

Praktiline juhend

Kuidas kasutada loomkatsete alternatiive REACH-registreerimisel teabenõuete täitmiseks

Version 2.0 – juuli 2016

ABC

Versioon	Muudatused
Versioon 1.0	1., 2., 4., 5., 6. ja 10. praktilise juhendi esimesed versioonid
Versioon 2.0	Mitmesuguseid valdkondi käsitlevate varasemate praktiliste juhendite (PJ) kogu Ajakohastatud peatükid: 2. peatükk: (PJ10) Kuidas vältida tarbetuid loomkatseid Peatükk 3.3: (PJ4) Kuidas esitada andmenõuetest loobumist Peatükid 3.1 ja 4.1: (PJ2) Kuidas esitada tõendite kaalukust Peatükk 4.2: PJ5 eraldi ajakohastamine: Kuidas esitada QSAR-mudeleid (Kuidas kasutada ja esitada (Q)SAR-mudeleid) Peatükk 4.3: (PJ1) Kuidas esitada <i>in vitro</i> katsete andmeid Peatükk 4.4: (PJ6) Kuidas esitada analoogmeetodi ja kategooriate abil leitud andmeid

Praktiline juhend: Kuidas kasutada loomkatsete alternatiive REACH-registreerimisel teabenõuete täitmiseks

Viide:ECHA-16-B-25-ET

Katalooginumber:ED-AE-16-114-ET-N

ISBN:978-92-9495-181-6

ISSN:1831-6565

DOI:10.2823/4459

Avaldamisaeg:19. juuli 2016

Keel:ET

© Euroopa Kemikaaliamet 2016

Esikaas © Euroopa Kemikaaliamet

Reprodutseerimine on lubatud allikale viitamisel, lisades viite

„Allikas: Euroopa Kemikaaliamet, <http://echa.europa.eu/>“ ja saates avaldamise kohta kirjaliku teate ECHA teabetalitusele (publications@echa.europa.eu).

Kui teil tekib käesoleva dokumendi kohta küsimusi või tähelepanekuid, saate need esitada teabenõude vormil (märkige dokumendi viide ja väljaandmisaeg). Teabenõude vorm on ECHA veebilehel kontaktandmete jaotises:

<http://echa.europa.eu/et/contact>

Vastutamatusesäte. See on algselt inglise keeles avaldatud dokumendi tõlke töövariant. Algdokument on ECHA veebilehel.

Euroopa Kemikaaliamet

Postiaadress: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Soome

Külastusaadress: Annankatu 18, Helsinki, Soome

Sisukord

1. SISSEJUHATUS	4
1.1 Kes peaksid seda juhendit lugema?.....	4
1.2 Põhimõtted	4
2. TEIE ÜLDKOHUSTUSED	6
3. TEABENÕUETE TÄITMISE NELI ETAPPI	8
3.1 Olemasoleva teabe kasutamine	10
3.2 Andmete jagamine	15
3.3 Andmete esitamisest loobumine	16
3.4 Uute andmete koostamine ja katsetamisettepanekute esitamine	20
4. ALTERNATIIVID LOOMKATSETE VÄLTIMISEKS	21
4.1 Tõendite kaalukus	21
4.2 (Q)SAR	27
4.3 <i>In vitro</i> andmed	30
4.4 Analoogetmeetod ja kategooriad	36

Joonised

Joonis 1. Nõutava standardteabe ja (loom)katsete võimalike alternatiivide seos.....	5
Joonis 2. Ülevaade korduvast teabe kogumise protsessist, millega vältida tarbetuid loomkatseid	9
Joonis 3. Nõutavate standardandmete esitamisest loobumise või nende kohandamise otsustamise skeem.....	17
Joonis 4. Piisava (Q)SAR-tulemuse tuvastamine	27

1. Sissejuhatus

REACH-määruses¹ nõutakse uue teabe hankimist ohtlike omaduste kohta, vältides võimaluse korral tarbetute loomkatsete tegemist.

Praktilise juhendi eesmärk on selgitada teie kohustust vältida tarbetute loomkatsete tegemist selgroogsetega, ent siiski tagada, et teil on piisavalt teavet oma ainete omaduste kohta nii klassifitseerimise kui ka riskihindamise seisukohast. Selleks antakse juhendis ülevaade mitmest loomkatsete alternatiivist ja nende tulemuste nõuetekohasest esitamisest.

Praktilises juhendis antakse ka soovitusi, mis põhinevad ECHA senisel kogemusel seoses registreerimise ja toimikute hindamisega. NB! Juhendis ei kirjeldata registreerimistoimiku terviklikkuse kontrolli läbimise nõudeid. See teave on [käsiraamatu „Kuidas koostada registreerimis- ja PPORD-toimikuid“](#) 2. lisas.

Kasulikku lisateavet on [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendis](#) (sh selle peatükkides R.2, R.3, R.4, R.5, R.6 ja R.7). See juhend on üksikasjalikum ning selles on käesoleva juhendi näited ja selgitused.

ECHA esitab teavet ka oma [VKEde juhtide ja REACH-koordineerijate praktilises juhendis](#) (peatükk 2.2).

1.1 Kes peaksid seda juhendit lugema?

Juhend on suunatud eelkõige ainete tootjatele ja importijatele (ja nende ainuesindajatele) ning on eriti kasulik väike- ja keskmise suurusega ettevõtjatele ([VKE](#)), kellel on REACH- või CLP-kohustusi.

See on kasulik ka lepingulistele uurimisorganisatsioonidele ja konsultantidele, kes osutavad teenuseid registreerijatele. Juhendist võib olla abi registreerimisotsuste tegemisel ja muude osaliste antud nõuannete hindamisel. Juhend võib olla kasulik ka Euroopa Liidu välistele ettevõtetele, kes ekspordivad kemikaale Euroopa Liitu.

1.2 Põhimõtted

Selle praktilise juhendi põhisõnumid on järgmised.

1. Järgige teabenõuete täitmise nelja etappi:
 - (i) Koguge ja jagage olemasolevaid andmeid
 - (ii) Kaalutlege oma teabevajadusi
 - (iii) Tehke kindlaks tabelüngad
 - (iv) Koostage uut teavet või tehke katsetamisstrateegia ettepanek
2. Jagage andmeid teiste (potentsiaalsete) registreerijatega (faasiainete korral aineteabe vahetuse foorumis) või varasemate registreerijatega. Küsige varasematelt registreerijatelt olemasolevat teavet selgroogsetega toimunud loomkatsete kohta.
3. Mõnel juhul saate kasutada andmenõuetest loobumist, kui see on põhjendatud REACH-määruse nõuete kohaselt (VII–X lisa veerg 2 ja/või XI lisa).
4. Kui on vaja koostada uusi andmeid, on loomkatsed viimane abinõu. Mõnel juhul on loomkatsete jaoks vaja ECHA eelnevat heakskiitu. Et te olete kohustatud kaalutlema

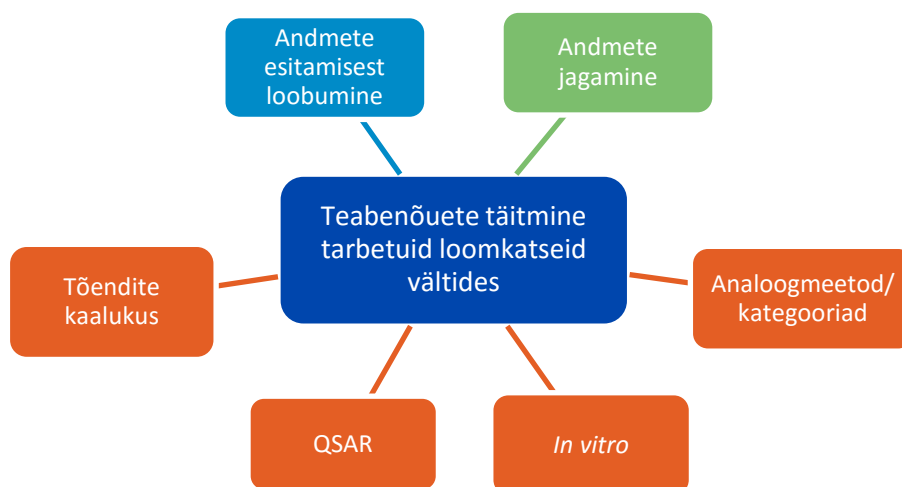
¹ Määrus (EÜ) nr 1907/2006, mis käsitleb kemikaalide registreerimist, hindamist, autoriseerimist ja piiramist (REACH)

alternatiivseid meetodeid, peate dokumenteerima põhjendused, miks on teabe koostamiseks vaja loomkatseid selgroogsetega. Teilt võidakse küsida oma alternatiivsete meetodite kaalutlusi.

5. Mitme nõutava teabeelemendi järeldamiseks saab vahetu katse asemel kasutada alternatiivseid meetodeid. REACH-määruses kirjeldatud alternatiivsed meetodid on tõendite kaalukuse meetod, *in vitro* meetodid, struktuuri-aktiivsuse kvantitatiivse seose (QSAR) mudelid ja analoogmeetod/kategooriad. Samas on õiguslikud nõuded eri näitajate jaoks erinevad. Teave peab olema samaväärne standardkatsete abil saadud teabega.
6. Dokumenteerige, et alternatiivsete andmete ametlikud eeltingimused on täidetud, sh see, et andmed on saadud valideeritud meetoditega ning tulemused on klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks piisavad.
7. Toimikud peavad olema kvaliteetsed. Kui ECHA tuvastab, et andmed on ebapiisavad, võidakse puuduvat teavet nõuda hiljem.

Olemas on üksikasjalik teave teabenõuete täitmise kohta terviklike katsetamisstrateegiatega (vt [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükk R.7a](#): „Näitajakohased suunised“).

Joonis 1. Nõutava standardteabe ja (loom)katsete võimalike alternatiivide seos



2. Teie üldkohustused

Teie ainete ohtude ja riskide hindamine: REACH- ja CLP-määruse² üldeesmärk on tagada inimtervise ja keskkonna kõrge kaitsetase.

Selle saavutamiseks on vaja piisavat teavet keemiliste ainete omaduste kohta, mille alusel neid klassifitseerida ja märgistada ning hinnata nende riske. Sel põhjusel nõutakse REACH-määruses, et te registreeriksite oma ained ja täidaksite teabenõudeid, nagu on sätestatud REACH-määruse artiklites 10 ja 12 koostoimes VI–XI lisaga.

CLP-määruses ei nõuta uusi uuringuid³. Selle asemel peavad tarnijad oma ainete ja segude klassifitseerimiseks hankima ning hindama kogu saadaolevat asjakohast teavet. Praktikas tähendab see, et paljusid aineid saab klassifitseerida nende andmete põhjal, mis koguti REACH-registreerimiseks valmistumisel.

Selgroogsete loomadega toimunud katsete tulemuste jagamine: tarbetute loomkatsete vältimise esmase meetmena on registreerijad kohustatud REACH-määruse kohaselt jagama selgroogsete loomadega toimunud katsete tulemusi sama aine kaasregistreerijatega ja esitama andmed ühiselt.

REACH-määruses nõutakse, et registreerijad peavad kõigepealt koguma ja jagama olemasolevat teavet, kaalutlema teabevajadusi ja leidma teabelüngad ning alles seejärel koostavad uue teabe (kui vaja) või teevad katsetamisstrateegia ettepaneku.

Sõltuvalt ainest ja näitajast võib järeldus olla, et olemasolev teave inimtervisele ning keskkonnale avalduvate ohtude kohta on ebapiisav ja tuleb koostada uus teave.

Ainete omaduste teavet võib koguda mittekatseliste meetodite abil, kui on täidetud REACH-määruses sätestatud tingimused. Samas on lisakatsed sageli ainus võimalus, kuidas täita teabelünki.

Loomkatsed selgroogsetega on üksnes viimane abinõu: REACH-määruses nõutakse konkreetselt, et kui võimalik, kogutakse teavet teiste vahendite kui selgroogsete loomadega toimuvate katsetega. Teisisõnu on loomkatsed lubatud üksnes viimase abinõuna, kui kõik muud andmeallikad on ammendatud.

Pidevalt töötatakse välja alternatiivseid katsemeetodeid, näiteks *in vitro* katseid, ja selle järgi kohandatakse REACH-määruses nõutavaid standardandmeid. Paljud nõutavad teabeelemendid (eelkõige suurtes kogustes registreeritavate kemikaalide korral) tuginevad siiski standardsetele katsemeetoditele, milles kasutatakse selgroogseid loomi mudelina, millega prognoositakse kemikaalide mõju inimestele ja keskkonnale. Samas saab ka ainete neid omadusi hinnata muude vahenditega, näiteks analoogmeetodi ja rühmitamisega.

Kui uut loomkatset on tõesti vaja, nõutakse õigusaktides, et kolmel eesmärgil – loomade kasutamise vähendamine, täiustamine ja asendamine – kasutatakse teaduslikult tõendatud lähenemisi.

Kasutada tuleb leebeimat katset, milles kasutatakse kõige vähem loomi, ning katse peab loomadele tekitama võimalikult vähe valu, kannatust, stressi ja kestvaid kahju. Katse tuleb teha kooskõlas direktiivi 2010/63/EL (teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitse kohta) sätetega ja kasutades katsemeetodite määruses ((EÜ) nr 440/2008) kehtestatud tunnustatud

² Määrus (EÜ) nr 1272/2008, mis käsitleb ainete ja segude klassifitseerimist, märgistamist ja pakendamist

³ Välja arvatud füüsikalised-keemilised omadused, mida käesolev dokument ei käsitle.

meetodeid.

NB! Kõigi REACH-määruse IX või X lisa nõuete täitmiseks vajalike uuringute ja VIII lisa nõudeid järgivate teatud uuringute korral peab esitama katsetamisettepanekud ja saama ECHA-lt enne katse tegemist loa.

REACH-hindamise raames vaatab ECHA läbi kõik katsetamisettepanekud ja võib vastavuskontrollimiseks valida ka teie toimiku. Kui ECHA tuvastab teie toimiku läbivaatamisel probleeme seoses olemasolevate alternatiivmeetodite mittekasutamisega, võib ECHA nõuda teilt selgitusi. Kui probleeme ei lahendata, võib ECHA teatada liikmesriigi ametiasutustele võimaliku mittevastavuse. Sel põhjusel peate dokumenteerima, miks on uusi loomuringuid vaja.

Olete ka kohustatud viivitamata ajakohastama toimikut, kui on ilmunud uut teavet ja uuringuid.

3. Teabenõuete täitmise neli etappi

Registreerijana peate hankima oma ainete kohta REACH-määruse VI–X lisa nimetatud andmed. REACH-määruse VI lisa sätestab teabenõuete täitmise neli etappi. Need etapid ei pea toimuma tingimata järjest. I

Praktikas on see protsess korduv, nagu kujutab allpool joonis 2. See annab ülevaate soovitatavatest etappidest, kuidas määratleda õige strateegia ning tagada, et välditakse tarbetuid loom- ja korduvkatseid.

Samalaadse protsessiga saab aineid klassifitseerida, kuigi CLP-määruse alusel ei ole uute uuringute tegemine kohustuslik.

1. etapp: olemasoleva teabe kogumine ja jagamine

Teabenõuete täitmise esimene etapp on koguda ja jagada kogu olemasolevat teavet. Seda on täiendavalt selgitatud allpool peatükkides 3.1 ja 3.2.

2. etapp: teabevajaduse kaalumine

Peate leidma, mis REACH-määruse VII–X lisa sisalduvaid standardseid andmeelemente on teie aine olemuslike omaduste kohta vaja, olenevalt toodetavast või imporditavast kogusest, sest teil tuleb need teabenõuded täita. Samuti peate VI lisa alusel leidma kogu teabe, mida on vaja aine identifitseerimisandmete kohta.

Juba selles etapis peate kaalutlema ka võimalikke teabenõuete kohandamise või neist loobumise võimalusi, nagu on kirjeldatud VII–X lisa veerus 2 (erieeskirjad näitaja kohta) ja XI lisa punktides (nõutava teabe kohandamise üldkriteeriumid). Neid kirjeldatakse allpool põhjalikumalt (vt peatükid 3.3 ja 4).

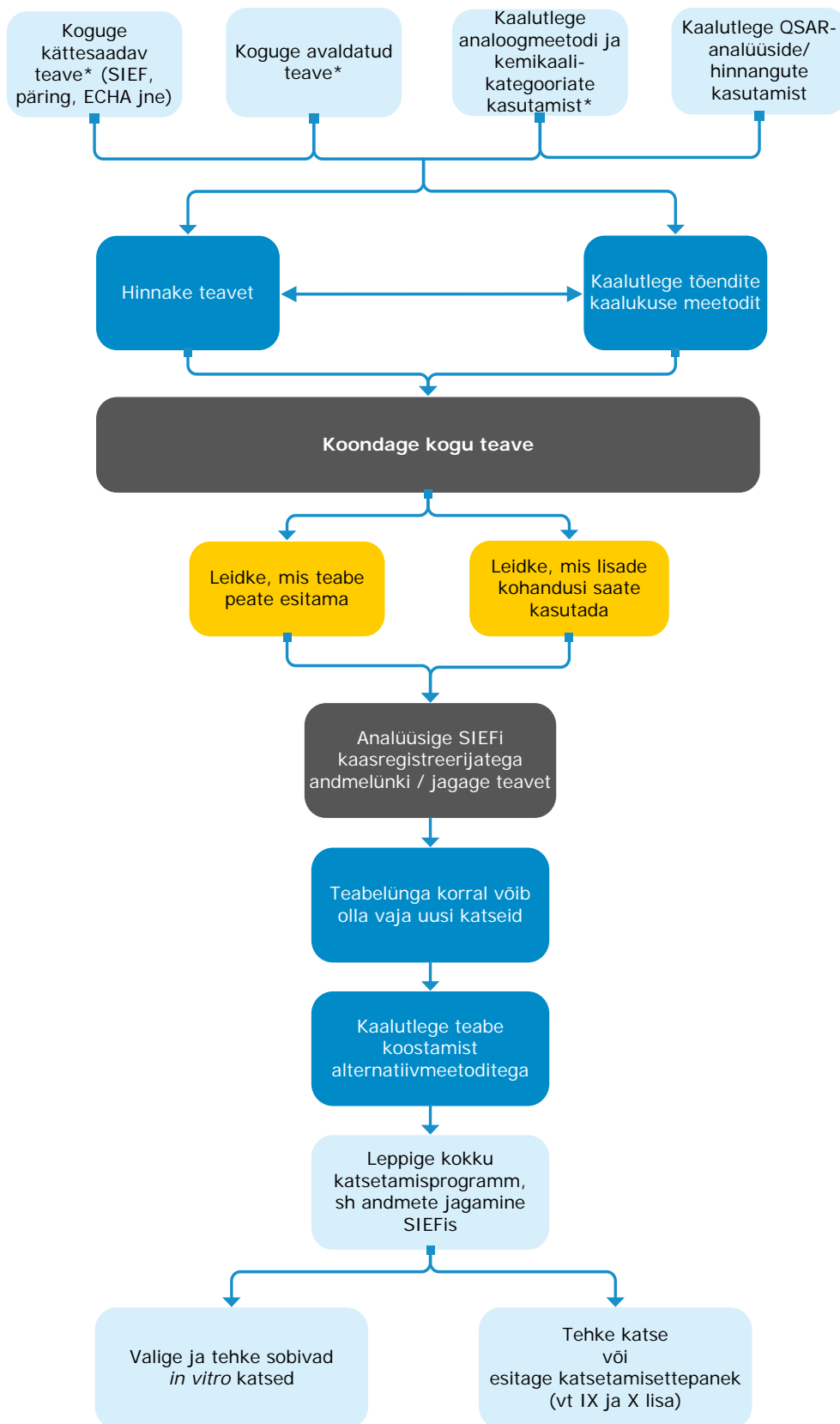
3. etapp: teabelünkade väljaselgitamine

Pärast kogu kättesaadava asjakohase ja usaldusväärse teabe kogumist 1. etapis peate seda teavet võrdlema vajaliku teabega (mille tuvastasite 2. etapis), et leida, kas nõutavates andmetes on lünki.

4. etapp: uute andmete hankimine või katsetamisstrateegia ettepaneku tegemine

Kui tuvastasite 3. etapis teabelünga, peate koostama uut teavet. Seda on üksikasjalikumalt selgitatud allpool peatükis 3.4.

Joonis 2. Ülevaade korduvast teabe kogumise protsessist, millega vältida tarbetuid loomkatseid



* Teil peab olema selle teabe kasutusõigus.

3.1 Olemasoleva teabe kasutamine

Peate koguma kogu asjakohase kättesaadava teabe oma aine olemuslike omaduste kohta – nt füüsikalised-keemilised omadused, käitumine keskkonnas, toksilisus ja imetajatele avalduv toksilisus, kasutusala ja kokkupuude –, sõltumata sellest, kas näitaja teavet asjakohases kogusevahemikus nõutakse.

See tähendab kogu kättesaadavat, piisavat ja usaldusväärset teavet teilt ning teistelt andmete omanikelt ja teistest allikatest:

- katsetest või muudest allikatest (nt teadusväljaannetest) pärit olemasolev teave aine kohta;
- aine tootmine ja kõik kasutusala, inimeste ja keskkonnaga kokkupuute teave ning kõik seonduvad riskijuhtimismeetmed;
- andmed analoogsete ainete kohta, kui kasutada saab analoogmeetodit või rühmitamist (seonduvate ainete suhtes saate pöörduda aineteabe vahetuse foorumite poole);
- (Q)SAR-mudeliga prognoositud tulemused, kui sobivad mudelid on kättesaadavad;
- mis tahes muu teave, mis võib toetada tõendite kaalukuse meetodit teabelünkade täitmisel konkreetsete näitajate kohta, kui asjakohane.

REACH-määruses nõutakse, et lisaksite tehnilisse toimikusse kogu asjakohase ja teile kättesaadava teabe. Peate esitama vähemalt REACH-määruse VII–X lisas nõutud standardteabe, mida on vaja teie registreeritava aine koguse jaoks.

See tähendab, et pärast kogu olemasoleva teabe kokkukogumist ja hindamist peate valima teabe, mis on **asjakohane**, **piisav** ja **usaldusväärne**. Selle hinnangu põhjal peate esitama teabe, mida saate kasutada aine iga konkreetse näitaja jaoks nõutud andmete jaoks, ning esitama kõik andmed, mida on vaja aine ohutu kasutamise tõendamiseks. Kuigi põhimõtteliselt piisab nõutava teabeelemendi jaoks ühe asjakohase, piisava ja kvaliteetse uuringu andmetest, on järeldused seda kindlamad, mida rohkem andmeid esitatakse.

REACH-määruse XI lisa punkti 1.1 kohaselt ja sätestatud tingimuste täitmisel saab olemasolevate andmete kasutamist pidada mõjuvaks põhjenduseks, et katsetamine ei ole teaduslikult õigustatud. Olemasolevate andmete kasutamise ja nende õigesti esitamisega aitab vältida tarbetuid loomkatseid. Olemasoleva teabe asjakohasel esitamisel põhinevad ka alternatiivmeetodid, nt tõendite kaalukuse meetod (vt peatükk 4.1) ja analoogmeetod või rühmitamine (vt peatükk 4.4) kasutamise aluseks.

Kuidas see toimub?

Teabele hindepunktide andmise üldkriteeriumid

- Teabele hindepunktide andmise üldkriteeriumid on usaldusväärsus, asjakohasus ja piisavus ning neid on põhjalikult kirjeldatud [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R.4](#). Lühidalt on need tingimused määratletud artiklis Klimisch *et al.* (1997)⁴ järgmiselt:

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

- **Asjakohasus** – see tähendab, mis ulatuses saab teavet ja katseid kasutada konkreetse ohu tuvastamiseks või riski iseloomustamiseks.
- **Usaldusväarsus** – sellega hinnatakse eelistatavalt standardse meetodikaga seotud katsearuande või väljaande olemuslikku kvaliteeti ning katsemenetluse ja -tulemuste kirjeldamise viisi, millega tõendatakse tulemuste selgust ja usutavust. Andmete usaldusväarsus on tihedalt seotud andmete saamise katsemeetodi usaldusväarsusega (vt juhendi ptk R.4.2).
- **Piisavus** – see määratleb andmete kasulikkuse ohu/riski hindamiseks. Kui iga näitaja kohta on olemas mitu uuringut, loetakse kõige kaalukamaks neid, mis on kõige asjakohasemad ja usaldusväärsemad. Iga näitaja kohta tuleb koostada uuringuaruannete kokkuvõtted.

Ohtude ja riskide tuvastamise teabe asjakohasus

Teabe asjakohasus tähendab, mis ulatuses saab teavet ja katseid kasutada konkreetse ohu tuvastamiseks või riski iseloomustamiseks. Peale tegelike katseandmete võib see hõlmata ka muud liiki teavet.

Asjakohasuse hindamisel peate arvestama järgmisi tegureid.

- Näitaja asjakohasus: uuringus analüüsitavad mõjud peavad olema selgelt seotud aine toksilisusega (nt füüsikalised mõjud; häirivate tegurite mõjud ei ole asjakohased).
- Katsematerjali asjakohasus: katsematerjal peab olema samaväärne registreeritava ainega.
- Katsemeetodi ja -tingimuste asjakohasus: kasutatavad tingimused ei tohi liiga palju erineda rahvusvaheliselt tunnustatud katsesuunistest.
- Alternatiivsete andmete asjakohasus: nt (Q)SAR-, analoog-, kategooria- või *in vitro* meetodi kasutamisel peate kontrollima, kas need on aine puhul kohaldatavad (nt (Q)SAR-mudeli kohaldamisala, kategooria järjepidevus, *in vitro* mõjude olulisus).

Ohtude ja riskide tuvastamise teabe usaldusväarsus

Asjakohane teave peab olema piisavalt usaldusväärne, et seda arvestada ohtude ja riskide tuvastamisel, nagu on märgitud [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R.4](#). Peate esitama teavet üksnes siis, kui teil on tõendeid, et selle sisu on asjakohane, usaldusväärne ja piisav.

Usaldusväarsust mõõdetakse seega uuringu kvaliteedi, kasutatud meetodi, tulemuste teatamise ja järeltulemuste järgi. See tähendab, et katse usaldusväarsus võib tuleneda katsearuande kvaliteedist, standardmeetodite kasutamisest ning katsemenetluse ja -tulemuste kirjeldusest.

Konkreetse uuringu usaldusväarsuse teabe edastamiseks peate andma kogu tehnilises toimikus esitatavale teabele hinded Klimischi hindedüsteemi järgi:

- 1 = piiranguteta usaldusväärne
- 2 = piiranguga usaldusväärne
- 3 = ei ole usaldusväärne
- 4 = määramatu

Ohtude ja riskide tuvastamise teabe piisavus

Sisuliselt tähendab piisavus teabe kasulikkust ohutegurite hindamise ja riskihindamise jaoks.

Teie esitatav teave peab olema ka piisav konkreetse ohu tuvastamiseks ja riski iseloomustamiseks; see peab võimaldama selgelt otsustada, kas aine vastab klassifitseerimise kriteeriumidele, ja võimaldama tuletada asjakohased DNEL/PNEC-väärtused riskihindamise jaoks.

Kogus

Eespool nimetatule lisaks tuleb tõendite tugevuse hindamisel arvestada kogust, eriti kui kaalukate tõendite koostamiseks ja nõutava näitaja uuringu kohandamiseks on olemas mitu teabeallikat. Tõendite kogukaal eeldab mitut teabeelementi. Nagu on märgitud eespool, on parim kasutada võimalikult palju tõendeid, eriti kui teave on vastuoluline.

Tavalised teabeallikad ja nende hindepunktid

Kasulikku teavet võib saada järgmistest allikatest:

- Käsiraamatute ja andmebaaside teave
- Varasemad uuringud – vanad andmed
- Epidemioloogilised uuringud ja muud andmed inimestele avalduva mõju kohta
- (Q)SAR-proгноos
- *in vitro* ja uued katsemeetodid
- Analoogetmeetod

Peate kontrollima, kas teil on õigus kasutada neid andmeid registreerimise jaoks (vt ka [andmete jagamise juhend](#)).

Käsiraamatute ja andmebaaside teave

Hästi uuritud kemikaalide korral võib olla vastuvõetav kasutada eelretsenseeritud andmetest saadud füüsikalise-keemiliste, toksikoloogiliste ja ökotoksikoloogiliste parameetrite väärtusi. Nende eelretsenseeritud andmete allikate usaldusväärsuse hindeks on usaldusväärsuse kaalutlemisel sobiv anda 2 (tingimustega usaldusväärne), sest eeldatakse, et andmete koostamisel on tutvutud mitmesuguste andmeallikatega, on hinnatud katsemeetodeid ja katseaine identifitseerimisandmeid ning näitaja kohta on valitud usaldusväärne ja representatiivne väärtus. Seda, kas selline ülevaade on tehtud, on märgitud käsiraamatu sissejuhatuses või veebiandmebaasi kokkuvõttes.

Kasulikud teatmeteosed ja andmekogud, mis sisaldavad eelretsenseeritud füüsikalise-keemilisi andmeid, on loetletud [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R7a](#) (tabel R.7.1-2).

Veebiandmebaasid, nt OECD portaali eChemPortal kaudu juurdepääsetavad [andmebaasid](#), on kasulikud andmeallikad, eriti kui nad näitavad valitud väärtuse allikat ja viitavad, kust saab lisateavet. NB! Kontrollida tuleb algset andmeallikat ja viidata sellele, mitte viidata andmebaasile (või kokkuvõtvale sekundaarsele andmeallikale ilma algallikat ennast kontrollimata), sest need andmebaasiallikad on tavaliselt ise sekundaarsed andmeallikad.

Ainult mitmest sekundaarallikast pärit andmete kasutamise korral on esmatähtis hinnata tõendite kaalukust (vt lisateave peatükis 4.1), et tõendada näitaja jaoks õige väärtuse valimist. Üldiselt ei ole lubatud kasutada ainult üht eelretsenseeritud sekundaarallikat ilma seda kinnitavate toetavate tõenditeta.

Tehnilises toimikus peavad olema esitatud mitmest autoriteetsest andmeallikast võetud

väärtused ja toetavad andmed (nt tootmisandmed, usaldusväärsed QSAR-proгноosid ja/või andmed ka eelretsenseerimata allikatest).

Ohutuskartidelt võetud füüsikalise-keemiliste omaduste väärtustele ja kõikidele teistele ettevõtte tehnilistele andmetele võib usaldusväärsuse hindeks anda ainult 4 (määramatu), v.a kui nendes on esitatud üksikasjalik teave, näiteks katsemeetodite ja katseaine kohta, mis võimaldab koostada uuringute või uuringuaruande kokkuvõtte ning sõltumatult hinnata uuringu usaldusväärsust.

Raske on teha üldjäreldotsi iga andmeallika usaldusväärsuse kohta konkreetse parameetri osas. Ülevaate koostamisel tuleb tagada, et katseaine identifitseerimisandmed, katsemeetod ja -tulemus on usaldusväärsed.

Varasemad uuringud – vanad andmed

Vana uuringu määratlust ei ole, kuid arvestada tuleb kaht asjaolu.

(i) Kas uuring tehti kooskõlas direktiivis 2004/10/EÜ sätestatud hea laboritava põhimõtetega või tehti uuring enne hea laboritava süsteemi kehtestamist (1987). Muude kui hea laboritava põhimõttel tehtud uuringute usaldusväärsust tuleb hinnata igal üksikjuhul eraldi Klimischi hindeksüsteemis ja see sõltub oluliselt uuringu aruande kvaliteedist.

(ii) Kas uuringud tehti komisjoni kõige uuema määruse või OECD suuniste kohaselt. Samaväärsust uusimate suunistega tuleb hinnata igal üksikjuhul eraldi.

Kuigi REACH-määruse XI lisa lubab selgesti kasutada olemasolevaid uuringuid, võivad andmed vanadest uuringutest, mida ei tehtud praeguste katsesuuniste kohaselt, olla vähem usaldusväärsed või asjakohased, sest järgitud suunis ei pruugi olla kooskõlas uusimatega. Tulemuste teatamise ja kvaliteedi tagamise puudusi võib esineda eelkõige siis, kui mõõdeti vähem (või muid) parameetreid. Seetõttu võivad sellised uuringud olla vähem usaldusväärsed ja mitte sobida põhiuuringuks.

Sellele vaatamata võivad need uuringud olla piisavad tõendite kaalukuse hindamise või toetavate uuringute jaoks. Et ECHA saaks neid mittestandardseid andmeid hinnata, peate esitama võimalikult palju dokumente, sealhulgas uuringu, katsemeetodi ja katsematerjali, võimalike hälvete ja jne üksikasjaliku kirjelduse. Kui ei ole piisavalt teavet, et dokumenteerida IUCLID-is täielik uuringu aruande kokkuvõte, on parem esitada uuring toetava uuringuna.

Varasemad andmed inimestele avalduva mõju kohta

XI lisa punkti 1.1.3 kohaselt võib varasemaid andmeid inimestele avalduva mõju kohta kasutada põhjendamiseks, et katsetamine ei ole teaduslikult õigustatud, kui sätestatud tingimused on täidetud.

Tõendite kaalukuse hindamisele võib olla kasulik lisada epidemioloogilisi andmeid ja muid kogemusi inimeste kokkupuute kohta ainega (nt juhuslik mürgistus või kokkupuude töökohas), kliinilisi uuringuid või juhtumiuuringuid. Andmete piisavuse hindamiseks tuleb esitada piisavad ja usaldusväärsed dokumendid XI lisa punktis 1.1.3 sätestatud kriteeriumide kohta.

(Q)SAR-proгноos

Kehtiva (Q)SAR-proгноosi abil võib saada täiendavaid tõendeid. (Q)SAR-andmete kasutamise lisateave ja suunised on [praktilises juhendis „Kuidas kasutada ja esitada \(Q\)SAR-mudeleid“](#) ning [„Teabele esitavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi“](#) peatükis R.6.

In vitro ja uued katsemeetodid

Tõendeid võib saada *in vitro* katsetest. Lisateave on allpool peatükis 4.3.

REACH-määruse XI lisa punkti 1.2 kohaselt võib tõendite kaalukuse hindamisel arvestada „hiljuti välja tootatud ja artikli 13 lõikes 3 osutatud katsemeetodite hulka kandmata katsemeetodeid“, mida võib-olla ei ole veel valideeritud. *In vitro* meetodite abil hangitav teave võib olla kasulik täiendava tõendina, mis aitab selgitada *in vivo* katsete tulemusi. Eriti võivad *in vitro* katsetega saadud metabolismi ja kineetika andmed olla abiks toimemehhanismi tuvastamisel, kui neid kasutatakse koos *in vivo* katsete andmetega, samuti saab neid kasutada kineetikamudelite väljatöötamisel. NB! *In vitro* andmed tuleb esitada registreerimistoimikus piisavalt üksikasjalikult, et oleks võimalik hinnata riskihindamise asjakohasust.

Analoogmeetod

Kaalutleda võib analoogsest kemikaalist või kemikaalikategooria osana koostatud teabe kasutamist (vt [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükk R.6](#) ja allpool peatükk 4.4).

Vajalikud eriteadmised

- Halduslikud eriteadmised** Kui katsetulemused ja nende Klimischi hinded on olemas ning neid saab kasutada vahetult registreerimistoimiku lähteandmetena.
- Teaduslikud eriteadmised** Kui kättesaadavad tulemused eeldavad Klimischi hinnete andmist või tõlgendamist, et järeldada edasise hindamise jaoks asjakohast väärtust.
- Teaduslikud tippteadmised** Kui standardkatsete alternatiividena saab kasutada mitut tõendiallikat, nt katseandmete põhjal. Selliste andmete kasutamise, nende teadusliku põhjendamise ja usaldusväärse dokumenteerimise suhtes kehtivad väga konkreetset eeskirjad. Kui muude teaduslike andmete osas tuleb teiste registreerijatega pidada katse- või muude andmete teaduslike tulemuste põhjal läbirääkimisi.

3.2 Andmete jagamine

Andmete jagamine on sama aine registreerijate REACH-kohustus. See on tarbetute loomkatsete vältimise põhivahend. Seega tuleb kõiki olemasolevaid ühe registreerija tehtud loomkatsete tulemusi jagada kõigi kaasregistreerijatega, kes vajavad seda teavet. See tähendab ka, registreerija peab kõik registreerimiseks vajalikud uued loomkatsed kokku leppima kaasregistreerijatega ja jagama nende tulemusi, et vältida katsete kordamist.

Registreerimiskulude vähendamiseks tuleb jagada ka nende uuringute tulemusi, milles ei toimunud loomkatseid selgroogsetega.

Tarbetute loomkatsete vältimiseks soovitatakse tungivalt, et omavahel jagaksid andmeid analoogsete ainete registreerijad (kes ei ole teie aineteabe vahetuse foorumi liikmed).

Siin on tutvustatud andmete jagamise menetlust üksnes lühidalt, sest üksikasjalikum kirjeldus on [andmete jagamise juhendis](#).

Enne ühist registreerimist peavad registreerijad arutama andmete ühist esitamist, kui sama ainet toodab või impordib mitu ettevõtet.

On olemas kaks andmete jagamise mehhanismi, olenemata sellest, kas aine on juba registreeritud:

- eelregistreeritud (olemasoleva) faasiaine korral: andmete jagamine toimub aineteabe vahetuse foorumites (SIEF);
- (uue) mittefaasiaine ja eelregistreerimata faasiaine korral: andmeid jagatakse pärast päringut.

Kuidas see toimub?

Sama aine registreerijad peavad tegema kõik, et ühisel registreerimisel nõutava teabe jagamise kulude kindlaksmääramine oleks õiglane, läbipaistev ja mittediskrimineeriv. Kõik osalised peavad täitma andmete jagamise ja ühise esitamise kohustusi õigel ajal. Kui osalised ei saavuta kokkulepet, aitab andme jagamisvaidlusi lahendada ECHA. Seda tuleb siiski kasutada viimase võimalusena.

ECHA veebilehel on [nõuanded koostööks kaasregistreerijatega](#).

Nõuanded

Kui teil on vaja kasutada andmeid, mille omanik ei ole foorumi liige, peate jõudma kokkuleppele andmete omanikuga. On soovitatav, et see kokkulepe kehtiks kõigi kaasregistreerijate (ka tulevaste) suhtes. See võimaldab kaasregistreerijatel andmeid kasutada ilma uute juurdepääsu läbirääkimisteta.

3.3 Andmete esitamisest loobumine

Mis see on?

REACH-määruse kohaselt on olukordi, kui VII–X lisa nõutava teabe hankimine ole vajalik või võimalik. Sellistel juhtudel on teil lubatud mitte esitada standardteavet näitaja kohta (st loobuda esitamisest). Loobumise tingimused on sätestatud REACH-määruse VII–X lisa veerus 2 ja standardsete teabenõuete kohandamise kriteeriumid XI lisa.

Neid võimalusi hoolikalt kasutades saate vältida tarbetuid loomkatseid. Oluline on, et loomkatsete ärajätmine ei tohi takistada ainete ohutut kasutamist.

ECHA on märganud, et sageli loobutakse katsetest sobimatute või ebapiisavalt põhjendatud teaduslike argumentide alusel. REACH-määruse kohaselt peab iga taotletav standardsetest teabenõuetest loobumine täitma VII–X lisa veeru 2 või XI lisa asjaomase punkti tingimusi. Peale selle peate esitama teadusliku ja kehtiva põhjenduse, mis toetab konkreetse näitaja korral katsetest loobumist. Te peate selle selgelt dokumenteerima tehnilises toimikus ja (kui asjakohane) kemikaaliohutuse aruandes.

Lisaks selgele, hästi dokumenteeritud ja kindlale põhjendusele peate esitama toetavad andmed, et ECHA saaks sõltumatult hinnata nende kehtivust. Halva kvaliteediga või ebapiisavalt dokumenteeritud põhjendusega võivad kaasneda ECHA või liikmesriikide järelmeetmed, kui aine ohutu kasutamine võib olla ohus.

Erieeskirjad VII–X lisa veerus 2

Enamiku näitajate kohta on ette nähtud konkreetsed tingimused, osa veerust 2, mille alusel võib katse:

- (i) ära jätta;
- (ii) asendada muu teabega (olemasoleva või koostatavaga), nt lühiajalise 28-päevase korduvannuse toksilisuse uuringu võib asendada usaldusväärse subkroonilise 90-päevase toksilisuse uuringuga;
- (iii) teha hiljem või
- (iv) kohandada muul viisil (nt VIII lisa punktis 8.5 oleneb akuutse toksilisuse katsete korral teise kokkupuuteviisi valik aine olemusest ja inimkokkupuute tõenäolisest viisist).

Katse, mis ei ole juba kättesaadav, ei pruugi olla vajalik, kui suudetakse tõendada, et teatud kriteeriumid on täidetud, st kui veeru 2 tingimused nõutava teabe kohandamiseks on täidetud. Sõltuvalt nõutavast teabest on võimalusi mitu.

- Näiteks kui esitatavast põhjendusest nähtub, et aine on isesüttiv õhus toatemperatuuril, võivad nahasöövituse/-ärrituse, raske silmakahjustuse / silmade ärrituse (vastavalt VII ja VIII lisa punktid 8.1 ja 8.2) ning naha sensibiliseerimise (VII lisa punkt 8.3) katsed (*in vitro* ja *in vivo*) olla tarbetud.
- Teine näide on juhtum, kui akuutse toksilisuse uuringu (VIII lisa punkt 8.5) võib üldiselt ära jätta, kui aine klassifitseeritakse nahka söövitavana (1. kategooria). Alates 2016. aasta suvest lisandusid seoses akuutse nahakaudse toksilisuse uuringu nõude (VIII lisa punkt 8.5) läbivaatamisega täiendavad kohandamisvõimalused, nt nahaga kokkupuudet kasutavaid katseid ei pea tegema, kui aine ei vasta akuutse toksilisuse või STOT SE klassifitseerimise kriteeriumidele ja esitatakse toetav lisateave.
- Te ei pea tegema subkroonilise toksilisuse uuringut (90 päeva), kui on olemas usaldusväärne lühiajalise toksilisuse uuring (28 päeva), mis tõendab rasket toksilisust aine STOT RE 1. või 2. kategooriana klassifitseerimise kriteeriumide järgi, ja kui 28-

päevasest NOAEL-uuringust saab asjakohast määramatustegurit rakendades ekstrapoleerida 90-päevase NOAEL-uuringu tulemuse sama kokkupuuteviisi jaoks.

Igal juhul, kui katse ärajätmiseks kasutatakse veeru 2 erieeskirju, tuleb tingimused märkida IUCLIDis asjakohasesse näitaja kirjesse ja valides loetelust sobiv põhjenduse.

XI lisa üldeskirjad

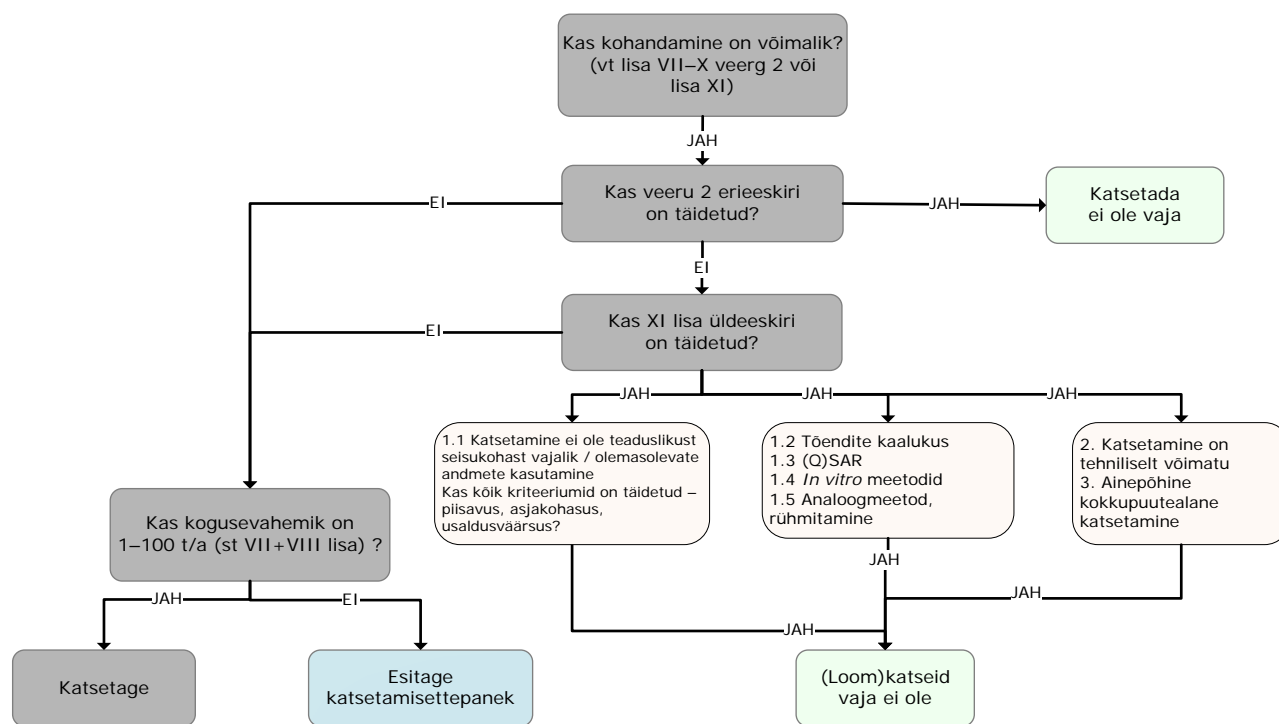
XI lisa alampunktides on sätestatud üldeskirjad:

- (i) punktis 1 on kirjeldatud katsenõuete kohandamise eeskirju, mida käsitletakse põhjalikumalt järgmistes peatükkides;
- (ii) punktides 2 ja 3 on katsetest loobumise üldeskirjad.

Millal tuleb seda teha?

Joonisel 3 on loobumise/kohandamise variantide otsustamise skeem.

Joonis 3. Nõutavate standardandmete esitamisest loobumise või nende kohandamise otsustamise skeem



Kuidas see toimub?

Teabenõuete täitmise neljaetapilist protsessi kirjeldab selle praktilise juhendi peatükk 3. NB! REACH-määruse kohaselt on registreerijad kohustatud esitama iga näitaja kohta rohkem kui minimaalse teabe (1. etapp). See tähendab, et esitada tuleb kogu või mis tahes kättesaadav asjakohane teave. Sellega võib olla võimalik põhjendada loobumisi.

Kohandamise üksikasjalikud juhised on [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R.5](#) ning konkreetsete näitajate tervilikes katsetamisstrateegiates peatükkides R.7a–c.

Teabe esitamisest loobumise võimaluste üksikasjalik teave on järgmistes peatükkides ja [praktilises juhendis „Kuidas kasutada ja esitada \(Q\)SAR-mudeleid“](#).

Selle teabe IUCLIDis esitamist kirjeldatakse käsiraamatu [„Kuidas koostada registreerimis- ja PPORD-toimikut“](#) punktis 9.7.2.

REACH-määruse XI lisa punktide 2 ja 3 üldeeskirjad

Punkt 2: katsetamine on tehniliselt võimatu

REACH-määrus tunnistab, et mõnel juhul ei pruugi katsetamine olla teatud näitajate korral tehniliselt võimalik, sellistel juhtudel saab katsetamisest loobuda. Näiteks võib katsetamine olla võimatu, sest aine ei lahustu piisavalt vees.

Samuti ei pruugi katsetamine olla tehniliselt võimalik, kui kättesaadavad analüüsimeetodid ei ole konkreetse aine katsetamiseks piisavalt tundlikud. Kõikidel sellistel juhtudel peate esitama selged põhjendused ja toetavad dokumendid, miks katse on tehniliselt võimatu.

Punkt 3: ainepõhine kokkupuutealane katsetamine

REACH-määrus võimaldab kokkupuutepõhist loobumist VIII lisa punktides 8.6 ja 8.7 nimetatud katsete ning IX ja X lisa nimetatud katsete korral.

Kokkupuutepõhiseks loobumiseks peate esitama järgmise teabe:

- teie aine kohta koostatud kokkupuutestsenaariumid kemikaaliohutuse aruandes;
- piisav ja hästi dokumenteeritud põhjendus koos toetavate dokumentidega, mis vastavad kõigile loetletud tingimustele ning põhinevad põhjalikul ja rangel kokkupuute hindamisel;
- rangelt ohjatud tingimuste tõendamine (nagu on kirjeldatud artikli 18 lõike 4 punktides a–f ja mis on aine suhtes asjakohased).

Aastas 1–10 tonni toodetavate või imporditavate väikese riskiga faasiainete kriteeriumid (REACH-määruse III lisa)

Kui suudate tõendada, et teie faasiainet, mida toodetakse või imporditakse koguses 1-10 tonni aastas, võib pidada väikese riskiga aineks, võib teil olla võimalik esitada selle registreerimiseks vähem teavet, nimelt üksnes füüsikalise-keemiliste omaduste kohta.

Kõigepealt peate kinnitama, et aine ei vasta kummalegi III lisa tingimusele:

- a) ilmneb, et aine võib olla kantserogeenne, mutageenne või reproduktiivtoksiline või püsiv, bioakumuleeruv ja toksiline (PBT/vPvB);
- b) tõenäoliselt klassifitseeritakse aine CLP-määruse kohaselt ohtlikuna (inimtervist või keskkonda mõjutavate omaduste tõttu) ja seda kasutatakse laialdaselt või hajutatult.

ECHA on avaldanud nende ainete loetelu, mis tõenäoliselt vastavad ohtlikuks olemise kriteeriumidele ja seetõttu vajavad tõenäoliselt kogu VII lisa standardteavet.

Loetelu eesmärk on aidata otsustada, kas teil on võimalik registreerida aastas koguses 1–10 tonni toodetavat või imporditavat ainet piiratud teavet esitades.

Koos ainete loeteluga avaldas ECHA [5-etapilise kontroll-loetelu](#), mis aitab leida, kas vähendatud nõutava teabe esitamisest on kasu. Lisaks selgitame [ainete loetelu kasutamist](#), koos illustreerivate näidetega.

Igal juhul olete siiski kohustatud esitama igasuguse ja kogu kättesaadava asjakohase teabe, mis on teil aine kohta olemas.

Vajalikud eriteadmised

Halduslikud eriteadmised

Kui tulemused on olemas ja neid saab kasutada kohe registreerimistoimiku lähteandmetena.

Teaduslikud eriteadmised

Kui tuleb otsustada katse tegemine või tegemata jätmise joonise 3 järgi.

Teaduslikud tippteadmised⁵

Kui katsetulemused on olemas, kuid neid tuleb tõlgendada ja järeldada hindamise seisukohast asjakohane väärtus.

XI lisa punktides 1.2, 1.3, 1.4 ja 1.5 pakutud mis tahes meetodi korral ja hindamiseks, kas saab esitada selliste andmete teaduslikku põhjendust ja usaldusväärset dokumentatsiooni, ning kõikide tingimuste täitmisel.

Kui teie aine on III lisa loetelus ja tuleb põhjendada loetelus nimetatud probleemide võimalikku mitteametamist.

Nõuanded

Peate dokumenteerima III lisa erandi kohaldamise kaalutlused IUCLID-toimiku 14. jaotises. Lisateave on esitatud ECHA veebilehel III lisa [näidisjuhtumitega](#).

⁵ [Teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhend, peatükk R4 „Olemasoleva teabe hindamine”](#)

3.4 Uute andmete koostamine ja katsetamisettepanekute esitamine

On võimalik, et järeldate pärast kogu kättesaadava teabe läbivaatamist, et teabenõuete täitmiseks tuleb koostada uusi andmeid. Kui puuduvad VII ja VIII lisa loetletud nõutavad standardandmed, tohite uue teabe koostada, kuid kui puudub IX ja X lisa loetletud nõutav teave või teatud VIII lisa uuringute järeluuringute teave, peate kõigepealt koostama katsetamisettepaneku ja esitama selle ECHA-le registreerimistoimikus⁶.

Tarbetute loomkatsete vältimiseks peate enne teabenõuete täitmiseks uute katsete tegemist hindama kõigepealt kõiki olemasolevaid ja kättesaadavaid andmeid (vt peatükk 3.1). Praktikas tähendab see samuti, et peate enne loomkatsete tegemist olema hoolikalt kaalutlenud veeru 2 loobumiseeskirju (vt peatükk 3.3) ja kohandamise üldeskirju (vt REACH-määruse XI lisa ning peatükid 3.3 ja 4).

Kuni uute katsetulemuste kättesaadavaks muutumiseni peate võtma ka sobivaid riskijuhtimismeetmeid ning dokumenteerima need, mida soovitate allkasutajatele.

Vajadus edastada katsetamisettepaneku esitamisel oma alternatiivide kasutamise kaalutlused

Et loomkatsed selgroogsetega peab olema viimane abinõu, **peate** alates 2015. aasta septembrist esitama oma alternatiivsete meetodite kaalutlused ja põhjenduse, miks loomkatseid on vaja.

Need kaalutlused annavad olulist teavet, mis käsitleb kõiki kohaldatava lisa (IX või X) veerus 2 või XI lisa sätestatud kohandamisvõimalusi. Peate esitama need kaalutlused iga näitaja kohta, mille kohta teete selgroogsete loomadega toimuva katse ettepaneku, IUCLIDI väljal *<Justification for type of information>* (teabe liigi põhjendus), kasutades selle välja olemasolevat malli (vabatekst). NB! Selle teabe terviklikkust kontrollitakse ja see teave avaldatakse.

Seejärel peate enne selgroogsetega loomkatse alustamist ära ootama ECHA otsuse ettepaneku kohta. Katsetamisettepaneku läbivaatamise ja otsustamise lisateave on ECHA veebilehel ja praktilises juhendis [„Teabevahetus ECHA-ga toimiku hindamisel“](#).

⁶ Kooskõlas artikli 10 punkti a alapunktiga ix ning artikli 12 lõike 1 punktidega d ja e.

4. Alternatiivid loomkatsete vältimiseks

Mitu käesoleva peatüki võimalust vastab XI lisa punktidele: tõendite kaalukus on seotud punktiga 1.2, (Q)SAR punktiga 1.3, *in vitro* andmed punktiga 1.4 ning analoogmeetod ja kategooriad punktiga 1.5.

4.1 Tõendite kaalukus

Mis see on?

Tõendite kaalukuse meetod tähendab tavaliselt mitmest allikast pärit tõendite kombineerimist vaadeldava omaduse hindamisel. See võib olla seega kasulik siis, kui näiteks igast teabeelemendist või katsest üksi ei piisa standardsete teabenõuete täitmiseks, kuid teatud omaduse järeldamiseks saab kombineerida üksikuuringute eeliseid ja puudusi.

Nimetus „tõendite kaalukus“ ei ole teaduslikult selgesti määratletud termin ega kokkuleppeline määratletud vahendite ja menetlustega põhimõte⁷. Seda võib siiski käsitada tõendus põhise meetodina, milles hinnatakse kogutud kättesaadava teabe eri elementide suhtelist kaalukust (väärtsusi). Seda põhimõtet saab kasutada objektiivselt (väljatöötatud menetlusega) või eksperdi hinnangu abil. Kättesaadavate tõendite kaalukust mõjutavad näiteks andmete kvaliteet, tulemuste järjepidevus, mõjude olemus ja raskus ning teabe asjakohasus.

REACH-määruses on tõendite kaalukuse meetod aine omaduse otsustamise menetluse komponent ning seega ka kemikaaliohutuse hindamise oluline osa.

Tõendite kaalukuse põhimõtet kasutatakse ka terviklike katsetamisstrateegiate väljatöötamisel – näiteks selline kaalukate tõendite koostamise strateegia, mis sisaldab määratletud katsete sarja, sisaldub REACH-määruse kohastes standardsetes teabenõuetes, näiteks naha/silmade ärrituse/söövituse ja mutageensuse katsete korral. Muud näited on ECHA [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi](#) peatükis R7a.

Tõendite kaalukuse põhimõtet kohaldatakse REACH-määruse XI lisas konkreetselt VII–X lisa teabenõuete täitmise valikuvõimalusena järgmiselt:

„Loomkatseid saab vältida, kui on olemas kaalukad tõendid, mis viitavad aine tõenäolistele omadustele. Seda lähenemist saab rakendada, kui mitu sõltumatut allikat pakuvad kokku küllaldast teavet, mis viib järeldusele, et ainel on (või ei ole) teatud ohtlikud omadused, samas kui igast üksikust allikast pärinevat teavet ei saa pidada väite toetamiseks piisavaks [...].

Kui on olemas piisavad kaalukad tõendid teatud ohtliku omaduse olemasolu või puudumise kohta, siis:

- — jäetakse ära omaduse lisakatsetamine selgroogsete loomadega,
- — võib ära jätta selgroogseid loomi mittehõlmavad lisakatsed.

Igal juhul tuleb esitada piisav ja usaldusväärne dokumentatsioon.“

Selles nimetatakse konkreetselt *mitmest allikast* pärit tõendite kasutamist, kus igast allikast pärit tõendit eraldi võetuna võib pidada ebapiisavaks.

Tõendite kaalukuse meetodi olemus nõuab teaduslikku hindamist, mille tõttu on vaja meetodi kasutamise põhjendamiseks esitada piisavad ja usaldusväärsed dokumendid. Tõendite

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

kaalukusest ei piisa alati lisakatsete vältimiseks, kuid see võib olla kasulik tervikliku katsetamisstrateegia väljatöötamisel, sest olemasolevad tõendid võivad aidata järgmiste etappide ja sobivaima katse valimisel.

Selleks peatükis kirjeldatakse üksikasjalikult teabeallikaid, mis võivad toetada tõendite kaalukuse kasutamist.

Millal tuleb seda teha?

Kui olemasolevad andmed on kogutud, võimaldab tõendite kaalukuse põhimõte:

- kasutada vähem usaldusväärset teavet või uuringuid, mis ei pruugi eraldi võetuna olla piisavad selleks, et neid võiks pidada põhiuuringuteks;
- järeldada aine omadus ning seega
- täita teie teabenõudeid.

See on üks võimalus optimeerida kogu näitaja kohta kättesaadava teabe ja eri andmeallikate kasutamist, mis võivad koos teiste uuringutega anda piisavat teavet, st võimaldada tõendite kaalukuse analüüsimist.

Oluline on dokumenteerida ja selgitada, kuidas tõenduspõhist lähenemist on kasutatud usaldusväärset, kindlat ja läbipaistvat viisil. Lisateavet ei pruugi olla vaja, kui põhjendate, kuidas tõendite kaalukuse meetodiga kombineeritud andmed kirjeldavad piisavalt vaadeldavat omadust.

Kuidas see toimub?

Esiteks hõlmab tõendite kaalukuse meetod kogu kättesaadava teabe kogumist: mida rohkem teavet, seda parem, ning seejärel eeldab see kogutud teabe hindamist koos eksperdi hinnanguga ja kaalutlemist, kas saab koostada kaalukate tõendite juhtumit.

Kogu olulise teabe kogumine

Tõendite kaalukuse juhtumi koostamiseks peate koguma kogu olemasoleva ja asjakohase teabe kõikidest võimalikest allikatest. Olemasoleva teabe kasutamise, hindamise ja esitamise lisateave on peatükis 3.1.

Kogu tõendikogumi hindamine omaduse järeldamiseks

Kumulatiivne kaalukus: teabe koondamine

Sama katseaine ja sama näitaja kohta võib olla olemas mitu uuringut, mida ei peeta täiesti usaldusväärseks ega põhiuuringuteks. Koos kasutatuna aga võivad uuringutulemused näidata mõju ligikaudu sama kontsentratsiooni ja aja juures. Nendel juhtudel võib olla põhjendatud kasutada konkreetse näitaja järeldamiseks tegemiseks ja teabenõude rahuldamiseks kõiki uuringuid koos.

Põhiuuringuteks on ebapiisavad näiteks järgmised uuringud:

- problemaatilised uuringud: kui kokkupuutekontsentratsiooni ei saa mõistlikult hinnata, tuleb katsetulemusse suhtuda ettevaatlikult, v.a kui see on tõendite kaalukuse hindamise osa;
- Klimischi hindega 2, 3 ja 4 uuringud;
- mittestandardsete suuniste järgi tehtud uuringud.

Näide (lühiajaline toksilisus kaladele)

VIII lisa punkti 9.1.3 näitaja (lühiajaline toksilisus kaladele) kohta on teil näiteks järgmised andmed:

- kehtivad andmed kaladele avalduva toksilisuse kohta, kuid ainult lühiajalise kokkupuute korral (nt 24 tundi);
- katsed üle 96-tunnise kokkupuute kohta, kuid neid ei saa pidada usaldusväärseks (nt puudulike dokumentide tõttu), kuigi need annavad teavet, et peamine mõju avaldub esimese 24 tunni jooksul. Sel juhul saab 24 tunni väärtust kasutada.
- Toksilisuse andmed mitme hetke kohta 72 tunnisest katses; sel juhul võib aja ning mõju kõver võimaldada ekstrapoleerida 96 tunni väärtuse.

Olemasolevate andmete hindamisel võib eeldada, et kõigi nimetatud kaalutluste täielikuks hindamiseks ei ole kogu uuringuteave kättesaadav. Uuringud võivad siiski olla kvaliteetsed ja neid võib saada kasutada tõendite kaalukuse meetodi osana. Kontrollige, et teil on põhiteavet, mis kinnitab, et aluseks olevad andmed on kvaliteetsed.

Sellises olukorras on väga oluline teada, kas katse toimus standardsete katsesuuniste järgi, ja tuleb märkida uuringumeetod. Lisaks tuleb põhiteave esitada ka tehnilises toimikus. Põhiteave on

- (i) katseaine identifitseerimisandmed;
- (ii) proovi puhtus;
- (iii) katseliigid ja
- (iv) katse kestus. Lisajuhised on esitatud registreerimisjuhendis.

Mida teha, kui uuringutulemused on vastuolulised?

Tõendite kaalukuse meetodit saab kasutada, mitme kättesaadava uuringu tulemused on vastuolulised: iga uuringut hinnatakse ja igale uuringule antakse kaal sõltuvalt katsemeetodist, andmete kvaliteedist ja vaadeldavast näitajast. Seejärel tehakse järeldus mitmesuguse kaaluga tõendite tasakaalu järgi.

NB! Kvaliteetsetel *in vivo* (analoogmeetodiga saadud teave) ja *in vitro* andmetel on tavaliselt otsustamisel suurem kaal kui QSAR- või asutusesisesel *in vitro* meetodiga saadud teabel.

Eksperdi hinnang

Eksperdi hinnang on ülitähtis kaalukate tõendite koostamisel ja hindamisel – usaldusväärse, asjakohase ja piisavuse kaalutlemisel, teabelementide lõimimisel ja võrdlemisel ning igale andmemelemendile kaalu määramisel.

Ekspertidel, kes selle teadusliku otsustuse teevad, peavad olema eksperditeadmised asjakohaste näitajate ja uuringumeetodite kohta, sest nad peavad hindama olemasolevate andmete usaldusväärset, asjakohast ja piisavust ning otsustama, kas koondatud tõenditest piisab, et järeldada aine omadusi või võimalikku mõju.

Kui katseandmed ei pruugi olla kättesaadavad või ei võimalda teha kindlaid järeldusi, võib järelduse tegemine olla võimalik muu teabe ja eksperdi hinnangu abil.

Eksperdi hinnangu läbipaistvuse ja arusaadavuse nimel on väga oluline, et kogu kasutatav teave, kõik hindamisetapid ja kõik järeldused oleksid täielikult dokumenteeritud ja teaduslikult põhjendatud tehnilises toimikus.

Esitage ja registreerige asjakohane teave

Näitaja kohta nõutava teabe esitamiseks peate esitama tõendite kaalukuse IUCLID-toimiku näitaja jaotises. Iga tõendi kohta peate koostama eraldi näitaja uuringu kirje ja valima väljal <Adequacy of study> (uuringu sobivus) suvandi *weight of evidence* (tõendite kaalukus).

Seejärel peate esitama teabe uuringuaruande kokkuvõttena: peate sisestama kogu asjakohane teave näitaja uuringu kirje väljadele *Administrative data* (haldusandmed) – nt *Type of information* (teabe liik) ja *Reliability* (usaldusväärsus) –, *Data source* (andmeallikas), *Materials and methods* (materjalid ja meetodid) ning *Results and discussion* (tulemused ja arutelu; vt juhtumiuuringud peatüki lõpus).

Registreerimismenetluse jooksul kontrollitakse iga tõendite kaalukuse meetodi osana esitatud näitaja uuringu kirje ja põhiuuringutena esitatud näitaja uuringu kirje terviklikkust.

IUCLID-vormingus registreerimistoimikute koostamise ja terviklikkuse kontrollimise lisateave on [käsiraamatus „Kuidas koostada registreerimis- ja PPORD-toimikuid“](#): punktis 9.7.4 on näitaja uuringu kirjete täitmise näited, ülejäänud lisateave on 2. lisas.

Soovitused

- 1 Koostage näitaja uuringu eri kirjete põhjal näitaja kokkuvõte, kus kirjeldatakse kokkuvõtvalt näitaja tulemusi ning põhjendatakse teie järeldust.
- 2 Esitage kaalukate tõendite iga osa kohta piisavalt teavet, et ECHA saaks hinnata tõendikogumit ja et see tõendaks, et koondteabe alusel saab mõistlikult järeldada aine olemuslikke füüsikalis-keemilisi, ökotoksikoloogilisi ja toksikoloogilisi omadusi.
- 3 Dokumenteerige selgelt ja esitage aruandes oma tõendite teaduslikud kaalutlused ja üldotsus, et ECHA saaks hinnata kogu tõendikogumit objektiivselt.
- 4 Kõik tõendite kaalukuse meetodi osaks olevad näitaja uuringu kirjed **tuleb tähistada** väljal <Adequacy of study> (uuringu sobivus).
- 5 Tõendite kaalukust ei tohi tähistada, kui registreerija kavatses loobuda uuringust REACH-määruse VII–X lisa veeru 2 põhjal.
- 6 Esitage **uuringu aruande kokkuvõtted** iga uuringu kohta, mida kasutatakse tõendite kaalukuse meetodi osana.
- 7 Alati tuleb arvestada kättesaadavate andmete kvaliteeti, tulemuste järjepidevust, ohtliku mõju raskust ja tüüpi ning kättesaadavate andmete asjakohasust omaduse suhtes.

Vajalikud eriteadmised

Nagu eespool kirjeldatud, on teaduslikud teadmised nõutavad näitaja kohta, v.a kui olemasolevad andmed on sisestatud IUCLIDi. Iga juhtum on erinev.

- | | |
|---------------------------------|---|
| Halduslikud eriteadmised | Kui katsetulemused ja nende Klimischi hinded on olemas ning neid saab kasutada vahetult registreerimistoimiku lähteandmetena. |
| Teaduslikud eriteadmised | Kui kättesaadavad tulemused eeldavad tõlgendamist või tuleb esitada koos Klimischi hinnetega, et järeldada edasiseks hindamiseks asjakohast väärtust. |

Teaduslikud tippteadmised

Kui standardkatsete alternatiivina saab kasutada mitut tõendite allikat, mis pärinevad kas katseandmetest või mitte; tõendite kaalukuse meetodi koostamisel ning sobivate ja usaldusväärsete dokumentide tagamisel; XI lisa punkti 1.2 tingimuste hindamisel.

Nõuanded

- 1 Toimik peab alati sisaldama standardsete teabenõuete kohandamiseks hästi dokumenteeritud ja kehtivat põhjendust, mis põhineb teaduslikel argumentidel, ja aluseks olevate tõendite dokumentatsiooni.
- 2 ECHA kiidab tõendite kaalukuse meetodi heaks üksnes siis, kui seda tõendavad IUCLIDis mitme näitaja uuringu kirjed ja mitme tõendusallika asjakohane dokumentatsioon; peate kasutama näitaja uuringu kirjetes õigeid lippe ja teil peab olema näitaja kokkuvõte, mis on ülimuslik teiste iga sõltumatu tõendiga seotud näitaja uuringu kirjete suhtes.
- 3 ECHA on täheldanud, et registreerijad on tõendite kaalukuse meetodit kasutanud sobimatult või asjakohatult, püüdes kasutada mitut vähem piisava olemasoleva teabe allikat. Erandina ei tohi te juhul, kui kokkupuute puudumise tõttu saab katse tegemata jätmist põhjendada oluliste argumentidega, tähistada näitaja uuringu kirjet tõendite kaalukuse lipuga, vaid peate selle asemel märkima andmenõuetest loobumise, valides põhjuseks exposure considerations (kokkutega seotud kaalutlused). Seejärel peate esitama piisavad kvantitatiivsed põhjendused, mis rajanevad kemikaaliohutuse aruandes välja töötatud kokkupuutetsenaariumidel.
- 4 Nüüdisaegsed meetodikad (nt toksikogenoomika) võivad anda teavet ka riskihindamise jaoks ning aidata tõhusa ja efektiivse katsestrateegia otsustamisel, pakkudes ühtlasi mehhanistlikku alust, mille abil selgitada toimemehhanismi, *in vivo* uuringutes tuvastatud mõju bioloogilist asjakohasust ja inimestele suunatud mõju.

Juhtumiuuringud

1. *juhtumiuuring*: tõendite kaalukuse meetodi piisav kohaldamine vees lahustuvuse näitaja korral, kahe tõendielemendi põhjal: analoogmeetod ja QSAR-proгноos.

Sellisel juhul tuleb esitada kaks peamist näitaja uuringu kirjet koos lähteaine näitaja uuringu kirjega. Täiendav näitaja uuringu kirje on üksnes analoogmeetodi (mitte tõendite kaalukuse) alus.

Esimene näitaja uuringu kirje (a) on analoogmeetodi alus. See on katsetulemus samalaadse struktuuriga aine (analoog, analoogmeetodi allikas) kohta, välja <Type of information> (teabe liik) suvandiks on märgitud „katseline uuring“, väljale <Adequacy of study> (uuringu sobivus) märgitakse „võtmeuuring“, tähistatud on uuringute aruande kokkuvõtte märkeruut. Täidetakse kõik uuringute aruande kokkuvõtte asjakohased väljad, sealhulgas registreerija tõlgendus ja järeldus. Registreerija võib lisada näitaja uuringu kirjesse ka toetava dokumendi või aruande.

Teine näitaja uuringu kirje (b) on analoogmeetodi **eesmärk** (analoogmeetodi tulemus) ja tegu on toetava aine (struktuurne analoog või aseaine) analoogmeetodiga; välja <Type of information> (teabe liik) suvandiks on märgitud „toetava aine (struktuurne analoog või aseaine) analoogmeetod“, väljale <Adequacy of study> (uuringu sobivus) märgitakse „tõendite kaalukus“. Tehakse ristviide näitaja uuringu kirjele (a), kujutades lähteuuringut väljal „Cross-reference“ (ristviide). Väljal <Justification for type of information> (teabe liigi põhjendus) esitatakse analoogmeetodi põhjendus. Registreerija võib lisada näitaja uuringu kirjesse ka toetava dokumendi või aruande.

Kolmas näitaja uuringu kirje (c) (Q)SAR-proгноosi jaoks, kus välja <Type of information>

(teabe liik) suvandiks on märgitud „(Q)SAR“, väljale <Adequacy of study> (uuringu sobivus) märgitakse „tõendite kaalukus“ ja täidetakse kõik uuringute aruande kokkuvõtte jaoks nõutavad väljad. Väljadel <Justification for type of information> (teabe liigi põhjendus) ja <Attached justification> (lisatud põhjendus) esitatakse QSAR-proгноosi alusdokumendid.

Eraldi näitaja uuringu kirjetes tehtud peamiste tähelepanekute kohta koostatakse näitaja kokkuvõtte. Lisaks dokumenteerib registreerija ka selle, kuidas ta määras tõendite kaalukuse abil aine omaduse.

Lisateave on [käsiraamatu „Kuidas koostada registreerimis- ja PPORD-toimikuid“](#) punktis 9.7.2.

2. juhtumiuuring: tõendite kaalukuse meetodi ebapiisav kohaldamine

Ainult ühe näitaja uuringu kirje kohta on väljal <Adequacy of study> (uuringu sobivus) märgitud „tõendite kaalukus“ ja selles esitatakse uuring, mille Klimischi hinne on 4.

Sellest ei piisa hindamiseks ega nõutava teabe esitamiseks. Seetõttu on oluline, et registreerija koostab kindlama tõendikogumi täiendavate teabeallikate abil ning dokumenteeriks tõendeid ja põhjendaks näitaja kohta tehtud järeldusi.

4.2 (Q)SAR

Mis see on?

Struktuuri-aktiivsuse seose (SAR) ning struktuuri-aktiivsuse kvantitatiivse seose (QSAR) mudelid – üldnimetus kokku „(Q)SAR“ – on teoreetilised arvutimudelid, millega saab ainete keemilise struktuuri põhjal kvantitatiivselt või kvalitatiivselt prognoosida füüsikalise-keemilisi, bioloogilisi (nt ökotoksikoloogilisi) ja keskkonnas käitumise omadusi. Need mudelid sisalduvad tasuta ja tasulistes tarkvarapakettides.

(Q)SAR-meetodi (teise nimetusega *in silico* meetodi) kasutamisega saate vältida asjatut katsetamist (sh loomkatseid), kui saadud teave on nõutava teabe esitamiseks piisav. Samas saab neid prognoose pidada kehtivaks ja kasutada üksnes siis, kui teatud tingimused on täidetud.

(Q)SAR-mudelitega püütakse prognoosida kemikaalide olulisi omadusi, kasutades katsete asemel mitmesuguseid andmebaase ja teoreetilisi mudeleid. Keemilise struktuuri teabe põhjal seostavad QSAR-meetodid kvantitatiivselt kemikaali omadused ja konkreetse toime väärtuse, ning SAR-meetodid võimaldavad teha kvalitatiivseid järeldusi aine omaduse olemasolu või puudumise kohta aine struktuuriomaduse põhjal.

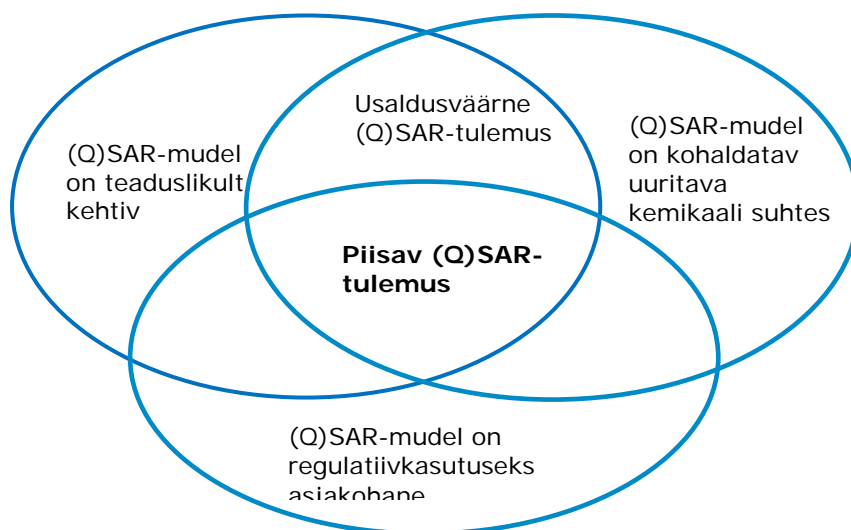
Nagu mis tahes muul kujul andmete korral, peate esitama piisavad dokumendid, et tulemusi saaks hinnata sõltumatult. (Q)SAR-mudelite lisateave on praktilises juhendis „Kuidas kasutada ja esitada (Q)SAR-mudeleid“.

Millal tuleb seda teha?

(Q)SAR-prognoose saab kasutada katsetamise asemel aktsepteeritava kohandamisena üksnes siis, kui piisavad (Q)SAR-tulemused on kättesaadavad, st kui täidetud on REACH-määruse XI lisa punkti 1.3 tingimused:

- (i) aine kuulub mudeli kohaldatavuse piirkonda;
- (ii) tulemused on saadud teaduslikult kehtiva mudeli abil;
- (iii) tulemused on klassifitseerimise ja märgistuse ning riskihindamise jaoks piisavad ja
- (iv) teave on hästi dokumenteeritud.

Joonis 4. Piisava (Q)SAR-tulemuse tuvastamine



Mudeli teaduslikku kehtivust hinnatakse järgmiste põhimõtete kohaselt:

- (i) määratletud näitaja;
- (ii) ühetähenduslik algoritm;
- (iii) määratletud kohaldatavuspiirkond;
- (iv) sobiv kasutatavus, stabiilsus ja prognoositavus ning
- (v) mehhanistlik tõlgendus, kui võimalik.

Mõningaid lihtsaid omadusi ja näitajaid saab (Q)SAR-mudelite abil usaldusväärset prognoosida, kui ained kuuluvad mudeli kohaldamisalasse, kuid kõrgema taseme näitajate korral saavad (Q)SAR-mudelid anda üksnes esialgset teavet aine võimaliku toksilisuse tüübi kohta.

Prognooside usaldusväärse ja sobivuse kontrollimiseks on vaja kogemust ja QSAR-mudelite põhjalikku tundmist.

Kuidas see toimub?

Üldiselt peate kasutama (Q)SAR-tulemusi tõendite kaalukuse meetodi (vt peatükk 4.1) või tervikliku katsetamisstrateegia osana.

Nõutavate standardandmete kohandamise suhtes on ECHA täheldanud, et puuduvad lihtsad (Q)SAR-lahendused keerukate tervisenäitajate jaoks, nt korduvannuse toksilisus, arengutoksilisus ja üldine reproduktiivtoksilisus.

(Q)SAR-mudelite kasutamisel peate kasutama kõiki näitaja kohta olemasolevaid (Q)SAR-mudeleid. Olemasolevad mudelid peavad olema sõltumatud (st kasutama erinevaid prognoosialgoritme ja alusandmeid).

Peate kontrollima, kas teie (siht)aine kuulub mudeli kohaldatavuspiirkonda. Praktikas peate kontrollima järgmisi elemente:

- (i) deskriptorite piirkond;
- (ii) struktuuri piirkond, mehhanistlikud ja metaboolsed piirkonnad, kui võimalik.

Lähedased struktuurianaloogid mudeli õppimiskomplektis suurendavad prognoosi usaldusväärset, eriti kui analooge prognoositakse õigesti või lubatud vea piires. Analooge võib otsida mudeli õppimis- ja/või katsekomplektist ning kättesaadavatest andmebaasidest (nt OECD andmebaasist QSAR Toolbox).

Peate esitama nõuetekohased dokumendid oma põhjenduse toetamiseks:

- (i) (Q)SAR-prognoosi aruandlusvorm (QPRF) prognoosi dokumenteerimiseks ja
- (ii) (Q)SAR-mudeli aruandlusvorm (QMRF) mudeli dokumenteerimiseks.

QMRF on mudeli üldkirjeldus ja selle esitab tavaliselt arendaja, kuid QPRF sõltub konkreetsest prognoosist ja selle peab koostama iga prognoosi kohta.

(Q)SAR-andmete kasutamise lisateave ja juhised on [praktilises juhendis „Kuidas kasutada ja esitada \(Q\)SAR-mudeleid“](#) ja [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R.6](#).

Vajalikud eriteadmised

Teaduslikud tippteadmised Et mõista (Q)SAR-arvutimudeleid, sest selliste andmete kasutamise, põhjendamise ja dokumenteerimise suhtes kehtivad väga konkreetsed eeskirjad; et hinnata XI lisa punkti 1.3 tingimusi.

Nõuanded

- 1 Ärge kasutage prognoose, mis vastavad üksnes mõnele REACH-määruse XI lisa punkti 1.3 tingimusele, või põhjendage selliste prognooside esitamist. Mida lähemal on tulemus regulatiivsele künnisele, seda täpsem peab olema prognoositav väärtus.
- 2 Näitaja uuringu kirjesse võib lisada mudeli teaduslikku kehtivust kirjeldava QMRFi, kuid alati tuleb lisada konkreetse prognoosi QPRF või esitada samaväärne teave IUCLIDI eeltäidetud väljal <Justification for type of information> (teabe liigi põhjendus).
- 3 OECD andmebaasi QSAR Toolbox kasutamine ei asenda QPRFi koostamise vajadust teaduslike põhjenduste kirjeldamiseks või prognoosi toetavate andmete esitamiseks.
- 4 Arvestage oma aine iseloomulikke keemilisi omadusi selle otsustamisel, kas aine kuulub mudeli kohaldamisalasse või kui prognoosimine võib olla keerukas – näiteks reageerivuse või spetsiifiliste toimetehhanismide teave võib viidata struktuuridele, mille korral võib eeldada liigset toksilisust, ja see võib vähendada prognooside täpsust.

4.3 *In vitro* andmed

Mis see on?

In vitro tähendab ladina keeles 'klaasis'. *In vitro* katsed tehakse kontrollitud keskkonnas, näiteks katsutis (katseklaasis) või Petri tassis, väljaspool elusorganisme. Selle vastand on *in vivo* katse (ladina keeles 'elusas'), milles kasutatakse elusorganismi, näiteks selgroogset looma.

Sobivate *in vitro* meetodite abil saadud tulemused võivad tõendada teatud omaduse olemasolu või aidata mõista aine toimemehhanismi. Selles kontekstis tähendab „sobiv“ meetodit, mis on piisavalt hästi välja töötatud rahvusvaheliste katsete väljatöötamise kriteeriumide järgi (nt Euroopa Alternatiivsete Meetodite Valideerimise Keskuse (ECVAM) eelvalideerimiskriteeriumide järgi). Valideerimine on protsess, millega määratakse menetluse usaldusvärsus ja asjakohasus konkreetseks otstarbeks.

Alternatiivsete meetodite edendamise kaudu on mitu *in vitro* katsemeetodit rahvusvaheliselt valideeritud ja saanud heakskiidu regulatiivseks kasutamiseks.

Kohandusena kasutamisel ja kui *in vitro* katse tulemustest ilmneb olemusliku omaduse puudumine, tuleb selle omaduse puudumise kinnitamiseks võib-olla teha siiski standardkatse. Erandid on näiteks need *in vitro* katsed, mille korral võivad negatiivsed tulemused olla aktsepteeritavad, kui neid kasutatakse terviliku lähenemise osana – näiteks kui *in vitro* katseid on juba aktsepteeritud nõutavate standardandmetena (nt nahasöövituse/-ärrituse ja raske silmakahjustuse / silmade ärrituse näitajate korral) või need on olulised etapid standardses terviklikus katsetamisstrateegias (nt mutageensuse korral).

Alati peab *in vitro* meetoditega koostatud teave olema saadud teaduslikult kehtival meetodil ning see peab olema klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks piisav. Nagu mis tahes muu andmevormi korral, peate esitama piisavad dokumendid, et tulemusi saaks sõltumatult hinnata.

Euroopa Liidus vastutab ECVAM uute alternatiivsete katsetamismeetodite teadusliku valideerimise kooskõlastamise eest. Uute katsemeetodite väljatöötamisel on viis põhietappi: katsete arendamine, eelvalideerimisfaas, valideerimisfaas, sõltumatu hindamine ja regulatiivse heakskiidu saamine.

Eelvalideerimine on äärmiselt oluline, et tagada, et ametlikku valideerimisuringusse võetav meetod vastaks piisavalt uuringu kohaldatavuskriteeriumidele. Eelvalideerimise ja valideerimise põhimõtted ning uute või uuendatud katsemeetodite valideerimisuringute tegemise põhimõtteid on kirjeldatud [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R.4](#) ning on üle võetud OECD 34. juhendist. Selliste *in vitro* meetodite kasutamise lisateave on juhendis ja aadressil <http://ecvam.jrc.it/>.

In vitro meetodite ja andmete kategooriad

On olemas kolm *in vitro* meetodite ja andmete kategooriat, mida saab kasutada ainete REACH-registreerimisel.

(i) Valideeritud *in vitro* meetodid

Valideeritud *in vitro* meetodid, mis on teaduslikult kokku lepitud rahvusvaheliselt tunnustatud valideerimispõhimõtete järgi, on tavaliselt loetletud katsemeetodite määruuses ja/või OECD katsesuunistes ning need võivad täielikult või osaliselt asendada *in vivo* katse, sõltuvalt eesmärgist, milleks meetod valideeriti ja vastu võeti.

Mõni *in vitro* katsemeetod kuulub mitmesuguste kogusevahemike korral nõutava standardteabe hulka (nt naha- ja silmade ärrituse ning naha sensibiliseerimise *in vitro* katsed, mutageensuse hindamise *in vitro* katsed). Need on valideeritud meetodid, mis on tõestatud piisavaiks ja sobivaiks kasutatava teabe hankimisel klassifitseerimise ja märgistuse ning/või riskihindamise jaoks.

(ii) Eelvalideeritud *in vitro* meetodid

Ka selliseid *in vitro* katseid, mis vastavad rahvusvaheliselt kokkulepitud eelvalideerimiskriteeriumidele, käsitatakse sobivatena kasutamiseks REACH-määruse järgi, kui nende katsete tulemused osutavad teatud ohtlikule omadusele. Samas kui eelvalideeritud meetodi tulemused ei näita ohtlikku omadust (negatiivsed tulemused), tuleb neid kinnitada näitaja suhtes asjakohase katsega, mis on sätestatud VII–X lisas (XI lisa punkt 1.4). Teine võimalus on neid tulemusi kasutada tõendite kaalukuse meetodis.

Eelvalideeritud *in vitro* meetodite abil saadud andmete kasutamisel tuleb registreerimistoimikus märkida eelvalideerimisfaasi sisenemise ECVAM-kriteeriumid, sealhulgas meetodi korratavuse tõendid, meetodi mehhanistlik asjakohasus ja prognoositavus.

(iii) Eelvalideerimata *in vitro* meetodid

Teabe kogumisel saab kasutada ka eelvalideeritud meetodeid ja muid *in vitro* andmeid (eelvalideerimata), et hankida täiendavaid andmeid *in vivo* või *in vitro* andmete hindamiseks ja tõlgendamiseks osana toimemehhanismi andmetest (nt *in vitro* kineetika andmed, samuti toksikogenoomika, metabooloomika) ning standardse katserežiimi kohandamise toetamiseks XI lisa kohaselt (olemasolevate andmete kasutamine, analoogmeetod ja kemikaalide rühmitamine ja/või tõendite kaalukus).

Peate alati määratlema selliste meetodite kasutamise eesmärgi selges ja hästi dokumenteeritud teaduslikus põhjenduses. Vajaduse korral (nt eelvalideeritud meetodite kasutamisel täiendava tõendina) tuleb esitada sobivuskriteeriumid.

Millal tuleb seda kasutada?

Artikli 13 lõigete 1 ja 3 kohaselt sobivad *in vitro* katsed olemuslike omaduste teabe kogumiseks enne *in vivo* loomkatsete kaalutlemist. Lisaks märgitakse REACH-määruse XI lisa punktis 1.2, et tõendite kaalukuse hindamisel võib arvestada „hiljuti väljatöötatud ja artikli 13 lõikes 3 osutatud katsemeetodite hulka kandmata“ katsemeetodeid, mis võivad olla alles kinnitamiseelses faasis.

REACH-määruse lisasid on muudetud, et toetada alternatiivsete katsemeetodite, sealhulgas *in vitro* meetodite kasutamist. Muudatused jõustuvad kahes etapis: esiteks naha ja silmade ärrituse ning akuutse nahakaudse toksilisuse kohta ja seejärel naha sensibiliseerimise kohta.

Uute nahasöövituse/-ärrituse, raske silmakahjustus / silmade ärrituse ja naha sensibiliseerimise uuringunõuete tõttu muutuvad mitteloomkatsed vaikemeetodiks. Üks teine muudatus sätestab täiendavad kohandamisvõimalused akuutse nahakaudse toksilisuse uurimisel. Enamasti saadakse aine klassifitseerimiseks või riskihindamiseks vajalik teave praegu üksnes *in vitro* uuringute abil.

In vitro andmeid võib seetõttu kasutada nõutava teabe täielikuks või osaliseks asendamiseks, mis tuleb vastasel korral koostada *in vivo* andmetest. Samas tuleb arvestada *in vitro* andmeid, sealhulgas konkreetse näitaja jaoks rahvusvaheliselt tunnustatud valideerimiskriteeriumidele (andmete piisavus ja sobivus) mittevastavate meetodite abil saadud andmeid, esitada need registreerimistoimikus kogu olemasoleva teabe hulgas ja kasutada neid tõendite kaalukuse hindamisel (XI lisa punkt 1.2) või ainete rühmitamise toetamisel (XI lisa punkt 1.5).

Kuidas tuleb seda kasutada?

Piisavuse ja sobivuse hindamine ja esitamine

Enne valideeritud *in vitro* katsemeetodi esitamist registreerimistoimikus peate hindama vastava näitaja kvaliteedikriteeriume ja esitama need asjakohases IUCLIDi näitaja uuringu kirjes. Kui meetod on loetletud Euroopa Liidu katsemeetodite määruses või OECD katseuunistes, hinnati andmete piisavust selle konkreetse näitaja jaoks rahvusvahelisel tasemel ja meetodit saab kasutada loomkatsete täielikuks või osaliseks asendamiseks.

Peate arvestama katsemeetodi protokollis või tehnilistes juhendites kirjeldatud piiranguid – näiteks mõni *in vitro* meetod on piisav üksnes positiivsete tulemuste prognoosimiseks (ohtliku omaduse teave), kuid mitte negatiivsete tulemuste korral.

Samuti peate kontrollima, et teie aine sobib katsetamiseks teie valitud *in vitro* mudeli abil, sest katse kohaldamisala võib olla piiratud.

Kui soovite kasutada eelvalideeritud *in vitro* meetodeid REACH-teabenõuete täitmiseks, peate täitma XI lisa punktis 1.4 sätestatud tingimusi ja hindama meetodi sobivust ECVAM-kriteeriumide suhtes enne tulemuste esitamist IUCLID-toimikus. Kui soovite kasutada muid *in vitro* meetodeid tõendite kaalukuse meetodi osana, peate kõigepealt hindama meetodi kvaliteeti ja kvaliteedistandardeid (katsetulemuste korratavus), enne kui lisate oma kaalutlused IUCLID-toimikusse näitaja uuringu kirje osana.

Kasutamine klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks

Klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks tohib kasutada ainult valideeritud ja eelvalideeritud *in vitro* meetodeid teatud kindlatel tingimustel. Kui kasutate VII–X lisas loetletud valideeritud *in vitro* meetodit või aine ohtlikke omadusi näitavat eelvalideeritud meetodit, võib tulemusi pidada piisavaiks klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks. Muid *in vitro* andmeid saab kasutada üksnes tõendite kaalukuse meetodi osana otsustamise toetamiseks.

Seoses raske silmakahjustuse / silmade ärritusega (VII lisa punkt 8.2) peate koguma või hankima teavet aine klassifitseerimise ja riskihindamise jaoks *in vitro* uuringute abil. Mõnel juhul saab kasutada kombineeritud *in vitro* uuringuid ja nendest piisab. Muudel juhtudel, kui ei saa teha järeldusi klassifitseerimise ja märgistuse kohta, võidakse VIII lisa punkti 8.2 veeru 2 teabenõuete täitmiseks siiski nõuda *in vivo* uuringuid. Sama põhimõtte kehtib omaduse „nahasöövitus/-ärritus“ suhtes.

Seoses naha sensibiliseerimisega (VII lisa punkt 8.3) ja REACH-määruse lisade muudatuste tõttu, kui neist katsetest ei saa teha järeldusi **või** kui kättesaadavad *in vitro* / *in chemico* katsemeetodeid ei kohaldata aine suhtes (vt 2. stsenaarium), võidakse teil seejärel lubada teha *in vivo* katse (VII lisa punkt 8.3.2).

Soovitused

- 1 *In vitro* (valideeritud ja eelvalideeritud) katsemeetodite alusel koostatud andmeid tohib kasutada REACH-tegevuses, kui ohunäitaja teave on klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks piisav.
- 2 Täiustatud *in vitro* tehnoloogiad võivad anda väärtuslikku teavet aine toimemehhanismi kohta ning võivad olla osa analoogmeetodist ja kategooria põhjendusest.
- 3 Eelvalideeritud (ja eelvalideerimata) meetodite abil saadud *in vitro* andmeid tohib kasutada üksnes tugiteabena (nt tõendite kaalukuse põhjenduse osana).
- 4 Tulemused peab registreerimistoimikus alati esitama üksikasjalikult ja selgesti, sealhulgas katsetingimused ja tulemuste kasulikkuse tõlgendus. See kehtib siis, kui uuringut kasutatakse

võtmeuringuna või osana tõendite kaalukuse meetodist.

5 Selgesti tuleb esitada meetodi piirangud – näiteks *in vitro* katsemeetodid ei pruugi suuta korrata kõiki ainevahetusprotsesse, mis võivad olla asjakohased *in vivo* keemilise toksilisuse korral.

6 Täitma peab REACH-määruse XI lisa punktis 1.4 sätestatud tingimusi.

Vajalikud eriteadmised

Halduslikud eriteadmised	Kui katsetulemused (koos nende Klimischi hinnetega) on olemas ja neid saab kasutada vahetult registreerimistoimiku lähteandmetena.
Teaduslikud eriteadmised	Kui kättesaadavad tulemused eeldavad tõlgendamist või tuleb esitada koos Klimischi hinnetega, et järeldada täiendava hindamise seisukohast asjakohast väärtust.
Teaduslikud tippteadmised	Kui standardkatsete alternatiivina saab kasutada mitut tõendite allikat, mis pärinevad kas katseandmetest või mitte; tõendite kaalukuse meetodi koostamisel ning sobivate ja usaldusväärsete dokumentide tagamisel; XI lisa punkti 1.4 tingimuste hindamisel.

Nõuanded

*Kuidas esitada in vitro meetodeid IUCLIDis olenevalt nende valideerimisstaatusest*⁸

Kui kasutate registreerimistoimikus REACH-nõuete täitmiseks valideeritud *in vitro* meetodiga saadud tulemusi, peate esitama uuringute aruande kokkuvõtte või uuringu kokkuvõtte oma IUCLID-registreerimistoimikus. Peate piisavalt kirjeldama katsetingimusi, tulemusi ja tõlgendust, et teha aine klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise otsuseid.

Kui esitate eelvalideeritud *in vitro* meetodi tulemused võtmeuringuna teatud näitaja andmenõuete täitmiseks, peab meetodi asjakohasus olema täiesti selge. Lisaks uuringute aruande kokkuvõtte nõuetele peate meetodi sobivuse ning selle võimaliku kasutatavuse hindamiseks klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks lisama dokumendid, mis tõendavad, et meetod vastab registreerimistoimiku ECVAM-kriteeriumidele vastavuse hindamise tingimustele.

NB! Kui sellistel meetoditel saadud tulemustest ei ilmne konkreetse käsitletava näitaja korral teatud ohtlikke omadusi, peate negatiivsete tulemuste kinnitamiseks tegema nõutava katse, v.a kui katsetest saab muude standardse teabenõude kohandamise eri- ja üldeeskirjade kohaselt loobuda.

Kui esitate eelvalideeritud või eelvalideerimata *in vitro* meetodil saadud tulemused lisauuringutena või tõendite kaalukuse meetodi osana või kõrvalejäetud uuringutena, peate seda registreerimistoimikus selgelt märkima koos sobiva ja hästi dokumenteeritud põhjendusega IUCLIDI näitaja uuringu kirje vastavatel väljadel.

⁸ [Praktiline juhend „Uuringute aruande kokkuvõtte esitamine“](#), käsiraamat „Kuidas koostada registreerimis- ja PPORD-toimikuid“ ning IUCLIDI abiteave, mis avaneb [IUCLIDI rakenduses](#) nuppu F1 vajutades.

Kui *in vitro* teavet kasutatakse tõendite kaalukuse kontekstis, tuleb esitada meetodi andmed uuringute aruande kokkuvõtte IUCLID-vormingus. Üksikasjalikult tuleb dokumenteerida ka uuringuleidude asjakohasus seoses üldise andmekogumi alusel tehtud järeldustega. Lisaks kui mõni uuring ei vasta nõuetele, kuid neist ilmnevad üliolulised tulemused, peate koostama ka uuringute aruande kokkuvõtted, mis selgitavad uuringute puudusi.

Sellised uuringud võib IUCLIDis tähistada väljal <Adequacy of study> (uuringu sobivus) lipuga „kõrvale jäetud oluliste metodoloogiliste puuduste tõttu“.

Kuidas esitada IUCLIDis in vitro andmete kasutamist standardse teabenõude täitmiseks?

Mis tahes tulemuste esitamisel oma IUCLID-registreerimistoimikus peate põhjendama standardkatsete kohandamist.

1. stsenaarium: teil on olemas *in vitro* teave, kui *in vitro* tulemustest on saanud standardnõue

Naha sensibiliseerimise in chemico / in vitro meetodid muutuvad nõutavateks standardandmeteks eeldatavasti 2016. aasta lõpus (VII lisa punkt 8.3.1), ning seejärel võib olla võimalik katsetamisstrateegias määrata aine naha sensibiliseerimise potentsiaal *in chemico / in vitro* meetodite sarja abil.

Tuleb esitada naha sensibiliseerimise 3 põhisündmuse teave, v.a kui ainet saab nõuetekohaselt klassifitseerida (kas aine on naha sensibilisaator või mitte) juba vähema teabe põhjal. Kui aine on naha sensibilisaator, tuleb hinnata naha sensibiliseerimise võimet, eristades alamkategooriaid 1A ja 1B.

Peate registreerimistoimikus esitama *in chemico / in vitro* tulemused tõendite kaalukusena koos asjakohase põhjendusega.

Aine klassifitseerimise lõplikuks järeldamiseks peate koostama eraldi näitaja uuringu kirje iga kasutatud *in chemico / in vitro* meetodi kohta: võimalik, et peate koostama 1...3 eraldi näitaja uuringu kirjet, kui suudate klassifitseerida pärast esimest või teist katset.

Seejärel peate iga kättesaadava tõendi kohta täitma igas näitaja uuringu kirjes välja <Adequacy of study> (uuringu sobivus), valides loetelust valikud „tõendite kaalukus“ või „toetav uuring“ (vt peatükk 4.1). NB! Ainult toetavate uuringute esitamisest näitaja kohta ei piisa.

Lisateave on [käsiraamatu „Kuidas koostada registreerimis- ja PPORD-toimikuid“](#) punktis 9.7.2.

Tehnilise terviklikkuse kontroll

Kõik uuringud, mis on tähistatud kui „võtmeuuring“ või „tõendite kaalukus“, läbivad [terviklikkuse kontrolli](#), mis on teie registreerimistoimiku edukaks esitamiseks nõutav etapp.

2. stsenaarium: teil on olemas *in vivo* teave, kui *in vitro* tulemustest on saanud nõue

REACH-määruse lisade muudatuste tõttu ei ole mõni *in vivo* katse enam vaike-teabenõue teatud näitajate puhul (nt silma- või nahaärrituse puhul).

Kui kättesaadavad on ainult *in vivo* katsed (nt seepärast, et aine ei kuulu *in vitro* katse kohaldamisalasse), võite esitada *in vivo* uuringu koos *in vitro* nõudest loobumise avaldusega (st kohandamise põhjenduse). NB! IUCLIDis on olemas standardne loobumisfraas.

Esimeses (*in vitro*) näitaja uuringu kirjes peate näitama, et loobute *in vitro* katsetamisest erivi või üldeeskirja järgi, mida soovite kohaldada, valides õige kande loetelu väljal <Justification

for data waiving> (andmete esitamisest loobumise põhjendus), sest teil juba on olemas *in vivo* teave.

Haldusandmed	
Näitaja	Nahaärritus: <i>in vitro</i> / <i>ex vivo</i>
Andmete esitamisest loobumine	Uuring ei ole teaduslikust seisukohast vajalik / olemas on muu teave
Andmete esitamisest loobumise põhjendus	Valige õige põhjendus: Nahaärrituse <i>in vitro</i> uuringut ei ole vaja teha, sest on olemas piisavad nahaärrituse <i>in vivo</i> uuringust saadud andmed
Ristviide	<Link to Section 7.3.1 endpoint study record (key study or weight of evidence records) for Skin irritation: <i>in vivo</i> > (link punkti 7.3.1 näitaja uuringu kirjele (võtmeuuringu või tõendite kaalukuse kirjed) <i>in vivo</i> nahaärrituse kohta).

NB! Samuti võite põhjendada, et *in vitro* meetodid ei ole teie aine puhul sobivad, kui see on tõesti nii.

Teises (*in vivo*) näitaja uuringu kirjes esitate seejärel kogu uuringute aruande kokkuvõtte teabe, täites kõik asjakohased väljad.

Kui te ei suuda seoses naha- või silmade ärritusega (VII lisa punktid 8.1 ja 8.2) teha järeldusi klassifitseerimise ja märgistuse jaoks, võivad *in vivo* uuringud olla siiski vajalikud. Peate esitama näitaja uuringu kirje *in vivo* uuringu kohta ja *in vitro* uuringute tulemused (koos põhjendusega <cannot be used for classification> (ei saa kasutada klassifitseerimiseks).

4.4 Analoogetod ja kategooriad

Mis see on?

REACH-määruse analoogetod tähendab ühe aine (sihtaine) näitaja teabe prognoosimist teise aine (lähteaine) sama näitaja andmeid kasutades. Iga näitaja keerukuse arvestamiseks peab olema selge, kuidas analoogetod käsitleb vaadeldavat näitajat või omadust.

Aineid, mille füüsikalis-keemilised, toksikoloogilised ja ökotoksikoloogilised omadused on suure tõenäosusega samasugused või järgivad struktuuri sarnasuse tõttu korrapärast mudelit, võib pidada ainerühmaks ehk kategooriaks. Analoogetod on eriti ilmne, kui seda kasutatakse sarnase struktuuriga mitme aine korral. Ainete väike arv võib varjata omaduste suundumusi. Struktuuri sarnasuse tõttu prognoositakse ühe aine (lähteaine) konkreetse toksikoloogilise omaduse järgi teise aine (sihtaine) sama omadust, et täita REACH-teabenõuet.

Sel põhjusel on tavaliselt oluline, et teil oleks vähemalt üks aktsepteeritav kvaliteetne uuring vaadeldava näitaja või omaduse kohta. Kui on olemas mitu sobivate andmetega analoogi, võib kasutada prognoosimiseks halvima juhtumi meetodit. Sel juhul korratakse analoogetodi hindamist iga lähte- ja sihtaine paari jaoks, nii et halvim juhtum oleks põhjendatud.

Kategooriameetodit kasutatakse analoogetodi rakendamisel mitme aine korral, mis on rühmitatud määratletud struktuurisarnasuse ja ainete lubatud erinevuste põhjal. Struktuuri sarnasuse tõttu on tulemused kas sarnased või järgivad korrapärast mudelit. Sihtainete rühmas prognoosimise alus peab olema konkreetne (nt halvim juhtum või suundumuse analüüs).

NB! REACH-määruse kohaselt ei peeta sihtaine omaduste analoogetodi abil prognoosimise võimaluse põhjendamisel piisavaks ainult struktuuri sarnasust. Selgitada tuleb ka struktuuri erinevusi, st miks struktuuri erinevusi või rühmasisesed varieerumisi ei peeta prognoositavat omadust mõjutavaks.

[Analoogetodi hindamise raamistiku](#) kasutamine võib aidata teil oma analoogetodit hinnata ja vajaduse korral täiustada. ECHA töötas välja analoogetodi hindamise raamistiku, mis põhineb analoogetodi kõige tavalisematel variantidel. Need on vormistatud stsenaariumidena. Igat stsenaariumi iseloomustab mitu teaduslikku kaalutlust, mis on analoogetodi hindamisel äärmiselt olulised. Neid nimetatakse hindamiselementideks ning need sisaldavad hindamisvariante ehk loogilises järjestuses küsimusi ja võimalikke tulemusi, samuti sisaldavad need näiteid.

Neile küsimustele vastamine aitab määrata analoogetodi usaldusväärsuse taset ning üldist aktsepteeritavust. Analoogetodi hindamise raamistik töötati välja ühe koostisosaga ainete ja inimtervisega seotud toksikoloogia jaoks. Selle põhimõtteid saab analoogia abil kohaldada siiski ka keskkonnanäitajate ning mitme koostisosaga ainete ja UVCB-ainete suhtes.

Ainete sarnasus

Peate looma kemikaalide rühmitamise aluse (seoses nende sarnasusega) XI lisa punkti 1.5 eeskirjade abil, mida on põhjalikumalt käsitletud REACH-määruse [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R.6](#): „(Q)SARid ja kemikaalide rühmitamine“.

Kategooriameetodi määratlus ei välista analoogetodit, kui selles on lihtsaimal kujul üks lähte- ja üks sihtaine. Samas on kategooria põhjendus kindlam, kui kogutakse rohkem analooge ja on piisavalt ühendavaid andmeid, mis näitavad, et liikmed on piisavalt sarnased või nad järgivad (mitte)toksilisuse järjepidevat mudelit.

Need sarnasused võivad tuleneda mitmest tegurist:

- (i) sama funktsionaalrühm;

- (ii) samad lähteained või lagunemissaadused;
- (iii) toime muutumise püsiv skeem ja
- (iv) samad koostisosad või sama kemikaaliklass.

Neid sarnasusnõudeid saab kasutada ka ükshaaval. Kui kategooria (ja sarnasus) on siiski põhjendatud mitme alusega, näiteks ainult ahela pikkuse kui lubatud erinevuse ja ühise ainevahetusrajaga, suurendaks kategooria usaldusväärset.

Hüpotees peab arvestama nii kokkupuuteviise kui ka toime kestust.

Millal tuleb seda kasutada?

Kui tuvastate oma andmestikus andmelünga ja on olemas katsed analoogsete ainete kohta, peate kaalutlema, kas saate kasutada analoogmeetodit oma registreeritud aine olemuslike omaduste prognoosimiseks sarnasusnõuete alusel. Analoogete aineid võib tuvastada ka rahvusvahelistel hindamistel (nt OECD HPV-kategooriameetodid) või kasutades eksperdivahendeid, nt vahendit [OECD QSAR Toolbox](#).

Kui näib, et võimalikku rühmitamis- ja analoogmeetodit tuleb kinnitada või tugevdada, võite kaalutleda kategooria toetamiseks katsetamist või katsetamissetepaneku tegemist.

Kuidas tuleb seda kasutada?

Rühmitamis- ja analoogmeetodi arendamisel peate järgima etappe, mida on kirjeldatud [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R.6](#): „(Q)SARid ja kemikaalide rühmitamine“. Samuti võite arvestada [OECD ainete rühmitamise juhendit](#).

Kuidas pean iseloomustama ainete rühmitamis- ja analoogmeetodit?

Peate hindama siht- ja lähteainete struktuuri sarnasust ja ainete struktuurierinevuste mõju vaadeldavatele näitajatele.

Analoogmeetodi hüpoteesi stabiilsust võib oluliselt tugevdada vaadeldavate ainete toksikokineetika teave, sealhulgas ainevahetuse teave. Lähte- ja sihtainete füüsikaliskemiliste omaduste selge mõistmine aitab koostada analoogmeetodi juhtumit.

Rühmitamise/kategooria määratlus peab dokumenteerima kategooria liikmeid siduvad keemilised sarnasused ning omaduste ja/või toimete suundumused. Peate teadma piire (st kohaldamisala) ja kategooria liikmete struktuurilist seost ning selgesti määratlema kategooriasse kuulumise kriteeriumid. Samuti peate kirjeldama võimalikult põhjalikult kõiki lähte- ja sihtaineid, sealhulgas identifikaatoreid, puhtuse/lisandite profiile ja nende mõju vaadeldavatele näitajatele.

Peate esitatavas põhjenduses teaduslikult selgitama, miks on analoogmeetod võimalik. Kui analoogmeetod ei sisalda analoogmeetodi hüpoteesi põhjendamiseks piisavat, asjakohast ja usaldusväärset teavet lähte- ja sihtainete kohta, tuleb võib-olla teha täiendavad katsed analoogmeetodi kasutamise põhjenduse toetamiseks või esitada nende ettepanek. Põhjendused peavad käsitlema ka ainete struktuuri erinevusi, et tõendada, et lubatud erinevused ei muuda prognoositavat toksilisust oluliselt.

Peate koostama sobivas järjestuses oleva kättesaadavate andmete maatriksi, mis kajastab tuvastatud rühmasisesid suundumusi või liikumist. Maatriksi peab näitama, kas andmed on kättesaadavad ja kas on olemas usaldusväärseid võtmeuringute tulemusi.

Tutvuge ECHA veebilehtedega [ainete rühmitamise ja analoogmeetodi kohta](#), kus on analoogmeetodi hindamise raamistik, näide ja seonduvad dokumendid. Kaalutlege oma analoogmeetodi hindamiseks analoogmeetodi hindamise raamistiku kasutamist.

Töövahendi [OECD QSAR Toolbox](#) abil saab hinnata kategooria järjepidevust mitmesuguste

iseloomustavate tegurite (tarkvaras sisalduv teave, tavaliselt otsustuspuu kujul), näiteks järgmiste abil:

- ainete rühmitamine eel määratletud kategooriatesse (nt järgides USA Keskkonnakaitseagentuuri või OECD kategooriadokumentide määratlusi);
- empiirilised (struktuursed) iseloomustavad tegurid (nt orgaanilised funktsionaalrühmad);
- näitajapõhine struktuuri sarnasus (nt naha- ja silmade ärrituse / söövituse puhul, *in vitro* mutageensuse puhul jne); ning
- mehhanistlikud (nt seundumine DNA-d siduva valguga) ja toksikoloogilised iseloomustavad tegurid.

Kas analoogmeetodi prognoos on klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks piisav?

Analoogmeetodi prognoos peab olema klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks piisav – see ei tohi näiteks lähteainete või -uuringute valimisel olla hälvetele vastuvõtlik, mis võib alahinnata ohtu. Prognoosi piisavus REACH-määruse kohase klassifitseerimise ja märgistuse ja/või riskihindamise jaoks võib erineda sellest, mida on vaja mujal, näiteks tootearenduses või ohtude prioriseerimisel. Sellisel juhul võib olla vaja lisateavet, mis kinnitaks, et koostatud prognoos on regulatiivkontekstis piisav. Samuti peab olema selge, kuidas käsitleb prognoos igat vaadeldavat näitajat nende erineva keerukuse tõttu (nt põhiparameetrid, bioloogiline siht). Samuti võib olla vaja kaalutleda, kas prognoos on piisav selleks, et saaks järeldada klassifitseerimise kriteeriumide kohaselt, nt kas prognoos käsitleb toimeid ning annuse ja reaktsiooni seost. Aine ohtude ja riskide mõistmise seisukohalt võivad olla olulised ka aine muud ohtlikud omadused, mida standardsed teabenõuded käsitlevad osaliselt või üldse mitte (nt immuuntoksilisus).

Millal on rühmitamine ja analoogmeetod nõuetekohaselt dokumenteeritud?

On äärmiselt oluline, et esitataks selge analoogmeetodi põhjendus. Analoogetod peab sisaldama kõikide lähte- ja sihtainete korral rahuldavaid aine identifitseerimisandmeid, sealhulgas koostisosi ja puhtuse/lisandite profiile. Dokumentatsioon peab sisaldama ka rühmitamise ja analoogmeetodi üksikasjalikku kirjeldust, sealhulgas toksikokineetilisi kaalutlusi, kui neid kasutatakse toksikoloogiliste näitajate jaoks. Analoogetodi põhjendus peab sisaldama lähte- ja sihtandmete kohta olemasolevate katseandmete võrdlust ja selget andmemaatriksit, milles on esile tõstetud võimalikud andmete suundumused. On oluline dokumenteerida analoogetod hästi, et hindaja saaks seda asjakohaselt hinnata.

Peale hea dokumenteerimise sõltub rühmitamise või analoogetodi stabiilsus analoogetodi hüpoteesi kehtivusest ja selle teaduslikust alusest, samuti esitatud tõenditest.

Dokumenteerimise juhised on [teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R.6](#): „(Q)SARid ja kemikaalide rühmitamine“.

Aine iseloomustamine

On äärmiselt oluline, et määratlete täpselt analoogetodis kasutatud kõigi ainete keemilised struktuurid ja puhtusprofiilid, sest lisandite või stereokeemia erinevused võivad mõjutada toimet ja keemilisi omadusi. Lähte- ja sihtainete koostise põhjalik kirjeldus võimaldab olemasolevaid andmeid paremini kasutada. Analoogetodis kasutatud kõigi andmete suhtes on soovitatav järgida [ainete REACH- ja CLP-määruse kohase identifitseerimise ja nimetamise juhendit](#). Samuti tuleb selgelt iseloomustada UVCB-aineid.

Kuidas kasutada in vitro andmeid analoogmeetodi ja kemikaalkategooriate rakendamisel?

Kui asjakohane, võib *in vitro* katsetega saadud andmetega ühendada lähte- ja sihtaineid. *In vitro* või *ex vivo* andmed võivad selgitada mehhanistlikke kaalutlusi (toksikodünaamiline sarnasus) ja suurendada analoogmeetodi hüpoteesi stabiilsust, sarnaste ainete ühiste metaboliitide või üldiselt absorptsiooni, jaotuvuse, ainevahetuse ja organismist elimineerimise (ADME) kontekstis (toksiokineetiline sarnasus).

Peale selle võib *in vitro* andmeid kasutada ka (Q)SAR-mudelites rakendatava mehhanistliku terminoloogia bioloogilise väärtuse tõendamiseks, näiteks ainete rühma kohaldamisala määratlemisel.

Vajalikud eriteadmised

Teaduslikud tippteadmised

Kui standardkatsete alternatiivina saab kasutada ühe või mitme analoogse ainega saadud katseandmeid (analoogmeetod/rühmitamine); analoog-/kategooriameetodi koostamine ning usaldusväärsete dokumentide tagamine; XI lisa punkti 1.5 tingimuste hindamine.

Selliste andmete kasutamise, põhjendamise ja dokumenteerimise suhtes kehtivad väga konkreetset eeskirjad.

Nõuanded

- 1 Peate põhjendama kõiki väiteid toetavate andmetega. Registreerimistoimikus peavad alati olema faktilised tõendid, näiteks uuringute aruande kokkuvõtted, mis esitatakse eraldi näitaja uuringu kirjes. Sel põhjusel ei kiida ECHA heaks lihtviidet muudele hinnangutele (nt muudes registreerimistoimikutes või muudel veebilehtedel või mis on tehtud muudes õigusraamistikutes). Toimikule saab lisada aruandeid või muud toetavat teavet.
- 2 Tavaliselt põhineb aktsepteeritav analoogmeetodi põhjendus mitmel tõendielemendil. Arvestada tuleb ka eri kokkupuuteviise ja aine vorme. Toksikokineetilistest uuringutest pärit teave võib parandada analoogmeetodi hüpoteesi stabiilsust.
- 3 Dokumendis tuleb üksikasjalikult kirjeldada, mis ohunäitajaid analoogmeetod katab, ning identifitseerida analoogmeetodis kasutatav lähtekemikaal. Samuti on oluline, et usaldusväärsete hindede kajastaksid sarnasuse *eeldusi*. Seega ei tohi analoogmeetodi põhjal saadud tulemuste korral tavaliselt kasutada Klimischi hinnet 1 (usaldusväärne ilma piiranguteta).
- 4 Soovitav on võrrelda kõigi kategooria liikmete ohunäitajate katseandmeid (mis samuti esitatakse tabeli kujul andmematriksina), mis ideaalis näitab kategooriasiseseid suundumusi.
- 5 Igas IUCLIDI näitaja uuringu kirjes peate märkima, kas katseaine identifitseerimisandmed erinevad toimiku 1. jaotises määratletud andmetest (st registreeritud ainest). Peale selle on [käsiraamatus „Kuidas koostada registreerimis- ja PPORD-toimikuid“](#) juhised, kuidas esitada analoogmeetodit IUCLIDis.
- 6 Analogaalne veel koostamata teabe ühendamine (nt pärast katsetamisettepaneku esitamist) ei ole lubatud kohandus. Sel juhul peate märkima, et katseline uuring on kavandatud ja mis on katsetamisettepaneku analogaalne.
- 7 Kui ained on kategooria liikmetena heaks kiidetud muude regulatiivprogrammide raames (nt OECD HPV-kategoorias), peate neile toimikus viitama. Peate siiski lisama kogu

kättesaadava teabe (sh teabe, mis muutus kättesaadavaks pärast hindamist muu regulatiivprogrammi raames) ning taashindama kategooria usaldusväärsust REACH-määruses nõutava teabe kohaselt.

Kasulikud lingid

Teadusuuringute Ühiskeskuse peadirektoraadi (DG JRC) alternatiivsete katsemeetodite läbivaatamise, valideerimise ja kinnitamise jälgimissüsteem ([TSAR](#))

TSAR on vahend, millega antakse selge ülevaade alternatiivsete katsemeetodite seisundi kohta nende muutumisel eelvalideerimiseks esitatud puhteaduslikest protokollidest aktiivse kasutamiseni regulatiivkontekstis.

Euroopa Alternatiivsete Meetodite Valideerimise Keskus ([ECVAM](#)).

[OECD](#): avaldab kemikaalide hindamise katsesuuniseid

[EÜ katsemeetodite määrus](#) (komisjoni määrus (EÜ) nr 440/2008)

Lisateave ECHA veebilehel

[Kuidas koostada registreerimis- ja PPORD-toimikuid](#)

[Praktiline juhend „Kuidas koostada ja esitada \(O\)SAR-mudeleid“](#)

[Praktiline juhend VKEde juhtidele ja REACH-koordineerijatele](#)

[Registreerimisjuhend](#)

[Andmete jagamise juhend](#)

[Ainete rühmitamine ja analoogmeetod](#), sh analoogmeetodi hindamise raamistik

[ECHA veebiseminarid](#): kuidas kasutada *in vitro* andmeid, analoogmeetodit jne (2012, 2013, 2014, 2016)

EUROOPA KEMIKAALIAMET
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, SOOME
ECHA.EUROPA.EU