pierādījumu izvērtēšanas pieejā.

REACH regulas pielikumos veikto grozījumu mērķis ir atbalstīt alternatīvas, tostarp *in vitro* testēšanas metodes. Tie stājas spēkā divos posmos: pirmais posms — ādas un acu kairinājums un akūts dermālais toksiskums, un pēc tam — ādas sensibilizācija.

Jaunās prasības attiecībā uz ādas kodīguma/kairinājuma, nopietna acu bojājuma/acu kairinājuma vai ādas sensibilizācijas testēšanu ir padarījušas testēšanu bez dzīvniekiem par standarta metodi, savukārt otra izvēle nodrošina papildu pielāgošanas iespējas akūta dermāla toksiskuma testēšanai. Vairumā gadījumu informācija, kas ir nepieciešama par vielas klasificēšanu vai riska novērtējumu, turpmāk tiks iegūta, izmantojot tikai *in vitro* pētījumus.

Līdz ar to *in vitro* datus var izmantot, lai pilnībā vai daļēji aizstātu informācijas prasības, kuras pretējā gadījumā tiktu iegūtas no *in vivo* datiem. Tomēr arī *in vitro* dati, tostarp dati, kas iegūti ar metodēm, kas neatbilst starptautiski pieņemtajiem validācijas kritērijiem (atbilstība un piemērotība) par konkrētu parametru ir jāapsver un jānorāda reģistrācijas dokumentācijā kā visas pieejamās apkopotās informācijas daļa un jāizmanto *WoE* pieejā (XI pielikuma 1.2. sadaļa) vai vielu grupēšanas pamatošanā (XI pielikuma 1.5. iedaļa).



## Kā to var izmantot?

### *Atbilstības un piemērotības novērtēšana un ziņošana*

Pirms norādāt reģistrācijas dokumentācijā validētu *in vitro* testa metodi, Jums ir jāizvērtē attiecīgā parametra kvalitātes kritēriji, par kuriem jāsniedz ziņas attiecīgā *IUCLID* parametra izpētes protokolā (*ESR*). Kamēr vien metode būs iekļauta ES testēšanas metožu regulā vai ESAO testēšanas vadlīnijās, konkrēta parametra izmantošanas atbilstība novērtēta starptautiskā līmenī, šo metodi varēs izmantot, lai pilnībā vai daļēji aizvietotu testēšanu ar dzīvniekiem.

Jums ir jāņem vērā jebkurš ierobežojums, kas aprakstīts testēšanas metodes protokolā vai tehnisko vadlīniju dokumentā. Piemēram, dažas *in vitro* metodes atbilst tikai pozitīvu rezultātu (norāde par bīstamu īpašību), nevis negatīvu rezultātu prognozēšanai.

Jums ir jāpārbauda, vai viela ir piemērota testēšanai, izmantojot izvēlēto *in vitro* modeli, jo testa piemērojamības jomā var būt ierobežojumi.

Ja vēlaties izmantot iepriekš validētas *in vitro* metodes, lai izpildītu *REACH* informācijas prasības, pirms pārskata rezultātu iesniegšanas *IUCLID* dokumentācijā Jums ir jāizpilda nosacījumi, kas norādīti XI pielikuma 1.4. sadaļā, un jānovērtē metodes piemērotību salīdzinājumā ar *ECVAM* kritērijiem. Ja vēlaties izmantot kādu citu *in vitro* metodi kā *WoE* pieejas daļu, Jums vispirms ir jāveic metodes kvalitātes un kvalitātes standartu novērtējums (testēšanas rezultātu reproducējamība), pirms apsvērumus kā *ESR* daļu iekļaujat *IUCLID* dokumentācijā.

### *Piemērotība klasificēšanas, marķēšanas un/vai riska novērtēšanas mērķim*

Klasificēšanas, marķēšanas un/vai riska novērtēšanas mērķim var izmantot tikai validētas un iepriekš validētas *in vitro* metodes, ievērojot īpašus nosacījumus. Ja Jūs izmantojat validētas *in vitro* metodes, kuras uzskaitītas VII-X pielikumā, vai iepriekš validētu testēšanas metodi, kura norāda vielas bīstamās īpašības, rezultātus var uzskatīt par pietiekamiem klasifikācijas, marķēšanas un/vai riska novērtēšanas mērķim. Citus *in vitro* datus var izmantot tikai kā daļu no *WoE* pieejas, lai pamatotu lēmumu pieņemšanu.

Attiecībā uz nopietniem acu bojājumiem/acu kairinājumu (VII pielikuma 8.2. sadaļa), Jums ir nepieciešams apkopot vai iegūt informāciju par vielas klasifikāciju un riska novērtējumu, izmantojot *in vitro* pētījumus. Dažos gadījumos būs pietiekami, ja izmantosit *in vitro* pētījumu kombinācijas. Citos gadījumos, kad nav iespējams izdarīt secinājumus par *C&L*, vēl aizvien var būt nepieciešami *in vivo* pētījumi, lai izpildītu informācijas prasības saskaņā ar VIII pielikuma 8.2. sadaļas 2. sleju. Tas pats princips attiecas uz īpašību "kodīga/ kairina ādu".

Attiecībā uz ādas sensibilizāciju (VII pielikuma 8.3. sadaļa) un sakarā ar izmaiņām *REACH* regulas pielikumos, ja nav iespējams izdarīt secinājumus no šiem testiem **vai**, ja pieejamās *in vitro/in chemico* testēšanas metodes nav piemērojamas šai vielai (skatīt 2. scenāriju), Jums ir atļauts veikt *in vivo* testu (VII pielikuma 8.3.2. sadaļa).

### *Ieteikumi*

- 1 Datus, kas iegūti no *in vitro* (validētām un iepriekš validētām) testēšanas metodēm, var izmantot saskaņā ar *REACH*, ja informācija par bīstamības parametru ir pietiekama klasificēšanas, marķēšanas un/vai riska novērtēšanas mērķim.
- 2 Progresīvās *in vitro* tehnoloģijas var sniegt vērtīgu informāciju par vielas iedarbības veidu un tās var kalpot kā analogijas un kategorijas pamatojuma daļa.
- 3 *In vitro* datus, kas iegūti no iepriekš nevalidētām metodēm, var izmantot tikai kā papildu informāciju (piemēram, kā *WoE* pamatojuma daļu).



- 4 Vienmēr savā reģistrācijas dokumentācijā norādiet ziņas par rezultātiem detalizētā un skaidrā veidā, ieskaitot testēšanas apstākļus un rezultātu lietderības interpretāciju. Tas attiecas gadījumā, ja pētījums tiek izmantots kā pamatizpēte vai kā *WoE* pieejas daļa.
- 5 Skaidri jānorāda metodes ierobežojumi; piemēram *in vitro* testēšanas metodes nedrīkst atkārtot visus vielmaiņas procesus, kas var attiekties uz ķīmisko toksiskumu, kas rodas *in vivo*.
- 6 Jāizpilda *REACH* regulas XI pielikuma 1.4. sadaļā izklāstītie nosacījumi.

## **Nepieciešamais speciālo zināšanu līmenis**

<b>Administratīvā pieredze</b>	Ja pieejamos testa rezultātus, ieskaitot atbilstošu Klimiša novērtējumu, var izmantot kā ievades datus reģistrācijas dokumentācijā.
<b>Zinātniskā kompetence</b>	Ja pieejamie rezultāti ir jāinterpretē vai ir jānorāda Klimiša punktu novērtējums, lai izdarītu secinājumus par attiecīgās vērtības papildu izvērtēšanu.
<b>Padziļināta zinātniskā kompetence</b>	Ja vairākus pierādījumu avotus var izmantot kā alternatīvu standarta testēšanai, neatkarīgi no tā, vai tie ir/nav eksperimentālie dati; ja ir jā sagatavo pierādījumu izvērtēšanas pieeja un jānodrošina atbilstoša un ticama dokumentācija; ja ir jāizvērtē XI pielikuma 1.4. sadaļā minētie apstākļi.

## **Papildu ieteikumi**

### *Kā ziņot par in vitro metodēm IUCLID atkarībā no to validācijas statusa<sup>8</sup>*

Ja savā reģistrācijas dokumentācijā ievadāt validētas *in vitro* metodes rezultātus, lai izpildītu *REACH* regulā noteiktās prasības, *IUCLID* reģistrācijas dokumentācijā ir jānorāda izvērsts izpētes kopsavilkums vai pētījuma kopsavilkums. Lai pieņemtu lēmumu par klasificēšanu, marķēšanu un/vai riska novērtēšanu, Jums ir jāiesniedz pietiekams apraksts par testēšanas apstākļiem, rezultātiem un jāsniedz šo datu interpretācija.

Ja Jūs kā pamatizpēti norādāt iepriekš validētas *in vitro* metodes rezultātus ar mērķi izpildīt datu prasības konkrētam parametram, skaidri norādiet metodes atbilstību. Papildus prasībai attiecībā uz *RSS* reģistrācijas dokumentācijā ir jāiekļauj dokumentācija, kas pierāda, ka metode atbilst piemērotības novērtējuma kritērijiem atbilstoši *ECVAM* kritērijiem, lai izvērtētu metodes piemērotību un akceptēšanas iespēju klasifikācijas, marķēšanas un/vai riska novērtējuma mērķim.

Neaizmirstiet, ka, ja šādu metožu rezultāti konkrētajam parametram nenorāda noteiktas bīstamās īpašības, Jums ir jāveic attiecīgais tests, lai apstiprinātu negatīvos rezultātus, ja vien iespējams atteikties no testēšanas saskaņā ar citiem specifiskiem un vispārīgiem noteikumiem par standarta informācijas prasību pielāgošanu.

Ja Jūs iesniedzat iepriekš validētas vai iepriekš nevalidētas *in vitro* metodes rezultātus papildu pētījumu, pierādījumu izvērtēšanas, vai arī vērā ņemtu pētījumu formā, norādiet to skaidri savā reģistrācijas dokumentācijā kopā ar atbilstošu un labi dokumentētu pamatojumu,

---

<sup>8</sup> [Praktiskā rokasgrāmata "Kā ziņot par izvērstu pētījumu kopsavilkumiem" \(RSS\)](#), [rokasgrāmata par „Kā sagatavot reģistrācijas un PPORD dokumentāciju”](#) un *IUCLID* palīdzības sistēma, kurai var piekļūt, nospiežot taustiņu F1, atrodoties [IUCLID lietojumprogrammā](#).

izmantojot *ESR* attiecīgos *IUCLID* laukus.

Ja *in vitro* iegūtā informācija tiek izmantota pierādījumu izvērtēšanas kontekstā, informācija par metodi attiecībā uz *RSS* ir norādāma *IUCLID* formātā. Tāpat detalizētā veidā ir jānorāda pētījumu rezultātu nozīmīgums saistībā ar secinājumiem no kopējās datu kopas. Turklāt, ja dažos pētījumos ir kļūdaini dati, taču tie uzrāda kritiskus rezultātus, Jums ir jāsaņemas *RSS*, uzsverot pētījuma trūkumus.

Šādus pētījumus *IUCLID* laukā <Adequacy of study> (Pētījuma atbilstība) var atzīmēt kā „disregarded due to major methodological deficiencies” (nav ņemts vērā sakarā ar nozīmīgiem metodikas trūkumiem).

### *Kā IUCLID ziņot par in vitro datu izmantošanu, lai izpildītu standarta informācijas prasības*

Sniedzot *IUCLID* reģistrācijas dokumentācijā ziņas par jebkādiem rezultātiem, standarta testēšanas režīma pielāgošanai ir jānorāda pamatojums.

#### 1. scenārijs Jūsu rīcībā ir in vitro informācija, ja in vitro rezultāti ir kļuvuši par standarta prasību

Attiecībā uz ādas sensibilizāciju, sagaidāms, ka līdz 2016. gada beigām *in chemico/in vitro* metodes var kļūt par standarta informācijas prasībām (VII pielikuma 8.3.1. sadaļa), un pēc tam ar testēšanas stratēģijas palīdzību, iespējams, varēs noteikt potenciālo ādas jutīgumu pret vielas iedarbību, izmantojot *in chemico/in vitro* metožu bateriju.

Jānorāda informācija par trīs galvenajiem ādas sensibilizācijas notikumiem, ja vien, izmantojot informāciju no mazāka apjoma datiem, vēl nav iespējams klasificēt vielu pareizi, proti, noteikt, vai viela ir/nav ādas sensibilizators. Ja viela ir ādas sensibilizators, jāveic ādas sensibilizācijas potenciāla novērtējums, un ir jānorāda diferenciacija starp 1A un 1B apakškategoriām.

Jums savā reģistrācijas dokumentācijā būs jānorāda ziņas par *in chemico/in vitro* rezultātiem pierādījumu izvērtējuma veidā ar atbilstošu pamatojumu.

Lai iegūtu galīgos secinājumus par vielas klasificēšanu, katrai *in chemico/in vitro* metodei, kuru izmantojāt, ir jāizveido atsevišķs *ESR*: ja Jūs varat klasificēt vielu pēc pirmā vai otrā testa, iespējams, ka Jums būs jāizveido viens līdz trīs atsevišķi *ESR*.

Pēc tam par katru pieejamā pierādījuma elementu laukā <Adequacy of study> (Pētījuma atbilstība) ir jāaizpilda visi *ESR*, atlasot no izlases saraksta „weight of evidence” (pierādījumu izvērtējums) vai „supporting study” (atbalsta pētījums) (skatīt 4.1. nodaļu). Neaizmirstiet, ka atbalsta pētījumu kā vienīgo datu norādīšana par parametru nav pietiekama.

Papildus informācija ir norādīta [rokasgrāmatas „Kā sagatavot reģistrācijas un PPORD dokumentāciju”](#) 9.7.2. nodaļā.

### *Tehniskā pilnīguma pārbaude (TCC)*

Visiem pētījumiem, kuri atzīmēti kā „Key study” (Pamatizpēte) un „Weight of evidence” (Pierādījumu izvērtējums), tiek veikta [pilnīguma pārbaude](#), kas ir nepieciešama veiksmīgai reģistrācijas dokumentācijas iesniegšanai.

#### 2. scenārijs: Jūsu rīcībā ir in vivo informācija, ja in vitro rezultāti ir kļuvuši par prasību

Sakarā ar *REACH* pielikumos veiktajām izmaiņām, dažiem parametriem noteikti *in vivo* testi vairs nav standarta informācijas prasība (piemēram, attiecībā uz acu kairinājumu vai ādas kairinājumu).

Ja ir pieejami tikai *in vivo* testu rezultāti, (piemēram, tādēļ, ka viela neietilpst *in vitro* testa pielietojamības jomas robežās), Jūs varat iesniegt *in vivo* pētījumu, vienlaikus norādot paziņojumu par atbrīvojumu no *in vitro* testa datu iesniegšanas (t. i., pielāgojuma pamatojumu). Ņemiet vērā, ka *IUCLID* ir pieejama atbrīvojuma no datu iesniegšanas standarta frāze.

Pirmajā (*in vitro*) *ESR* ir jānorāda, ka Jūs atsakāties veikt *in vitro* testēšanu saskaņā ar (specifiskajiem vai vispārējiem) noteikumiem, kurus vēlaties piemērot, izvēles saraksta laukā <Justification for data waiving> (Pamatojums atbrīvojumam no datu iesniegšanas) atlasot pareizo ierakstu, jo Jūsu rīcībā jau ir pieejama *in vivo* informācija.

<b>Administratīvie dati</b>	
Parametrs	Ādas kairinājums: <i>in vitro/ex vivo</i>
Atbrīvojums no datu iesniegšanas	Pētījums no zinātniskā viedokļa nav nepieciešams/pieejama cita informācija
Pamatojums atbrīvojumam no datu iesniegšanas	Atlasiet atbilstošu pamatojumu: <i>in vitro</i> ādas kairinājuma pētījums nav jāveic, jo ir pieejami atbilstoši <i>in vivo</i> ādas kairinājuma pētījumā iegūtie dati
Savstarpējā atsauce	<Saite uz 7.3.1. iedaļas parametru izpētes protokolu (pamatizpēti vai pierādījumu izvērtējumu) par ādas kairinājumu: <i>in vivo</i> .>

Piezīme. Tāpat Jūs varat sniegt pamatojumu, norādot, ka šai vielai *in vitro* metodes nav piemērojamas, ja tas patiešām tā ir.

Pēc tam otrajā (*in vivo*) *ESR* Jums ir jāiesniedz pilna izvērstā pētījuma ziņojuma informācija, aizpildot visus nepieciešamos laukus.

Ja Jūs nevarat izdarīt secinājumus par klasifikāciju un marķēšanu attiecībā uz ādas vai acu kairinājumu (VII pielikuma 8.1. un 8.2. sadaļa), iespējams, ja Jums būs jāveic *in vivo* pētījumi. Jums par *in vivo* pētījumu būs jāiesniedz *ESR*, vienlaikus norādot *in vitro* pētījumu rezultātus (atlasot pamatojumu <cannot be used for classification> (klasificēšanai nav izmantojams)).

## 4.4 Analogijas princips un kategorijas

### Ko tas nozīmē?

Analogijas princips *REACH* regulas izpratnē ir paņēmieni, kā prognozēt informāciju par vienas vielas (mērķa vielas) parametru, izmantojot tā paša parametra datus no citas vielas(-ām) (avota vielas(-ām)). Lai prognozētu sarežģītus parametrus, ir jābūt skaidrībai, kā attiecīgajam parametram vai īpašībai tiek piemērots analogijas princips.

Vielas ar fizikāli ķīmiskajām, toksikoloģiskajām un ekotoksikoloģiskajām īpašībām, kas varētu būt līdzīgas, vai arī ievēro regulāru modeli strukturālas līdzības rezultātā, var uzskatīt par vielu grupu vai "kategoriju". Terminu "analogijas princips" lieto, ja analogiju piemēro nelielam skaitam strukturāli līdzīgu vielu. Tā kā vielu skaits ir mazs, tendences var nebūt pamanāmas. Strukturālas līdzības rezultātā tiek izmantota vielas (avota vielas) konkrētā toksikoloģiskā īpašība, lai prognozētu to pašu citas vielas (mērķa vielas) īpašību ar mērķi izpildīt *REACH* regulā norādītās informācijas prasības.

Tādēļ parasti ir svarīgi, lai būtu norādīts vismaz viens labas kvalitātes akceptējams pētījums par parametru vai īpašību. Ja ir pieejami vairāki analogi ar atbilstošiem datiem, prognozēšanas mērķiem var izmantot vissliktākā gadījuma pieeju. Šādā gadījumā, lai pamatotu vissliktāko scenāriju, analogijas novērtējums jāatkārto katrai avota un mērķa vielai.

"Kategoriju pieeju" lieto, kad vairākām, kopā sargrupētām vielām izmanto analogijas principu, pamatojoties uz definēto strukturālo līdzību un pieļaujamajām atšķirībām starp vielām. Sakarā ar strukturālo līdzību rezultāti būs vai nu līdzīgi, vai tiks ievērots regulārs modelis. Prognozes grupas pamatam mērķa vielas grupā ir jābūt skaidri norādītam (piemēram, "vissliktākais scenārijs" vai tendenču analīze).

Ņemiet vērā, ka saskaņā ar *REACH* regulu strukturālo līdzību vienu paši nevar uzskatīt par pietiekamu, lai pamatotu iespēju prognozēt mērķa vielas īpašību(-as) ar analogijas principu. Tāpat ir jāizskaidro strukturālās atšķirības, proti, kāpēc strukturālās atšķirības vai izmaiņas grupā neietekmēs prognozējamo īpašību.

[Vērtēšanas sistēmas pēc analogijas principa](#) (*RAAF*) izmantošana var palīdzēt jums novērtēt un nepieciešamības gadījumā arī uzlabot savu analogijas principu. *ECHA* ir izstrādājusi *RAAF*, pamatojoties uz visbiežāk sastopamajiem analogijas principa veidiem. Tie tiek formulēti kā scenāriji. Katrs scenārijs raksturo vairākus zinātniskos apsvērumus, kas ir būtiski analogijas novērtēšanā. Tos sauc par novērtējuma elementiem, kas ietver loģisku jautājumu secību un iespējamās atbildes (ko sauc par novērtēšanas iespējām) un piemērus.

Atbilžu sniegšana uz šiem jautājumiem palīdz noteikt ticamības līmeni un analogijas principa vispārējo pieņemamību. *RAAF* tika izstrādāta vienkomponenta vielu un toksikoloģisko īpašību iedarbības uz cilvēku veselību novērtēšanai. Tomēr tajā ietvertos principus pēc analogijas principa var piemērot arī vides parametriem un daudzkomponentu, kā arī *UVCB* vielām.

### Vielu līdzība

Jums ir jāizveido ķīmisko vielu grupēšanas pamats (pēc to līdzības), izmantojot noteikumus, kas norādīti XI pielikuma 1.5. sadaļā, un ir turpmāk izstrādāti *REACH* [Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R.6. nodaļā](#): (Q)SAR un ķīmisko vielu grupēšana.

Kategorijas pieejas definīcija neizslēdz analogo pieeju, kur vienkāršākā veidā iekļauts viens avots un viena mērķa viela. Tomēr kategorijas pamatojums tiek uzskatīts par spēcīgāku, ja ir apkopoti vairāki analogi un, ja elementu vidū ir pietiekami daudz saistošie dati, kas norāda, ka tie ir pietiekami līdzīgi, vai parāda konsekventu (ne-)toksikuma modeli.

Šīs līdzības var būt dažādu iemeslu dēļ:

- (i) kopīga funkcionālā grupa;
- (ii) kopīgs prekursors vai noārdīšanās produkti;
- (iii) stabils īpašību potences mainības modelis;
- (iv) kopīgas sastāvdaļas vai ķīmisko vielu klases.

Šos "līdzības" noteikumus var piemērot atsevišķi. Tomēr, ja kategorija (un līdzība) tiek pamatota, balstoties uz vairāk nekā vienu pamatu, piemēram, tikai virknes garumu kā "pieļaujamo" atšķirību un kopējo metabolisma ceļu, tas ieviestu kategorijā vairāk ticamības.

Hipotēzē vajadzētu ņemt vērā gan iedarbības ceļus, gan arī ilgumu.

### **Kad to izmantot?**

Ja savā datu kopā esat konstatējis datu trūkumu un pastāv analogo vielu testi, Jums ir jāapsver, vai Jūs varat izmantot analogijas principu, lai prognozētu reģistrētās vielas būtiskās īpašības, pamatojoties uz "līdzības" noteikumiem. Analogās vielas var noteikt arī, izmantojot starptautiskos novērtējumus (piemēram, ESAO HPV kategorijas pieejas) vai, izmantojot ekspertu rīkus, piemēram, [ESAO QSAR rīku](#).

Ja izrādās, ka potenciālais grupēšanas un analogijas princips ir jāapstiprina vai jāpastiprina, kategorijas pamatošanai var apsvērt testa veikšanu vai testēšanas ierosināšanu.

### **Kā to var izmantot?**

Lai izstrādātu grupēšanas un analogijas principu, Jums ir jāievēro [Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R.6. nodaļā](#) aprakstītie posmi: (Q)SAR un ķīmisko vielu grupēšana. Tāpat Jūs varat apsvērt [ESAO Vadlīnijas par vielu grupēšanu](#).

#### *Kā es varu raksturot vielu grupēšanu un analogijas principu?*

Veiciet parametriem mērķa un avota vielu strukturālās līdzības un vielu strukturālās atšķirības ietekmes novērtējumu.

Informācija par attiecīgo vielu toksikokinētiskajām īpašībām, ieskaitot informāciju par metabolismu, var ievērojami pastiprināt analogijas hipotēzes stabilitāti. Skaidra izpratne par fizikāli ķīmisko avota un mērķa vielu profilu palīdz sagatavot analogijas scenāriju.

Grupēšanas/kategorijas definīcijai ir jāattiecas uz ķīmiskām līdzībām un īpašību un/vai darbību tendencēm, kas savstarpēji saista kategorijas elementus. Jums ir jāzina robežas (piemēram, piemērošanas jomai) un strukturālā saistība starp kategorijas elementiem, un jādefinē skaidri kategorijas elementu kritēriji. Aprakstiet visas avota un mērķa vielas pēc iespējas saprotamākā veidā, ieskaitot identifikatorus, tīrības/piemaisījumu profilus un to ietekmi uz attiecīgajiem parametriem.

Jūsu sniegtajā pamatojumā jābūt zinātniskam skaidrojumam, kāpēc iespējams izmantot analogijas principu. Ja analogijas principam nav pietiekamas, būtiskas un ticamas informācijas par avota un mērķa vielām, kas pamatotu analogijas hipotēzi, iespējams, ka Jums būs jāveic vai jāierosina papildu testēšana, lai attaisnotu analogijas pamatojumu. Tāpat pamatojumā jābūt iekļautām vielu strukturālajām atšķirībām, lai pierādītu, ka pieļaujamās atšķirības būtiski neizmaina prognozēto toksiskumu.

Visbeidzot, Jums ir jāizveido pieejamo datu matrica, kas sakārtota atbilstošā secībā, un kurā jāatspoguļo jebkuras grupā novērotās tendences vai progresija. Matricā ir jānorāda, vai ir pieejami attiecīgie dati un vai pastāv ticami pamatizpētes rezultāti.

Aplūkojiet ECHA tīmekļa lapās sniegto informāciju par [Vielu grupēšanu un analogiju](#), kurā norādīta RAAF, piemērs un saistītie dokumenti. Apsveriet RAAF dokumenta izmantošanu analogijas izvērtēšanas mērķim.

[ESAO QSAR rīku](#) var izmantot, lai novērtētu kategorijas konsekvenci, izmantojot vairākus profilētājus (ar IT saistītas zināšanas, parasti lēmumu pieņemšanas koka veidā). Tostarp —

- iepriekš definēta vielu kategorizācija (piemēram, kā to definējusi ASV EPA, vai kā tas norādītas ESAO kategoriju dokumentos);
- empīriskie (strukturālie) profilētāji, piemēram, organiskās funkcionālās grupas;
- strukturālā līdzība, parametru specifiska (piemēram, ādas un acu kairinājums/kodīgums *in vitro* mutagenitātei u. c.); un
- mehānistiskie (piemēram, DNS saistošas proteīns) un toksikoloģiskie profilētāji.

*Vai analogijas prognoze ir atbilstīga klasificēšanas, marķēšanas un/vai riska novērtējuma mērķim?*

Analogijas prognozei ir jābūt piemērotai klasificēšanas, marķēšanas un/vai riska novērtēšanas mērķim. Piemēram, tā nedrīkst būt neobjektīva, atlasot avota vielas vai avota pētījumus, ar kuriem, piemēram, bīstamība netiek pietiekami novērtēta. Prognozes atbilstība klasificēšanas, marķēšanas un/vai riska novērtējuma mērķim saskaņā ar REACH regulas prasībām var atšķirties no citos kontekstos nepieciešamās, piemēram, produkta izstrādes vai bīstamības novērtējuma mērķiem. Šādā gadījumā, iespējams, būs nepieciešama papildu informācija, lai apstiprinātu, ka sastādītā prognoze atbilst regulatīvajam kontekstam. Tāpat ir jābūt skaidrībai, cik lielā mērā prognoze attiecas uz katru parametru sakarā ar dažāda veida sarežģītību (piemēram, galvenie parametri, bioloģiskie mērķi). Iespējams, ka būs jāapsver, vai prognoze ir pietiekama, lai varētu izdarīt secinājumus saskaņā ar kritērijiem, ko izmanto klasifikācijas nolūkos, piemēram, vai prognoze attiecas uz ietekmes veidiem un devas-iedarbības attiecību. Turklāt var būt nozīmīgas arī citas bīstamās īpašības tām vielām, par kurām standarta informācijas prasības ir izpildītas daļēji/nav izpildītas vispār (piemēram, imunotoksiskums), lai izprastu vielas iespējamo bīstamību un riskus.

*Kad var uzskatīt, ka grupēšanas un analogijas pieeja ir pienācīgi dokumentēta?*

Ir būtiski skaidri norādīt analogijas pamatojumu. Analogijas principā visām avota un mērķa vielām ir jābūt iekļautai apmierinošai vielas sastāvdaļu identifikācijai, tostarp sastāvdaļu un tīrības/piemaisījumu raksturojumam. Dokumentācijā ir jāiekļauj arī detalizēts grupēšanas un analogijas hipotēzes apraksts, tostarp toksikokinētiskie apsvērumi, kad tos izmanto toksicitātes parametriem. Analogijas principa pamatojumā ir jāiekļauj arī avota un mērķa vielu sastāvdaļu eksperimentālo datu salīdzinājums un skaidra datu matrice, uzsverot jebkuras datu tendences. Ir svarīgi, lai analogija būtu pietiekami labi dokumentēta, lai vērtētājs varētu veikt atbilstošu novērtējumu.

Tāpat kā labas dokumentācijas gadījumā, arī analoga kategorijas vai analogijas noturīgums būs atkarīgs no analogijas hipotēzes validitātes un tās zinātniskā pamata, kā arī no iesniegtajiem pierādījumiem.

Dokumentācijas vadlīnijas ir norādītas [„Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu R.6 nodaļā”](#): (Q)SAR un ķīmisko vielu grupēšana.

*Vielas apraksts*

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pietiekami labi definētu visus analogijas principā izmantoto vielu ķīmiskās struktūras un tīrības profilus, jo piemaisījumu vai stereoķīmijas atšķirības var ietekmēt iedarbību un ķīmiskās īpašības. Sīkāks avota un mērķa vielu sastāva apraksts ļauj labāk izmantot pieejamos datus. Visu analogijas principā izmantoto vielu gadījumā ieteicams izlasīt [Vadlīnijas par vielu identificēšanu un nosaukuma piešķiršanu saskaņā ar REACH un CLP](#). Tāpat ir skaidri jāraksturo UVCB vielas.



### *Kā var izmantot in vitro datus analogijas principa un kategoriju sagatavošanā?*

Datus, kas iegūti *in vitro* testos, vajadzības gadījumā var izmantot kā sasaistošu materiālu starp avotu un mērķa vielām. Izmantojot *in vitro* vai *ex vivo* datus, iespējams precizēt mehānistiska rakstura apsvērumus (toksikodinamiskā līdzība) un uzlabot analogijas hipotēzes stabilitāti kopīgu metabolisko produktu kontekstā no līdzīgām vielām vai *ADME* kopumā (toksikokinētiskā līdzība).

Turklāt *in vitro* datus var izmantot arī, lai pierādītu "mehānistikas terminoloģijas" bioloģisko vērtību, ko izmanto (*Q*)*SAR* modeļiem, piemēram, palīdzot definēt vielu grupas piemērojamības jomu.

## **Nepieciešamais speciālo zināšanu līmenis**

**Padziļināta zinātniskā kompetence** Ja kā alternatīvu standarta testēšanai var izmantot eksperimentālos datus no vienas vai vairākām analogām vielām (analogijas princips/grupēšana); ja ir jā sagatavo analogijas principa/grupēšanas pieeja un jānodrošina atbilstoša un ticama dokumentācija; ja ir jāizvērtē XI pielikuma 1.5. sadaļā minētie apstākļi.

Uz šādu datu izmantošanu, pamatojumu un dokumentēšanu attiecas ļoti specifiski noteikumi.

## **Papildu ieteikumi**

- 1** Jums ar atbalsta datu palīdzību ir jāpamato visa norādāmā informācija. Reģistrācijas dokumentācijā vienmēr jābūt pieejamiem tādiem faktiskajiem pierādījumiem kā *RSS*, kuri ir atsevišķi norādāmi parametra izpētes protokolā. Līdz ar to vienkāršu atsauci uz citiem novērtējumiem (piemēram, citu reģistrācijas dokumentāciju vai citām tīmekļa vietnēm vai novērtējumu, kas veikts saskaņā ar citām tiesību aktiem) *ECHA* nepieņems. Dokumentācijai var pievienot ziņojumus vai citu papildu informāciju.
- 2** Pieņemamas analogijas pamatojums parasti ir balstīts uz vairākiem pierādījumiem. Jāņem vērā arī vielas dažādie iedarbības ceļi un veids. Pētījumos iegūtās informācijas par toksikokinētiku izskatīšana var uzlabot analogijas hipotēzes noturīgumu.
- 3** Dokumentācijā jābūt sīki norādītam, kuriem bīstamības parametriem ir piemērots analogijas princips, un kura analogijas principā izmantotā avota ķīmiskā viela ir jāidentificē. Ir arī svarīgi, lai ticamības rādītāji atspoguļotu līdzības *pieņēmumus*. Tādējādi Klimiša novērtējuma punktu 1 (ticami bez ierobežojumiem) parasti nevar izmantot rezultātos, kas iegūti no analogijas principa.
- 4** Ieteicams salīdzināt eksperimentālos datus attiecībā uz bīstamības parametriem visiem kategorijas elementiem (kas uzrādīti tabulāro datu matricā), ideālā gadījumā akcentējot kategorijā tendences.
- 5** Datubāzē *IUCLID* katrā parametra protokolā (*ESR*) Jums ir jānorāda, vai testējamās vielas identitāte neatšķiras no dokumentācijas 1. iedaļā definētās vielas (piemēram, reģistrēta viela). Turklāt [rokasgrāmatā "Kā sagatavot reģistrācijas un PPORD dokumentāciju"](#) ir sniegtas norādes par to, kā ziņot par analogiju *IUCLID*.
- 6** Caurskatīta, vēl nesagatavota informācija par analogo vielu (piemēram, pēc testēšanas priekšlikuma iesniegšanas) nav uzskatāma par derīgu pielāgojumu. Šādā gadījumā Jums ir jānorāda, ka tiek plānots eksperimentāls pētījums un ir jāizveido atsauce uz analogo vielu, kuru plānots testēt.

7 Ja vielas ir akceptētas kā kategorijas elementi saskaņā ar citām regulatīvajām programmām (piemēram, ESAO *HPV* kategorijas), Jums tās ir jānorāda savā dokumentācijā. Tomēr Jums ir jāiekļauj arī visa pieejamā informācija (tai skaitā informācija, kas kļūva pieejama pēc novērtējuma citā regulatīvajā programmā), un vēlreiz jāizvērtē kategorijas derīgums saskaņā ar *REACH* informācijas prasībām.



Noderīgas saites

DG JRC izsekošanas sistēma alternatīvu testēšanas metožu pārskatīšanai ([TSAR](#)):

TSAR ir rīks, kas pārredzamā veidā nodrošina pārskatu par alternatīvo testēšanas metožu statusu, jo tās no tīriem zinātniskajiem protokoliem, kas iesniegti iepriekšējas validācijas mērķim, pāriet uz aktīvu izmantošanu regulējuma kontekstā.

Eiropas Alternatīvo metožu validēšanas centrs (*European Centre for the Validation of Alternative Methods*) ([ECVAM](#))

[ESAO](#): Organizācija, kura nodrošina testēšanas vadlīnijas ķīmisko vielu novērtēšanas mērķim

[EK Testēšanas metožu regula](#) (Padomes Regula (EK) Nr. 440/2008)

### **Turpmākas atsauces no ECHA tīmekļa vietnes**

["Kā sagatavot reģistrāciju un PPORD dokumentāciju"](#)

Praktiska rokasgrāmata "Kā izmantot (Q)SAR un ziņot par tiem"

Praktiska rokasgrāmata MVU vadītājiem un REACH koordinatoriem

[Vadlīnijas par reģistrāciju](#)

[Vadlīnijas par datu kopīgu izmantošanu](#)

[Vielu grupēšana un analogija](#), tostarp RAAF

[ECHA tīmekļa semināri](#) par *in vitro* datu, analogijas principa, ... izmantošanu (2012., 2013., 2014., 2016.)

**EIROPAS ĶĪMIKĀLIJU AĢENTŪRA**  
**ANNANKATU 18, P.O. P.K. 400,**  
**FI-00121, HELSINKI, SOMIJA**  
**ECHA.EUROPA.EU**