

Poradnik praktyczny

Jak stosować alternatywy dla badań na zwierzętach w celu wypełnienia wymagań w zakresie informacji przy rejestracji REACH

Wersja 2.0 – lipiec 2016 r.

ABC

Wersja	Zmiany
Wersja 1.0	Pierwsze wersje poradników praktycznych 1, 2, 4, 5, 6 i 10
Wersja 2.0	Kompilacja wcześniejszych poradników praktycznych (PP), obejmujących różnorodne dziedziny. Aktualizacja obejmuje następujące zmiany: Rozdział 2: (PP10) Jak wyeliminować niepotrzebne badania na zwierzętach. Rozdział 3.3: (PP4) Jak zgłaszać odstępianie od przedstawienia danych Rozdział 3.1 i 4.1: (PP2) Jak zgłaszać ciężar dowodu Rozdział 4.2: Oddzielna aktualizacja PP5: Jak zgłaszać QSAR, zatytułowana „Jak używać i zgłaszać (Q)SAR” Rozdział 4.3: (PP1) Jak zgłaszać dane <i>in vitro</i> Rozdział 4.4: (PP6) Jak zgłaszać podejście przekrojowe oraz kategorie

Poradnik praktyczny: Jak stosować alternatywy dla badań na zwierzętach w celu wypełnienia wymagań w zakresie informacji przy rejestracji REACH

Nr referencyjny: ECHA-16-B-25-PL
Nr katalogowy: ED-AE-16-114-PL-N
ISBN: 978-92-9495-197-7
ISSN: 1831-6646
DOI: 10.2823/379362
Data publikacji: 19 lipca 2016 r.
Język: PL

© Europejska Agencja Chemikaliów, 2016
 Strona tytułowa © Europejska Agencja Chemikaliów

Kopiowanie jest dozwolone pod warunkiem wskazania pełnego źródła informacji w następującej formie:

„Źródło: Europejska Agencja Chemikaliów, <http://echa.europa.eu/>”, a także pod warunkiem przekazania pisemnego zawiadomienia do Działu Komunikacji ECHA (publications@echa.europa.eu).

Jeżeli mają Państwo pytania lub uwagi dotyczące niniejszego dokumentu, prosimy o przesłanie ich (z podaniem numeru referencyjnego i daty wydania) przy użyciu formularza zapytania. Formularz zapytania jest dostępny na stronie internetowej „Kontakt z ECHA” pod następującym adresem:
<http://echa.europa.eu/contact>

Klauzula o wyłączeniu odpowiedzialności: Jest to tłumaczenie robocze dokumentu oryginalnie opublikowanego w języku angielskim. Oryginał dokumentu jest dostępny na stronie internetowej ECHA.

Europejska Agencja Chemikaliów

Adres do korespondencji: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlandia
 Adres siedziby: Annankatu 18, Helsinki, Finlandia

Spis treści

1. WPROWADZENIE	4
1.1 Kto powinien przeczytać ten poradnik?	4
1.2 Podstawy	4
2. OBOWIĄZKI OGÓLNE	6
3. SPEŁNIENIE WYMAGAŃ W ZAKRESIE INFORMACJI – PROCES W CZTERECH KROKACH	8
3.1 Wykorzystanie istniejących informacji	10
3.2 Udostępnianie danych	15
3.3 Odstąpienie od przedstawienia danych	16
3.4 Generowanie nowych danych i przedstawianie propozycji przeprowadzenia badań	20
4. ALTERNATYWY DLA BADAŃ NA ZWIERZĘTACH	21
4.1 Ciężar dowodu	21
4.2 (Q)SAR	27
4.3 Dane <i>in vitro</i>	30
4.4 Podejście przekrojowe i kategorie	37

Spis ilustracji

Rysunek 1: Zależność między standardowymi wymaganiami w zakresie informacji a potencjalnymi alternatywami dla badań (na zwierzętach)	5
Rysunek 2: Przegląd iteracyjnego procesu zbierania informacji w celu uniknięcia niepotrzebnych badań na zwierzętach	9
Rysunek 3: Schemat decyzyjny odstąpienia od / dostosowania standardowych wymagań w zakresie informacji	17
Rysunek 4: Sposób identyfikacji adekwatnych wyników (Q)SAR	27

1. Wprowadzenie

W rozporządzeniu REACH¹ znajduje się wymóg pozyskiwania danych o właściwościach niebezpiecznych bez stosowania niepotrzebnych badań na zwierzętach, jeśli to możliwe.

Celem niniejszego poradnika praktycznego jest poinformowanie Państwa o zobowiązaniu do unikania niepotrzebnych badań na zwierzętach kręgowych i jednocześnie zapewnienie Państwu informacji o właściwościach Państwa substancji, wystarczających do klasyfikacji i oceny ryzyka. W tym celu omawia on coraz szersze możliwości wykorzystywania alternatyw dla badań na zwierzętach i wyjaśnia, jak je prawidłowo zgłaszać.

Niniejszy poradnik praktyczny zawiera także zalecenia oparte na dotychczasowych doświadczeniach ECHA z rejestracją i procesami oceny dokumentacji. Należy zwrócić uwagę, że podane informacje nie opisują wymagań dotyczących sprawdzenia kompletności dokumentacji rejestracyjnej. Opisane są one w załączniku 2 do [Podręcznika „Jak przygotować dokumentację rejestracyjną i PPORD”](#).

Warto także zapoznać się z [Poradnikiem dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego](#) (w tym rozdziały R2, R3, R4, R5, R6 i R7). Dokumenty te zawierają bardziej szczegółowe wytyczne i podają przykłady oraz wyjaśnienia koncepcji wprowadzanych w niniejszym poradniku.

Dalsze informacje można też znaleźć w [Poradniku praktycznym dla kierownictwa MŚP i koordynatorów REACH](#) (rozdział 2.2).

1.1 Kto powinien przeczytać ten poradnik?

Poradnik ten przeznaczony jest dla producentów i importerów substancji (oraz ich wyłącznych przedstawicieli), a szczególnie przydatny powinien być dla małych i średnich przedsiębiorstw ([MŚP](#)), podlegających obowiązkom w ramach rozporządzeń REACH lub CLP.

Jest on także użyteczny w kontaktach z organizacjami badawczymi i konsultingowymi, świadczącymi usługi rejestrującym. Może on pomóc podjąć decyzje w trakcie rejestracji, a także ocenić porady udzielane przez strony trzecie. Ponadto poradnik ten może być użyteczny dla przedsiębiorstw spoza Unii Europejskiej (UE), eksportujących substancje chemiczne do UE.

1.2 Podstawy

Niniejszy poradnik praktyczny można podsumować w kilku kluczowych przesłaniach:

1. Wykonanie „czterech kroków” w celu spełnienia wymagań w zakresie informacji:
 - (i) zebranie i udostępnienie istniejących informacji;
 - (ii) analiza potrzeb informacyjnych;
 - (iii) identyfikacja brakujących informacji oraz
 - (iv) wygenerowanie nowych danych lub propozycja strategii badań.
2. Udostępnienie danych innym (potencjalnym) lub wcześniejszym rejestrującym (na forach wymiany informacji o substancjach wprowadzonych). O istniejące informacje

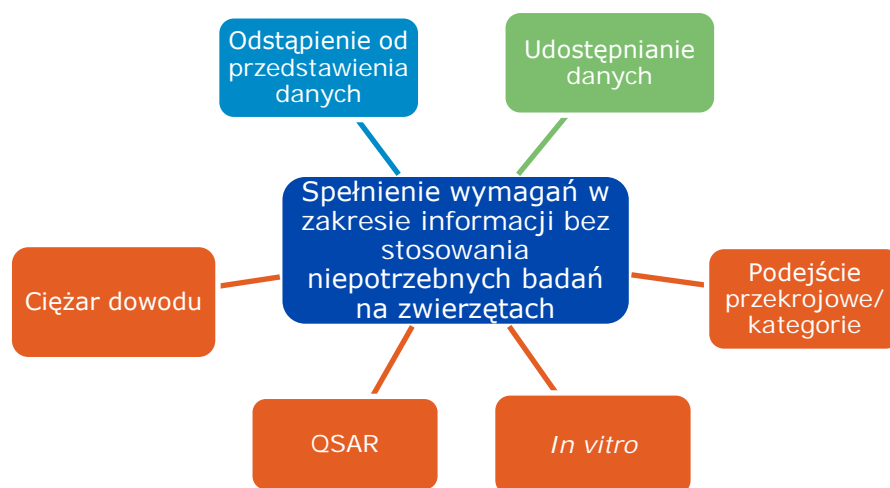
¹ Rozporządzenie WE nr 1907/2006 w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH).

dotyczące badań na zwierzętach kręgowych można zwrócić się do wcześniejszych rejestrujących.

3. W niektórych wypadkach można odstąpić od przedstawiania danych, jeśli jest to uzasadnione zgodnie z wymaganiami REACH (załączniki VII–X, druga kolumna, lub załącznik XI).
4. Jeżeli konieczne jest uzyskanie nowych danych, badania na zwierzętach to ostateczność. W niektórych przypadkach badania na zwierzętach wymagają wcześniejszego zatwierdzenia przez ECHA. Jako że mają Państwo obowiązek rozważyć metody alternatywne, konieczne jest dokumentowanie dokonanej analizy na poparcie wniosków, dlatego konieczne jest uzyskanie informacji przy użyciu zwierząt kręgowych. Możecie Państwo zostać poproszeni o przesłanie swojej analizy metod alternatywnych.
5. Metody alternatywne można wykorzystać, zamiast badań bezpośrednich, do wyciągnięcia wniosków w przypadku kilku wymagań w zakresie informacji. Metody alternatywne, opisane w rozporządzeniu REACH, to podejście oparte na ciężarze dowodu, metody *in vitro*, modele ilościowych zależności struktura-aktywność (QSAR) oraz podejście przekrojowe / kategorie. Jednakże wymogi prawne różnią się, zależnie od parametru docelowego. Poziom informacji musi być równoważny informacjom uzyskiwanym z badań standardowych.
6. Należy udokumentować, że warunki formalne zastosowania danych alternatywnych zostały spełnione, w tym także, iż zostały uzyskane z metod walidowanych, a wyniki są adekwatne do celów klasyfikacji i oznakowania oraz/lub oceny ryzyka.
7. Niezbędna jest dokumentacja dobrej jakości. Należy zauważyć, że jeśli ECHA zidentyfikuje dane nieadekwatne, możecie być Państwo poproszeni o uzupełnienie brakujących informacji na dalszym etapie.

Bardziej szczegółowe informacje o użyciu zintegrowanych strategii badawczych w celu spełnienia wymagań w zakresie informacji można znaleźć w [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego rozdział R.7a](#): Wytyczne dotyczące parametrów docelowych.

Rysunek 1: Zależność między standardowymi wymaganiami w zakresie informacji a potencjalnymi alternatywami dla badań (na zwierzętach)



2. Obowiązki ogólne

Ocena zagrożeń i ryzyka związanego z substancją: Celem ogólnym rozporządzeń REACH i CLP² jest zapewnienie wysokiego stopnia ochrony zdrowia ludzkiego i środowiska.

Aby to osiągnąć, konieczne jest uzyskanie adekwatnych informacji o właściwościach substancji chemicznych, by możliwe było wskazanie ich klasyfikacji, oznakowania oraz oceny ryzyka. W związku z tym rozporządzenie REACH wymaga rejestrowania substancji i spełnienia wymogów w zakresie informacji, zgodnie z artykułami 10 i 12 oraz załącznikami VI–XI do Rozporządzenia REACH.

Rozporządzenie CLP nie wymaga nowych badań³. Zamiast tego konieczne jest uzyskanie i ocena wszystkich dostępnych, istotnych informacji w celu zaklasyfikowania Państwa substancji i mieszanin. W praktyce oznacza to, że wiele substancji można zaklasyfikować na podstawie danych uzyskanych w trakcie przygotowań do rejestracji w ramach REACH.

Udostępnianie wyników badań z udziałem zwierząt kręgowych: jako główny środek unikania zbędnych badań na zwierzętach, rozporządzenie REACH obliuguje rejestrujących do udostępniania wyników badań na zwierzętach kręgowych innym rejestrującym tę samą substancję i do wspólnego przedkładania wniosku.

Rozporządzenie REACH wymaga, by rejestrujący najpierw zebrali i udostępnił istniejące informacje, przeanalizowali potrzeby informacyjne, a następnie zidentyfikowali luki w posiadanych danych, a dopiero wtedy, jeśli to konieczne, wygenerowali nowe dane lub zaproponowali strategię badań.

Zależnie od substancji i parametru docelowego może zostać stwierdzone, że istniejące informacje o zagrożeniach dla zdrowia ludzkiego i środowiska są nieadekwatne i konieczne jest wygenerowanie nowych informacji.

Informacje o właściwościach substancji mogą być generowane w inny sposób niż w drodze badań, o ile spełnione są warunki określone w rozporządzeniu REACH. Jednakże w wielu wypadkach dodatkowe badania to jedyny sposób na zapełnienie luk w danych.

Badania na zwierzętach kręgowych są dopuszczalne wyłącznie w ostateczności:

Rozporządzenie REACH wymaga, by informacje były generowane środkami innymi, niż badania na zwierzętach kręgowych zawsze, gdy to możliwe. Innymi słowy, badania na zwierzętach dopuszczalne są jedynie w ostateczności, gdy wyczerpano wszelkie inne możliwości zdobycia danych.

Alternatywne metody badawcze, takie jak badania *in vitro*, są nieustannie rozwijane, a standardowe wymagania REACH w zakresie informacji są odpowiednio aktualizowane. Mimo to wiele wymagań w zakresie informacji, szczególnie dotyczących substancji chemicznych rejestrowanych w dużych ilościach, opiera się na standardowych metodach badawczych, wykorzystujących zwierzęta kręgowo, jako model prognozujący skutki działania substancji na ludzi i środowisko. Nawet w przypadku takich parametrów docelowych istnieją jednak inne środki oceny właściwości substancji, jak podejście przeglądowe i grupowanie.

Jeżeli nowe badanie na zwierzętach okaże się konieczne, przepisy wymagają zastosowania uzasadnionego naukowo podejścia do wdrożenia zasady „3 R” – „reduction, refinement or

² Rozporządzenie (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin.

³ Wyjątek stanowią właściwości fizykochemiczne, wykraczające poza zakres niniejszego dokumentu.

replacement of animal use” (ograniczenie, udoskonalenie lub zastąpienie stosowania zwierząt).

Należy zastosować badanie najmniej dotkliwe, wymagające najmniejszej ilości zwierząt i wywołujące najmniej bólu, cierpienia, strachu i trwałych uszkodzeń. Badanie należy przeprowadzić zgodnie z przepisami dyrektywy 2010/63/UE w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych oraz stosując uznane metody, określone w rozporządzeniu ustalającym metody badawcze (WE nr 440/2008).

Należy pamiętać, że dla wszystkich badań koniecznych do spełnienia wymagań załączników REACH IX lub X oraz w przypadku niektórych badań związanych z wymaganiami załącznika VIII należy przed rozpoczęciem badań złożyć propozycje przeprowadzenia badań i uzyskać zatwierdzenie z ECHA.

W ramach procesu oceny REACH ECHA analizuje wszystkie propozycje przeprowadzenia badań i może także wybrać Państwa dokumentację w celu sprawdzenia zgodności. Jeżeli w trakcie analizy dokumentacji ECHA odnotuje, że nie wykorzystano dostępnych metod alternatywnych, Agencja może zażądać wyjaśnienia tej kwestii. Jeżeli wątpliwości nie zostaną wyjaśnione, ECHA może poinformować władze danego państwa członkowskiego o potencjalnej niezgodności. Należy zatem dokumentować uzasadnienie, dlaczego niezbędne było wygenerowanie nowych badań na zwierzętach.

Obowiązuje też wymóg bezzwłocznej aktualizacji dokumentacji o nowe informacje i badania, które stają się dostępne.

3. Spełnienie wymagań w zakresie informacji – proces w czterech krokach

Jako rejestrujący jesteście Państwo zobowiązani do pozyskania danych o swoich substancjach zgodnie z załącznikami VI–X do REACH. Załącznik VI do REACH przedstawia podstawową procedurę spełnienia wymagań w zakresie informacji w czterech krokach. Należy pamiętać, że niekoniecznie muszą to być kroki kolejne. W

praktyce jest to proces iteracyjny, zilustrowany także na rysunku 2 poniżej. Jest to przegląd kroków, które są zalecane, aby zdefiniować prawidłową strategię i uniknąć niepotrzebnych badań na zwierzętach i powielania już przeprowadzonych badań.

Porównywalny proces można przeprowadzić przy klasyfikacji substancji, aczkolwiek rozporządzenie CLP nie wymaga prowadzenia nowych badań.

Krok 1 – Zebranie i udostępnienie istniejących informacji

Zebranie i udostępnienie istniejących informacji to pierwszy krok w procesie spełnienia wymagań w zakresie informacji. Jest on omówiony bardziej szczegółowo dalej, w rozdziałach 3.1 i 3.2.

Krok 2 – Analiza potrzeb informacyjnych

Zgodnie z załącznikami VII–X do REACH, muszą Państwo zidentyfikować standardowe wymagania w zakresie informacji dotyczących właściwości swoistych Państwa substancji w ilości, w jakiej są produkowane lub importowane, ponieważ konieczne jest spełnienie tych wymagań. Musicie także Państwo zidentyfikować w załączniku VI wszystkie niezbędne informacje o tożsamości substancji.

Już na tym etapie należy także rozważyć możliwości dostosowania lub odstępstwa od wymagań w zakresie informacji, jak opisano w kolumnie 2 załączników VII–X (zasady szczegółowe dla poszczególnych parametrów docelowych) oraz w załączniku XI (kryteria ogólne dostosowania wymaganych informacji). Zostaną one omówione dalej (patrz rozdziały 3.33 i 4).

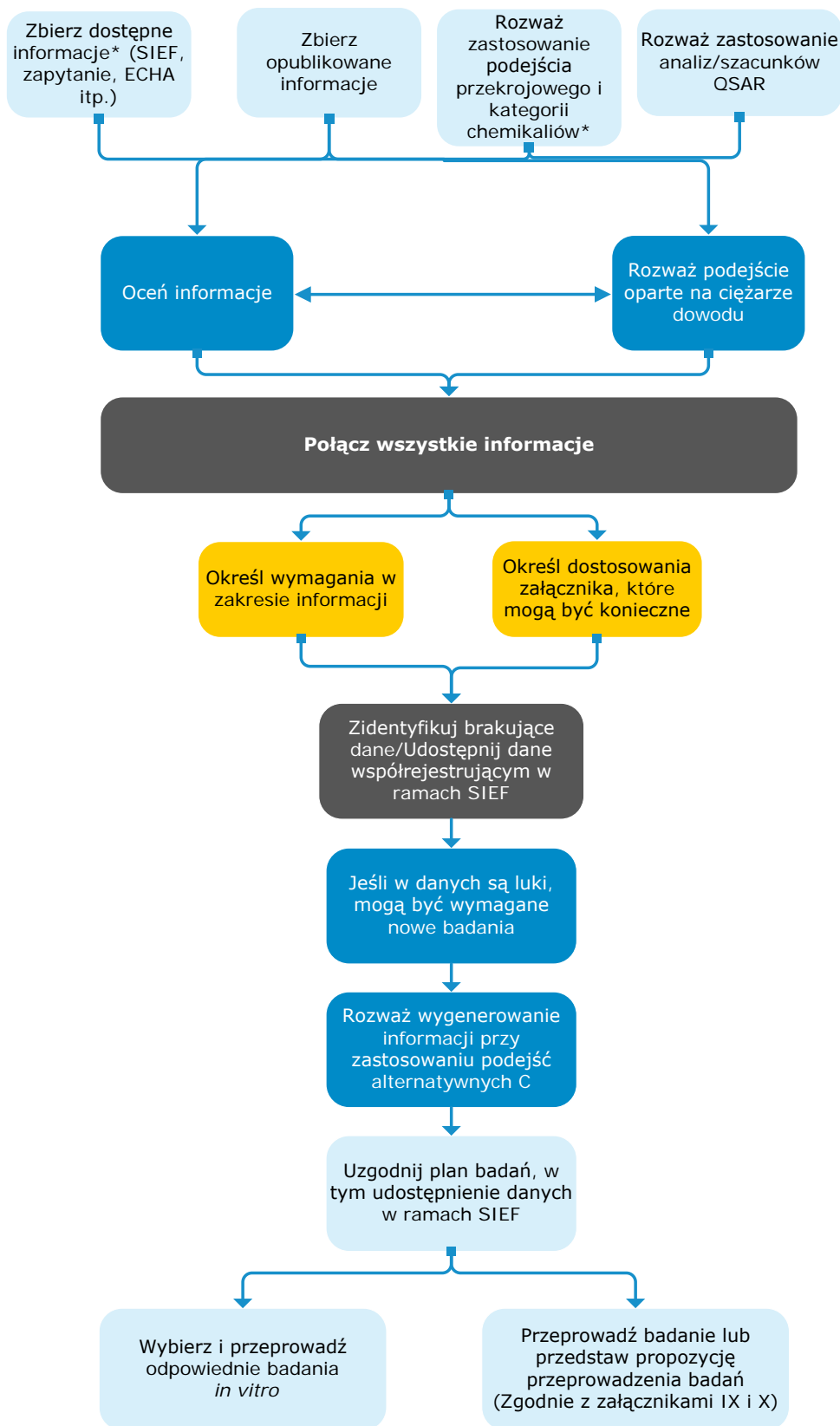
Krok 3 – Identyfikacja luk w informacjach

Po zebraniu wszystkich dostępnych, istotnych i wiarygodnych informacji w kroku 1, należy porównać je z potrzebami informacyjnymi zidentyfikowanymi dla danej substancji w kroku 2, aby sprawdzić, czy w wymaganych danych nie ma luk.

Krok 4 – Wygenerowanie nowych danych lub propozycja strategii badań

Jeżeli w kroku 3 zostanie wykryta luka w danych, konieczne jest wygenerowanie nowych informacji. Jest to omówione szerzej w rozdziale 3.4 poniżej.

Rysunek 2: Przegląd iteracyjnego procesu zbierania informacji w celu uniknięcia niepotrzebnych badań na zwierzętach



* Musisz mieć prawo do wykorzystania informacji.

3.1 Wykorzystanie istniejących informacji

Należy zebrać wszystkie dostępne istotne informacje o właściwościach swoistych Państwa substancji, np. właściwościach fizykochemicznych, losie w środowisku, toksyczności dla środowiska i dla ssaków, a także użytkowaniu i narażeniu, bez względu na to, czy informacje o danym parametrze docelowym są wymagane przy określonej ilości substancji.

Obejmuje to wszystkie dostępne, adekwatne i wiarygodne informacje pochodzące od Państwa albo innych właścicieli i źródeł danych:

- istniejące dane o substancji, czy to pochodzące z badań, czy z innych źródeł (np. publikacji naukowych);
- produkcja i wszystkie zastosowania substancji, informacja o narażeniu ludzi i środowiska oraz wszelkie związane z substancją środki zarządzania ryzykiem;
- dane o analogach substancji, jeżeli możliwe jest zastosowanie „podejścia przekrojowego” albo włączenie do „kategorii chemicznej” (należy rozważyć kontakt z forum wymiany informacji o substancjach);
- prognozowane wyniki z modelu (Q)SAR, jeżeli dostępne są odpowiednie modele;
- wszelkie inne informacje mogące wesprzeć podejście oparte na ciężarze dowodu i uzupełnić luki w danych dla poszczególnych parametrów docelowych, jeżeli jest to właściwe w danym przypadku.

Rozporządzenie REACH wymaga, by wszelkie istotne i dostępne informacje zawrzeć w dokumentacji technicznej. Należy zawrzeć przynajmniej standardowe informacje, wymagane w załącznikach VII–X do REACH, odpowiednio do ilości substancji rejestrowanej.

W praktyce, po zebraniu i ocenie istniejących informacji, trzeba wybrać te, które są **istotne**, **adekwatne** i **wiarygodne**. Opierając się na tej ocenie, należy przedstawić informacje przydatne w spełnieniu wymagań dla każdego parametru docelowego substancji i zgłosić wszystkie dane niezbędne do wykazania bezpieczeństwa jej użytkowania. Choć dane o parametrze docelowym, pochodzące z istotnego i adekwatnego badania wysokiej jakości, zasadniczo wystarczają do spełnienia wymagań w zakresie informacji, to im więcej danych zostanie przedstawionych, tym pewniejsze będą wnioski.

Zgodnie z załącznikiem XI do REACH, sekcja 1.1., wykorzystanie istniejących danych może być uważane za ważny powód do stwierdzenia, że badania są naukowo nieuzasadnione, o ile przewidziane warunki zostaną spełnione. Wykorzystując i poprawnie zgłaszając istniejące dane, przyczyniają się Państwo do unikania niepotrzebnych badań na zwierzętach. Odpowiednie zgłaszanie istniejących informacji stanowi także podstawę do użycia alternatyw, takich jak podejście oparte na ciężarze dowodu (patrz rozdział 4.1) i podejście przekrojowe lub grupowanie (patrz rozdział 4.4).

Jak należy to zrobić?

Kryteria ogólne oceny punktowej informacji

- Kryteria ogólne oceny punktowej informacji to: czy jest wiarygodna, istotna, adekwatna i wyczerpująco opisana w [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny](#)

[bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.4](#). Pojęcia te zostały skrótowo opisane przez Klimischa i in. (1997)⁴ w sposób następujący:

- **Istotność** – jest to stopień, w jakim dane i testy są odpowiednie dla identyfikacji konkretnego zagrożenia lub charakterystyki ryzyka.
- **Wiarygodność** – jest to ocena jakości sprawozdania z badań lub publikacji, związanej z ustandaryzowaną w miarę możliwości metodologią oraz sposobem opisu procedury eksperymentalnej i rezultatów, które świadczą o klarowności i wiarygodności ustaleń. Wiarygodność danych jest ściśle związana z wiarygodnością metody badawczej użytej do wygenerowania danych (patrz sekcja R.4.2 Poradnika).
- **Adekwatność** – określa przydatność danych do celów oceny zagrożenia/ryzyka. Jeżeli dla danego parametru docelowego istnieje więcej niż jedno badanie, największą wagę przypisuje się badaniu najbardziej wiarygodnemu i istotnemu. Dla każdego parametru docelowego należy przygotować szczegółowe podsumowania kluczowych badań.

Istotność informacji w identyfikacji zagrożeń i ryzyka

Istotność informacji oznacza stopień, w jakim dane i badania są odpowiednie dla identyfikacji konkretnego zagrożenia lub charakterystyki ryzyka. Nie ogranicza się ona do samych danych badawczych, ale może też obejmować inne rodzaje informacji.

Oceniając istotność, należy wziąć pod uwagę:

- istotność parametru docelowego: skutki analizowane w trakcie badania należy wyraźnie powiązać z toksycznością substancji (np. skutki fizyczne i skutki powodowane przez czynniki powikłaniowe nie są istotne);
- istotność materiału badawczego: materiał badawczy musi być równoważny substancji zarejestrowanej;
- istotność metody badawczej i warunków: stosowane warunki nie powinny nadmiernie różnić się od wytycznych badawczych, przyjętych międzynarodowo;
- istotność danych alternatywnych: np. przy stosowaniu modeli (Q)SAR, podejścia przekrojowego, kategorii lub podejścia *in vitro*, należy sprawdzić, czy są one odpowiednie dla danej substancji (np. dziedzina zastosowania modeli (Q)SAR, spójność kategorii, istotność skutków *in vitro*).

Wiarygodność informacji w identyfikacji zagrożeń i ryzyka

Informacje istotne muszą być wystarczająco wiarygodne, by można było wziąć je pod uwagę przy identyfikacji zagrożeń i ryzyka, jak wskazano w [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.4](#). Informacje należy przedstawiać wyłącznie, jeżeli istnieje pewność, że ich treść jest istotna, wiarygodna i adekwatna.

Wiarygodność mierzona jest zatem jakością badania, zastosowanej metody, zgłaszania wyników oraz wniosków. Może więc wynikać z jakości sprawozdania z badań, zastosowania ustandaryzowanej metodologii oraz sposobu opisu procedury doświadczenia i wyników.

Aby przekazać wiarygodność danego badania, należy każdej informacji przedstawionej

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

w dokumentacji technicznej przypisać ocenę punktową, zgodnie z systemem punktacji Klimischa:

- 1 = wiarygodna bez zastrzeżeń;
- 2 = wiarygodna z zastrzeżeniami;
- 3 = niewiarygodna;
- 4 = brak możliwości przypisania oceny.

Adekwatność informacji w identyfikacji zagrożeń i ryzyka

Adekwatność to zasadniczo przydatność informacji do celu oceny zagrożeń i ryzyka.

Przedstawiane informacje muszą być także adekwatne do oceny danego zagrożenia albo charakterystyki ryzyka; muszą one umożliwić podjęcie jednoznacznej decyzji, czy substancja spełnia kryteria klasyfikacji i umożliwić obliczenie odpowiednich wartości DNEL/PNEC w celu oceny ryzyka.

Ilość

Oprócz powyższych przy ocenie siły dowodu należy także wziąć pod uwagę kryterium ilości, szczególnie jeśli przy budowaniu materiału dowodowego i dostosowaniu wymaganego badania parametru docelowego dostępne jest więcej niż jedno źródło informacji. Ogólny ciężar dowodu wymaga więcej niż jednej informacji. Jak wykazano powyżej, im więcej informacji jest dostępnych, szczególnie w przypadku wystąpienia sprzecznych informacji, tym lepiej.

Powszechne źródła danych i ich oceny punktowe

Przydatne informacje można uzyskać z poniższych źródeł:

- Podręczniki i bazy danych
- Wcześniejsze badania – stare dane
- Badania epidemiologiczne i inne dane na temat ludzi
- Prognozy (Q)SAR
- *In vitro* i nowo opracowane metody badawcze
- Podejście przekrojowe

Należy upewnić się, że macie Państwo prawo użyć tych danych na potrzeby rejestracji (patrz także [Poradnik dotyczący udostępniania danych](#)).

Podręczniki i bazy danych

W przypadku dokładnie zbadanych substancji dopuszczalne może być zastosowanie wartości parametrów fizykochemicznych, toksykologicznych i ekotoksykologicznych z publikacji podlegających recenzji naukowej. Przy ocenie wiarygodności stosowne jest przypisanie danym podlegającym recenzji naukowej oceny punktowej 2, „ważne z zastrzeżeniami”, gdyż przyjmuje się, że zapoznano się z różnorodnymi źródłami danych, metodologia badawcza i tożsamość substancji badanej zostały poddane ocenie, a dla parametru docelowego wybrano wiarygodną i reprezentatywną wartość. Informacja o przeprowadzeniu procesu recenzji powinna znajdować się we wstępie do podręcznika lub w podsumowaniu informacji w internetowej bazie danych.

Użyteczne publikacje referencyjne i zbiory danych, zawierające dane fizykochemiczne, poddane recenzji naukowej, można znaleźć w [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.7a](#) (tabele R.7.1–2).

Internetowe bazy danych, takie jak [uczestniczące bazy danych](#) na portalu Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju OECD eChemPortal, stanowią użyteczne źródło informacji, szczególnie jeśli podają też źródła dla wybranych wartości, i stanowią też wskazówkę, gdzie można zdobyć dodatkowe dane. Należy pamiętać, aby sprawdzić i podać w dokumentacji pierwotne źródło danych, a nie samą bazę (albo wtórne źródło danych bez pobrania ich), gdyż źródła podane w bazach danych same są zwykle źródłami wtórnymi.

Używając danych wyłącznie ze źródeł wtórnych, konieczne jest stworzenie podejścia opartego na ciężarze dowodu (patrz rozdział 4.1), by zagwarantować, że dla danego parametru docelowego wybrano odpowiednią wartość. Na ogół niedopuszczalne jest użycie pojedynczego źródła wtórnego, podlegającego recenzji naukowej, bez przedstawienia dodatkowych dowodów.

Oprócz danych pomocniczych, takich jak dane producenta, wiarygodne prognozy QSAR i dane ze źródeł, które mogły nie zostać poddane recenzji naukowej, w dokumentacji technicznej należy przedstawić wartości z kilku źródeł, które nie były poddane wzajemnej ocenie.

Wartościom parametrów fizykochemicznych pochodzących z kart charakterystyki substancji oraz wszelkim innym firmowym danym technicznym można nadać jedynie ocenę wiarygodności 4 (tj. brak możliwości przypisania oceny), chyba, że dostępne są szczegółowe informacje, takie jak metodologia doświadczenia i tożsamość substancji badanej, umożliwiające przygotowanie (szczegółowego) podsumowania badania i przeprowadzenie niezależnej oceny jego wiarygodności.

Trudno jest wyciągnąć ogólne wnioski dotyczące wiarygodności każdego źródła danych dla poszczególnych parametrów. Recenzenci muszą upewnić się, że tożsamość substancji, metoda badawcza i wyniki są wiarygodne.

Wcześniejsze badania – stare dane

Nie istnieje definicja „starego badania”, ale można dokonać dwóch rozróżnień:

(i) czy badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej (DPL), opisanych w dyrektywie 2004/10/WE, czy też przeprowadzono je przed stworzeniem systemu DPL (1987). Wiarygodność badań nieprzeprowadzonych zgodnie z DLP należy oceniać indywidualnie, za pomocą skali ocen Klimischa, a ocena w znacznej mierze zależeć będzie od jakości sprawozdania z badania;

(ii) czy badanie przeprowadzono zgodnie z najnowszymi rozporządzeniami Komisji lub wytycznymi OECD. Równoważność z najnowszymi wytycznymi należy oceniać indywidualnie.

Choć załącznik XI do REACH jednoznacznie zezwala na stosowanie istniejących wyników badań, dane ze starych badań, których nie przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi badawczymi, mogą być mniej wiarygodne lub ważne, ponieważ wykorzystywane wtedy wytyczne mogły nie być zgodne z aktualnymi. W szczególności, jeżeli mierzono mniej (lub inne) parametrów, jakość sprawozdania i zapewnianie jakości mogą być niedostateczne. W związku z tym wiarygodność takich badań może być niższa i w efekcie doprowadzić do uznania ich za nieadekwatne jako badania kluczowe.

Niemniej jednak badania takie mogą być adekwatne w ramach podejścia opartego na ciężarze dowodu lub jako badania pomocnicze. Aby umożliwić ECHA ocenę danych niestandardowych, konieczne jest przedstawienie jak najszerszej dokumentacji, w tym szczegółowego opisu badania, metody badawczej i materiału badanego oraz wszelkich odchyśleń i nieprawidłowości. Jeżeli nie ma wystarczających informacji do udokumentowania pełnego, szczegółowego podsumowania przebiegu badania w programie IUCLID, badanie lepiej przedstawić jako pomocnicze.

Istniejące dane uzyskane w wyniku badań na ludziach

Zgodnie z załącznikiem XI, sekcja 1.1.3, istniejących danych uzyskanych w wyniku badań na ludziach można użyć do udowodnienia, iż badanie jest naukowo nieuzasadnione, jeżeli przewidziane warunki są spełnione.

Dane epidemiologiczne i inne doświadczenia z narażeniem ludzi, takie jak przypadkowe zatrucie lub narażenie w miejscu pracy, badania kliniczne i analizy przypadku, mogą być przydatne w podejściu opartym na ciężarze dowodu. Składana dokumentacja musi być adekwatna i wiarygodna z punktu widzenia kryteriów załącznika XI, sekcja 1.1.3, dotyczących oceny adekwatności danych.

Prognozy (Q)SAR

Uwzględnienie ważnych prognoz (Q)SAR może zapewnić dodatkowe dowody. Więcej informacji o wykorzystaniu danych z modeli (Q)SAR można znaleźć w [Poradniku praktycznym dotyczącym korzystania i zgłaszania \(Q\)SAR](#) oraz [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.6](#).

In vitro i nowo opracowane metody badawcze

Badania *in vitro* mogą być źródłem materiału dowodowego. Więcej informacji można znaleźć w rozdziale 4.3 poniżej.

Sekcja 1.2 załącznika XI do REACH stwierdza, że „nowo opracowane metody badań, niewłączone jeszcze do metod badań, o których mowa w art. 13 ust. 3”, które mogą wciąż znajdować się na etapie walidacji wstępnej, mogą być uwzględniane w podejściu opartym na ciężarze dowodu. Informacje generowane metodami *in vitro* są użyteczne w zapewnieniu dodatkowego materiału dowodowego, pomocnego przy wyjaśnianiu ustaleń z badań *in vivo*. W szczególności wygenerowane w trakcie badań *in vitro* dane na temat metabolizmu i kinetyki, w połączeniu z danymi z badań *in vivo*, mogą być pomocne w identyfikowaniu sposobu działania; dane takie są także przydatne przy opracowaniu modeli kinetycznych. Należy pamiętać, że dane z badań *in vitro*, zgłaszane w dokumentacji rejestracyjnej, muszą być dostatecznie szczegółowe, by umożliwić ocenę istotności w ramach oceny ryzyka.

Podejście przekrojowe

Można rozważyć wykorzystanie informacji generowanych z wykorzystaniem związków będących analogami rejestrowanej substancji lub należącymi do tej samej kategorii substancji (patrz [Poradnik dotyczący wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.6](#) i rozdział 4.4 poniżej).

Wymagany poziom kompetencji

Kompetencje administracyjne	Jeżeli dostępne wyniki badania, włącznie z odpowiednimi ocenami punktowymi w skali Klimischa, można wykorzystać bezpośrednio w dokumentacji rejestracyjnej.
Kompetencje naukowe	Jeżeli dostępne wyniki wymagają interpretacji albo nadania ocen Klimischa w celu wyciągnięcia wniosków na temat danej wartości na potrzeby dalszej oceny.
Zaawansowane kompetencje naukowe	Jeżeli więcej niż jedno źródło materiału dowodowego, np. dane doświadczalne, można wykorzystać jako alternatywy dla standardowych badań. Wykorzystanie, naukowe uzasadnienie i wiarygodna dokumentacja takich danych podlegają bardzo szczegółowym zasadom. Jeżeli wykorzystanie innych danych naukowych wymaga uzgodnienia z innymi rejestrującymi w oparciu o wyniki badań doświadczalnych lub innych.

3.2 Udostępnianie danych

Zgodnie z rozporządzeniem REACH, udostępnianie danych jest obowiązkowe dla rejestrujących tę samą substancję. Jest to podstawowy sposób na uniknięcie zbędnych badań na zwierzętach. W związku z tym informacje o wszelkich istniejących badaniach z wykorzystaniem zwierząt kręgowych, przeprowadzone przez jednego z rejestrujących, muszą zostać udostępnione wszystkim innym rejestrującym potrzebującym tych informacji. Oznacza to także, że wszelkie nowe badania na zwierzętach niezbędne do przeprowadzenia rejestracji muszą zostać uzgodnione ze współrejestrującymi, aby uniknąć powielania badań.

Aby obniżyć koszty rejestracji, należy także udostępniać wyniki badań nieobejmujących badań na zwierzętach kręgowych.

Stanowczo namawia się do udostępniania danych rejestrującym analogi Państwa substancji (nienależące do forum wymiany informacji o Państwa substancji), aby uniknąć zbędnych badań na zwierzętach.

Proces udostępniania danych jest tu przedstawiany jedynie skrótowo; bardziej szczegółowy opis można znaleźć w [Poradniku dotyczącym udostępniania danych](#).

Przed dokonaniem wspólnej rejestracji rejestrujący muszą uzgodnić udostępnienie danych, jeżeli substancja jest produkowana lub importowana przez więcej niż jedną firmę.

Istnieją dwa mechanizmy udostępniania danych, niezależnie od tego, czy substancja została już zarejestrowana:

- W przypadku substancji wprowadzonych (istniejących), które zostały wstępnie rejestrowane: udostępnianie danych zachodzi w ramach forów wymiany informacji o substancjach (SIEF);
- W przypadku substancji niewprowadzonych oraz substancji wprowadzonych, które nie zostały wstępnie zarejestrowane: udostępnianie danych zachodzi po zapytaniu.

Jak należy to zrobić?

Rejestrujący tę samą substancję muszą podjąć wszelkie starania, aby koszty udostępniania informacji wymaganych w celu dokonania wspólnej rejestracji były ustalane w sposób sprawiedliwy, przejrzysty i niedyskryminujący. Wszystkie strony muszą terminowo wywiązywać się ze swoich obowiązków w zakresie udostępniania i przedkładania danych. Jeśli strony nie mogą dojść do porozumienia, ECHA może pomóc w rozstrzygnięciu sporów związanych z udostępnianiem danych. Należy to jednak traktować jako ostateczność.

Na stronie internetowej ECHA można znaleźć [Poradnik dotyczący współpracy ze współrejestrującymi](#).

Dodatkowe porady

Istnieje możliwość, że rejestrujący będą chcieli wykorzystać dane niebędące własnością członka SIEF. W takim przypadku konieczne jest zawarcie umowy z właścicielem danych. Zaleca się, by taka umowa obowiązywała wszystkich współrejestrujących, także przyszłych. Dzięki temu będą oni mogli korzystać z danych bez konieczności indywidualnej negocjacji prawa dostępu.

3.3 Odstąpienie od przedstawienia danych

Co to jest?

Rozporządzenie REACH przewiduje, że wygenerowanie informacji wymaganych w załącznikach VII–X może nie być konieczne albo możliwe. W takich przypadkach dozwolone jest nieprzedstawienie (tj. odstąpienie od przedstawienia) standardowych informacji dla danego parametru docelowego. Kryteria odstąpienia opisane są w kolumnie 2 załączników VII–X do REACH, zaś kryteria dostosowania standardowych wymagań w zakresie informacji opisane są w załączniku XI.

Uważne stosowanie tej opcji umożliwi uniknięcie zbędnych badań na zwierzętach. Pomijanie badań na zwierzętach nie może jednak zagrażać bezpieczeństwu stosowania substancji.

ECHA zaobserwowała, że badania często są omijane na podstawie niewłaściwych lub niedostatecznie uzasadnionych argumentów naukowych. Zgodnie z rozporządzeniem REACH, każdy przypadek odstępstwa od standardowych wymagań w zakresie informacji musi spełniać odpowiednie warunki opisane albo w kolumnie 2 załączników VII–X, albo w odpowiedniej sekcji załącznika XI. Ponadto konieczne jest przedstawienie naukowego i ważnego uzasadnienia na poparcie odstąpienia od przeprowadzenia badań dla danego parametru końcowego, które musi zostać przejrzysto opisane w dokumentacji technicznej oraz w raporcie bezpieczeństwa chemicznego, jeśli jest wymagany.

Oprócz przejrzystego, dobrze udokumentowanego i szczegółowego uzasadnienia konieczne jest przedstawienie powiązanego materiału dowodowego, by ECHA mogła ocenić ich ważność. Uzasadnienie niskiej jakości albo niedostatecznie udokumentowane może prowadzić do dalszych działań ze strony ECHA lub państw członkowskich w przypadkach, gdy może dojść do naruszenia bezpieczeństwa użytkowania substancji.

Zasady szczegółowe w kolumnie 2 załączników VII–X

Większość parametrów docelowych posiada określony zestaw warunków, będący częścią kolumny 2, zgodnie z którymi badanie może zostać:

- (i) pominięte;
- (ii) zastąpione innymi informacjami (istniejącymi lub wymagającymi wygenerowania), np. badanie 28-dniowe krótkookresowej toksyczności dawki powtórzonej może zostać zastąpione wiarygodnym badaniem 90-dniowym toksyczności podprzewlekłej;
- (iii) przedstawione w późniejszym terminie; albo
- (iv) dostosowane w inny sposób (np. w załączniku VIII, sekcja 8.5, w przypadku badania toksyczności ostrej, wybór drugiej drogi narażenia będzie zależeć od charakteru substancji i prawdopodobnej drogi narażenia ludzi).

Badanie, które nie jest jeszcze dostępne, może nie być konieczne, jeżeli można wykazać, że spełnione są pewne kryteria, np. jeśli spełnione są warunki dostosowania wymagań w zakresie informacji, określone w kolumnie 2. Zależnie od wymaganych informacji, istnieje kilka różnych możliwości:

- Na przykład jeśli przedstawiane jest uzasadnienie wykazujące, że substancja jest spontanicznie łatwopalna w powietrzu w temperaturze pokojowej, badanie działania uczulającego/żrącego na skórę, poważnego uszkodzenia / działania drażniącego na oczy (odpowiednio załączniki VII i VIII, sekcje 8.1 i 8.2) oraz działania uczulającego na skórę (załącznik VII, sekcja 8.3) (*in vitro* oraz *in vivo*) może nie być konieczne.
- Innym przykładem jest przypadek, w którym badanie toksyczności ostrej (załącznik VIII, sekcja 8.5) zwykle może być pominięte, jeżeli dana substancja klasyfikowana jest jako żrąca dla skóry (kategoria 1). W połowie 2016 r. aktualizacja

wymogu badania toksyczności ostrej dla skóry (załącznik VIII, sekcja 8.5) wprowadziła dodatkowe możliwości dostosowania, np. nie trzeba wykonywać badania narażenia przez skórę, jeżeli substancja nie spełnia kryteriów klasyfikacji toksyczności ostrej lub STOT SE (działanie toksyczne na narządy docelowe, narażenie jednokrotne) i przedstawione zostaną dodatkowe informacje pomocnicze.

- Nie jest konieczne przeprowadzanie badania toksyczności podprzewlekłej (90 dni), jeżeli dostępne są wyniki badania toksyczności krótkotrwałej (28 dni) demonstrujące ostre działanie toksyczne, zgodne z kryteriami klasyfikacji substancji jako STOT RE (działanie toksyczne na narządy docelowe, narażenie wielokrotne), kategorii 1 lub 2; obserwowana wartość NOAEL (28 dni), przy założeniu odpowiedniego współczynnika niepewności, umożliwia ekstrapolację do NOAEL (90 dni) dla tej samej drogi narażenia.

We wszystkich przypadkach, gdy zasady szczegółowe kolumny 2 wykorzystywane są do pominięcia badania, warunki muszą być zapisane w programie IUCLID w odpowiednim rekordzie dla danego parametru docelowego, a z dostępnej listy należy wybrać odpowiedni powód.

Zasady ogólne w załączniku XI

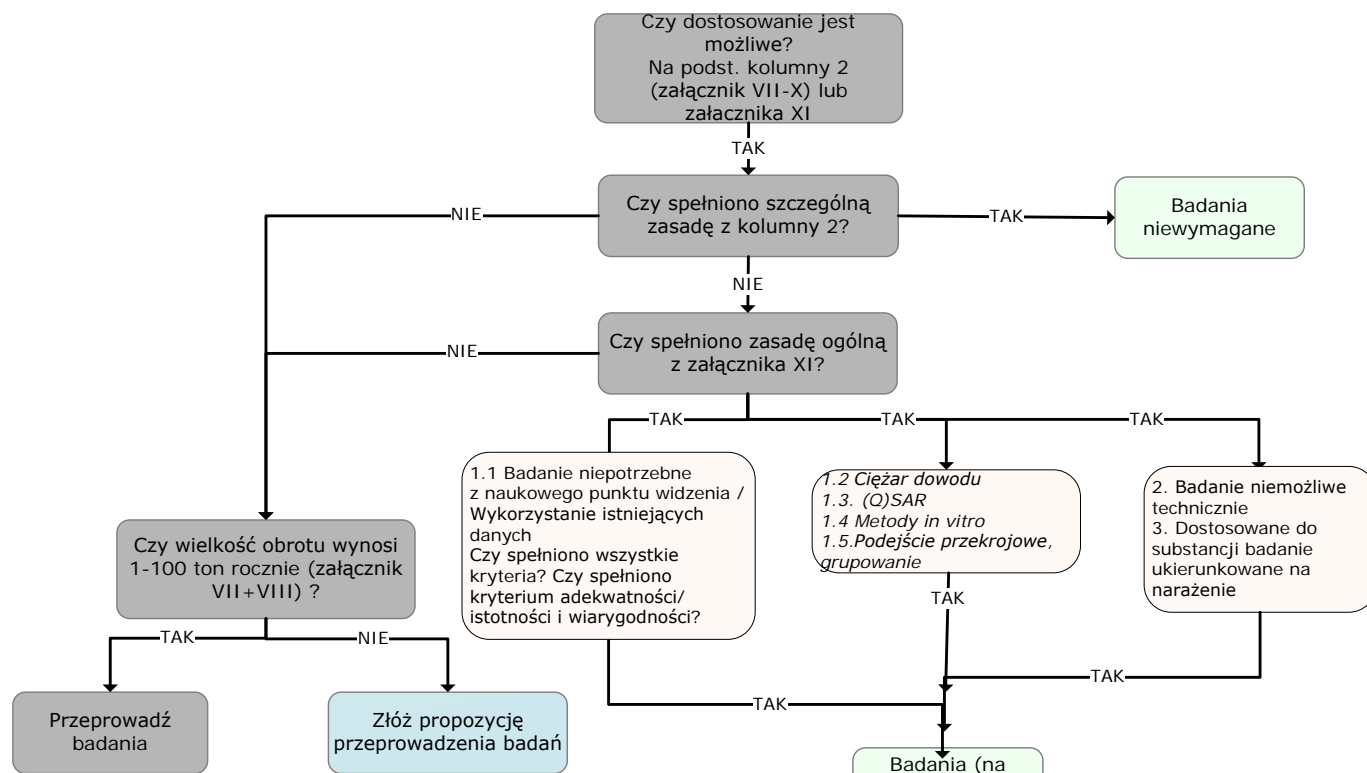
Podrozdziały załącznika XI opisują zasady ogólne, które można stosować:

- (i) w sekcji 1 opisane są zasady dostosowania wymogów dotyczących badań, które szerzej omówione są w następujących rozdziałach;
- (ii) w rozdziałach 2 i 3 omówione są zasady pomijania badań.

Kiedy należy to zrobić?

Rysunek 3 ilustruje proces decyzyjny stosowania poszczególnych opcji odstąpienia/dostosowania.

Rysunek 3: Schemat decyzyjny odstąpienia od / dostosowania standardowych wymagań w zakresie informacji



Jak należy to zrobić?

Czterostopniowy proces wypełnienia wymagań w zakresie informacji opisany jest w rozdziale 3 niniejszego przewodnika. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z rozporządzeniem REACH, rejestrujący zobowiązani są przedstawić więcej informacji, niż wynosi minimum dla poszczególnych parametrów docelowych (krok 1). W rzeczywistości, wymagane jest przedstawienie „wszystkich” albo „wszelkich” dostępnych informacji, które byłyby „istotne”. Może to posłużyć stosowaniu argumentów na rzecz odstępstwa od wymogów.

Więcej szczegółowych informacji o korzystaniu z możliwości dostosowania można znaleźć w [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.5](#), a także w zintegrowanych strategiach badawczych (ITS) dla poszczególnych parametrów docelowych, rozdział R.7 a–c.

Bardziej szczegółowe informacje o poszczególnych opcjach odstępstwa od wymogów informacyjnych można znaleźć poniżej, a także w [Poradniku praktycznym dotyczącym korzystania i zgłaszania \(Q\)SAR](#).

Więcej informacji o używaniu systemu ICUCID można znaleźć w rozdziale 9.7.2 Podręcznika [„Jak przygotować dokumenty rejestracyjne i PPORD”](#).

Zasady ogólne sekcji 2 i 3 załącznika XI do REACH

Sekcja 2: Przeprowadzenie badania nie jest technicznie możliwe

Rozporządzenie REACH dostrzega, iż w pewnych przypadkach badanie określonych parametrów docelowych może być technicznie niemożliwe, i w przypadkach takich od badania można odstąpić. Na przykład badanie może być niemożliwe, ponieważ substancja nie ma wystarczającej rozpuszczalności w wodzie.

Ponadto badanie może być technicznie niemożliwe, jeśli dostępne metody analityczne nie są wystarczająco czułe, by przeprowadzić badanie dla danej substancji. We wszystkich takich przypadkach konieczne jest przedstawienie odpowiedniego uzasadnienia, dlaczego badanie uważane jest za technicznie niemożliwe, oraz dokumentacji na jego poparcie.

Sekcja 3: Badania zależne od narażenia ustalane indywidualnie dla każdej substancji

Rozporządzenie REACH dopuszcza „odstępstwa w oparciu o narażenie” w przypadku badań z sekcji 8.6 i 8.7 załącznika VIII oraz w przypadku badań z załączników IX i X.

Aby zakwalifikować się do odstępstwa w oparciu o narażenie, konieczne jest przedstawienie następujących dokumentów:

- scenariuszy narażenia, opracowanych dla danej substancji w raporcie bezpieczeństwa chemicznego;
- adekwatnych i dobrze udokumentowanych uzasadnień z dokumentacją pomocniczą, spełniających wszystkie wymienione warunki i opartych na dokładnej i rygorystycznej ocenie narażenia;
- demonstracji ściśle kontrolowanych warunków (zgodnie z opisem w art. 18 ust. 4 lit. a) do f)), dotyczących substancji.

Informacje szczegółowe dla wprowadzonych substancji niskiego ryzyka, produkowanych lub importowanych w ilość ciach 1–10 ton rocznie (załącznik III do REACH)

Jeżeli można wykazać, że substancja wprowadzona, produkowana lub importowana w ilościach 1-10 ton rocznie, może zostać uznana za substancję „niskiego ryzyka”, może ona zostać

zarejestrowana na podstawie ograniczonego zestawu informacji, obejmującego jedynie właściwości fizykochemiczne.

Najpierw należy potwierdzić, że substancja nie spełnia żadnego z dwóch warunków określonych w załączniku III:

- a) istnieją wskazania, że substancja może mieć właściwości CMR lub PBT/vPvB;
- b) substancja prawdopodobnie zostanie sklasyfikowana jako niebezpieczna, zgodnie z CLP (z uwagi na którąkolwiek z właściwości wpływających na zdrowie ludzkie albo środowisko) i ma rozpowszechnione zastosowanie.

ECHA opublikowała spis substancji, które z dużym prawdopodobieństwem będą spełniać kryteria klasyfikacji jako niebezpieczne i w związku z tym będą prawdopodobnie wymagać pełnego zestawu informacji standardowych z załącznika VII.

Spis ma na celu pomóc w określeniu, czy daną substancję, produkowaną lub importowaną w ilości 1–10 ton rocznie, będzie można zarejestrować na podstawie ograniczonych informacji.

Wraz ze spisem, ECHA opublikowała [pięciostopniową „listę kontrolną”](#), aby pomóc rejestrującym określić, czy mogą skorzystać z możliwości przedłożenia mniejszej liczby wymagań w zakresie informacji. Dodatkowo przedstawiamy też porady [jak stosować spis](#), w tym przykładowe ilustracje.

Jednakże rejestrujący nadal zobowiązani są przedstawić wszelkie i wszystkie dostępne informacje istotne, posiadane dla danej substancji.

Wymagany poziom kompetencji

Kompetencje administracyjne	Jeżeli dostępne wyniki można wykorzystać bezpośrednio w dokumentacji rejestracyjnej.
Kompetencje naukowe	Jeżeli konieczne jest podjęcie decyzji o przeprowadzeniu albo rezygnacji z badania, zgodnie z rysunkiem 3. Jeżeli wyniki badań są dostępne, ale wymagają interpretacji i wniosków dotyczących wielkości istotnej dla oceny.
Zaawansowane kompetencje naukowe ⁵	W przypadku któregośkolwiek z podejść proponowanych w sekcjach 1.2, 1.3, 1.4 i 1.5 załącznika XI oraz w celu oceny, czy możliwe jest przedstawienie naukowego uzasadnienia i wiarygodnej dokumentacji tego rodzaju danych, spełniających wszystkie warunki. Jeżeli dana substancja jest wymieniona w spisie z załącznika III i konieczne jest przedstawienie uzasadnienia w celu ewentualnego oddalenia zastrzeżeń wymienionych w spisie.

Dodatkowe porady

Uzasadnienie zastosowania zwolnienia na podstawie załącznika III musi być udokumentowane w sekcji 14 dokumentacji w systemie IUCLID. Więcej informacji można znaleźć w [przykładach](#) z załącznika III na stronie internetowej ECHA.

⁵ [Poradnik dotyczący wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego – rozdział R.4](#)

3.4 Generowanie nowych danych i przedstawianie propozycji przeprowadzenia badań

Analiza wszystkich dostępnych informacji może mimo wszystko prowadzić do wniosku, że w celu spełnienia wymagań w zakresie informacji konieczne jest wygenerowanie nowych danych. W przypadku luk w informacjach dotyczących standardowych wymagań w zakresie informacji, wymienionych w załącznikach VII i VIII, dopuszczalne jest wygenerowanie nowych informacji; zaś w przypadku luk informacyjnych, dotyczących wymagań w zakresie informacji wymienionych w załącznikach IX i X lub badań będących kontynuacją pewnych badań podlegających załącznikowi VIII, najpierw konieczne jest przygotowanie w dokumentacji rejestracyjnej dla ECHA propozycji przeprowadzenia badań⁶.

Aby uniknąć wszelkich niepotrzebnych badań na zwierzętach, przed wykonaniem jakichkolwiek nowych testów, w celu spełnienia wymagań w zakresie informacji, należy najpierw dokonać oceny wszystkich istniejących i dostępnych danych (patrz rozdział 3.1). W praktyce oznacza to także, że przed przeprowadzeniem badań na zwierzętach należy uważnie przeanalizować zasady odstępstw z kolumny 2 (patrz rozdział 3.3) i ogólne zasady dostosowania (patrz załącznik REACH XI oraz rozdział 3.3 i 4).

W oczekiwaniu na wyniki wszelkich nowych badań należy także wprowadzić odpowiednie środki zarządzania ryzykiem oraz udokumentować ww. środki rekomendowane dalszym użytkownikom.

Konieczność zgłaszania analizy stosowania sposobów alternatywnych przy przedstawieniu propozycji przeprowadzenia badań

Jako że badania na zwierzętach kręgowych powinny być prowadzone wyłącznie w ostateczności, od września 2015 r. **wymagane** jest przedstawienie analizy możliwości wykorzystania metod alternatywnych i uzasadnienie, dlaczego badania na zwierzętach są konieczne.

Analiza ta powinna zawierać istotne informacje, dotyczące każdej z możliwości dostosowania, przewidzianych w kolumnie 2 odpowiedniego załącznika (IX lub X) lub w załączniku XI. Wymagane jest przedstawienie tej analizy w polu programu IUCLID <Justification for type of information> („uzasadnienie rodzaju informacji”) dla każdego parametru docelowego, dla którego proponuje się badanie na kręgowcach, za pomocą szablonu (tekstowego) dostępnego w tym polu. Należy zwrócić uwagę, że informacje te podlegają sprawdzeniu kompletności i będą rozpowszechniane.

Następnie, przed wykonaniem badania na zwierzętach kręgowych, należy poczekać na decyzję ECHA dotyczącą złożonej propozycji. Więcej informacji o ocenie propozycji przeprowadzenia badań i podejmowaniu decyzji można znaleźć na stronie internetowej ECHA i w poradniku praktycznym: [Jak komunikować się z ECHA w procesie oceny dokumentacji](#).

⁶ Zgodnie z art. 10 lit. a) pkt. ix) oraz art. 12 ust. 1 lit. d) i e).

4. Alternatywy dla badań na zwierzętach

Różnorodne możliwości, opisane w tym rozdziale, odpowiadają sekcjom załącznika XI: Ciężar dowodu odpowiada sekcji 1.2, (Q)SAR odpowiada sekcji 1.3, dane *in vitro* odpowiadają sekcji 1.4, a podejście przekrojowe i kategorie odpowiadają sekcji 1.5.

4.1 Ciężar dowodu

Co to jest?

Podejście oparte na ciężarze dowodu powszechnie odnosi się do łączenia materiału dowodowego z różnych źródeł w celu oceny określonej właściwości. Technika ta może być więc przydatna, jeśli, przykładowo, poszczególne informacje lub badania nie wystarczają, by samodzielnie spełnić standardowe wymagania w zakresie informacji, ale połączenie ich mocnych i słabych punktów może umożliwić wyciągnięcie wniosku na temat danej właściwości.

Pojęcie ciężaru dowodu nie jest ani zdefiniowanym terminem naukowym, ani formalnie uzgodnioną koncepcją charakteryzującą się określonymi narzędziami i procedurami⁷. Może być jednak traktowane jako podejście oparte na dowodach, polegające na ocenie względnych wag (wartości) poszczególnych dostępnych informacji, które zostały zebrane. Koncepcję tę można stosować albo w sposób obiektywny, korzystając ze sformalizowanej procedury, albo opierając się na opiniach ekspertów. Czynniki takie, jak jakość danych, spójność wyników, charakter i ostrość skutków oraz istotność informacji będą wpływać na wagę przypisywaną dostępnym dowodom.

W ramach rozporządzenia REACH, podejście oparte na ciężarze dowodu stanowi część procedury określania właściwości substancji i stanowi w związku z tym ważny element oceny bezpieczeństwa chemicznego.

Koncepcja ciężaru dowodu wykorzystana była także przy opracowaniu zintegrowanych strategii badawczych. Przykładowo strategię obejmującą sekwencję zdefiniowanych badań, mających na celu zbudowanie materiału dowodowego, sformalizowano w ramach standardowych wymagań w zakresie informacji REACH dla, na przykład, badań działania drażniącego/żrącego na skórę/oczy oraz działań mutagennych. [Poradnik dotyczący wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego](#) ECHA, rozdział 7a podaje dalsze przykłady.

Podejście oparte na ciężarze dowodów ma też szczególne zastosowanie wg załącznika XI do REACH, jako opcja spełnienia wymagań w zakresie informacji załączników VII–X w następujący sposób:

*„Badań na zwierzętach można uniknąć, jeżeli istnieje dostateczna ilość dowodów wskazujących na prawdopodobne właściwości substancji. Podejście to można zastosować, jeżeli istnieje dostateczna ilość informacji pochodzących z **kilku niezależnych źródeł**, umożliwiającą wyciągnięcie wniosku, czy substancja posiada lub nie posiada określonej właściwości niebezpiecznej, zaś informacje pochodzące tylko z jednego źródła nie wystarczają do poparcia takiego twierdzenia [...].*

W przypadku zgromadzenia wystarczającej ilości dowodów na istnienie lub brak istnienia danej właściwości niebezpiecznej:

- należy zrezygnować z dalszych badań tej właściwości na zwierzętach kręgowych,

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

- można zrezygnować z dalszych badań, które nie są prowadzone na zwierzętach kręgowych.

We wszystkich przypadkach należy zapewnić odpowiednią i wiarygodną dokumentację."

Załącznik jednoznacznie mówi o wykorzystaniu dowodów z *kilku źródeł* w sytuacji, gdy informacje z poszczególnych źródeł, rozpatrywane osobno, są niewystarczające.

Z natury rzeczy podejście oparte na ciężarze dowodów wymaga zastosowania oceny naukowej; w związku z tym niezbędne jest także przedstawienie adekwatnej i wiarygodnej dokumentacji w celu uzasadnienia zastosowania tego podejścia. Ciężar dowodów nie zawsze wystarczy, by uniknąć dalszych badań, ale może być pomocny przy opracowaniu zintegrowanej strategii badawczej (ITS), gdyż dostępne dowody mogą pomóc w określeniu dalszych kroków i najodpowiedniejszych badań.

Niniejszy rozdział opisuje źródła informacji, na podstawie których można zbudować materiał dowodowy.

Kiedy należy to zrobić?

Po zgromadzeniu istniejących danych koncepcja ciężaru dowodu zapewnia możliwość:

- wykorzystania mniej wiarygodnych informacji lub badań, które samodzielnie mogą nie kwalifikować się jako badania kluczowe;
- wyciągnięcia wniosków odnośnie właściwości substancji oraz
- spełnienia wymagań w zakresie informacji.

Jest to sposób na optymalizację wykorzystania wszystkich dostępnych informacji i różnorodnych źródeł danych o określonym parametrze docelowym, które w połączeniu z innymi badaniami mogą zapewnić wystarczające informacje, czyli umożliwić analizę ciężaru dowodu.

Ważne jest, by dokumentować i objaśnić wykorzystanie podejścia opartego na ciężarze dowodu w sposób wiarygodny, szczegółowy i przejrzysty. Dalsze informacje mogą nie być potrzebne, jeżeli przedstawione zostanie uzasadnienie wykazujące, że dane w połączeniu z podejściem opartym na ciężarze dowodu adekwatnie opisuje dane właściwości.

Jak należy to zrobić?

Po pierwsze, podejście oparte na ciężarze dowodu polega na zebraniu wszystkich dostępnych informacji: im więcej informacji, tym lepiej, a następnie wymaga oceny zebranych informacji przez ekspertów i rozważenia, czy możliwe jest zbudowanie uzasadnienia opartego na ciężarze dowodu.

Zabranie wszystkich istotnych informacji

Aby rozpocząć budowanie uzasadnienia opartego na ciężarze dowodu, należy zgromadzić wszystkie istniejące i istotne informacje ze wszelkich możliwych źródeł. Wykorzystanie, ocena i zgłaszanie istniejących informacji bardziej szczegółowo omówione są w rozdziale 3.1.

Ocena całości pakietu i wnioski o właściwościach

Skumulowany ciężar: tworzenie puli informacji

Dla jednej substancji i jednego parametru docelowego może być dostępnych kilka badań nie w pełni wiarygodnych albo nie kwalifikujących się jako badania kluczowe. Jednakże, ich wyniki łącznie mogą wskazywać na występowanie określonego skutku przy zbliżonym stężeniu i w podobnym czasie. W takich przypadkach uzasadnione może być zbiorcze wykorzystanie wszystkich tych badań w celu wyciągnięcia wniosków na temat danego parametru docelowego

i spełnienia określonych wymagań w zakresie informacji.

Przykłady nieadekwatnych badań, które nie kwalifikują się jako badania kluczowe, obejmują:

- Badania problematyczne: jeżeli nie można dokonać wiarygodnego oszacowania stężenia narażenia, wyniki badania należy traktować ostrożnie, chyba, że stanowią część podejścia opartego na ciężarze dowodu.
- Badania z ocenami 2, 3 i 4 w skali Klimischa
- Badania przeprowadzone według niestandardowych wytycznych

Przykład (toksyczność krótkotrwała dla ryb)

Na temat parametru docelowego z sekcji 9.1.3 załącznika VIII (toksyczność krótkotrwała dla ryb) mogą być dostępne:

- Ważne dane na temat toksyczności dla ryb, ale jedynie dla narażenia krótkotrwałego (np. 24 h);
- Badanie narażenia dłuższego niż 96 h, które jednak nie może być uznane za wiarygodne (np. z powodu niedostatecznej dokumentacji), choć zapewnia informację, że główne skutki mają miejsce w ciągu pierwszych 24 h. Zatem wartość 24h może zostać wykorzystana;
- Dane o toksyczności dla kilku punktów czasowych z badania 72-godzinnego; na ich podstawie można dokonać ekstrapolacji zależności skutek–czas do 96 h.

Przy ocenie istniejących danych można spodziewać się, że nie wszystkie informacje badawcze, konieczne do pełnego oszacowania wszystkich aspektów wymienionych powyżej, będą dostępne. Jednakże badania mogą być dobrej jakości i można rozważyć ich stosowanie w ramach podejścia opartego na ciężarze dowodu. Należy upewnić się, że posiadają Państwo kluczowe informacje, dające podstawy do uznania, że pozostałe dane są dobrej jakości.

Jeżeli okoliczności takie mają miejsce, nieodzowna jest wiedza, czy badanie przeprowadzono zgodnie ze standardowymi wytycznymi, a metodę badawczą należy zgłosić. Ponadto w dokumentacji należy przedstawić informacje kluczowe. Są to:

- (i) identyfikacja badanej substancji;
- (ii) czystość próbki;
- (iii) gatunek badany oraz
- (iv) czas trwania badania. Dalsze wskazówki można znaleźć w Poradniku na temat rejestracji.

Jak postępować ze sprzecznymi wynikami badań

Podejście oparte na ciężarze dowodu można zastosować, jeżeli wyniki dostępnych badań są sprzeczne: Każdemu badaniu należy nadać ocenę i wagę, zależnie od metody badawczej, jakości danych i badanego parametru docelowego. Następnie należy wyciągnąć wnioski, odpowiednio do stosunku poszczególnych wag.

Należy zwrócić uwagę, że wysokiej jakości dane z badań *in vivo* (informacje z podejścia przekrojowego) i *in vitro* zwykle mają wyższą wagę niż modelowanie QSAR albo własne metody *in vitro*.

Ocena eksperta

Ocena eksperta ma żywotne znaczenie w budowaniu i ocenie pakietu dowodowego, mianowicie

przy analizie wiarygodności, istotności i adekwatności, w trakcie integrowania i porównywania poszczególnych informacji oraz przy nadawaniu wagi każdej informacji.

Specjaliści dokonujący oceny naukowej muszą posiadać doświadczenie związane z odpowiednimi parametrami docelowymi i metodami badawczymi, gdyż będą musieli ocenić wiarygodność, istotność i adekwatność dostępnych danych oraz stwierdzić, czy całość puli dowodów wystarcza, by wyciągnąć wnioski na temat właściwości lub potencjalnych skutków wywoływanych przez substancję.

Jeżeli dane badawcze są niedostępne albo nie umożliwiają wyciągnięcia jednoznacznych wniosków, zastosowanie innych informacji w połączeniu z oceną eksperta może umożliwić dokonanie konkluzji.

Koniecznym jest, aby wszystkie zastosowane informacje, wszystkie kroki wykonane w procesie oceny i wszystkie konkluzje były w pełni udokumentowane i naukowo uzasadnione w dokumentacji technicznej, aby ocena eksperta była przejrzysta i zrozumiała.

Zgłaszanie i zapisywanie istotnych informacji

Aby zrealizować wymagania w zakresie informacji dla danego parametru docelowego, dowody należy podać w dokumentacji IUCLID, w sekcji parametrów docelowych. Dla każdego dowodu należy stworzyć osobny rekord badania parametru docelowego (ESR) i w polu <Adequacy of study> (adekwatność badania) wybrać „weight of evidence” (ciężar dowodu).

W rekordzie należy przedstawić stosowne informacje, nadając im postać szczegółowego podsumowania przebiegu badania, podzielonego na sekcje „Administrative data” (Dane administracyjne) (takie jak „Type of information” (Rodzaj informacji) i „Reliability” (Wiarygodność)), „Data source” (Źródło danych), „Materials and methods” (Materiały i metody) oraz „Results and discussion” (Wyniki i dyskusja) (patrz studia przypadków na końcu rozdziału).

Każdy rekord przedstawiony w ramach podejścia opartego na ciężarze dowodu podlega sprawdzeniu kompletności w trakcie procesu rejestracji, podobnie jak rekordy dla badań kluczowych.

Więcej informacji o przygotowaniu dokumentacji rejestracyjnej, formacie IUCLID i sprawdzeniu kompletności można znaleźć w [Podręczniku „Jak przygotować dokumenty rejestracyjne i PPORD”](#): Rozdział 9.7.4, w przykładach wypełniania rekordów badań parametrów końcowych i w załączniku 2.

Zalecenia

- 1 Należy przygotować podsumowanie parametru docelowego oparte na poszczególnych ESR, omawiające ustalenia na temat parametru docelowego oraz uzasadnienie wyciągniętych wniosków;
- 2 Należy zapewnić dość danych dla każdego dowodu, aby umożliwić ECHA ocenę całości materiału dowodowego i wykazać, że ogół informacji umożliwia racjonalną ocenę właściwości swoistych fizykochemicznych, ekotoksykologicznych i toksykologicznych substancji;
- 3 Należy przejrzeć i udokumentować i opisać analizy naukowe poszczególnych dowodów oraz ocenę ogólną, aby umożliwić ECHA ocenę całości materiału dowodowego w bezstronny sposób;
- 4 Wszystkie rekordy badań parametrów końcowych, stanowiące część materiału dowodowego, **muszą być oznaczone** jako takie w polu <Adequacy of study>;
- 5 Oznaczenia podejścia opartego na ciężarze dowodu nie wolno stosować, jeśli rejestrujący zamierza odstąpić od badania na podstawie kolumny 2 załączników VII–X do REACH;

6 Należy przedstawić **szczegółowe podsumowanie przebiegu badania** dla każdego badania wchodzącego w skład materiału dowodowego;

7 Zawsze należy zwracać uwagę na jakość dostępnych danych, spójność wyników, ostrość i rodzaj skutków oraz istotność danych dostępnych dla danych właściwości.

Wymagany poziom kompetencji

Jak opisano wcześniej, wymagane jest doświadczenie naukowe związane z poszczególnymi parametrami docelowymi, z wyjątkiem sytuacji, gdy dostępne dane są wprowadzone do IUCLID. Każdy przypadek jest inny.

Kompetencje administracyjne	Jeżeli dostępne wyniki badania, włącznie z odpowiednimi ocenami punktowymi w skali Klimischa, można wykorzystać bezpośrednio w dokumentacji rejestracyjnej.
Kompetencje naukowe	Jeżeli dostępne wyniki wymagają interpretacji albo nadania ocen Klimischa w celu wyciągnięcia wniosków na temat danej wartości na potrzeby dalszej oceny.
Zaawansowane kompetencje naukowe	Jeżeli jako alternatywy dla badań standardowych można użyć więcej niż jednego źródła dowodów; w trakcie budowania materiału dowodowego i zapewniania odpowiedniej i wiarygodnej dokumentacji; w trakcie oceny warunków z załącznika XI, sekcja 1.2.

Dodatkowe porady

1 Dokumentacja zawsze musi zawierać dobrze udokumentowane i ważne uzasadnienie dostosowania standardowych wymagań w zakresie informacji, oparte na argumentacji naukowej oraz udokumentowane dowody na poparcie uzasadnienia.

2 ECHA akceptuje podejście oparte na ciężarze dowodu wyłącznie, jeśli jest ono poparte w IUCLID więcej niż jednym rekordem badania parametru docelowego ze stosownym udokumentowaniem poszczególnych źródeł informacji; rekordy należy odpowiednio oznaczać, a dla parametru docelowego należy przedstawić podsumowanie obejmujące pozostałe rekordy, związane z poszczególnymi dowodami.

3 ECHA zaobserwowała, że rejestrujący wykorzystują podejście oparte na ciężarze dowodu w sposób nieodpowiedni lub nieadekwatny, próbując wykorzystywać kilka źródeł mniej adekwatnych informacji.

Wyjątkiem jest sytuacja, gdy istotne argumenty uzasadniają nieprzeprowadzenie badania z uwagi na brak narażenia; rekordu badania parametru docelowego nie należy wtedy oznaczać jako „weight of evidence” (ciężar dowodu), a zamiast tego wskazać odstępnie od przedstawienia danych, wybierając powód „exposure considerations” (względy związane z narażeniem). Następnie należy przedstawić adekwatne, ilościowe uzasadnienie, w oparciu o scenariusze narażenia, opracowane w raporcie bezpieczeństwa chemicznego (CSR);

4 Zaawansowane metody, takie jak toksykogenomika, również mogą zapewnić informacje przydatne w ocenie ryzyka, pomóc w opracowaniu wydajnych i skutecznych strategii, jak też zapewnić podstawy mechanistyczne, wyjaśniające sposób działania, istotność biologiczną i skutki obserwowane w badaniach *in vivo* oraz znaczenie dla ludzi.

Studia przypadków

Studium przypadku 1: Właściwe zastosowanie podejścia opartego na ciężarze dowodu w przypadku parametru docelowego „Water solubility” (Rozpuszczalność w wodzie), oparte na dwóch liniach dowodowych: podejściu przekrojowym i prognozach QSAR.

W takim przypadku należy przedstawić dwa główne rekordy badań parametru docelowego, towarzyszące rekordowi dla substancji źródłowej. Rekordy towarzyszące stanowią podstawę wyłącznie dla podejścia przekrojowego (nie dla opartego na ciężarze dowodu).

Pierwszy rekord badania parametru docelowego a) jest podstawą podejścia przekrojowego. Jest to wynik doświadczalny dla substancji spokrewnionej strukturalnie (analogu, źródła dla podejścia przekrojowego); w polu <Type of information> (rodzaj informacji) wybrano „experimental study” (badanie doświadczalne), w polu <Adequacy of study> (adekwatność badania) wybrano „key study” (badanie kluczowe) i zaznaczono pozycję „robust study summary” (szczegółowe podsumowanie przebiegu badania). Wszystkie istotne pola dla szczegółowego podsumowania przebiegu badania (robust study summary, RSS) są wypełnione, włącznie z interpretacją i wnioskami rejestrującego. Rejestrujący może też załączyć w rekordzie dokument pomocniczy albo sprawozdanie.

Drugi rekord badania parametru docelowego b) stanowi **cel** (wynik) podejścia przekrojowego i służy jako obiekt, w którym realizowana jest prognoza na podstawie substancji pomocniczej (analogu strukturalnego albo surogatu); w polu <Type of information> (rodzaj informacji) wybrano „read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)” (podejście przekrojowe z użyciem substancji pomocniczej (analog strukturalny lub surogat)), zaś w polu <Adequacy of study> (adekwatność badania) wybrano „weight of evidence” (ciężar dowodu). W polu „Cross reference” (odniesienia) umieszczono odniesienie do rekordu badania parametru docelowego a), stanowiącego badanie źródłowe. W polu <Justification for type of information> (uzasadnienie rodzaju informacji) przedstawione jest uzasadnienie zastosowania podejścia przekrojowego. Rejestrujący może też załączyć w rekordzie dokument pomocniczy albo sprawozdanie.

Trzeci rekord c) jest przeznaczony na prognozę (Q)SAR, gdzie w polu <Type of information> (rodzaj informacji) wybrano „(Q)SAR”, w polu <Adequacy of study> (adekwatność badania) wybrano „weight of evidence” (ciężar dowodu), i wszystkie pola wymagane dla szczegółowego podsumowania przebiegu badania są wypełnione. W polach <Justification for type of information> (uzasadnienie rodzaju informacji) i <Attached justification> (załączone uzasadnienie) umieszczono dokumentację prognozy QSAR.

Sporządzono podsumowanie parametru docelowego, omawiające główne ustalenia i poszczególne rekordy badań parametru docelowego. Ponadto rejestrujący dodatkowo udokumentował, w jaki sposób ustalono właściwości substancji na podstawie podejścia opartego na ciężarze dowodu.

Więcej informacji można znaleźć w rozdziale 9.7.2 [Podręcznika „Jak przygotować dokumenty rejestracyjne i PPORD”](#).

Studium przypadku 2: Nieodpowiednie zastosowanie podejścia opartego na ciężarze dowodu.

Przedstawiono tylko jeden rekord badania parametru docelowego, oznaczony jako „weight of evidence” (ciężar dowodu) (w polu <Adequacy of study> (adekwatność badania)), i stanowi on badanie eksperymentalne z oceną 4 w skali Klimischa.

Jest to niewystarczające do dokonania oceny ani spełnienia wymagań w zakresie informacji. Ważne jest więc, by rejestrujący budowali silniejsze pakiety dowodowe, korzystając z dodatkowych źródeł informacji, oraz by dokumentowali dowody i uzasadnienia wniosków wyciągniętych dla parametru docelowego.

4.2 (Q)SAR

Co to jest?

Modele zależności struktura–aktywność (SAR) i ilościowe modele zależności struktura–aktywność (QSAR) – wspólnie nazywane (Q)SAR – to skomputeryzowane modele teoretyczne służące do jakościowego lub ilościowego prognozowania właściwości fizykochemicznych, biologicznych (np. (eko)toksykologicznych parametrów docelowych) i losów w środowisku danego związku na podstawie znajomości jego struktury chemicznej. Modele te wchodzą w skład darmowych i komercyjnych pakietów oprogramowania.

Zastosowanie (Q)SAR (określanych także jako podejście *in silico*) może umożliwić uniknięcie zbędnych badań, w tym badań na zwierzętach, jeżeli uzyskane informacje wystarczą, by spełnić wymagania w zakresie informacji. Jednakże, prognozy te są uznawane za ważne i mogą zostać wykorzystane jedynie, gdy spełnione są pewne warunki.

Podejście wykorzystujące modele (Q)SAR ma na celu przewidzenie właściwości swoistych związków chemicznych dzięki wykorzystaniu różnorodnych baz danych i modeli teoretycznych, zamiast badań praktycznych. Opierając się na znajomości struktury chemicznej, modele QSAR ilościowo odnoszą cechy związku do miary określonej aktywności, zaś modele SAR umożliwiają wyciągnięcie jakościowych wniosków o obecności albo braku określonej właściwości substancji w oparciu o jej cechy strukturalne.

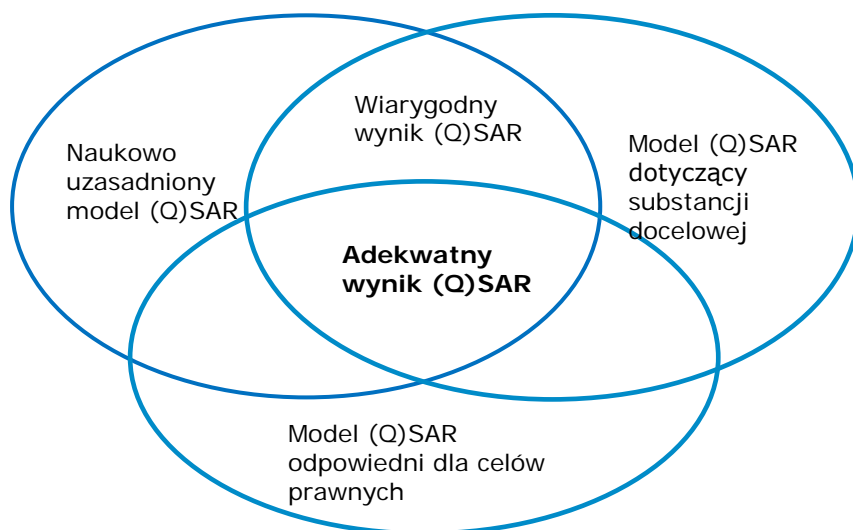
Podobnie jak w przypadku każdej innej formy danych, konieczne jest dostarczenie wystarczającej dokumentacji, która umożliwi niezależną ocenę wyników. Więcej informacji o modelach (Q)SAR można znaleźć w Poradniku praktycznym „Jak korzystać i zgłaszać (Q)SAR”.

Kiedy należy to zrobić?

Prognozy (Q)SAR można stosować zamiast badań, jako dopuszczalne przystosowanie, tylko jeśli dostępne są adekwatne wyniki modelowania (Q)SAR, czyli spełnione są warunki określone w załączniku REACH XI, sekcja 1.3:

- (i) substancja wchodzi w zakres dziedziny zastosowania modelu;
- (ii) wyniki zostały uzyskane za pomocą modelu uzasadnionego naukowo;
- (iii) wyniki są wystarczające do celów klasyfikacji i oznakowania oraz oceny ryzyka oraz
- (iv) informacje są dobrze udokumentowane.

Rysunek 4: Sposób identyfikacji adekwatnych wyników (Q)SAR.



Ważność naukową modelu ocenia się według następujących zasad:

- (i) określonego parametru docelowego;
- (ii) jednoznacznego algorytmu;
- (iii) określonej dziedziny zastosowania;
- (iv) odpowiedniej jakości statystycznej, niepodważalności i przewidywalności oraz
- (v) interpretacji mechanistycznej, w miarę możliwości.

Niektóre proste właściwości i parametry docelowe można prognozować za pomocą modeli (Q)SAR w sposób wiarygodny, o ile substancje są częścią dziedziny zastosowania modelu, zaś w przypadku bardziej złożonych parametrów docelowych modele (Q)SAR mogą zapewnić jedynie wstępne wskazania co do rodzaju toksyczności, jaki mogą wykazywać związki.

Do zweryfikowania wiarygodności i adekwatności prognoz konieczne jest doświadczenie i dogłębne zrozumienie działania modeli QSAR.

Jak należy to zrobić?

Generalnie, wyniki modelowania (Q)SAR należy stosować w ramach podejścia opartego na ciężarze dowodu (patrz rozdział 4.1 niniejszego przewodnika) albo w ramach zintegrowanej strategii badawczej.

Doświadczenia ECHA z wykorzystaniem dostosowania celu spełnienia wymagań w zakresie informacji dowodzą, że nie ma prostych rozwiązań (Q)SAR dla złożonych parametrów docelowych, takich jak toksyczność dawki powtarzanej, toksyczność rozwojowa i ogólnie szkodliwy wpływ na rozrodczość.

Jeżeli wykorzystuje się (Q)SAR, dla danego parametru docelowego należy przeprowadzić symulacje we wszystkich dostępnych modelach (Q)SAR. Dostępne modele powinny być niezależne (różnić się pod względem formalizmu prognoz i podstawowych danych).

Należy sprawdzić, czy substancja docelowa należy do dziedziny zastosowania (AD) modelu. W praktyce, należy sprawdzić następujące elementy:

- (i) dziedzinę deskryptorową;
- (ii) dziedziny strukturalną, mechanistyczną i metaboliczną, w miarę możliwości.

Obecność bliskich analogów strukturalnych w zbiorze uczącym modelu zwiększa wiarygodność prognozy, szczególnie, jeżeli analogi są prognozowane prawidłowo, albo w zakresie dopuszczalnego marginesu błędu. Analogi można wyszukać w zbiorze uczącym lub testowym modelu, a także w dostępnych bazach danych (jak np. baza danych QSAR Toolbox OECD).

Na koniec należy złożyć odpowiednią dokumentację popierającą uzasadnienie:

- (i) format zgłaszania prognoz (Q)SAR ((Q)SAR prediction reporting format, QPRF) dokumentujący prognozę oraz
- (ii) format zgłaszania modeli (Q)SAR ((Q)SAR model reporting format, QMRF) dokumentujący model.

O ile QMRF jest ogólnym opisem modelu i zwykle zapewnia go dostawca, to QPRF dotyczy wyłącznie danej prognozy i musi być przygotowany dla każdej prognozy osobno.

Więcej informacji o wykorzystaniu danych z modeli (Q)SAR można znaleźć w [Poradniku praktycznym dotyczącym korzystania i zgłaszania \(Q\)SAR](#) oraz [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.6](#).

Wymagany poziom kompetencji

Zaawansowane kompetencje naukowe W celu zrozumienia modeli komputerowych (Q)SAR, jako że wykorzystanie, uzasadnianie i dokumentowanie danych tego typu podlega bardzo specyficznym regułom; w celu oceny warunków załącznika XI, sekcja 1.3.

Dodatkowe porady

- 1 Należy odrzucić prognozy spełniające tylko niektóre z warunków określonych w załączniku REACH XI, sekcja 1.3, albo wyjaśnić powody uwzględnienia tych prognoz. Im bliższy prognozy prawnego znajduje się prognozowany wynik, tym dokładniejsza musi być prognoza.
- 2 QMRF opisujący ważność naukową modelu może zostać dołączony do rekordu badania parametru docelowego, zaś QPRF dla danej prognozy zawsze należy załączyć w polu <Justification for type of information> (uzasadnienie rodzaju informacji) w IUCLID albo przedstawić tam równoważne informacje.
- 3 Wykorzystanie bazy danych QSAR Toolbox OECD nie zwalnia z konieczności przygotowania QPRF w celu opisanego uzasadnienia naukowego ani przedstawienia dowodów na poparcie prognozy.
- 4 Podejmując decyzję, czy substancja należy do dziedziny zastosowania modelu albo w sytuacjach, gdy trudno to przewidzieć, należy wziąć pod uwagę specyficzne właściwości chemiczne danej substancji; np. informacje o reaktywności albo specyficzna aktywność mogą zasugerować obecność struktur, po których należy spodziewać się toksyczności, a prognozy potencjalnie mogą być mniej dokładne.

4.3 Dane *in vitro*

Co to jest?

Badania prowadzone *in vitro* (łac. w szkle) wykonuje się w środowisku kontrolowanym, takim jak probówka albo szalka Petriego, poza żywym organizmem. Natomiast badania prowadzone *in vivo* (łac. na żywym) wykorzystują żywe organizmy, np. zwierzęta kręgowce.

Wyniki uzyskane za pomocą odpowiednich metod *in vitro* mogą wskazywać na obecność pewnych właściwości albo mogą być istotne dla zrozumienia sposobu działania substancji. W tym kontekście, „odpowiednie” oznacza dostatecznie rozwinięte, zgodnie z uzgodnionymi na poziomie międzynarodowym kryteriami opracowywania badań (np. kryteriami wstępnej walidacji Europejskiego Centrum Walidacji Metod Alternatywnych (ECVAM)). Walidacja to proces, w ramach którego ustalana jest wiarygodność i istotność procedury dla określonego celu.

Dzięki promocji metod alternatywnych, kilka metod badawczych *in vitro* przeszło międzynarodowy proces walidacji i zostało dopuszczonych do użycia do celów prawnych.

W przypadku użycia w ramach dostosowania oraz jeśli wyniki badań *in vitro* wskazują na istnienie właściwości swoistej, badanie standardowe może nadal wymagać przeprowadzenia w celu ustalenia obecności lub braku tejże właściwości. Wyjątek stanowią te badania *in vitro*, w których dopuszczalne są wyniki negatywne, jeżeli używane są w ramach podejścia zintegrowanego. Na przykład, jeżeli badanie *in vitro* jest już dopuszczone do celów spełnienia wymagań w zakresie informacji (np. parametry docelowe „działanie żrące/drażniące na skórę” i „poważne uszkodzenia oczu / działanie drażniące na oczy”) albo stanowi ono niezbędny krok w standardowej, zintegrowanej strategii badawczej (np. w przypadku działania mutagennego).

We wszystkich przypadkach dane wygenerowane na podstawie badań *in vitro* muszą zostać uzyskane za pomocą metod uzasadnionych naukowo i być adekwatne do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka. Podobnie jak w przypadku każdej innej formy danych, konieczne jest dostarczenie wystarczającej dokumentacji, która umożliwi niezależną ocenę wyników.

W Unii Europejskiej za koordynację walidacji naukowej nowych, alternatywnych metod badawczych odpowiada ECVAM. W ewolucji nowych metod badawczych istnieje pięć głównych kroków: rozwój badania, faza wstępnej walidacji, faza walidacji, ocena niezależna i w końcu dopuszczenie prawne.

Proces wstępnej walidacji jest konieczny do zapewnienia, by wszystkie metody uwzględnione w formalnym badaniu walidacyjnym spełniały kryteria uwzględnienia w takim badaniu. Zasady walidacji wstępnej i walidacji oraz kryteria przeprowadzania badań walidacyjnych nowych lub zaktualizowanych metod badawczych opisane są w [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.4](#) i przejęte zostały z Poradnika OECD nr 34. Więcej informacji o wykorzystaniu metod *in vitro* można znaleźć w ww. Poradniku oraz na stronie <http://ecvam.jrc.it/>.

Kategorie metod i danych in vitro

Istnieją trzy kategorie metod i danych *in vitro*, które można wykorzystać do celów rejestracji substancji, zgodnie z rozporządzeniem REACH.

(i) Walidowane metody *in vitro*

Po uzgodnieniu według przyjętych w środowisku międzynarodowym zasad walidacji walidowane metody *in vitro* wymienione są zazwyczaj w rozporządzeniu ustalającym metody badań lub w ytycznych badawczych OECD i mogą częściowo lub w całości zastąpić badania *in vivo*, zależnie od celów, dla których dana metoda była walidowana i dopuszczona.

Niektóre metody badawcze *in vitro* należą do standardowych informacji, wymaganych dla różnych ilości substancji (np. badania *in vitro* działania drażniącego na skórę i oczy, działania uczulającego na skórę, badania *in vitro*, oceniające właściwości mutagenne). Są to metody walidowane, dla których udowodniono, iż zapewniają adekwatne i odpowiednie informacje do celów klasyfikacji i oznakowania, lub oceny ryzyka.

(ii) Wstępnie walidowane metody *in vitro*

Badania *in vitro*, które spełniają kryteria walidacji uzgodnione w środowisku międzynarodowym, również traktowane są jako odpowiednie do użycia w ramach procedur REACH, jeżeli wyniki tych badań wskazują na obecność pewnych właściwości niebezpiecznych. Jednakże, jeżeli wyniki z metod wstępnie walidowanych nie wskazują właściwości niebezpiecznych (wyniki negatywne), muszą one zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami, wskazanymi w załącznikach VII–X dla danych parametrów docelowych (załącznik XI, sekcja 1.4). Alternatywnie, wyniki takie mogą zostać wykorzystane w ramach podejścia opartego na ciężarze dowodu.

Jeżeli wykorzystuje się dane z wstępnie walidowanych metod *in vitro*, w dokumentacji rejestracyjnej należy przedstawić kryteria ECVAM dla wejścia w fazę wstępnej walidacji, w tym dowody na odtwarzalność metody, jej istotność mechanistyczną oraz zdolność prognozową.

(iii) Metody *in vitro* niewalidowane

Dodatkowo, metody wstępnie walidowane i inne dane *in vitro* (niepoddane wstępnej walidacji) można wykorzystać wspólnie, by zapewnić dodatkowe dane na potrzeby oceny i interpretacji danych *in vivo* i *in vitro*, jako część mechanizmu działania (np. dane kinetyczne *in vitro*, toksykogenomika, metabolomika) oraz w celu uzasadnienia dostosowania standardowego trybu badania, zgodnie z załącznikiem XI (wykorzystanie istniejących danych, podejścia przekrojowego i grupowania związków chemicznych oraz podejścia opartego na ciężarze dowodu).

Zawsze należy określić cel wykorzystania takich metod oraz przedstawić przejrzyste i dobrze udokumentowane uzasadnienie naukowe. Jeżeli dotyczy to danego przypadku (np. metod wstępnie walidowanych, użytych jako dowody pomocnicze), należy przedstawić kryteria przydatności.

Kiedy należy z tego korzystać?

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i 3, badania *in vitro* są przydatne do generowania informacji o właściwościach swoistych przed uwzględnieniem badań *in vivo* na zwierzętach. Dodatkowo, sekcja 1.2 załącznika XI stwierdza, że „*nowo opracowane metody badań, niewłączone jeszcze do metod badań, o których mowa w art. 13 ust. 3*” i które mogą wciąż znajdować się na etapie walidacji wstępnej, mogą być uwzględniane w podejściu opartym na ciężarze dowodu.

Do załączników REACH wprowadzono poprawki na korzyść alternatywnych metod badawczych, w tym metod *in vitro*. Wchodzą one w życie w dwóch krokach: najpierw dla działania drażniącego na skórę i oczy oraz ostrej toksyczności dla skóry, a następnie dla działania uczulającego na skórę.

Nowe wymagania wobec działania żrącego/drażniącego na skórę, poważnych uszkodzeń oczu / działania drażniącego na oczy i działania uczulającego na skórę czynią badania bez udziału zwierząt opcją domyślną, a inne zmiany zapewniają możliwości dostosowania dla badań toksyczności ostrej dla skóry. W większości przypadków informacje potrzebne do celów klasyfikacji lub oceny ryzyka substancji będą teraz pozyskiwane wyłącznie w drodze badań *in vitro*.

Dane *in vitro* można zatem wykorzystywać do częściowego lub pełnego zastąpienia wymaganych informacji, które w innym wypadku musiałyby zostać wygenerowane w badaniach *in vivo*.

Jednakże dane *in vitro*, w tym dane pochodzące z metod niespełniających kryteriów międzynarodowych (adekwatność i przydatność) dla danego parametru docelowego, również należy uwzględnić i przedstawić w dokumentacji rejestracyjnej w ramach gromadzenia wszystkich dostępnych informacji oraz wykorzystywać w podejściu opartym na ciężarze dowodu (załącznik XI, sekcja 1.2) lub na poparcie grupowania substancji (załącznik XI, sekcja 1.5).

Jak należy z tego korzystać?

Ocena i zgłaszane adekwatności i przydatności

Przed włączeniem do dokumentacji rejestracyjnej wyników uzyskanych za pomocą walidowanej metody badawczej *in vitro* należy dokonać oceny kryteriów jakości dla odpowiedniego parametru docelowego i zgłosić je w odpowiednim rekordzie badania parametru docelowego IUCLID. Jeżeli dana metoda wymieniona jest w rozporządzeniu UE ustalającym metody badań albo w wytycznych badawczych OECD, adekwatność do stosowania w przypadku danego parametru docelowego została oceniona na poziomie międzynarodowym i metoda może zostać wykorzystana do częściowego lub całkowitego zastąpienia badań na zwierzętach.

Należy wziąć pod uwagę wszelkie ograniczenia opisane w protokole metody badawczej i w poradnikach technicznych. Na przykład niektóre metody *in vitro* nadają się do prognozowania jedynie wyników pozytywnych (wskazania istnienia właściwości niebezpiecznych), ale nie wyników negatywnych.

Należy także sprawdzić, czy dana substancja nadaje się do badania wybraną metodą *in vitro*, gdyż dziedzina zastosowania tego badania może być ograniczona.

Jeżeli pragną Państwo wykorzystać wstępnie walidowane metody *in vitro* w celu wypełnienia wymagań REACH w zakresie informacji, muszą być spełnione warunki określone w załączniku XI, sekcja 1.4, a przed zgłoszeniem wyników w dokumentacji IUCLID należy dokonać oceny przydatności metody zgodnie z kryteriami ECVAM. Jeżeli zamierzacie Państwo stosować jakąkolwiek inną metodę *in vitro* w ramach podejścia opartego na ciężarze dowodu, najpierw należy ocenić jakość metody w stosunku do standardów (odtwarzalność wyników badania), zanim włączycie Państwo uzasadnienie do rekordu badania parametru docelowego w dokumentacji IUCLID.

Stosowanie do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka

Do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka mogą być wykorzystane jedynie walidowane i wstępnie walidowane metody *in vitro*, ponadto spełnione muszą być określone warunki. Jeżeli wykorzystuje się walidowaną metodę *in vitro*, wymienioną w załącznikach VII–X, albo wstępnie walidowaną metodę badawczą, wskazującą posiadanie przez substancję właściwości niebezpiecznych, wyniki można uznać za adekwatne do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka. Inne dane z badań *in vitro* można wykorzystać wyłącznie w ramach podejścia opartego na ciężarze dowodów, w celu poparcia dokonanych wyborów.

W odniesieniu do poważnych uszkodzeń oczu / działania drażniącego na oczy (załącznik VII, sekcja 8.2), informacje do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka należy zgromadzić lub wygenerować w drodze badań *in vitro*. W niektórych wypadkach można wykorzystać pewne połączenia badań *in vitro* i będą one wystarczające. W innych przypadkach, jeżeli niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków w zakresie klasyfikacji i oznakowania, badania *in vivo* nadal mogą być konieczne do spełnienia wymagań w zakresie informacji, zgodnie z załącznikiem VIII, sekcja 8.2, kolumna 2. Ta sama zasada dotyczy właściwości „działanie żrące/drażniące na skórę”.

W odniesieniu do działania uczulającego na skórę (załącznik VII, sekcja 8.3) oraz ze względu na zmiany w załącznikach REACH, jeżeli z danych badań nie można wyciągnąć wniosków **albo** jeśli dostępne metody badawcze *in vitro/in chemico* nie obejmują danej substancji (patrz scenariusz 2), może być wtedy dopuszczone przeprowadzenie badań *in vivo* (załącznik VII,

sekcja 8.3.2).

Zalecenia

- 1 Dane wygenerowane za pomocą metod badawczych *in vitro* (walidowanych i wstępnie walidowanych) mogą być wykorzystane w ramach procedur REACH, jeżeli informacje o niebezpiecznym parametrze docelowym są wystarczające do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka.
- 2 Zaawansowane technologie *in vitro* mogą dostarczyć cennych informacji o sposobie działania substancji i mogą stać się częścią podejścia przekrojowego oraz uzasadnienia kategorii.
- 3 Dane *in vitro* uzyskane z metod wstępnie (nie) walidowanych mogą być wykorzystane jedynie jako informacje pomocnicze (np. w podejściu opartym na ciężarze dowodu).
- 4 Wyniki zawsze należy zgłaszać w sposób szczegółowy i przejrzysty, uwzględniając warunki prowadzenia badania oraz interpretację użyteczności wyników w dokumentacji rejestracyjnej. Dotyczy to badań wykorzystywanych jako kluczowe lub w ramach podejścia opartego na ciężarze dowodu.
- 5 Należy jasno wskazać ograniczenia metody ; na przykład metody badawcze *in vitro* mogą nie być w stanie odtworzyć wszystkich procesów metabolicznych istotnych dla toksyczności chemicznej, które występują *in vivo*.
- 6 Warunki określone w załączniku XI do rozporządzenia REACH, sekcja 1.4, muszą być spełnione.

Wymagany poziom kompetencji

Kompetencje administracyjne	Jeżeli dostępne wyniki badania, włącznie z ich ocenami punktowymi w skali Klimischa, można wykorzystać bezpośrednio w dokumentacji rejestracyjnej.
Kompetencje naukowe	Jeżeli dostępne wyniki wymagają interpretacji albo nadania ocen Klimischa w celu wyciągnięcia wniosków na temat danej wartości na potrzeby dalszej oceny.
Zaawansowane kompetencje naukowe	Jeżeli jako alternatywy dla badań standardowych można użyć więcej niż jednego źródła dowodów; w trakcie budowania materiału dowodowego i zapewniania odpowiedniej i wiarygodnej dokumentacji; w trakcie oceny warunków z załącznika XI, sekcja 1.4.

Dodatkowe porady

*Jak zgłaszać metody *in vitro* w systemie IUCLID, zależnie od ich statusu walidacji⁸*

Wykorzystując w dokumentacji rejestracyjnej wyniki z walidowanej metody *in vitro* w celu spełnienia wymagań REACH w zakresie informacji, w dokumentacji rejestracyjnej w systemie IUCLID należy przedstawić szczegółowe podsumowanie przebiegu badania albo podsumowanie przebiegu badania. Należy przedstawić wyczerpujący opis warunków prowadzenia badania, wyników i interpretacji do celów procesu decyzyjnego, dotyczącego klasyfikacji i oznakowania

⁸ [Poradnik praktyczny „Jak zgłaszać szczegółowe podsumowania przebiegu badań”](#), [Podręcznik „Jak przygotować dokumenty rejestracyjne i PPORD”](#) oraz pomoc systemu IUCLID, którą można wywołać klawiszem F1 z poziomu aplikacji IUCLID.

lub oceny ryzyka.

Jeżeli wyniki uzyskane za pomocą wstępnie walidowanej metody *in vitro* zgłaszane są jako badanie kluczowe w celu wypełnienia wymagań w zakresie informacji dla danego parametru docelowego, należy jasno określić istotność metody. Oprócz wymogów dotyczących szczegółowego podsumowania przebiegu badania do dokumentacji rejestracyjnej należy włączyć dokumentację wykazującą, że dana metoda spełnia kryteria oceny przydatności ECVAM, w celu oceny przydatności metody i jej potencjalnego dopuszczenia do celów klasyfikacji oraz oznakowania lub oceny ryzyka.

Należy pamiętać, że jeśli wyniki z tego rodzaju metod nie wskazują występowania pewnych właściwości niebezpiecznych dla danych parametrów docelowych, należy przeprowadzić wymagane badania, by potwierdzić wyniki negatywne, chyba że można odstąpić od ich przeprowadzenia, zgodnie z innymi zasadami szczegółowymi i ogólnymi dostosowania standardowych wymagań w zakresie informacji.

Jeżeli wyniki z wstępnie walidowanej albo niepoddanej wstępnej walidacji metody *in vitro* zgłasza się jako badania pomocnicze, w ramach podejścia opartego na ciężarze dowodu albo jako badania odrzucone, należy wskazać to wyraźnie za pomocą odpowiednich pól programu IUCLID w rekordzie badania parametru docelowego oraz zamieścić odpowiednie i dobrze udokumentowane uzasadnienie w dokumentacji rejestracyjnej.

Jeżeli informacje *in vitro* wykorzystywane są w kontekście podejścia opartego na ciężarze dowodu, informacje o metodzie należy przedstawić w formie szczegółowego podsumowania przebiegu badania w IUCLID. Należy również szczegółowo udokumentować istotność ustalonych wyników z badań, w stosunku do wniosków wyciągniętych z ogólnego zbioru danych. Ponadto, jeżeli wykorzystuje się badania niedoskonałe, ale wskazujące na wyniki o znaczeniu krytycznym, należy również dla nich przygotować szczegółowe podsumowania przebiegu badań, wskazujące ich słabe strony.

Badania takie można oflagować jako „disregarded due to major methodological deficiencies” (odrzucone z powodu istotnych braków metodologicznych” w polu <Adequacy of study> (adekwatność badania) w programie IUCLID.

Jak zgłaszać w IUCLID wykorzystanie danych in vitro w celu wypełnienia wymagań w zakresie informacji

Zgłaszając jakiegokolwiek rezultaty w dokumentacji rejestracyjnej IUCLID, należy przedstawić uzasadnienie dostosowania standardowego trybu badań.

Scenariusz 1: Posiadają Państwo dane *in vitro* w sytuacji, gdy wyniki *in vitro* stały się wymogiem standardowym

W odniesieniu do działania uczulającego na skórę oczekuje się, że metody *in chemico/in vitro* staną się do końca 2016 r. standardowym wymogiem w zakresie informacji (załącznik VII, sekcja 8.3.1) i wtedy możliwe może być określenie potencjału działania uczulającego na skórę danej substancji w ramach strategii badawczej wykorzystującej szereg metod *in chemico/in vitro*.

Należy przedstawić informacje dotyczące trzech kluczowych zdarzeń działania uczulającego, chyba że informacje o mniejszej ich liczbie wystarczą do poprawnego zaklasyfikowania substancji, tj. czy działa ona uczulająco na skórę, czy nie. Jeżeli substancja działa uczulająco na skórę, należy dokonać oceny siły działania uczulającego i dokonać zróżnicowania między podkategoriami 1A i 1B.

W dokumentacji rejestracyjnej należy zgłosić wyniki *in chemico/in vitro*, a także materiał dowodowy do podejścia opartego na ciężarze dowodu, wraz z odpowiednim uzasadnieniem.

Dla każdej zastosowanej metody *in chemico/in vitro* należy sporządzić osobny rekord badania parametru docelowego, aby wyciągnąć ostateczne wnioski odnośnie klasyfikacji substancji: konieczne może być sporządzenie od jednego do trzech osobnych rekordów; zależnie od tego, czy możliwe jest wyciągnięcie wniosków po pierwszym lub drugim badaniu.

Następnie, dla każdego dostępnego dowodu, w każdym rekordzie należy odpowiednio wypełnić pole <Adequacy of study> (adekwatność badania), wybierając z listy albo „weight of evidence” (ciężar dowodu), albo „supporting study” (badanie pomocnicze) (patrz rozdział 4.1). Należy pamiętać, że przedstawienie dla danego parametru docelowego samych badań pomocniczych jest niewystarczające.

Więcej informacji można znaleźć w rozdziale 9.7.2 [Podręcznika „Jak przygotować dokumenty rejestracyjne i PPORD”](#).

Sprawdzenie kompletności technicznej (TCC)

Wszystkie badania, oznaczone jako „key study” (badanie kluczowe) albo „weight of evidence” (ciężar dowodu) podlega [sprawdzeniu kompletności](#), które jest krokiem wymaganym dla udanego złożenia dokumentacji rejestracyjnej.

Scenariusz 2: Posiadają Państwo dane *in vivo* w sytuacji, gdy wyniki *in vitro* stały się wymogiem standardowym

Z powodu zmian w załącznikach do rozporządzenia REACH niektóre badania *in vivo* nie stanowią już domyślnych wymagań w zakresie informacji dla niektórych parametrów docelowych (np. działanie irytujące na skórę lub oczy).

Jeżeli dostępne są wyłącznie badania *in vivo* (na przykład gdy substancja nie znajduje się w dziedzinie zastosowania badania *in vitro*), można zgłosić badanie *in vivo*, przy czym trzeba przedstawić odpowiednie oświadczenie o odstąpieniu od wymaganego badania *in vitro* (tj. uzasadnienie dostosowania). Należy zwrócić uwagę, że w systemie IUCLID dostępna jest standardowa formuła odstąpienia.

W pierwszym rekordzie (*in vitro*) należy wskazać, że odstępujecie Państwo od badań *in vitro* zgodnie z zasadą (szczegółową albo ogólną), którą chcecie Państwo zastosować, wybierając odpowiedni wpis w polu <Justification for data waiving> (uzasadnienie odstąpienia od przedstawienia danych), ponieważ posiadacie już Państwo dane *in vivo*.

Dane administracyjne	
Parametr docelowy	Działanie drażniące na skórę: <i>in vitro/ex vivo</i>
Odstąpienie od przedstawienia danych	Badanie niepotrzebne z naukowego punktu widzenia / dostępne inne informacje
Uzasadnienie odstąpienia od przedstawienia danych	Wybrać odpowiednie uzasadnienie: Badanie <i>in vitro</i> działania drażniącego na skórę nie jest konieczne, ponieważ dostępne są adekwatne dane z badania <i>in vivo</i> działania drażniącego na skórę
Odniesienie	<Odnosnik do sekcji 7.3.1 rekordu badania parametru docelowego (rekord badania kluczowego lub podejścia opartego na ciężarze dowodu) dla działania drażniącego na skórę: <i>in vivo</i> .>

Uwaga: Jeżeli faktycznie ma to miejsce, można także uzasadnić, iż metody *in vitro* nie są odpowiednie dla danej substancji.

W drugim rekordzie (*in vivo*) należy przedstawić pełne, szczegółowe sprawozdanie z przebiegu badania, wypełniając wszystkie odpowiednie pola.

W odniesieniu do działania drażniącego na skórę lub oczy (załącznik VII, sekcje 8.1 i 8.2), jeżeli niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków odnośnie klasyfikacji i oznakowania, konieczne mogą być badania *in vivo*. Należy wtedy przedstawić rekord badania parametru docelowego dla badania *in vivo*, a także badanie *in vitro* (z uzasadnieniem <cannot be used for classification> (nie może być wykorzystanie do celów klasyfikacji)).

4.4 Podejście przekrojowe i kategorie

Co to jest?

Podejście przekrojowe w REACH to technika prognozowania danych o parametrach docelowych jednej substancji (substancji docelowej) na podstawie danych o tym samym parametrze docelowym innej substancji (substancji źródłowej). Aby możliwe było uwzględnienie złożoności każdego parametru docelowego, musi być jasne, w jaki sposób podejście przekrojowe traktuje dany parametr docelowy czy właściwość.

Związki o właściwościach fizykochemicznych, toksykologicznych i ekotoksykologicznych, które prawdopodobnie będą kształtować się w zbliżony sposób lub zmieniać według regularnego wzoru z uwagi na podobieństwa strukturalne, mogą być traktowane jako grupa, czyli „kategoria” substancji. Pojęcie „podejście analogowe” dotyczy sytuacji, gdy podejście przekrojowe stosuje się do niewielkiej grupy związków o zbliżonej budowie. Ponieważ liczba substancji jest niewielka, trendy mogą nie być widoczne. Na skutek podobieństwa w budowie daną właściwość toksykologiczną jednej substancji (źródła) wykorzystuje się do prognozowania tej samej właściwości innej substancji (celu), aby spełnić wymagania REACH w zakresie informacji.

W związku z tym zazwyczaj ważne jest posiadanie przynajmniej jednego dopuszczalnego badania dobrej jakości dla danego parametru docelowego czy właściwości. Jeżeli dostępnych jest kilka analogów z odpowiednimi danymi, na potrzeby prognozy można skorzystać z podejścia najgorszego przypadku. Wówczas ocenę prognozy powtarza się dla każdej pary substancji źródłowej i docelowej w celu określenia najgorszego przypadku.

„Podejście oparte na kategoriach” wykorzystuje się, jeżeli podejście przekrojowe stosowane jest dla kilku substancji, zgrupowanych razem w oparciu o zdefiniowane podobieństwo strukturalne i dopuszczalne różnice między nimi. Z uwagi na podobieństwo w budowie wyniki będą albo zbliżone, albo będą zmieniać się według regularnego wzoru. Podstawa prognoz w ramach grupy dla substancji docelowej musi być wyraźna (np. „najgorszy przypadek” albo analiza trendu).

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z REACH samo podobieństwo strukturalne nie wystarcza do uzasadnienia możliwości prognozowania właściwości substancji docelowej za pomocą podejścia przekrojowego. Należy również wyjaśnić różnice w budowie, tzn. dlaczego uważa się, że różnice strukturalne albo zróżnicowania wewnątrz grupy nie wpływają na prognozowane właściwości.

Zastosowanie [ram oceny podejścia przekrojowego](#) (RAAF) może pomóc ocenić, i w razie potrzeby, udoskonalić Państwa podejście przekrojowe. ECHA opracowała RAAF w oparciu o najczęściej spotykane rodzaje podejścia przekrojowego. Nadano im formę scenariuszy. Każdy scenariusz charakteryzuje się szeregiem aspektów naukowych, kluczowych dla oceny podejścia przekrojowego. Nazywane są one elementami oceny i stanowią logiczny szereg pytań i potencjalnych odpowiedzi (zwanym opcjami oceny) oraz przykładów.

Odpowiedzi na te pytania pomagają określić poziom ufności i ogólną dopuszczalność podejścia przekrojowego. RAAF opracowano dla substancji jednoskładnikowych i ludzkiej toksykologii. Jednakże zasady, na jakich opierają się ramy, można przez analogię zastosować do środowiskowych parametrów docelowych oraz substancji wieloskładnikowych i UVCB.

Podobieństwo substancji

Podstawę grupowania substancji (pod względem ich podobieństwa) należy przedstawić z wykorzystaniem zasad określonych w załączniku XI, sekcja 1.5 i dodatkowo omówionych w [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.6: \(Q\)SAR i grupowanie związków chemicznych](#).

Definicja podejścia opartego na kategoriach nie jest sprzeczna z podejściem analogowym, gdyż

w swojej najprostszej postaci obejmuje ona jedną substancję źródłową i jedną docelową. Jednakże uzasadnienie kategorii będzie mocniejsze, jeżeli zgromadzonych zostanie więcej analogów oraz gdy będzie istnieć więcej danych łączących substancje należące do kategorii i dowodzących, że są one dostatecznie podobne bądź wykazują spójny trend (nie)toksyczności.

Podobieństwa te mogą być skutkiem wielu czynników:

- (i) wspólnej grupy funkcyjnej;
- (ii) wspólnego prekursora lub produktów rozpadu;
- (iii) stałego wzoru zmian nasilenia właściwości lub
- (iv) wspólnych elementów składowych lub klasy chemicznej.

Zasady „podobieństwa” muszą być stosowane osobno. Jeżeli jednak uzasadnienie kategorii (i podobieństwa) opiera się na więcej niż jednym podstawie, np. tylko na długości łańcucha jako „dopuszczalnej” różnicy i wspólnej ścieżce metabolicznej, ufnosc wobec kategorii będzie większa.

Hipoteza musi uwzględniać zarówno drogi narażenia, jak i czas trwania skutków.

Kiedy należy z tego korzystać?

Identyfikując luki w zbiorach danych oraz istniejące badania na substancjach będących analogami, należy rozważyć, czy możliwe jest zastosowanie podejścia przekrojowego do prognozowania właściwości swoistych substancji zarejestrowanej w oparciu o zasady „podobieństwa”. Substancje będące analogami można zidentyfikować także na podstawie ocen międzynarodowych (np. podejścia oparte na kategoriach HPV OECD) albo poprzez zastosowanie narzędzi specjalistycznych, takich jak [QSAR Toolbox OECD](#).

Jeżeli należy spodziewać się, że potencjalne podejście przekrojowe i grupowanie będzie wymagać potwierdzenia bądź rozszerzenia dokumentacji, można rozważyć przeprowadzenie albo zaproponowanie badań na poparcie danej kategorii.

Jak należy z tego korzystać?

Aby opracować podejście przekrojowe i grupowe, należy postępować zgodnie z krokami opisanymi w [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.6](#): (Q)SAR i grupowanie związków chemicznych. Ponadto można rozważyć treść [Poradnika OECD na temat grupowania substancji](#).

Jak należy scharakteryzować grupowanie i podejście przekrojowe wobec substancji?

Należy ocenić podobieństwo budowy substancji źródłowej i docelowej, a także wpływ różnic strukturalnych pomiędzy tymi substancjami na analizowany parametr docelowy.

Informacje toksykokinetyczne na temat analizowanych substancji, w tym informacje o losach metabolicznych, mogą znacząco poprawić szczegółowość hipotezy przekrojowej. Jasne zrozumienie charakterystyki fizykochemicznej substancji źródłowej i docelowej pomaga zbudować argumentację do podejścia przekrojowego.

Definicja zgrupowania/kategorii powinna dokumentować podobieństwa chemiczne i trendy we właściwościach lub aktywnościach, które łączą substancje wchodzące w skład kategorii. Należy znać granice (np. dziedziny zastosowania) i powiązania strukturalne między członkami kategorii i zdefiniować przejrzyste kryteria przynależności do kategorii. Należy opisać wszystkie źródła i substancje docelowe tak wyczerpująco, jak to możliwe, włącznie z identyfikatorami, charakterystykami czystości/zanieczyszczeń oraz ich wpływem na analizowane parametry docelowe.

Przedstawione uzasadnienie musi naukowo wyjaśniać, dlaczego podejście przekrojowe jest możliwe. Jeżeli dokumentacja podejścia przekrojowego nie zawiera dostatecznych, istotnych

i wiarygodnych informacji o substancji źródłowej i docelowej uzasadniających hipotezę przeglądową, może być konieczne przeprowadzenie albo zaproponowanie dalszych badań dla wzmocnienia uzasadnienia przekrojowego. Uzasadnienie powinno także omawiać różnice w budowie pomiędzy substancjami, aby wykazać, że dopuszczone różnice nie zmieniają znacząco prognozowanej toksyczności.

Na koniec należy zbudować macierz dostępnych danych, zorganizowanych w odpowiednim porządku, która będzie odzwierciedlać trendy lub progresję widoczną wewnątrz grupy. Macierz ta powinna wskazywać, czy dane są dostępne i czy istnieją wyniki wiarygodnych badań kluczowych.

Strona internetowa ECHA o [grupowaniu substancji i podejściu przekrojowym](#) omawia RAAF, a także prezentuje przykład i dokumenty powiązane. Przy ocenianiu swojego podejścia przekrojowego przydatny może być dokument o RAAF.

Do oceny spójności kategorii można zastosować aplikację OECD [QSAR Toolbox](#), wykorzystującą liczne mechanizmy profilujące (dane w postaci informatycznej, zwykle w formie drzewa decyzyjnego). Obejmują one:

- z góry zdefiniowane kategorie substancji (np. według definicji amerykańskiej EPA lub wg dokumentów kategoryzacyjnych OECD);
- empiryczne (strukturalne) elementy profilujące, np. organiczne grupy funkcyjne;
- podobieństwa strukturalne, specyficzne dla poszczególnych parametrów docelowych (np. dla działania drażniącego/żrącego na skórę lub oczy, dla właściwości mutagennych *in vitro* itp.) oraz
- mechanistyczne (np. zdolności wiązania DNA, zdolności wiązania białek) oraz toksykologiczne mechanizmy profilujące.

Czy podejście przekrojowe jest adekwatne do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka?

Prognoza przeglądowa powinna być adekwatna do celów klasyfikacji i oznakowania oraz/lub ryzyka. Przykładowo nie powinna być tendencyjna w wyborze substancji źródłowych lub badań źródłowych, gdyż powodowałoby to np. niedoszacowanie stwarzanego zagrożenia. Zgodnie z rozporządzeniem REACH, adekwatność prognoz do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka może być inna niż adekwatność wymagana w innych kontekstach, np. do celów rozwoju produktu albo oceny zagrożeń. W takich przypadkach konieczne mogą być dodatkowe informacje, aby potwierdzić, że wygenerowana prognoza jest adekwatna w kontekście prawnym. Musi być także jasne, w jaki sposób prognoza traktuje każdy analizowany parametr docelowy, ze względu na różnice w złożoności (np. parametry kluczowe, cele biologiczne) pomiędzy parametrami. Należy także rozważyć, czy prognoza jest na tyle adekwatna, by umożliwić wyciągnięcie wniosków zgodnie z kryteriami zastosowanymi do celów klasyfikacji, np. czy bierze pod uwagę związek między rodzajami skutków a odpowiedzią na dawkę. Ponadto inne właściwości niebezpieczne substancji, częściowo uwzględnione/nieuwzględnione w standardowych wymaganiach informacyjnych (np. immunotoksyczność) również mogą być istotne w zrozumieniu zagrożeń i ryzyka stwarzanego przez substancję.

Kiedy grupowanie i podejście przekrojowe są odpowiednio udokumentowane?

Uzasadnienie podejścia przekrojowego musi koniecznie być przedstawione w sposób przejrzysty. Podejście przekrojowe powinno obejmować zadowalającą identyfikację wszystkich substancji źródłowych i docelowych, w tym składników, oraz profile czystości/zanieczyszczeń. Dokumentacja powinna zawierać również szczegółowy opis hipotezy dotyczącej grupowania i podejścia przekrojowego, w tym zagadnień toksykokinetycznych, jeżeli podejście stosowane jest dla toksykologicznych parametrów docelowych. Uzasadnienie podejścia przekrojowego

powinno zawierać porównanie danych eksperymentalnych dla substancji źródłowej i docelowej oraz przejrzystą macierz danych, wyróżniającą wszelkie widoczne trendy. Ważne jest, by dobrze udokumentować podejście przekrojowe, by umożliwić dokonanie odpowiedniej oceny.

Oprócz dobrej dokumentacji szczegółowość kategorii albo prognozy na podstawie analogu będzie zależała od ważności hipotezy przekrojowej i jej podstaw naukowych, a także od przedstawionych dowodów.

Więcej informacji o dokumentacji można znaleźć w [Poradniku dotyczącym wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.6](#): (Q)SAR i grupowanie związków chemicznych.

Charakterystyka substancji

Krytyczne znaczenie ma dobre zdefiniowanie struktur chemicznych i profili czystości wszystkich substancji wykorzystanych w podejściu przekrojowym, gdyż różnice w zanieczyszczeniach lub stereochemii mogą wpłynąć na aktywność i właściwości chemiczne. Szczegółowy opis składu substancji źródłowej i docelowej umożliwia lepsze wykorzystanie dostępnych danych. Zaleca się stosowanie [Poradnika na temat identyfikacji i nazewnictwa substancji w systemie REACH](#) dla wszystkich substancji wykorzystywanych w podejściu przekrojowym. Substancje UVCB również należy przejrzeć i scharakteryzować.

Jak można wykorzystać dane in vitro w budowaniu podejścia przekrojowego i kategorii?

Dane wygenerowane w badaniach *in vitro* można wykorzystać jako materiał pomostowy pomiędzy substancjami źródłowymi i docelowymi, jeśli są istotne. Dane *in vitro* i *in vivo* mogą umożliwić wyjaśnienie zagadnień mechanistycznych (podobieństwo toksykodynamiczne) i zwiększyć szczegółowość hipotezy przekrojowej w kontekście wspólnych produktów metabolizmu podobnych substancji lub ogólnie właściwości ADME (podobieństwo toksykokinetyczne).

Ponadto dane *in vitro* mogą być również wykorzystane do wykazania wartości biologicznej „terminologii mechanistycznej”, stosowanej w modelach (Q)SAR, np. pomagając zdefiniować dziedzinę zastosowania grupy substancji.

Wymagany poziom kompetencji

Zaawansowane kompetencje naukowe

Jeżeli jako alternatywy dla badań standardowych można użyć danych doświadczalnych, uzyskanych dla jednego lub więcej analogów (podejście przekrojowe / grupowanie); w trakcie budowania podejścia przekrojowego / kategorii oraz zapewniania odpowiedniej i wiarygodnej dokumentacji; w trakcie oceny warunków z załącznika XI, sekcja 1.5.

Wykorzystanie, naukowe uzasadnienie i dokumentacja takich danych podlegają bardzo szczegółowym zasadom.

Dodatkowe porady

1 Wszystkie twierdzenia należy poprzeć danymi pomocniczymi. Dowody zawsze muszą być dostępne w dokumentacji rejestracyjnej, w postaci szczegółowego podsumowania przebiegu badania, przedstawione osobno jako rekordy badania parametru docelowego. W związku z tym ECHA nie przyjmuje prostych odniesień do innych ocen (np. innych dokumentacji rejestracyjnych, stron internetowych czy badań przeprowadzonych w innych ramach prawnych). Do dokumentacji można załączać sprawozdania i inne informacje pomocnicze.

2 Dopuszczalne uzasadnienie podejścia przekrojowego opiera się zwykle na kilku różnych liniach dowodowych. Należy także uwzględnić różne drogi narażenia i postaci substancji. Uwzględnienie informacji z badań toksykokinetycznych może zwiększyć szczegółowość hipotezy przekrojowej.

3 Dokumentacja musi wskazywać, które właściwości krytyczne są objęte podejściem przekrojowym oraz które źródłowe substancje chemiczne zostały w nim wykorzystane. Ważne jest także, by oceny wiarygodności odzwierciedlały *założenia* dotyczące podobieństwa. W związku z tym wyniki uzyskane dzięki podejściu przekrojowemu zwykle nie powinny otrzymywać oceny 1 w skali Klimischa (wiarygodne bez zastrzeżeń).

4 Zaleca się dokonanie porównania danych doświadczalnych dla niebezpiecznych parametrów docelowych wszystkich członków kategorii (przedstawionego również w postaci tabelarycznej macierzy danych), w miarę możliwości wyróżniającego trendy widoczne w kategorii.

5 W systemie IUCLID należy wskazać każdy rekord badania parametru docelowego (ESR) oraz czy tożsamość substancji badanej różni się od wskazanej w sekcji 1 dokumentacji (tj. substancji rejestrowanej). Dodatkowo instrukcje dotyczące zgłaszania podejścia przekrojowego w systemie IUCLID można znaleźć w [Podręczniku „Jak przygotować dokumenty rejestracyjne i PPORD”](#).

6 Stosowanie podejścia przekrojowego z użyciem informacji jeszcze niewygenerowanych (np. po złożeniu propozycji przeprowadzenia badań) na substancji będącej analogiem nie jest ważnym dostosowaniem. W takim przypadku należy zaznaczyć, że badanie doświadczalne jest planowane i wskazać substancję będącą analogiem, dla której proponuje się badanie.

7 Jeżeli substancje zostały przyjęte jako członkowie kategorii zgodnie z innymi programami regulacyjnymi (np. kategorie HPV OECD), w dokumentacji należy umieścić odniesienie do nich. Niemniej jednak, należy przedstawić wszystkie dostępne informacje (w tym informacje, które stały się dostępne po dokonaniu oceny w ramach innych programów regulacyjnych) i dokonać ponownej oceny ważności kategorii, zgodnie z wymaganiami informacyjnymi REACH.

Przydatne odnośniki

System śledzenia dla przeglądu alternatywnych metod badawczych ([TSAR](#)), stworzony przez Dyрекcję Generalną Wspólnego Centrum Badawczego (JRC):

TSAR to narzędzie zapewniające przejrzysty widok statusu alternatywnych metod badawczych, przechodzących od czysto naukowych protokołów, zgłoszonych do walidacji wstępnej, aż do aktywnego stosowania w kontekście prawnym.

Europejskie Centrum Walidacji Metod Alternatywnych ([ECVAM](#))

[OECD](#): Organizacja tworząca wytyczne badawcze do celów oceny substancji chemicznych

[Rozporządzenie WE ustalające metody badawcze](#) (rozporządzenie Rady (WE) nr 440/2008)

Dodatkowe źródła ze strony internetowej ECHA

[Jak przygotować dokumentację rejestracyjną i PPORD](#)

[Praktyczny poradnik dotyczący korzystania i zgłaszania \(Q\)SAR](#)

[Praktyczny przewodnik dla kierownictwa MŚP i koordynatorów REACH](#)

[Poradnik na temat rejestracji](#)

[Poradnik dotyczący udostępniania danych](#)

[Grupowanie substancji i podejście przekrojowe](#), w tym RAAF

[Webinaria ECHA](#) na temat stosowania danych *in vitro*, podejścia przekrojowego, ... (2012, 2013, 2014, 2016)

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDIA
ECHA.EUROPA.EU