

## Käytännön opas

# Eläinkokeita korvaavien menetelmien käyttäminen REACH-rekisteröintiin liittyvien tietovaatimusten täyttämiseksi

Versio 2.0 – heinäkuu 2016

# ABC

Versio	Muutokset
Versio 1.0	Käytännön oppaiden 1, 2, 4, 5, 6 ja 10 ensimmäiset versiot
Versio 2.0	Edellisten eri aloja koskevien käytännön oppaiden laatiminen. Korjattuun versioon tehtiin seuraavat muutokset: Luku 2: (Käytännön opas 10) Tarpeettomien eläinkokeiden välttäminen Luku 3.3: (Käytännön opas 4) Kuinka ilmoitan tietojen mukauttamisesta Luku 3.1 ja 4.1: (Käytännön opas 2) Todistusnäytön ilmoittaminen Luku 4.2: Käytännön oppaan 5 erillinen päivitys: QSAR-mallien ilmoittaminen ("Q)SAR)-mallien käyttäminen ja ilmoittaminen") Luku 4.3: (Käytännön opas 1) <i>In vitro</i> -tietojen ilmoittaminen Luku 4.4: (Käytännön opas 6) Interpolointitietojen ja luokkien ilmoittaminen

### Käytännön opas: Eläinkokeita korvaavien menetelmien käyttäminen REACH-rekisteröintiin liittyvien tietovaatimusten täyttämiseksi

**Viite:** ECHA-16-B-25-FI  
**Luettelonumero:** ED-AE-16-114-FI-N  
**ISBN:** 978-92-9495-201-1  
**ISSN:** 1831-6689  
**DOI:** 10.2823/51114  
**Julkaisujankoha:** 19. heinäkuuta 2016  
**Kieli:** FI

© Euroopan kemikaalivirasto, 2016  
 Etusivu © Euroopan kemikaalivirasto

Jäljentäminen on sallittua, jos lähde mainitaan muodossa  
 "Lähde: Euroopan kemikaalivirasto, <http://echa.europa.eu/>" ja jos jäljentämisestä ilmoitetaan kirjallisesti kemikaaliviraston viestintäyksikköön ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Asiakirjaa koskevat mahdolliset kysymykset tai huomautukset voi lähettää tietopyyntölomakkeella (mainitse viite ja julkaisujankoha). Tietopyyntölomake on Euroopan kemikaaliviraston kotisivulla kohdassa Yhteydenotto:  
<http://echa.europa.eu/contact>

Vastuuvapauslauseke: Tämä on työkäännös englanniksi julkaistusta alkuperäisasiakirjasta, joka on saatavilla ECHAN verkkosivustolla.

#### Euroopan kemikaalivirasto

Postiosoite: PL 400, 00121 Helsinki  
 Käyntiosoite: Annankatu 18, Helsinki

## Sisällysluettelo

<b>1. JOHDANTO</b> .....	<b>4</b>
1.1 Kenen pitäisi lukea tämä opas? .....	4
1.2 Keskeiset asiat .....	4
<b>2. YLEISET VELVOLLISUUTESI</b> .....	<b>6</b>
<b>3. TIETOVAATIMUSTEN TÄYTTÄMISEN NELJÄ VAIHETTA</b> .....	<b>8</b>
3.1 Olemassa olevien tietojen käyttäminen .....	10
3.2 Tietojen yhteiskäyttö .....	15
3.3 Tietojen mukauttaminen.....	16
3.4 Uusien tietojen tuottaminen ja testausehdotusten toimittaminen .....	21
<b>4. VAIHTOEHDOT ELÄINKOKEIDEN VÄLTÄMISEKSI</b> .....	<b>22</b>
4.1 Todistusnäyttö .....	22
4.2 (Q)SAR .....	28
4.3 <i>In vitro</i> -tiedot .....	31
4.4 Interpolointi ja kategoriat .....	37

## Kuvat

<b>Kuva 1: Vakiotietovaatimusten ja (eläimillä) tehtävien kokeiden mahdollisten vaihtoehtojen välinen suhde</b> .....	<b>5</b>
<b>Kuva 2: Yhteenveto tiedonkeruun toistuvasta prosessista tarpeettomien eläinkokeiden välttämiseksi</b> .....	<b>9</b>
<b>Kuva 3: Vakiotietovaatimuksesta poikkeamiseen tai sen mukauttamiseen liittyvä päätöksentekomalli</b> .....	<b>17</b>
<b>Kuva 4: Kaavio asianmukaisen (Q)SAR-tuloksen tunnistamiseen</b> .....	<b>28</b>

## 1. Johdanto

REACH-asetus<sup>1</sup> edellyttää, että uudet tiedot vaarallisista ominaisuuksista hankitaan välttämällä tarpeettomia eläinkokeita, mikäli mahdollista.

Tämän käytännön oppaan tarkoituksena on antaa sinulle tietoa velvollisuuksistasi välttää tarpeetonta testausta selkärankaisilla eläimillä ja varmistaa, että sinulla on riittävästi tietoa aineesi ominaisuuksista luokitusta ja riskinarviointia varten. Sitä varten oppaassa kerrotaan eläinkokeita korvaavien menetelmien käyttämisen mahdollisuuksista, joita tulee koko ajan enemmän, ja siitä, miten niistä raportoidaan asianmukaisesti.

Lisäksi tässä käytännön oppaassa annetaan suosituksia, jotka perustuvat kemikaalivirastossa tähän saakka kertyneeseen kokemukseen rekisteröinnistä ja aineiston arviointimenettelyistä. Tässä oppaassa annetuissa tiedoissa ei kuvata vaatimuksia, joiden on täyttyvä, jotta rekisteröinti läpäisisi täydellisyystarkastuksen. Niitä kuvataan "[Rekisteröinti- ja PPORD-aineistojen laatiminen](#)" -nimisen oppaan liitteessä 2.

Kannattaa tutustua myös [Tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevat toimintaohjeet](#) -julkaisuun (etenkin lukuihin R2, R3, R4, R5, R6 ja R7). Nämä yksityiskohtaisemmat ohjeasiakirjat sisältävät esimerkkejä ja selityksiä tässä oppaassa käytetyistä käsitteistä.

Lisää tietoa on myös kemikaaliviraston julkaisussa [Practical Guide for SME Managers and REACH coordinators](#) (luku 2.2).

### 1.1 Kenen pitäisi lukea tämä opas?

Tämä opas on tarkoitettu erityisesti aineiden valmistajille ja maahantuojille (ja niiden ainoille edustajille), ja siitä on paljon hyötyä pienille ja keskisuurille yrityksille ([pk-yrityksille](#)), joilla on REACH- tai CLP-asetusten mukaisia velvoitteita.

Oppaasta on hyötyä myös sopimustutkimusorganisaatioille ja konsulteille, jotka tarjoavat palveluitaan rekisteröijille. Se voi olla sinulle avuksi myös rekisteröintejä koskevien päätösten tekemisessä ja muilta osapuolilta mahdollisesti saamiesi ohjeiden arvioinnissa. Asiakirjasta voi olla hyötyä myös Euroopan unionin ulkopuolisille yrityksille, jotka tuovat kemikaaleja EU:n alueelle.

### 1.2 Keskeiset asiat

Tämän käytännön oppaan keskeiset asiat voidaan tiivistää seuraavasti:

1. Täytät tietovaatimukset noudattamalla näitä neljää vaihetta:
  - (i) olemassa olevien tietojen kerääminen ja jakaminen
  - (ii) tarvittavien tietojen määrittäminen
  - (iii) tiedoissa olevien puutteiden tunnistaminen
  - (iv) uusien tietojen tuottaminen tai testausstrategian ehdottaminen.
2. Jaa tietoja muiden (mahdollisten) rekisteröijien kanssa (vaiheittain rekisteröitävien aineiden osalta tietojenvaihtofoorumeissa) tai aiempien rekisteröijien kanssa. Pyydä

---

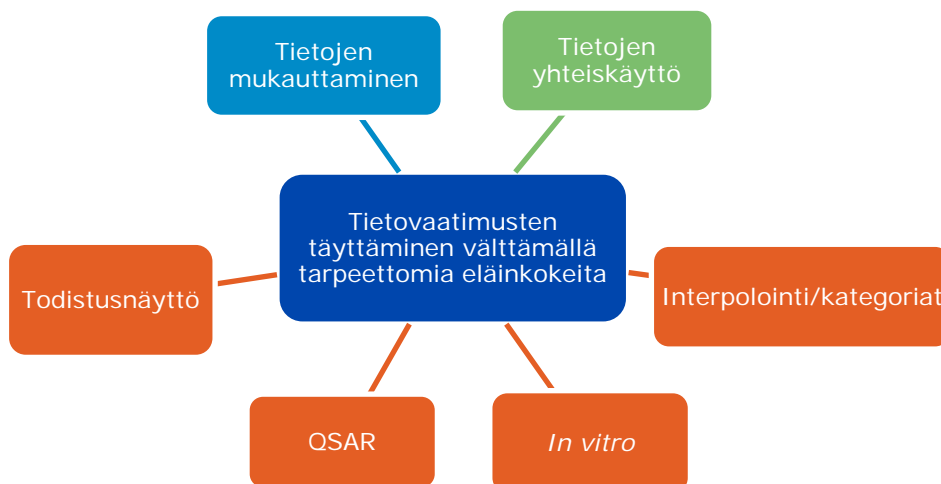
<sup>1</sup> Kemikaalien rekisteröinnistä, arvioinnista, lupamenettelyistä ja rajoituksista (REACH) annettu asetus (EY) N:o 1907/2006.

edellisiltä rekisteröijiltä olemassa olevat tiedot selkärankaisilla eläimillä tehdyistä kokeista.

3. Tietyissä tapauksissa voit hyödyntää tietojen mukauttamista, jos se on perusteltua REACH-vaatimusten mukaisesti (liitteet VII–X, toinen sarake, ja/tai liite XI).
4. Jos uusia tietoja täytyy hankkia, eläinkokeet ovat viimeinen keino. Joissakin tapauksissa eläinkokeet edellyttävät kemikaaliviraston etukäteishyväksyntää. Koska sinulla on velvollisuus pohtia vaihtoehtoisia menetelmiä, sinun täytyy merkitä muistiin ne näkökohdat, jotka tukevat päätöstäsi siitä, miksi uusia tietoja pitää hankkia tekemällä kokeita selkärankaisilla eläimillä. Virasto voi pyytää sinua toimittamaan näkökohtia vaihtoehtoisista menetelmistä.
5. Vaihtoehtoisia menetelmiä voidaan käyttää suoran testauksen sijasta useita tietovaatimuksia koskevien päätelmien tekemisessä. REACH-asetuksessa määritetyt vaihtoehtoiset menetelmät ovat todistusnäyttöön perustuva lähestymistapa, *in vitro* -menetelmät, kvantitatiiviset rakenne-aktiivisuussuhde (QSAR) -mallit ja interpolointi/kategoriat. Lainsäädännölliset vaatimukset kuitenkin vaihtelevat varsinaisten ominaisuuksien mukaan. Tietojen tarkkuuden on oltava sama kuin vakiotesteillä saatavissa tiedoissa.
6. Se, että vaihtoehtoisten tietojen käyttöä koskevat viralliset edellytykset täyttyvät, on dokumentoitava, kuten myös se, että nämä tiedot on hankittu validoiduilla menetelmillä ja että tulokset ovat luokituksen ja merkintöjen ja/tai riskinarvioinnin kannalta asianmukaiset.
7. Aineistojen on oltava hyvälaatuisia. Jos kemikaalivirasto toteaa, että tiedot ovat riittämättömät, puuttuvat tiedot voidaan pyytää myöhemmin.

Tarkempia tietoja tietovaatimusten täyttämiseen tarkoitetuista yhdistetyistä testausstrategioista on saatavilla [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevissa toimintaohjeiden luvussa R.7a: Ominaisuuskohtaiset ohjeet](#).

**Kuva 1: Vakiotietovaatimusten ja (eläimillä) tehtävien kokeiden mahdollisten vaihtoehtojen välinen suhde**



## 2. Yleiset velvollisuutesi

*Aineidesi vaarojen ja riskien arviointi:* REACH- ja CLP<sup>2</sup>-asetusten yleisenä tavoitteena on varmistaa ihmisten terveyden ja ympäristön korkeatasoinen suojelu.

Kemiallisten aineiden ominaisuuksista tarvitaan riittävästi tietoa, jotta voidaan tehdä päätöksiä niiden luokituksista ja merkinnöistä sekä riskinarvioinnista. Siksi REACH-asetuksessa edellytetään, että rekisteröit aineesi ja täytät REACH-asetuksen 10 ja 12 artiklassa sekä liitteissä VI–XI olevat tietovaatimukset.

CLP-asetuksessa ei vaadita uusien tutkimusten tekemistä<sup>3</sup>. Sen sijaan sinun täytyy hankkia ja arvioida kaikki saatavilla olevat merkitykselliset tiedot, jotta voit luokitella aineesi ja seoksesi. Käytännössä tämä tarkoittaa, että monet aineet voidaan luokitella niiden tietojen perusteella, jotka hankittiin REACH-asetuksen mukaista rekisteröintiä laadittaessa.

*Selkärankaisilla eläimillä tehtyjen kokeiden tulosten jakaminen:* Ensisijaisena keinona välttää tarpeettomia eläinkokeita rekisteröijillä on REACH-asetuksen nojalla velvollisuus jakaa selkärankaisilla eläimillä tehtyjen kokeiden tulokset saman aineen muiden rekisteröijien kanssa ja tehdä tietojen yhteistoimitus.

REACH-asetuksessa edellytetään, että rekisteröijät keräävät ja jakavat olemassa olevat tiedot ensin, selvittävät tarvittavat tiedot, määrittävät puuttuvat tiedot ja vasta sen jälkeen tuottavat uusia tietoja tai ehdottavat testausstrategiaa.

Aineen ja ominaisuuden mukaan voi olla niin, että olemassa olevat tiedot ihmisten terveyteen ja ympäristöön kohdistuvista vaaroista ovat riittämättömät ja että uutta tietoa on siksi tuotettava.

Tietoa aineiden sisäisistä ominaisuuksista voidaan tuottaa muilla keinoilla kuin testaamalla, jos REACH-asetuksessa säädetyt edellytykset täyttyvät. Monissa tapauksissa vain lisätestauksella voidaan hankkia puuttuvat tiedot.

*Selkärankaisilla eläimillä tehtävät kokeet viimeisenä keinona:* REACH-asetuksessa nimenomaan edellytetään, että aina kun mahdollista, tietoa tuotetaan muilla keinoilla kuin selkärankaisilla eläimillä tehtävillä kokeilla. Toisin sanoen eläimillä testaaminen on sallittu vain viimeisenä keinona, kun kaikki muut tiedonlähteet on käytetty.

Vaihtoehtoisia testimenetelmiä, kuten *in vitro* -testejä, kehitetään jatkuvasti, ja REACH-asetuksen mukaisia vakiotietovaatimuksia mukautetaan koko ajan. Silti monissa tietovaatimuksissa, etenkin suurina tonnimäärinä rekisteröitävien kemikaalien osalta, hyödynnetään vakiotestimenetelmiä, joissa käytetään selkärankaisia eläimiä, laadittaessa malleja, joilla ennustetaan, mitä vaikutuksia kemikaaleilla on ihmisiin ja ympäristöön. On kuitenkin muita keinoja, kuten interpolointi ja ryhmittely, joilla voidaan arvioida aineen ominaispiirteitä myös tällaisten ominaisuuksien yhteydessä.

Jos uusi eläinkoe osoittautuu tarpeelliseksi, lainsäädäntö edellyttää, että eläinten käytön korvaamisen, vähentämisen ja parantamisen periaatteiden toteuttamisessa käytetään tieteellisesti päteviä lähestymistapoja.

On siis käytettävä kaikkein vähiten haitallista testiä, jossa käytetään vähiten eläimiä, ja se on tehtävä siten, että eläimille koituu vähiten kipua, kärsimystä, ahdistusta ja pitkäaikaista

---

<sup>2</sup> Aineiden ja seosten luokituksista, merkinnöistä ja pakkaamisesta annettu asetusta (EY) N:o 1272/2008.

<sup>3</sup> Tämä ei koske fyysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia, joita ei käsitellä tässä asiakirjassa.

haittaa. Koe on tehtävä tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelusta annetun direktiivin 2010/63/EU säännösten mukaisesti ja testimenetelmäasetuksen (EY) N:o 440/2008 mukaisia hyväksytyjä menetelmiä käyttäen.

Kaikista tutkimuksista, joita REACH-asetuksen liitteen IX tai X mukaisten vaatimusten täyttäminen edellyttää, ja tietyistä liitteen VIII vaatimuksiin liittyvistä tutkimuksista on toimitettava testausehdotukset ja saatava niille kemikaaliviraston hyväksyntä, ennen kuin kokeen saa tehdä.

REACH-asetuksen mukaisissa arviointimenettelyissä kemikaalivirasto tutkii kaikki testausehdotukset ja voi valita myös toimittamasi aineiston vaatimustenmukaisuustarkastukseen. Jos kemikaalivirastolle syntyy aineistosi tarkastuksen yhteydessä vaikutelma, ettei saatavilla olevia vaihtoehtoisia menetelmiä ole käytetty, virasto voi pyytää sinua selvittämään asiaa. Jos näihin huolenaiheisiin ei reagoida, kemikaalivirasto voi ilmoittaa jäsenvaltion viranomaisille mahdollisesta vaatimustenvastaisuudesta. Tämän vuoksi on tärkeää, että dokumentoit aineistossa perustelut sille, miksi uusien eläinkokeiden tekeminen on tarpeen.

Sinulla on myös velvollisuus päivittää aineistosi viipymättä, kun saataville tulee uutta tietoa ja uusia tutkimuksia.

### 3. Tietovaatimusten täyttämisen neljä vaihetta

Rekisteröijänä sinun täytyy hankkia tietoa aineistasi REACH-asetuksen liitteissä VI–X määritetyn mukaisesti. REACH-asetuksen liitteessä VI esitetään nelivaiheinen menettely, jolla tietovaatimukset täytetään. Nämä vaiheet eivät ole välttämättä peräkkäisiä. Käytännössä

kyse on toistuvasta prosessista, joka on kuvattu jäljempänä olevassa kuvassa 2. Tämä on yhteenveto suositelluista vaiheista, joiden avulla määritetään oikea strategia ja varmistetaan, että tarpeettomat eläinkokeet ja päällekkäiset testit vältetään.

Samankaltaista prosessia voidaan käyttää aineiden luokituksessa, joskaan CLP-asetuksen nojalla sinulla ei ole velvollisuutta tehdä uusia tutkimuksia.

#### Vaihe 1: Olemassa olevien tietojen kerääminen ja jakaminen

Kaikkien saatavilla olevien nykyisten tietojen kerääminen ja jakaminen on ensimmäinen vaihe tietovaatimusten täyttämässä. Tätä selostetaan tarkemmin jäljempänä luvuissa 3.1 ja 3.2.

#### Vaihe 2: Tarvittavien tietojen määrittäminen

Sinun täytyy määrittää REACH-asetuksen liitteistä VII–X aineesi sisäisiä ominaisuuksia koskevat vakiotietovaatimukset, joita sovelletaan valmistamaasi tai maahan tuomaasi tonnimäärään, koska sinun on noudatettava näitä tietovaatimuksia. Sinun pitää myös määrittää liitteestä VI kaikki tarvittavat tiedot aineen tunnistetiedoista.

Jo tässä vaiheessa kannattaa myös harkita tietovaatimusten mukauttamismahdollisuuksia, joista on tarkempia tietoja liitteiden VII–X sarakkeessa 2 (ominaisuuskohtaiset erityissäännöt) ja liitteen XI eri osioissa (yleiset kriteerit vaadittujen tietojen mukauttamiseen). Näitä käsitellään tarkemmin jäljempänä (ks. luvut 3.3 ja 4).

#### Vaihe 3: Puuttuvien tietojen määrittäminen

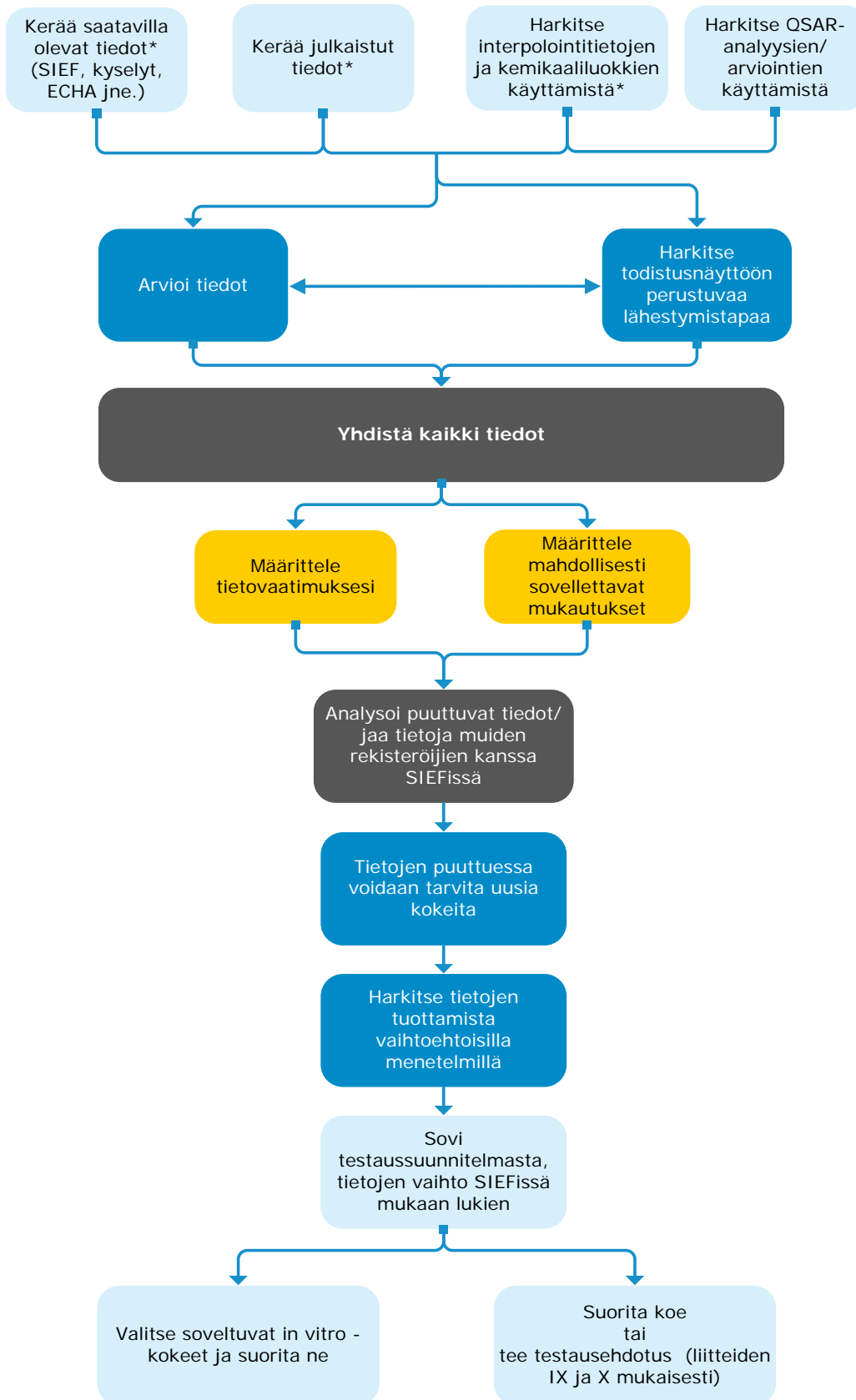
Kun kaikki saatavilla oleva merkitykselliset ja luotettavat tiedot on kerätty vaiheessa 1, sinun pitää vertailla ainettasi koskevia tietovaatimuksia ja tarvittavia tietoja, jotka on määritetty vaiheessa 2, jotta näet, puuttuuko vaadittuja tietoja.

#### Vaihe 4: Uusien tietojen tuottaminen tai testausstrategian ehdottaminen

Jos vaiheessa 3 todetaan, että tietoja puuttuu, sinun täytyy tuottaa uutta tietoa. Tätä selostetaan tarkemmin jäljempänä luvussa 3.4.



Kuva 2: Yhteenveto tiedonkeruun toistuvasta prosessista tarpeettomien eläinkokeiden välttämiseksi



\* Sinulla on oltava lupa käyttää tietoja.

### 3.1 Olemassa olevien tietojen käyttäminen

Sinun täytyy kerätä kaikki merkitykselliset saatavilla olevat tiedot aineesi sisäisistä ominaisuuksista. Tällaisia tietoja ovat esimerkiksi fysikaalis-kemialliset ominaisuudet, ympäristökäyttäytyminen ja -myrkyllisyys sekä nisäkkäisiin kohdistuva myrkyllisyys. Lisäksi on kerättävä tiedot aineen käytöstä ja sille altistumisesta riippumatta siitä, vaaditaanko tiettyssä tonnimääräluokassa tietoa tietystä ominaisuudesta.

Tähän sisältyvät kaikki saatavilla olevat, asianmukaiset ja luotettavat tiedot, jotka sinulla itselläsi on tai jotka ovat peräisin muilta tietojen omistajilta tai muista lähteistä:

- Olemassa olevat, testaukseen tai muihin lähteisiin (esimerkiksi tieteellisiin julkaisuihin) perustuvat tiedot aineesta.
- Aineen valmistus ja kaikki käytöt, tiedot ihmisen ja ympäristön altistumisesta sekä kaikki tähän liittyvät riskinhallintatoimet.
- Tiedot analogisista aineista, jos interpolointi tai tiettyyn kemikaaliluokkaan lisääminen on mahdollista (kannattaa harkita yhteydenottoa samankaltaisten aineiden tietojenvaihtoorumeihin).
- (Q)SAR-malleilla ennustetut tulokset, jos sopivia malleja on saatavilla.
- Kaikki muut tiedot, jotka voivat tukea todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa puuttuvien tietojen hankkimiseksi tiettyjen ominaisuuksien osalta, jos tämä on tarpeen.

REACH-asetuksessa edellytetään, että sisällytät tekniseen aineistoon kaikki saatavilla olevat merkitykselliset tiedot. Sinun täytyy toimittaa vähintään REACH-asetuksen liitteissä VII–X edellytetyt vakiotiedot sen mukaan, mikä on tarpeen rekisteröintisi tonnimääräluokassa.

Kun olet kerännyt ja arvioinut kaikki olemassa olevat tiedot, sinun on valittava niistä ne tiedot, jotka ovat **merkityksellisiä, asianmukaisia ja luotettavia**. Tämän arvioinnin perusteella sinun pitää toimittaa kaikki sellaiset tiedot, joista on ollut hyötyä, kun olet täyttänyt aineen kutakin ominaisuutta koskevia tietovaatimuksia, ja ilmoittaa kaikki tiedot, jotka ovat olleet tarpeen aineen turvallisen käytön osoittamiseksi. Vaikka yksi merkityksellinen, asianmukainen ja laadukas tutkimus ominaisuutta kohti periaatteessa riittää tietovaatimusten täyttämiseen, päätelmät ovat sitä vankemmat, mitä enemmän tietoja on annettu.

REACH-asetuksen liitteessä XI olevassa kohdassa 1.1 olemassa olevien tietojen käyttöä voidaan pitää riittävänä perusteluna sille, ettei testaus vaikuta tieteellisiin perusteisiin tarpeelliselta, kun asetetut ehdot täyttyvät. Käyttämällä ja asianmukaisesti ilmoittamalla olemassa olevia tietoja vaikutat osaltasi siihen, että tarpeettomat eläinkokeet voidaan välttää. Vaihtoehtoisten menetelmien, kuten todistusnäyttöön perustuvan lähestymistavan (ks. luku 4.1) ja interpoloinnin tai ryhmittelyn (ks. luku 4.4), käyttö perustuu myös siihen, että olemassa olevat tiedot ilmoitetaan asianmukaisesti.

#### Miten toimitaan?

##### *Tietojen pisteytyksen yleiset kriteerit*

- Tietojen pisteytyksen yleiset kriteerit ovat luotettavuus, merkityksellisyys ja asianmukaisuus, ja niitä on kuvattu kattavasti [tietovaatimuksia ja](#)

[kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden luvussa R.4.](#) Klimisch ja muut (1997)<sup>4</sup> ovat lyhyesti kuvattuna määrittäneet nämä ehdot seuraavasti:

- **Merkityksellisyys:** se, missä määrin tiedot ja testit ovat asianmukaisia tietyn vaaran tunnistamiseksi tai riskin luonnehtimiseksi.
- **Luotettavuus:** testiraportin tai julkaisun sisäisen laadun arviointi suhteessa mieluiten standardoituun metodologiaan sekä sen arviointi, miten koemenettely ja testitulokset on kuvattu tulosten selkeyden ja todennäköisyyden todistamiseksi. Tietojen luotettavuus liittyy läheisesti tietojen tuottamiseksi käytetyn testimenetelmän luotettavuuteen (ks. toimintaohjeiden luku R.4.2).
- **Asianmukaisuus:** tiedon käyttökelpoisuus vaaran- tai riskinarvioinnissa. Jos kutakin ominaisuutta käsitellään useammassa kuin yhdessä tutkimuksessa, suurin painoarvo annetaan sille tutkimukselle, joka on merkityksellisin ja luotettavin. Kunkin ominaisuuden osalta on laadittava yksityiskohtaiset tiivistelmät keskeisistä tutkimuksista.

### Tietojen merkityksellisyys vaarojen ja riskien tunnistamisessa

Merkityksellisyys tarkoittaa sitä, missä määrin tiedot ja testit ovat asianmukaisia tietyn vaaran tunnistamiseksi tai riskin luonnehtimiseksi. Tässä ei ole kyse pelkästään varsinaisista testitiedoista, vaan myös muuntotyypisistä tiedoista.

Kun arvioit merkityksellisyyttä, ota huomioon seuraavat seikat:

- Ominaisuuden merkityksellisyys: tutkimuksessa tutkittujen vaikutusten on selvästi liityttävä aineen myrkyllisyyteen (ts. fyysiset vaikutukset tai vaikeuttavista tekijöistä johtuvat vaikutukset eivät ole merkityksellisiä).
- Testimateriaalin merkityksellisyys: testimateriaalin on vastattava rekisteröityä ainetta.
- Testimenetelmän ja -olosuhteiden merkityksellisyys: käytetyt olosuhteet eivät saisi poiketa kovin paljoa kansainvälisesti hyväksytyistä testiohjeista.
- Vaihtoehtoisten tietojen merkityksellisyys: esimerkiksi käytettäessä (Q)SAR-malleja, interpolointia, kategorioita tai *in vitro* -menetelmiä sinun on varmennettava, voidaanko niitä soveltaa aineeseen (ts. (Q)SAR-mallien sovellettavuusalue, kategorian yhdenmukaisuus, *in vitro* -vaikutusten merkityksellisyys).

### Tietojen luotettavuus vaarojen ja riskien tunnistamisessa

Merkityksellisten tietojen on oltava tarpeeksi luotettavia, jotta ne voidaan ottaa huomioon vaarojen ja riskien tunnistamisessa, kuten on todettu [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden luvussa R.4.](#) Toimita vain sellaisia tietoja, joiden merkityksellisyydestä, luotettavuudesta ja asianmukaisuudesta sinulla on näyttöä.

Luotettavuutta mitataan siis tutkimuksen, käytetyn menetelmän, tulosten raportoinnin ja päätelmien laadulla. Näin ollen testin luotettavuus voi perustua testiraportin laatuun, standardoidun metodologian käyttöön ja tapaan, jolla koemenettely ja tulokset on kuvattu.

Jotta voit ilmoittaa tietyn tutkimuksen luotettavuudesta, sinun täytyy antaa kaikille teknisessä

---

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

aineistossa ilmoittamillesi tiedoille pisteet Klimischin pisteytysjärjestelmän mukaisesti:

- 1 = luotettava ilman rajoituksia
- 2 = luotettava tietyin rajoituksin
- 3 = ei luotettava
- 4 = ei voida selvittää.

### Tietojen asianmukaisuus vaarojen ja riskien tunnistamisessa

Asianmukaisuus tarkoittaa tietojen käyttökelpoisuutta vaarojen ja riskien arvioinnissa.

Toimittamiesi tietojen on oltava asianmukaisia myös tietyn vaaran tunnistamisen tai riskinluonnehdinnan kannalta, ja niiden perusteella pitäisi voida tehdä selvä päätös siitä, täyttääkö aine luokittelukriteerit ja voidaanko niiden perusteella johtaa asianmukaiset DNEL-/PNEC-arvot riskinarviointia varten.

### Määrä

Edellä esitetyn lisäksi myös määrä on kriteeri, joka täytyy ottaa huomioon arvioitaessa todistusnäytön pitävyyttä, etenkin kun todistusnäytön kokoamiseen ja vaaditun ominaisuustutkimuksen mukauttamiseen on käytettävissä useita tiedonlähteitä. Todistusnäytössä tarvitaan kaiken kaikkiaan paljon tietoa: yksi tietokokonaisuus ei siis riitä. Kuten edellä on mainittu, mitä enemmän perusteita todistusnäytössä on (etenkin jos käytettävissä on toisilleen vastakkaista tietoa), sitä parempi.

### Yhteiset tiedonlähteet ja niiden pisteytys

Seuraavista lähteistä voidaan saada hyödyllistä tietoa:

- käsikirjat ja tietokannat
- olemassa olevat tutkimukset (vanhat tiedot)
- epidemiologiset tutkimukset ja muut ihmisiä koskevat tiedot
- (Q)SAR-ennusteet
- in vitro -menetelmät ja uudet vasta kehitetyt testimenetelmät
- interpolointi.

Muista varmistaa, että sinulla on oikeus käyttää näitä tietoja rekisteröinnissä (ks. myös [tietojen yhteiskäyttöä koskevat toimintaohjeet](#)).

### Käsikirjat ja tietokannat

Tarkkaan tutkittujen kemikaalien yhteydessä voi olla hyväksyttävää käyttää muista vertaisarvioituista tiedoista saatuja arvoja fysikaalis-kemiallisille, toksikologisille ja ympäristötoksikologisille parametreille. Luotettavuutta arvioitaessa tällaisille vertaisarvioituille tiedonlähteille voidaan antaa luotettavuuspisteitys 2 (luotettava tietyin rajoituksin), koska on oletettavaa, että useita tiedonlähteitä on tutkittu, että testimenetelmät ja testiaineen tunnistetiedot on arvioitu ja että ominaisuudelle valittu arvo on luotettava ja edustava. Tieto siitä, onko tällainen arviointimenettely tehty, löytyy yleensä käsikirjan johdannosta tai verkkotietokannan yhteenvetotiedoista.

Hyödyllisiä kirjallisuusviitteitä ja muuta tietokoosteita, jotka sisältävät vertaisarvioituja fysikaalis-kemiallisia tietoja, on [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointeja koskevien toimintaohjeiden luvussa R7a](#) (taulukko R.7.1-2).

Verkkotietokannat, kuten OECD:n eChemPortalin [tietokannat](#), ovat hyödyllisiä tiedonlähteitä etenkin, jos niissä esitetään valittua arvoa koskevat viitetiedot. Lisäksi ne osoittavat, mistä lisätietoja on saatavilla. Muista, että alkuperäinen tiedonlähde on aina tarkistettava, ja siihen on viitattava tietokannan (tai toissijaisen tiedonlähteen ilman sen etsimistä) suoran lainaamisen sijasta, koska nämä tietokantalähteet ovat yleensä valmiiksi toissijaisia tiedonlähteitä.

Käytettäessä pelkästään useista toissijaisista lähteistä peräisin olevia tietoja on tärkeää kehittää todistusnäyttöön perustuva lähestymistapa (ks. tarkempia tietoja luvusta 4.1), jotta voidaan varmistaa, että kyseiselle ominaisuudelle on valittu asianmukainen arvo. Yleensä yhden vertaisarvioidun toissijaisen lähteen käyttö ilman muuta tukevaa näyttöä ei ole hyväksyttävää.

Teknisessä aineistossa on esitettävä arvoja, jotka ovat peräisin useista asiantuntevista tiedonlähteistä, muiden tukevien tietojen, kuten valmistustietojen, luotettavien QSAR-ennusteiden ja/tai vertaisarvioimattomista lähteistä peräisin olevien tietojen lisäksi.

Materiaalin käyttöturvallisuustiedotteista ja kaikista muista yrityksen teknisistä tiedoista peräisin oleville fysikaalis-kemiallisten ominaisuuksien arvoille voidaan antaa vain luotettavuuspisteytys 4 (= ei voida selvittää), ellei samalla toimiteta tarkempia tietoja esimerkiksi koemenetelmistä ja testiaineesta, jotta (yksityiskohtainen) tutkimustiivistelmä voidaan laatia ja jotta tutkimuksen luotettavuus voidaan arvioida riippumattomasti.

Yksittäisen parametrin osalta kunkin tiedonlähteen luotettavuudesta on vaikea tehdä yleisiä päätelmiä. Arvioijien on varmistettava, että testiaineen tunnistetiedot sekä testimenetelmää ja tuloksia koskevat tiedot ovat luotettavia.

### **olemassa olevat tutkimukset (vanhat tiedot)**

Sitä, mikä on "vanha tutkimus", ei ole määritelty, mutta kaksi jaottelua voidaan tehdä:

(i) Tutkimukset, jotka on tehty direktiivissä 2004/10/EY säädettyjen hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden mukaisesti, ja tutkimukset, jotka on tehty ennen näiden periaatteiden laatimista (1987). Muiden kuin hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden mukaisesti tehtyjen tutkimusten luotettavuus on arvioitava tapauskohtaisesti Klimischin pisteytysjärjestelmän avulla. Tutkimusraportin laatu vaikuttaa arviointiin suuresti.

(ii) Tutkimukset, jotka on tehty uusimpien komission asetusten tai OECD:n ohjeiden mukaisesti. Sitä, onko tutkimus uusimpien ohjeiden mukainen, on arvioitava tapauskohtaisesti.

Vaikka REACH-asetuksen liitteessä XI sallitaan olemassa olevan tutkimustiedon käyttö, sellaisista vanhoista tutkimuksista saadut tiedot, joita ei tehty nykyisten testiohjeiden mukaisesti, eivät välttämättä ole kovin luotettavia tai merkityksellisiä, koska tutkimukseen sovelletut ohjeet eivät kenties vastaa uusimpia nykyisiä ohjeita. Puutteita voi olla varsinkin raportoinnissa ja laadunvarmistuksessa, jos tutkimuksessa on mitattu vähemmän (tai erilaisia) parametreja. Näin ollen tällaiset tutkimukset voivat olla nykyisiä tutkimuksia vähemmän luotettavia, jolloin niitä ei voida pitää keskeisinä tutkimuksina.

Nämä tutkimukset voivat kuitenkin olla asianmukaisia todistusnäyttöön perustuvassa lähestymistavassa tai tukevinä tutkimuksina. Jotta kemikaalivirasto pystyisi arvioimaan nämä muut kuin vakiotiedot, toimita mahdollisimman paljon dokumentaatiota, myös tarkka kuvaus tutkimuksesta, siinä käytetystä testimenetelmästä ja testimateriaalista sekä kaikista poikkeamista tai epätavallisuuksista. Jos tietoja ei ole tarpeeksi, jotta voit laatia yksityiskohtaisen tutkimustiivistelmän IUCLIDissa, tutkimus on parempi merkitä tukevaksi tutkimukseksi.

## Aiemmat ihmisillä saadut raakatiedot

Liitteessä XI olevan 1.1.3 kohdan mukaan aiempia ihmisillä saatuja raakatietoja voidaan käyttää sen perustelemiseen, ettei testaus vaikuta tieteellisiin perusteisiin tarpeelliselta, kun asetetut ehdot täyttyvät.

Todistusnäyttöön perustuvaan lähestymistapaan kannattaa sisällyttää epidemiologisia tietoja ja muuta tietoa ihmisen altistumisesta (esimerkiksi tapaturmaisista myrkytyksistä tai työperäisestä altistumisesta), kliinisiä tutkimuksia tai tapauselostuksia. Tietojen asianmukaisuuden arviointia varten on toimitettava asianmukaista ja luotettavaa dokumentaatiota liitteessä XI olevassa 1.1.3 kohdassa tarkoitettujen kriteereiden osalta.

## (Q)SAR-ennusteet

Lisänäyttöä voidaan saada validista (Q)SAR-ennusteesta. Tarkempia tietoja ja ohjeita (Q)SAR-tietojen käytöstä on saatavana julkaisussa [\(Q\)SAR-mallien käyttämistä ja ilmoittamista koskeva käytännön opas](#) ja [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden luvussa R.6](#).

## In vitro -menetelmät ja uudet vasta kehitetyt testimenetelmät

*In vitro* -testejä voidaan käyttää todistusnäytön lähteenä. Tarkempia tietoja on jäljempänä luvussa 4.3.

REACH-asetuksen liitteessä XI olevassa 1.2 kohdassa mainitaan, että "uudet vasta kehitetyt testimenetelmät, jotka eivät vielä sisälly 13 artiklan 3 kohdassa tarkoitettuihin testimenetelmiin" ja jotka voivat yhä olla esivalidointivaiheessa, voidaan ottaa huomioon todistusnäyttöön perustuvassa lähestymistavassa. Tiedot, jotka on tuotettu *in vitro* -menetelmillä, voivat olla hyödyllisiä hankittaessa lisänäyttöä, josta on apua selitettäessä *in vivo* -testeissä saatuja löydöksiä. Erityisesti *in vitro* -menetelmin tuotetuista metabolisista ja kineettisistä tiedoista voi olla apua määritettäessä vaikutustapaa, kun ne yhdistetään *in vivo* -testeistä saatuihin tietoihin. Näistä tiedoista voi olla apua myös kineettisten mallien kehittämisessä. Muista, että *in vitro* -tiedot on ilmoitettava riittävän tarkasti rekisteröintiaineistossa, jotta niiden merkitystä riskinarvioinnissa voidaan arvioida.

## Interpolointi

Myös rakenteellisesti vastaavasta kemikaalista tai osana kemikaaliluokkaa tuotettujen tietojen käyttöä voi harkita (ks. [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden luku R.6](#) ja jäljempänä luku 4.4).

## Vaadittu asiantuntemus

### Hallinnollinen asiantuntemus

Jos testin tulokset ja asiaankuuluva Klimischin pisteytys ovat saatavilla, ne voidaan merkitä suoraan rekisteröintiaineistoon.

### Tieteellinen asiantuntemus

Jos saatavilla olevat tulokset edellyttävät Klimischin pisteytystä tai tulkintaa, jotta tarkempaan arviointiin saadaan asianmukainen arvo.

### Laajempi tieteellinen asiantuntemus

Jos vakiotestauksen vaihtoehtoina voidaan käyttää useita todistusnäyttöön perustuvia tiedonlähteitä (esimerkiksi kokeelliset tiedot). Jos tieteellisten perustelujen käyttöön ja niihin liittyvien tietojen luotettavaan dokumentointiin sovelletaan erityissääntöjä.

Jos muista tieteellisistä tiedoista on neuvoteltava muiden rekisteröijien kanssa kokeellisten tai muiden tietojen tieteellisten tulosten perusteella.

## 3.2 Tietojen yhteiskäyttö

REACH-asetuksen nojalla saman aineen rekisteröijillä on tietojen yhteiskäyttöä koskeva velvollisuus. Se on ensisijainen keino välttää tarpeettomia eläinkokeita. Kaikki yhden rekisteröijän tekemät olemassa olevat tutkimukset, joissa on käytetty selkärankaisia eläimiä, on siis annettava kaikkien niiden muiden rekisteröijien käyttöön, jotka tarvitsevat kyseisiä tietoja. Se tarkoittaa myös, että kaikista uusista eläinkokeista, joita ne tarvitsevat rekisteröinnissään, on sovittava ja ne on jaettava muiden rekisteröijien kanssa, jotta estetään päällekkäisten testien tekeminen.

Tutkimukset, jotka eivät sisällä selkärankaisilla tehtyjä testejä, tulisi myös jakaa rekisteröintikustannusten vähentämiseksi.

Myös rakenteellisesti vastaavien aineiden rekisteröijä (jotka eivät kuulu omaan tietojenvaihtofoorumiisi) kehoitetaan tietojen yhteiskäyttöön tarpeettomien eläinkokeiden välttämiseksi.

Tietojen yhteiskäyttöprosessia kuvataan tässä vain lyhyesti, koska siitä on saatavana tarkempi kuvaus [tietojen yhteiskäyttöä koskevissa toimintaohjeissa](#).

Ennen yhteisrekisteröintiä rekisteröijien on sovittava tietojen yhteiskäytöstä, jos ainetta valmistaa tai maahantuo useampi kuin yksi yritys.

Tietojen yhteiskäyttöön on kaksi mekanismia, joihin ei vaikuta se, onko aine jo rekisteröity:

- Vaiheittain rekisteröitävä (olemassa oleva) aine, joka on esirekisteröity: tietojen yhteiskäyttö tapahtuu tietojenvaihtofoorumeissa (SIEFeissä).
- Muut kuin vaiheittain rekisteröitävät (uudet) aineet ja vaiheittain rekisteröitävät aineet, joita ei ole esirekisteröity: tietojen yhteiskäyttö tapahtuu tiedustelun jälkeen.

### Miten toimitaan?

Saman aineen rekisteröijien on pyrittävä kaikkiin keinoin varmistamaan, että yhteisrekisteröinnin edellyttämästä tietojen yhteiskäytöstä aiheutuvat kustannukset määritetään tasapuolisella, avoimella ja syrjimättömällä tavalla. Kaikkien osapuolten on täytettävä tietojen yhteiskäyttöä ja yhteistoimitusta koskevat velvollisuutensa ajoissa. Jos osapuolet eivät pääse sopimukseen, ECHA voi auttaa tietojen yhteiskäyttöä koskevien kiistojen selvittämisessä. Tätä mahdollisuutta tulisi kuitenkin käyttää viimeisenä keinona.

Kemikaaliviraston verkkosivuilla on saatavana [ohjeita muiden rekisteröijien kanssa työskentelyyn](#).

### Lisävinkkejä

Rekisteröijät ehkä haluavat käyttää tietoja, joita kukaan tietojenvaihtofoorumin jäsen ei omista. Tällöin on tehtävä sopimus tietojen omistajan kanssa. On suositeltavaa, että tämä sopimus on voimassa myös kaikkien muiden rekisteröijien ja tulevien rekisteröijien osalta. Näin muut rekisteröijät voivat käyttää tietoja ilman, että niiden täytyisi neuvotella käyttöluupa yksitellen.

### 3.3 Tietojen mukauttaminen

#### Mistä on kyse?

REACH-asetuksen mukaan liitteissä VII–X vaadittujen tietojen tuottaminen ei ole välttämättä tarpeen tai mahdollista. Näissä tapauksissa voit jättää antamatta ominaisuutta koskevat vakiotiedot (ts. poiketa tietovaatimuksista). Tietovaatimuksista poikkeamisen kriteerit on esitetty REACH-asetuksen liitteiden VII–X sarakkeessa 2, ja vakiotietovaatimusten mukauttamisen kriteerit on kuvattu liitteessä XI.

Käyttämällä näitä vaihtoehtoja asianmukaisesti voit osaltasi auttaa välttämään tarpeettomia eläinkokeita. Eläinkokeiden välttäminen ei saa kuitenkaan vaarantaa aineiden turvallista käyttöä.

Kemikaalivirasto on huomannut, että testaus on jätetty usein tekemättä epäasianmukaisin tai riittämättömin tieteellisin perustein. REACH-asetuksen mukaan jokaisen vakiotietovaatimuksista poikkeamisen, jota haet, on täytettävä asianmukaiset ehdot, jotka on esitetty joko liitteiden VII–X sarakkeessa 2 tai liitteen XI asianmukaisessa kohdassa. Lisäksi sinun on esitettävä tieteelliset ja validit perustelut, jotka tukevat tiettyä ominaisuutta koskevan testauksen tekemättä jättämistä, ja sinun täytyy myös dokumentoida se selvästi teknisessä aineistossa ja tarvittaessa kemikaaliturvallisuusraportissa.

Selkeiden, hyvin dokumentoitujen ja yksityiskohtaisten perustelujen lisäksi sinun täytyy toimittaa tukevaa todistusnäyttöä, jotta kemikaalivirasto voi arvioida tietojen pätevyyden riippumattomasti. Laadultaan heikot tai riittämättömästi dokumentoidut perustelut saattavat johtaa kemikaaliviraston tai jäsenvaltioiden määräämiin seurantatoimiin, jos aineen turvallinen käyttö on saattanut vaarantua.

#### *Liitteiden VII–X sarakkeen 2 erityissäännöt*

Useimmille ominaisuuksille on asetettu tietyt ehdot (osa sarakkeesta 2), joiden mukaan testi voidaan

- (i) jättää tekemättä
- (ii) korvata muilla tiedoilla (olemassa olevilla tai uusilla tiedoilla), esimerkiksi lyhytaikainen toistuvalla annostuksella tehtävä myrkyllisyystutkimus (28 vuorokautta) voidaan korvata luotettavalla subkroonisella (90 vuorokautta) myrkyllisyystutkimuksella
- (iii) toimittaa myöhemmässä vaiheessa tai
- (iv) mukauttaa muulla tavoin (esimerkiksi liitteessä VIII olevan 8.5 kohdan mukaan välitöntä myrkyllisyyttä testattaessa toinen altistumisreitti valitaan aineen luonteen ja ihmisen todennäköisen altistumisreitit mukaan).

Testiä, joka ei ole jo saatavilla, ei välttämättä tarvita, jos voidaan osoittaa, että tietyt kriteerit täyttyvät, ts. jos sarakkeessa 2 määritetyt ehdot tietovaatimusten mukauttamiselle täyttyvät. Sen mukaan, mitä tietoja tarvitaan, käytettävissä on joukko erilaisia vaihtoehtoja:

- Esimerkiksi jos esitetään perustelu, jonka mukaan aine syttyy itsekseen huoneenlämmössä joutuessaan kosketuksiin ilman kanssa, ihosyövyttävyyden/-ärsytyksen, vakavan silmävaurion/silmä-ärsytyksen (liitteet VII ja VIII, 8.1 ja 8.2 kohdat) ja ihon herkistymisen (liite VII, 8.3 kohta) (*in vitro* ja *in vivo*) testaaminen voi olla tarpeetonta.
- Toisena esimerkkinä on tapaus, jossa välittömän myrkyllisyyden tutkimus (liite VIII, 8.5 kohta) voidaan yleensä jättää tekemättä, jos aine on luokiteltu ihoa syövyttäväksi (kategoria 1). Vuoden 2016 puolivälistä alkaen välitöntä ihoon kohdistuvaa myrkyllisyyttä koskevaan tutkimukseen (liite VIII, 8.5 kohta) liittyvää vaatimusta tarkistettiin siten, että käyttöön otettiin uusia mukautusmahdollisuuksia. Niinpä ihon



kautta tapahtuvaa testausta ei tarvitse tehdä, jos aine ei täytä välittömästi myrkylliseksi luokituksen tai STOT SE (elinkohtainen myrkyllisyys, kerta-altistuminen) -luokituksen kriteereitä ja jos siitä annetaan muuta tukevaa lisätietoa.

- Subkroonista (90 vuorokauden) myrkyllisyystutkimusta ei tarvitse tehdä, jos saatavilla on luotettava lyhytaikainen (28 vuorokauden) myrkyllisyystutkimus, joka osoittaa, että aineella on vakavaa myrkyllisyyttä aiheuttavia vaikutuksia STOT RE (elinkohtainen myrkyllisyys, toistuva altistuminen) -kategoriaan 1 tai 2 luokittelemisen kriteerien mukaan ja että määritetyn NOAEL 28 vrk -arvon perusteella voidaan ekstrapoloida NOAEL 90 vrk -arvo asianmukaista epävarmuuskerrointa soveltamalla saman altistumisreitit osalta.

Kun sarakkeen 2 erityissääntöjä käytetään perusteena testin tekemättä jättämiselle, ehdot on aina kirjattava IUCLIDIin tiettyä ominaisuutta koskevan kirjauksen kohdalle, ja asianmukainen syy on valittava käytettävistä olevista poimintaluetteloista.

### Liitteen XI yleiset säännöt

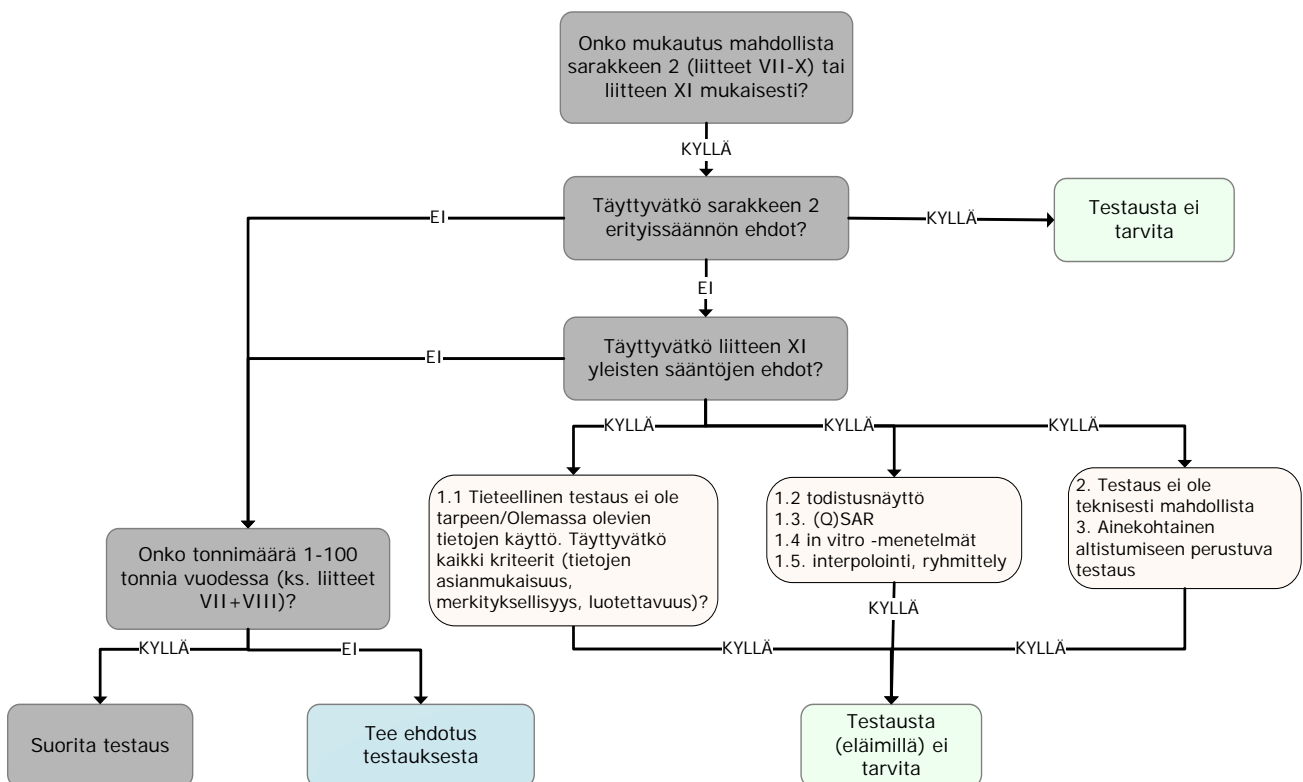
Liitteen XI alakohdissa esitetään yleiset säännöt, joita voidaan käyttää:

- 1 kohdassa kuvataan säännöt, joilla mukautetaan testausvaatimuksia, ja niitä käsitellään tarkemmin seuraavissa luvuissa.
- 2 ja 3 kohdissa kuvataan yleisiä sääntöjä, joiden mukaan testit voidaan jättää tekemättä.

### Milloin tätä menetelmää on käytettävä?

Kuvassa 3 on esitetty erilaisten vapautus- ja mukautusvaihtoehtojen käyttöä koskeva päätöksentekoprosessi.

**Kuva 3: Vakiotietovaatimuksesta poikkeamiseen tai sen mukauttamiseen liittyvä päätöksentekomalli**



## Miten toimitaan?

Tietovaatimusten täyttämisen nelivaiheinen menettely on kuvattu tämän käytännön oppaan luvussa 3. REACH-asetuksen nojalla rekisteröijillä on velvollisuus antaa jokaisesta ominaisuudesta vähimmäisvaatimuksia enemmän tietoa (vaihe 1). Asetuksessa edellytetään itse asiassa "kaikkien" saatavissa olevien "asiaankuuluvien" eli "merkityksellisten" tietojen toimittamista. Tästä voi olla hyötyä myös vaatimuksista poikkeamista perusteltaessa.

Tarkempia ohjeita mukautusten käytöstä on [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden luvussa R.5](#) ja tiettyjä ominaisuuksia koskevissa yhdistetyissä testausstrategioissa, joita käsitellään noiden toimintaohjeiden luvussa R.7 a-c.

Lisätietoja tietovaatimuksista poikkeamisen yksittäisistä vaihtoehdoista on jäljempänä olevissa luvuissa ja julkaisussa [\(Q\)SAR-mallien käyttämistä ja ilmoittamista koskeva käytännön opas](#).

Ohjeita siitä, miten nämä tiedot tallennetaan IUCLIDIin, on oppaan "[Rekisteröinti- ja PPORD-aineistojen laatiminen](#)" luvussa 9.7.2.

### *REACH-asetuksen liitteen XI 2 ja 3 kohtien yleiset säännöt*

#### 2 kohta: Testaus ei ole teknisesti mahdollista

REACH-lainsäädännössä todetaan, että tietyissä tapauksissa joidenkin ominaisuuksien testaaminen ei välttämättä ole teknisesti mahdollista, ja tällaisissa tapauksissa testiä ei tarvitse tehdä. Testaaminen voi olla mahdotonta esimerkiksi siksi, ettei aine liukene riittävästi veteen.

Lisäksi testaaminen voi olla teknisesti mahdotonta, elleivät käytettävissä olevat analyysimenetelmät ole riittävän herkkiä testin tekemiseksi tietyille aineelle. Kaikissa tällaisissa tapauksissa rekisteröijän on esitettävä selkeät perustelut sille, miksi testiä ei pidetä teknisesti mahdollisena.

#### 3 kohta: Ainekohtainen, altistumiseen perustuva testaus

REACH-asetuksen mukaan liitteessä VIII olevien 8.6 ja 8.7 kohtien mukaiset testit ja liitteiden IX ja X mukaiset testit voidaan jättää tekemättä altistumisen perusteella.

Sitä varten on toimitettava seuraavat tiedot:

- altistumisskenaariot, jotka aineellesi on laadittu kemikaaliturvallisuusraportissa
- asianmukaiset ja hyvin dokumentoidut perustelut sekä tukevaa dokumentaatiota, jotka täyttävät kaikki luetellut ehdot ja perustuvat kattavaan ja huolelliseen altistumisen arviointiin
- todiste tiukasti valvotuista olosuhteista (kuten 18 artiklan 4 kohdan a–f kohdassa on kuvattu aineeseen soveltamisen osalta).

### *Tiedot pieniriskisistä vaihteittain rekisteröitävistä aineista, joita valmistetaan tai tuodaan maahan 1–10 tonnia vuodessa (REACH-asetuksen liite III)*

Jos voit osoittaa, että vaihteittain rekisteröitävää ainettasi, jota valmistetaan tai tuodaan maahan 1-10 tonnia vuodessa, voidaan pitää pieniriskisenä, voit kenties rekisteröidä sen toimittamalla tavallista vähemmän tietoja, jotka koskevat vain fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia.

Ensin sinun täytyy kuitenkin vahvistaa, ettei aine täytä kumpaakaan liitteessä III asetetuista ehdoista:

a) on näyttöä siitä, että aine voi olla syöpää aiheuttava, perimää vaurioittava tai lisääntymiselle vaarallinen (CMR) tai pysyvä, biokertyvä ja myrkyllinen (PBT) tai erittäin hitaasti hajoava ja erittäin biokertyvä (vPvB)

b) aine todennäköisesti luokiteltaisiin CLP-asetuksen nojalla vaaralliseksi (mikä tahansa ihmisten terveyteen tai ympäristöön kohdistuvista ominaisuuksista) ja sitä käytetään laaja-alaisesti tai eri tarkoituksiin.

Kemikaalivirasto on julkaissut luettelon aineista, jotka todennäköisesti täyttävät vaaralliseksi luokittelun kriteerit, jolloin niistä todennäköisesti vaaditaan kaikki liitteen VII mukaiset vakiotiedot.

Luettelo on tarkoitettu sinulle avuksi sen selvittämiseen, voitko rekisteröidä aineesi, jota valmistetaan tai tuodaan maahan 1–10 tonnia vuodessa, tavallista vähemmän tiedoin.

Luettelon lisäksi kemikaalivirasto on julkaissut [viisivaiheisen tarkistuslistan](#), jonka avulla voit selvittää, voitko hyödyntää supistettuja tietovaatimuksia. Tämän ohella neuvomme, [miten luetteloa käytetään](#), esittämällä myös havainnollisia esimerkkejä.

Kaikesta huolimatta sinulla on silti velvollisuus toimittaa kaikki saatavilla olevat merkitykselliset tiedot, jotka sinulla on aineesta.

## Vaadittu asiantuntemus

### Hallinnollinen asiantuntemus

Jos saatavilla olevia tuloksia voidaan käyttää rekisteröintiaineistossa suoraan.

### Tieteellinen asiantuntemus

Jos on tehtävä päätös siitä, tehdäänkö testi vai ei, kuvan 3 mukaisesti.

### Laajempi tieteellinen asiantuntemus<sup>5</sup>

Jos testituloksia on saatavilla mutta jos niitä pitää tulkita ja määrittää asianmukainen arvo arviointia varten.

Kaikkien liitteessä XI olevissa 1.2, 1.3, 1.4 ja 1.5 kohdissa ehdotettujen lähestymistapojen yhteydessä ja arvioitaessa, onko näistä tiedoista mahdollista toimittaa tieteelliset perustelut ja luotettavaa dokumentaatiota, ja kun kaikki ehdot täyttyvät.

Jos aineesi on liitteessä III olevassa luettelossa ja jos täytyy toimittaa perustelu luettelossa olevien huolenaiheiden mahdollista kumoamista varten.

## Lisävinkkejä

Liitteen III mukaisen vapautuksen soveltamista koskevat näkökohdat on dokumentoitava IUCLID-aineiston osiossa 14. Tarkempia tietoja saat tutustumalla liitteen III

---

<sup>5</sup> [Tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevat toimintaohjeet – Saatavilla olevien tietojen arviointi – Luku R4](#)

[esimerkitapauksiin](#) kemikaaliviraston verkkosivuilla.

### 3.4 Uusien tietojen tuottaminen ja testausehdotusten toimittaminen

Kaikkien saatavilla olevien tietojen arvioinnin lopputulos saattaa kuitenkin olla se, että uusia tietoja on tuotettava, jotta tietovaatimukset täyttyisivät. Liitteissä VII ja VIII lueteltuihin vakiotietovaatimukseen liittyvien puuttuvien tietojen osalta voit alkaa tuottaa uusia tietoja, kun taas sellaisista puuttuvista tiedoista, jotka liittyvät liitteissä IX ja X lueteltuihin tietovaatimukseen, tai tutkimuksista, jotka liittyvät tiettyihin liitteen VIII mukaisiin tutkimuksiin, sinun täytyy ensin laatia testausehdotus ja toimittaa se kemikaalivirastolle rekisteröintiaineistossasi<sup>6</sup>.

Tarpeettomien eläinkokeiden välttämiseksi ja ennen kuin uusia testejä tehdään tietovaatimusten täyttämiseksi sinun täytyy ensin arvioida kaikki olemassa ja saatavilla olevat tiedot (ks. luku 3.1). Käytännössä tämä tarkoittaa myös sitä, että sinun on jo täytynyt perehtyä huolellisesti tietovaatimuksista poikkeamista koskeviin sääntöihin sarakkeessa 2 (ks. luku 3.3) ja mukauttamista koskeviin yleisiin sääntöihin (ks. REACH-asetuksen liite XI sekä luku 3.3 ja 4), ennen eläimillä tehtävien kokeiden aloittamista.

Uusista testeistä peräisin olevien tulosten saatavuuden mukaan sinun täytyy toteuttaa myös asianmukaiset riskinhallintatoimet ja dokumentoida ne toimet, joita suosittelet jatkokäyttäjille.

*Kun toimitat testausehdotuksen, myös vaihtoehtojen käyttöä koskevat näkökohdat on ilmoitettava*

Koska selkärankaisilla eläimillä tehtävä testaus on vasta viimeinen keino, syyskuusta 2015 alkaen **täytyy** ilmoittaa myös korvaavia menetelmiä koskevat näkökohdat ja perustelut sille, miksi eläinkokeet ovat tarpeen.

Näistä näkökohdista on annettava merkityksellistä tietoa, jossa otetaan huomioon sovellettavassa liitteessä (IX tai X) olevassa sarakkeessa 2 tai liitteessä XI esitetyt mukauttamismahdollisuudet. Nämä näkökohdat on esitettävä IUCLIDin kentässä <Justification for type of information> jokaisesta sellaisesta ominaisuudesta, josta ehdotetaan selkärankaisilla eläimillä tehtävää testausta. Kyseisessä kentässä on vapaan tekstin kirjoittamiseen tarkoitettu mallipohja. Näille tiedoille tehdään täydellisyystarkastus, ja ne myös julkaistaan.

Ennen selkärankaisilla eläimillä tehtävän testin tekemistä sinun täytyy odottaa kemikaaliviraston päätös ehdotuksestasi. Lisätietoa testausehdotuksen käsittelystä ja päätöksenteosta on kemikaaliviraston verkkosivuilla ja käytännön oppaassa [Yhteydenpito kemikaalivirastoon asiakirja-aineiston arvioinnin aikana](#).

---

<sup>6</sup> 10 artiklan a kohdan ix alakohdan ja 12 artiklan 1 kohdan d ja e alakohdan mukaisesti.

## 4. Vaihtoehdot eläinkokeiden välttämiseksi

Tässä luvussa esitellyt eri vaihtoehdot vastaavat liitteen XI kohtia: todistusnäyttö liittyy kohtaan 1.2, (Q)SAR kohtaan 1.3, *in vitro* -tiedot kohtaan 1.4 ja interpolointi ja kategoriat kohtaan 1.5.

### 4.1 Todistusnäyttö

#### Mistä on kyse?

Todistusnäyttöön perustuvalla lähestymistavalla tarkoitetaan yleensä useista lähteistä peräisin olevien todisteiden yhdistämistä, kun arvioidaan tiettyä ominaisuutta. Se voi olla hyödyllinen tekniikka, kun esimerkiksi jokin tieto tai testi ei yksinään riitä täyttämään vakiotietovaatimusta ja kun saattaa olla mahdollista yhdistää yksittäisten tutkimusten vahvuudet ja heikkoudet, jotta tietystä ominaisuudesta voidaan tehdä päätelmä.

Todistusnäyttö ei ole tieteellisen tarkasti määritelty termi eikä hyväksytty virallinen konsepti, jota luonnehdittaisiin tietyillä työkaluilla ja menettelyillä<sup>7</sup>. Sitä voidaan kuitenkin pitää näyttöön perustuvana lähestymistapana, jossa arvioidaan kerättyjen saatavilla olevien tietojen eri osien suhteellista painoarvoa. Tätä konseptia voidaan soveltaa joko objektiivisesti käyttämällä virallista menettelyä tai pyytämällä asiantuntija-arvio. Esimerkiksi tietojen laadun, tulosten johdonmukaisuuden, vaikutusten luonteen ja vakavuuden sekä tietojen merkityksellisyyden kaltaiset tekijät vaikuttavat saatavilla olevan todistusnäytön painoarvoon.

REACH-asetuksessa todistusnäyttöön perustuva lähestymistapa on osa aineen ominaisuuksiin liittyvää päätöksentekomenettelyä, ja näin ollen se on myös tärkeä osa kemikaaliturvallisuusarviointia.

Todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa käytettiin myös yhdistettyjen testausstrategioiden kehittämisessä. REACH-asetuksen mukaisten vakiotietovaatimusten yhteydessä on esimerkiksi virallistettu joukosta määriteltyjä testejä koostuvia strategioita, joiden avulla todistusnäyttö voidaan rakentaa esimerkiksi iho-/silma-ärsytyksen ja -syövyttävyyden ja mutageenisuustestauksen osalta. Muita esimerkkejä on kemikaaliviraston [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden](#) luvussa R7a.

Erityisesti REACH-asetuksen liitteen XI yhteydessä todistusnäyttö soveltuu oivallisesti vaihtoehdoksi liitteiden VII–X tietovaatimusten täyttämiseen seuraavasti:

*“Eläinkokeet voidaan välttää, jos on todistusnäyttöä, joka viittaa aineen todennäköisiin ominaisuuksiin. Tätä lähestymistapaa voidaan soveltaa, jos käytettävissä on riittävästi **useista riippumattomista lähteistä** peräisin olevia tietoja, joiden avulla voidaan tehdä päätelmä, että aineella on tai että sillä ei ole tiettyä vaarallista ominaisuutta, kun taas pelkästään yhdestä lähteestä saadun tiedon katsotaan olevan riittämätön tukemaan väitettä [...].*

*Jos saatavilla on riittävästi todistusnäyttöä siitä, että aineella on tai ei ole tiettyä vaarallista ominaisuutta,*

- muut selkärankaisilla tehtävät testit kyseisestä ominaisuudesta on jätettävä tekemättä
- muut muilla kuin selkärankaisilla tehtävät testit voidaan jättää tekemättä.

*Kaikissa tapauksissa on toimitettava asianmukainen ja luotettava dokumentaatio.”*

---

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

Lainauksessa viitataan nimenomaan *useista lähteistä* peräisin olevan todistusnäytön käyttämiseen, vaikka kustakin lähteestä yksitellen saatuja tietoja ei välttämättä pidetä riittävinä.

Todistusnäyttöön perustuva lähestymistapa edellyttää luonteensa vuoksi tieteellistä asiantuntija-arviota, joten riittävän ja luotettavan dokumentaation toimittaminen lähestymistavan käytön perustelemiseksi on tarpeen. Todistusnäyttö ei aina ole riittävää lisätestauksen välttämiseksi, mutta siitä voi olla hyötyä yhdistetyn testausstrategian kehittämisessä, sillä saatavilla oleva todistusnäyttö voi auttaa seuraavien vaiheiden ja sopivimman testin määrittämisessä.

Tässä luvussa esitellään sellaiset tiedonlähteet, joita voidaan käyttää todistusnäytössä.

### Milloin tätä menetelmää on käytettävä?

Kun olemassa olevat tiedot on kerätty, todistusnäyttöön perustuvan lähestymistavan avulla voidaan

- käyttää vähemmän luotettavia tietoja tai tutkimuksia, joita ei yksitellen hyväksyttäisi keskeisiksi tutkimuksiksi
- tehdä päätelmä aineen ominaisuudesta ja
- täyttää näin tietovaatimukset.

Tämä on yksi tapa optimoida kaikkien tietystä ominaisuudesta saatavilla olevien tietojen ja erilaisten tiedonlähteiden käyttö, ja sen avulla voidaan saada riittävästi tietoa, kun eri tutkimuksia yhdistetään, jotta todistusnäyttöön perustuva analyysi voidaan tehdä.

On tärkeää dokumentoida ja selittää luotettavasti, tarkasti ja avoimesti, miten todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa on käytetty. Lisätietoja ei välttämättä tarvita, jos esität perustelut, joiden avulla osoitetaan, että todistusnäytöksi yhdistetyt tiedot kuvaavat kyseistä ominaisuutta asianmukaisesti.

### Miten toimitaan?

Todistusnäyttöön perustuvassa lähestymistavassa kerätään ensin kaikki saatavilla olevat tiedot: mitä enemmän tietoa, sitä parempi. Sen jälkeen asiantuntijan on arvioitava kerätyt tiedot ja päätettävä, voidaanko todistusnäyttöön perustuva arviointi tehdä.

### Kaikkien merkityksellisten tietojen kerääminen

Kun alat luoda todistusnäyttöön perustuvaa arviointia, on kerättävä kaikki olemassa olevat ja merkitykselliset tiedot kaikista mahdollisista lähteistä. Tarkemmat tiedot olemassa olevien tietojen käytöstä, pisteytyksestä ja raportoinnista esitetään luvussa 3.1.

### Kaikkien tietojen arvioiminen ominaisuutta koskevan päätelmän tekemiseksi

*Kumulatiivinen painoarvo: tietojen "yhdistäminen"*

Samasta testiaineesta ja samasta ominaisuudesta voi olla saatavilla useita tutkimuksia, joita ei kuitenkaan pidetä täysin luotettavina tai hyväksytyä keskeisiksi tutkimuksiksi. Yhdistettyinä näiden tutkimusten tulokset voivat kuitenkin antaa osviittaa vaikutuksesta, kun pitoisuus ja aika ovat likimain samat. Tällaisissa tapauksissa voi siis olla perusteltua käyttää kaikkia näitä tutkimuksia yhdessä, jotta tietystä ominaisuudesta voidaan tehdä päätelmä ja jotta jokin tietovaatimus voidaan täyttää.

Esimerkkejä tutkimuksista, joita ei hyväksytä keskeisiksi tutkimuksiksi:

- Ongelmalliset testit: jos altistumispitoisuutta ei voida arvioida järkevästi, testitulokseen on suhtauduttava varoen, ellei se ole osa todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa.

- Klimisch-asteikon 2, 3 ja 4 tutkimukset
- Tutkimukset, joita ei ole tehty vakio-ohjeiden mukaisesti

#### Esimerkki (lyhytaikainen myrkyllisyys kaloille)

Liitteen VIII 9.1.3 kohdan mukaista ominaisuutta (lyhytaikainen myrkyllisyys kaloille) käsiteltäessä sinulla voi olla

- valideja kaloihin kohdistuvaa myrkyllisyyttä koskevia tietoja, joita on saatavana vain lyhyen altistuksen osalta (esimerkiksi 24 h)
- testejä, joissa altistus on kestänyt yli 96 tuntia mutta joita ei voida pitää luotettavina (esimerkiksi puutteellisen dokumentaation vuoksi), vaikka testien mukaan näyttää siltä, että päävaikutus ilmenee 24 ensimmäisen tunnin kuluessa. Tällöin voitaisiin käyttää 24 tunnin arvoa.
- myrkyllisyystietoja useista 72 tunnin testin aikapisteistä, joten aika-vaikutuskäyrän voi ehkä ekstrapoloida 96 tunnin arvosta.

Olemassa olevia tietoja arvioitaessa voidaan olettaa, etteivät kaikki tutkimuksen tiedot ole saatavilla, jotta edellä mainitut seikat voitaisiin arvioida kattavasti. Tutkimukset voivat kuitenkin olla laadukkaita, ja niitä voidaan käyttää osana todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa. Varmista, että sinulla on keskeiset tiedot, jotta voit luottaa siihen, että käytettävät tiedot ovat laadultaan hyviä.

Tällaisessa tilanteessa on ratkaisevan tärkeää tietää, onko testi tehty vakiotestiohjeiden mukaan, ja myös tutkimusmenetelmä on ilmoitettava. Keskeiset tiedot on esitettävä myös teknisessä aineistossa. Keskeiset tiedot ovat seuraavat:

- (i) testattavan aineen tunnistetiedot
- (ii) näytteen puhtaus
- (iii) testatut lajit
- (iv) testin kesto. Lisäohjeita on rekisteröintiä koskevissa toimintaohjeissa.

#### *Ristiriitaisten tutkimustulosten käsittely*

Todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa voidaan käyttää, kun useista saatavilla olevista tutkimuksista saadut tulokset ovat ristiriitaisia. Tällöin jokainen tutkimus arvioidaan ja sille annetaan testimenetelmän, tietojen laadun ja arvioitavan ominaisuuden mukaan määräytyvä painoarvo. Sen jälkeen tehdään päätelmä eri painoarvojen summan perusteella.

Erittäin laadukkaiden *in vivo* (interpolointitiedot)- ja *in vitro* -tietojen painoarvo on päätöksenteossa yleensä suurempi kuin QSAR- tai tutkimuslaitoksen omalla *in vitro* -menetelmällä saatujen tietojen.

#### *Asiantuntija-arvio*

Asiantuntija-arvio on hyvin tärkeä todistusnäyttöön perustuvan tietopakettien koostamisessa ja arvioimisessa, jossa otetaan huomioon eri tietojen luotettavuus, merkityksellisyys ja riittävyys ja arvioidaan eri tietojen yhdistämistä ja vertaillaan niitä, jotta jokaiselle tiedon osalle voidaan antaa jokin painoarvo.

Tämän tieteellisen arvioinnin tekevillä asiantuntijoilla on oltava asiantuntemusta arvioitavista ominaisuuksista ja tutkimusmenetelmistä, koska heidän on arvioitava saatavilla olevien tietojen luotettavuus, merkityksellisyys ja asianmukaisuus ja päätettävä, riittääkö yhdistetty todistusnäyttö päätelmän tekemiseen aineen ominaisuuksista tai mahdollisista vaikutuksista.



Jos testitietoja ei ole saatavilla tai jos niiden perusteella ei voida tehdä varmaa päätelmää, se voidaan tehdä käyttämällä muita tietoja ja asiantuntija-arviota.

On tärkeää, että kaikki käytetyt tiedot, kaikki arviointimenettelyssä toteutetut vaiheet ja kaikki tehdyt päätelmät dokumentoidaan kattavasti ja perustellaan tieteellisesti teknisessä aineistossa, jotta asiantuntija-arvio olisi avoin ja helppotajuinen.

### Merkityksellisten tietojen ilmoittaminen ja tallentaminen

Jotta täyttäisit tiettyä ominaisuutta koskevan tietovaatimuksen, sinun pitää esittää todistusnäyttöön perustuva lähestymistapa IUCLID-aineiston ominaisuusosiossa. Luo jokaisesta todistusnäytöstä erillinen ominaisuustutkimustietueensa (ESR) ja valitse kentästä <Adequacy of study> vaihtoehto "weight of evidence".

Anna sen jälkeen tiedot yksityiskohtaisena tutkimustiivistelmänä. Täytä kaikki oleelliset tiedot ominaisuustutkimustietueen seuraavien otsikoiden alta: "Administrative data" (esimerkiksi kohdat "Type of information" ja "Reliability"), "Data source", "Materials and methods" ja "Results and discussion" (katso tapausselostukset luvun lopusta).

Jokaiselle todistusnäyttöön perustuvan lähestymistavan osana toimitetulle ominaisuustutkimustietueelle tehdään rekisteröintiprosessin aikana täydellisyystarkastus, jos nämä tietueet on merkitty keskeisiksi tutkimuksiksi.

Lisätietoja rekisteröintiaineistojen laatimisesta IUCLID-tiedostomuodossa ja täydellisyystarkastuksesta on "[Rekisteröinti- ja PPORD-aineistojen laatiminen](#)" -oppaan luvussa 9.7.4 (esimerkit ominaisuustutkimustietueiden laatimisesta) ja liitteessä 2.

### Suosituksset

- 1 Laadi ominaisuustiivistelmä, joka perustuu eri ominaisuustutkimustietueisiin ja jossa esität yhteenvedon ominaisuuksista koskevista tuloksista sekä perusteet tekemällesi päätelmälle.
- 2 Anna kaikista todistusnäyttöön kuuluvista tiedoista tarpeeksi tietoa, jotta kemikaalivirasto voi arvioida kokonaisnäytön ja osoittaa, että yhdistettyjen tietojen pohjalta voidaan tehdä perusteltu arvio aineen fysikaalis-kemiallisista, ympäristötoksikologisista ja toksikologisista sisäisistä ominaisuuksista.
- 3 Dokumentoi ja ilmoita tieteelliset näkemyksesi todistusnäytön eri osista ja kokonaisarviosta, jotta kemikaalivirasto voi arvioida kokonaisnäytön puolueettomasti.
- 4 Kaikki ominaisuustutkimustietueet, jotka kuuluvat todistusnäyttöön perustuvaan lähestymistapaan, **on merkittävä** sellaisiksi kentässä <Adequacy of study>.
- 5 Todistusnäyttömerkintää ei kuitenkaan saa tehdä, jos rekisteröijä aikoo jättää tutkimuksen tekemättä REACH-asetuksen liitteissä VII–X olevan sarakkeen 2 perusteella.
- 6 Toimita **yksityiskohtaiset tutkimustiivistelmät** jokaisesta tutkimuksesta, jota on käytetty todistusnäyttöön perustuvan lähestymistavan osana.
- 7 Ota aina huomioon tietojen laatu, tulosten yhdenmukaisuus, huolta aiheuttavien vaikutusten vakavuus ja tyyppi sekä käytettävissä olevien tietojen olennaisuus tiettyyn ominaisuuteen nähden.

## Vaadittu asiantuntemus

Kuten edellä on kuvattu, tieteellistä asiantuntemusta edellytetään jokaisen ominaisuuden osalta paitsi silloin, jos saatavilla olevat tiedot syötetään IUCLIDiin. Jokainen tapaus on siis erilainen.

### Hallinnollinen asiantuntemus

Jos testin tulokset ja asiaankuuluva Klimischin pisteytys ovat saatavilla, ne voidaan merkitä suoraan rekisteröintitietueeseen.

### Tieteellinen asiantuntemus

Jos saatavilla olevat tulokset edellyttävät tulkintaa tai jos niiden yhteydessä on ilmoitettava Klimischin pisteytys, jotta tarkempaan arviointiin saadaan asianmukainen arvo.

### Laajempi tieteellinen asiantuntemus

Jos vakiotestauksen vaihtoehtoina voidaan käyttää useista lähteistä (joko kokeellisista tai muista tiedoista) peräisin olevia todisteita; todistusnäyttöön perustuvan lähestymistavan käyttäminen ja asianmukaisen ja luotettavan dokumentaation varmistaminen; liitteessä XI olevassa 1.2 kohdassa esitettyjen ehtojen arvioiminen.

## Lisävinkkejä

**1** Aineiston on aina sisällettävä hyvin dokumentoidut ja validit perustelut vakiotietovaatimusten mukauttamiselle. Mukauttaminen on perusteltava tieteellisesti, ja todistusnäyttö on dokumentoitava.

**2** Kemikaalivirasto hyväksyy todistusnäyttöön perustuvan lähestymistavan vain, jos sen tueksi on IUCLIDissa toimitettu useita ominaisuustutkimustietueita sekä asianmukaista dokumentaatiota eri lähteistä peräisin olevista todisteista. Ominaisuustutkimustietueisiin on tehtävä asianmukaiset merkinnät, ja lisäksi on toimitettava ominaisuustiivistelmä, joka yhdistää kaikki muut yhteen riippumattomaan tiedon osaan liittyvät ominaisuustutkimustietueet.

**3** Kemikaalivirasto on todennut, että rekisteröijät ovat käyttäneet todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa epäasianmukaisesti tai virheellisesti, kun ne ovat yrittäneet käyttää useita lähteitä, joiden sisältämät olemassa olevat tiedot eivät ole olleet riittävän asianmukaisia.

Jos merkittävää argumentaatiota voidaan käyttää perusteluna sille, miksi testiä ei tehdä altistumisen puuttumisen perusteella, ominaisuustutkimustietuetta ei poikkeuksellisesti saa merkitä todistusnäyttöön perustuvaksi, vaan siihen on tehtävä tietojen mukauttamista koskeva merkintä ja syyksi on valittava vaihtoehto "exposure considerations". Esitä myös asianmukainen kvantitatiivinen perustelu, joka pohjautuu kemikaaliturvallisuusraportissa kehitettyihin altistumisskenaarioihin.

**4** Kehittyneistä menetelmistä, kuten toksikogenomiikasta, voidaan myös saada tietoa riskinarvioinnista, ja niistä voi olla apua päätöksenteossa, kun suunnitellaan tehokkaita ja vaikuttavia testausstrategioita ja laaditaan mekanistisia perusteita, joiden avulla arvioidaan vaikutustapaa ja *in vivo* -tutkimuksissa havaittujen vaikutusten merkitystä biologiselta ja ihmisen kannalta.

## Tapausselostukset

*Tapausselostus 1:* todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa on sovellettu asianmukaisesti "vesiliukoisuus"-ominaisuuteen, ja näyttö perustuu kahteen linjaan: interpolointiin ja QSAR-ennusteeseen.

Tässä tapauksessa on toimitettava kaksi pääominaisuustutkimustietuetta ja lähdeaineen

ominaisuustutkimustietue. Tässä ominaisuustutkimustietueessa esitetään perusteet vain interpoloinnille (ei todistusnäytölle).

Ensimmäisessä ominaisuustutkimustietueessa (a) esitetään perusteet interpolointiin perustuvalla lähestymistavalla. Kyseessä on rakenteellisesti samankaltaista ainetta koskeva kokeellinen tulos (analogi, interpoloinnin lähde). Kentästä <Type of information> valitaan vaihtoehto "experimental study", kenttään <Adequacy of study> merkitään "key study", ja yksityiskohtaisen tutkimustiivistelmän valintaruutuun merkitään rasti. Kaikki yksityiskohtaisen tutkimustiivistelmän (RSS:n) asianmukaiset kentät pitää täyttää, ja myös rekisteröijän tulkinta ja päätelmät on esitettävä. Rekisteröijä voi liittää ominaisuustutkimustietueeseen myös tukevia asiakirjoja tai raportteja.

Toinen ominaisuustutkimustietue (b) on interpoloinnin **kohde** (interpoloinnin tulos), ja siinä esitetään interpolointi tukevasta aineesta (rakenteellisesti samankaltaisesta aineesta tai surrogaatista). Kentässä <Type of information> valitaan vaihtoehto "read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)", ja kenttään <Adequacy of study> merkitään "weight of evidence". Ominaisuustutkimustietueeseen (a) tehdään ristiviittaus, joka tarkoittaa lähdetutkimusta kentässä "Cross-reference". Kentässä <Justification for type of information> esitetään perustelut interpolointilähestymistavan käyttämiselle. Rekisteröijä voi liittää ominaisuustutkimustietueeseen myös tukevia asiakirjoja tai raportteja.

Kolmas ominaisuustutkimustietue (c) liittyy (Q)SAR-ennusteeseen. Kentässä <Type of information> valitaan vaihtoehto "(Q)SAR", kenttään <Adequacy of study> merkitään "weight of evidence" ja kaikki yksityiskohtaisessa tutkimustiivistelmässä tarvittavat kentät täytetään. Kentissä <Justification for type of information> ja <Attached justification> esitetään dokumentaatio, johon QSAR-ennuste perustuu.

Lisäksi luodaan ominaisuustiivistelmä, joka sisältää yksittäisten ominaisuustutkimustietueiden tärkeimmät löydökset. Rekisteröijä voi liittää kohtaan myös muita asiakirjoja, joista käy ilmi, miten aineen ominaisuus on varmennettu todistusnäyttöön perustuvan lähestymistavan pohjalta.

Lisätietoja on ["Rekisteröinti- ja PPORD-aineistojen laatiminen"](#) -nimisen oppaan luvussa 9.7.2.

*Tapausselostus 2: todistusnäyttöön perustuvan lähestymistavan epäasianmukainen soveltaminen*

Vain yhteen ominaisuustutkimustietueeseen on merkitty "weight of evidence" (kenttään <Adequacy of study>), ja kyse on kokeellisesta tutkimuksesta, jonka Klimischin pisteytys on 4.

Se ei riitä arvioinnin tekemiseen tai tietovaatimuksen täyttämiseen. Siksi on tärkeää, että rekisteröijä laatii todistusnäytöstä vakuuttavamman ja hyödyntää muita tiedonlähteitä sekä dokumentoi todistusnäytön osat ja ominaisuutta koskevan päätelmän perusteet.

## 4.2 (Q)SAR

### Mistä on kyse?

Rakenne-aktiivisuussuhde (SAR)- ja kvantitatiivinen rakenne-aktiivisuussuhde (QSAR)-mallit, joista käytetään yhteisesti lyhennettä (Q)SAR, ovat teoreettisia tietokonemalleja, joilla voidaan ennustaa kvantitatiivisesti tai kvalitatiivisesti aineiden fysikaalis-kemiallisia, biologisia (esimerkiksi (ympäristö)toksikologisia) ja kulkeutumiseen liittyviä ominaisuuksia niiden kemiallista rakennetta koskevien tietojen perusteella. Näitä malleja on saatavana sekä maksuttomissa että maksullisissa ohjelmistopaketeissa.

(Q)SAR-malleja (joita kutsutaan myös *in silico* -lähestymistavaksi) käyttämällä voit mahdollisesti välttää tarpeetonta testausta, kuten eläinkokeita, mikäli saadut tiedot riittävät tietovaatimusten täyttämiseen. Näitä ennusteita voidaan kuitenkin pitää valideina ja niitä voidaan käyttää vain, kun tietyt ehdot täyttyvät.

(Q)SAR-malleja käytettäessä on tarkoitus ennustaa kemikaalien sisäiset ominaisuudet erilaisten tietokantojen ja teoreettisten mallien avulla testien tekemisen sijasta. Kemiallista rakennetta koskevien tietojen perusteella QSAR-mallit suhteuttavat kemikaalin ominaisuudet kvantitatiivisesti tietyn aktiivisuuden määrään, kun taas SAR-mallien avulla voidaan tehdä kvalitatiivisia päätelmiä siitä, onko aineella jokin ominaisuus vai ei, aineen rakenteellisten piirteiden perusteella.

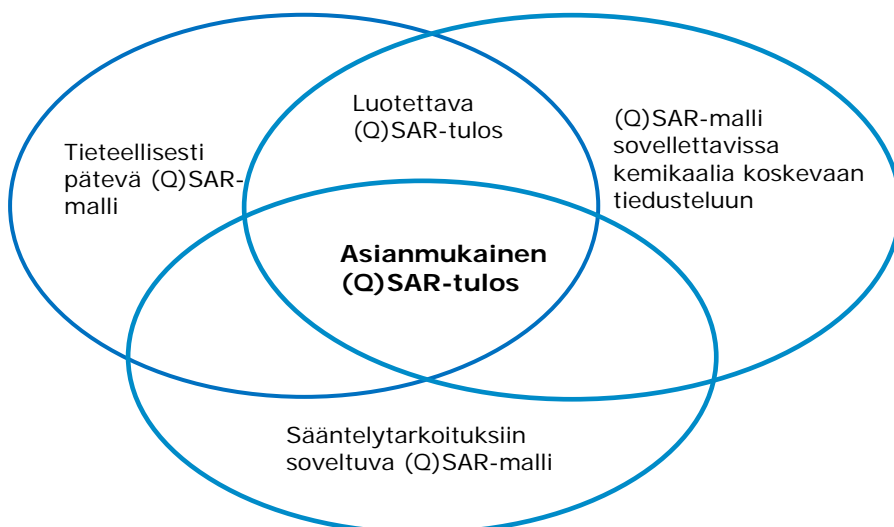
Kuten muistakin tiedoista, rekisteröijän on toimitettava malleista riittävä dokumentaatio, jotta tulokset voitaisiin arvioida riippumattomasti. Tarkempia tietoja (Q)SAR-malleista on käytännön oppaassa "(Q)SAR-mallien käyttäminen ja ilmoittaminen".

### Milloin tätä menetelmää on käytettävä?

(Q)SAR-ennusteita voidaan käyttää testaamisen sijasta hyväksyttävänä mukautuksena vain, jos saatavilla on asianmukaisia (Q)SAR-tuloksia, ts. kun REACH-asetuksen liitteessä XI olevassa 1.3 kohdassa esitetyt ehdot täyttyvät:

- (i) aineen on kuuluttava (Q)SAR-mallin soveltamisalaan
- (ii) tulokset on johdettu tieteellisesti pätevistä malleista
- (iii) tulosten on riitettävä luokitusten, merkintöjen ja riskinarvioinnin laatimiseen
- (iv) tiedot on dokumentoitava hyvin.

**Kuva 4: Kaavio asianmukaisen (Q)SAR-tuloksen tunnistamiseen**



Mallin tieteellistä pätevyyttä arvioidaan seuraavien periaatteiden mukaisesti:

- (i) määritetty ominaisuus
- (ii) yksiselitteinen algoritmi
- (iii) määritetty soveltamisala
- (iv) asianmukaiset yhteensopivuutta, yksityiskohtaisuutta ja ennakoitavuutta koskevat toimet
- (v) mekanistinen tulkinta, mikäli mahdollista.

Joitakin yksinkertaisia ominaisuuksia ja tutkittavia ominaisuuksia voidaan ennustaa luotettavasti (Q)SAR-malleilla etenkin, jos aine kuuluu mallin soveltamisalaan, kun taas monimutkaisempien tutkittavien ominaisuuksien osalta (Q)SAR-malleista voidaan saada vain alustavia viitteitä aineen mahdollisesta myrkyllisyyden tyypistä.

QSAR-mallien käyttämisestä tarvitaan kokemusta ja ne on tunnettava läpikotaisin, jotta ennusteiden luotettavuus ja asianmukaisuus voidaan varmentaa.

Miten toimitaan?

Yleensä (Q)SAR-tuloksia pitäisi käyttää todistusnäyttöön perustuvan lähestymistavan (ks. tämän oppaan luku 4.1) tai yhdistetyn testausstrategian osana.

Kemikaaliviraston kokemukset mukautusten käyttämisestä vakiotietovaatimusten yhteydessä osoittavat, ettei monimutkaisten terveyteen liittyvien ominaisuuksien, kuten toistuvan annoksen myrkyllisyyden sekä yleensä kehitys- ja lisääntymismyrkyllisyyden, osalta ole yksinkertaisia (Q)SAR-ratkaisuja.

Kun käytät (Q)SAR-malleja, aja kaikki saatavilla olevat (Q)SAR-mallit kyseisen ominaisuuden yhteydessä. Saatavilla olevien mallien on oltava riippumattomia (erilaisia ennustekaavan ja perusteena olevien tietojen osalta).

Varmista, että (kohde)aineesi kuuluu mallin soveltamisalaan. Käytännössä sinun täytyy tarkistaa seuraavat seikat:

- (i) kuvaaja-alue
- (ii) rakenteellinen alue sekä mekanistinen ja metabolinen alue, jos mahdollista.

Jos mallin harjoitusversiossa käytetään aineita, jotka ovat rakenteellisesti hyvin samankaltaisia (analogeja), ennusteen luotettavuus paranee etenkin, jos niitä koskevat ennusteet on tehty oikein tai jos virhemarginaali on hyväksyttävä. Analogeja voidaan etsiä mallin harjoitus- ja/tai testiversiosta sekä saatavilla olevista tietokannoista (esimerkiksi OECD:n QSAR Toolbox - tietokannasta).

Perustelujesi tueksi sinun täytyy toimittaa myös asianmukainen dokumentaatio:

- (i) (Q)SAR-ennusteen raporttiedosto (QPRF) ennusteen dokumentoimiseksi
- (ii) (Q)SAR-mallin raporttiedosto (QMRF) mallin dokumentoimiseksi.

QMRF on yleinen kuvaus mallista, ja sen laatii yleensä mallin kehittäjä, ja QPRF on ennustekohtainen malli, joka täytyy laatia jokaisesta ennusteesta erikseen.

Tarkempia tietoja ja ohjeita (Q)SAR-tietojen käytöstä on saatavana julkaisussa [“\(Q\)SAR-mallien käyttämisestä ja ilmoittamisesta koskeva käytännön opas”](#) ja [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden luvussa R.6.](#)

## Vaadittu asiantuntemus

### Laajempi tieteellinen asiantuntemus

(Q)SAR-laskentamallien tuntemus ja niistä saatavien tietojen käyttö, perusteleminen ja dokumentointi edellyttävät tiettyjen sääntöjen tarkkaa noudattamista; liitteessä XI olevassa 1.3 kohdassa esitettyjen ehtojen arviointi.

## Lisävinkkejä

- 1** Jätä huomiotta sellaiset ennusteet, jotka täyttävät vain jotkin REACH-asetuksen liitteessä XI olevassa 1.3 kohdassa esitetyistä ehdoista, tai perustele, miksi toimitat nämä ennusteet. Mitä lähempänä säädettyä rajaa ennustettu tulos on, sitä tarkempi ennusteen on oltava.
- 2** Mallin tieteellistä pätevyyttä kuvaavan QMRF-tiedoston voi liittää ominaisuustutkimustietueeseen, kun taas tiettyä ennustetta koskeva QPRF-tiedosto pitää aina liittää tai vastaavat tiedot esittää IUCLIDin esitättävässä kentässä <Justification for type of information>.
- 3** OECD:n QSAR Toolboxin käyttö ei poista tarvetta laatia QPRF-tiedostoa, jossa kuvataan tieteelliset perustelut, tai esittää muuta ennustetta tukevaa todistusnäyttöä.
- 4** Arvioi aineesi erityisiä kemiallisia piirteitä, kun määrität, kuuluuko aine mallin soveltamisalaan, tai jos on hankala ennustaa esimerkiksi reaktiivisuutta koskevia tietoja tai jos tietyt vaikutustavat korostavat rakenteita, joiden yhteydessä liiallinen myrkyllisyys on oletettavaa, koska tällöin ennusteet saattavat olla normaalia epätarkempia.

### 4.3 *In vitro* -tiedot

#### Mistä on kyse?

*In vitro* (latinaa, suomeksi: lasissa) -testi tehdään kontrolloidussa ympäristössä, kuten koeputkessa tai petrimaljassa, elävän organismin ulkopuolella. Sen sijaan *in vivo* (latinaa, suomeksi: elävässä organismissa) -testissä käytetään elävää organismia, esimerkiksi selkärankaista eläintä.

Sopivien *in vitro* -menetelmien perusteella saadut tulokset voivat osoittaa tietyn vaarallisen ominaisuuden olemassaolon, tai ne voivat olla tärkeitä aineen vaikutustavan ymmärtämiseksi. Tässä yhteydessä "sopiva" tarkoittaa riittävän hyvin kehitettyjä menetelmiä, jotka on laadittu kansainvälisesti hyväksytyjen testien laadintaa koskevien kriteerien (esim. Euroopan vaihtoehtoisten tutkimusmenetelmien keskuksen ECVAM:n esivalidointikriteerien) mukaisesti. Validointi on prosessi, jossa vahvistetaan tietyn menettelyn luotettavuus ja merkityksellisyys tietyssä käyttötarkoituksessa.

Vaihtoehtoisten menetelmien edistämisen kautta useita *in vitro* -menetelmiä on validoitu kansainvälisesti, ja ne on hyväksytty asetuksen mukaiseen käyttöön.

Jos *in vitro* -testiä käytetään tietojen mukauttamisessa ja jos aineen sisäinen ominaisuus vaikuttaa testin tulosten mukaan puuttuvan, vakiotesti täytyy kenties silti tehdä, jotta ominaisuuden puuttuminen voidaan vahvistaa. Poikkeuksena ovat ne *in vitro* -testit, joiden negatiiviset tulokset voidaan hyväksyä, kun niitä käytetään yhdistetyn lähestymistavan osana. Näin on esimerkiksi silloin, kun *in vitro* -testit on jo hyväksytty vakiotietovaatimuksissa (esimerkiksi seuraavien tutkittavien ominaisuuksien osalta: ihosyövyttävyyttä/-ärsytys ja vakava silmävaurio/silmä-ärsytys) tai kun ne ovat olennaisia vaiheita yhdistetyssä vakiotestausstrategiassa (esimerkiksi mutageenisuuden yhteydessä).

Kaikissa tapauksissa *in vitro* -menetelmillä tuotetut tiedot on saatava tieteellisesti pätevää menetelmää käyttämällä, ja niiden on oltava riittävät luokituksen, merkintöjen ja/tai riskinarvioinnin laatimiseen. Kuten muuntotyypistäkin tiedoista, sinun on toimitettava testeistä riittävä dokumentaatio, jotta tulokset voitaisiin arvioida riippumattomasti.

EU:ssa uusien vaihtoehtoisten testimenetelmien tieteellisestä validoinnin koordinoimisesta vastaa ECVAM. Uusien testimenetelmien kehittämisessä on viisi päävaihetta, jotka ovat testin kehittäminen, esivalidointivaihe, validointivaihe, riippumaton arviointi ja hyväksyntä sääntelytarkoituksiin.

Esivalidointiprosessi on hyvin tärkeä sen varmistamiseksi, että kaikki menetelmät, jotka sisältyvät viralliseen validointitutkimukseen, täyttävät tällaiseen tutkimukseen hyväksymisen kriteerit. Esivalidointi- ja validointiperiaatteet ja kriteerit, joiden mukaan uusien tai päivitettyjen testimenetelmien validointitutkimukset on tehtävä, on kuvattu [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden luvussa R.4](#), ja ne on mukautettu OECD:n ohjeasiakirjasta nro 34. Tarkempia tietoja tällaisten *in vitro* -menetelmien käytöstä on ohjeasiakirjassa ja osoitteessa <http://ecvam.jrc.it/>.

#### *In vitro* -menetelmien ja -tietojen kategoriat

*In vitro* -menetelmille ja -tiedoille on kolme kategoriaa, joita voidaan käyttää rekisteröitäessä aineita REACH-asetuksen nojalla.

##### (i) Validoidut *in vitro* -menetelmät

Validoidut *in vitro* -menetelmät, jotka tiedeyhteisö on hyväksynyt kansainvälisesti sovittujen validointiperiaatteiden mukaisesti, luetellaan yleensä testimenetelmäasetuksessa ja/tai OECD:n testiohjeissa, ja niillä voidaan korvata *in vivo* -testi kokonaan tai osittain sen mukaan, mihin tarkoitukseen menetelmä on validoitu ja hyväksytty.

Jotkin *in vitro* -testimenetelmät kuuluvat eri tonnimääräluokissa edellytettyihin vakiotietoihin (esimerkiksi iho- ja silmä-ärsytyksen ja ihon herkistymisen *in vitro* -määritykset sekä *in vitro* -määritykset mutageenisuuden arvioinnissa). Ne ovat validoituja menetelmiä, joiden on osoitettu olevan asianmukaisia ja sopivia luokitukseen ja merkintöihin ja/tai riskinarviointiin liittyvien tietojen tuottamisessa.

(ii) Esivalidoidut *in vitro* -menetelmät

*In vitro* -testejä, jotka täyttävät kansainvälisesti sovitut esivalidointikriteerit, pidetään myös sopivana käytettäväksi REACH-asetuksen nojalla, kun näiden testien tulokset viittaavat siihen, että aineella on tietty vaarallinen ominaisuus. Jos esivalidoituilla menetelmillä saadut tulokset eivät kuitenkaan viittaa siihen, että aineella olisi vaarallisia ominaisuuksia (negatiiviset tulokset), ne on vahvistettava asianmukaisella testillä, joka on määritetty liitteissä VII–X kyseisten ominaisuuksien osalta (liite XI, 1.4 kohta). Vaihtoehtoisesti tulokset voivat sisältyä todistusnäyttöön perustuvaan lähestymistapaan.

Kun käytetään esivalidoituilla *in vitro* -menetelmillä saatuja tietoja, rekisteröintiaineistossa on ilmoitettava ECVAM-kriteerit, joiden perusteella esivalidointivaiheeseen on siirrytty, sekä todisteet menetelmän toistettavuudesta, sen mekanistisesta merkityksestä ja ennustuskyvystä.

(iii) Muut kuin esivalidoidut *in vitro* -menetelmät

Esivalidoituja menetelmiä ja muita *in vitro* -tietoja (muita kuin esivalidoituja) voidaan käyttää tietojen keräämiseen, jotta *in vivo*- tai *in vitro* -tietojen arvioitiin ja tulkintaan saadaan lisätietoja, osana vaikutustapaa (esimerkiksi kineettiset *in vitro* -tiedot, toksikogenomiikka, metabolomiikka) ja vakiotestiohjelman mukauttamisen tukemiseksi liitteessä XI määritetyn mukaisesti (olemassa olevien tietojen käyttö, interpolointi ja kemikaalien ryhmittely ja/tai todistusnäyttö).

Määritä näiden menetelmien käyttötarkoitus aina selkeissä ja hyvin dokumentoiduissa tieteellisissä perusteluissa. Mikäli tarpeen (esimerkiksi tukevana näyttönä käytetyt esivalidoidut menetelmät), sopivuskriteerit on myös ilmoitettava.

### Milloin tätä menetelmää on käytettävä?

REACH-asetuksen 13 artiklan 1 kohdan ja 3 kohdan mukaan *in vitro* -testit sopivat tietojen tuottamiseen sisäisistä ominaisuuksista ennen *in vivo* -eläinkokeiden harkitsemista. Liitteessä XI olevassa 1.2 kohdassa mainitaan myös, että "*uudet vasta kehitetyt testimenetelmät, jotka eivät vielä sisälly 13 artiklan 3 kohdassa tarkoitettuihin testimenetelmiin*" ja jotka voivat yhä olla esivalidointivaiheessa, voidaan ottaa huomioon todistusnäyttöön perustuvassa lähestymistavassa.

REACH-asetuksen liitteisiin on tehty vaihtoehtoisia testimenetelmiä puoltavia muutoksia, *in vitro* -menetelmät mukaan luettuina. Ne tulevat voimaan kahdessa vaiheessa, ensin iho- ja silmä-ärsytyksen ja välittömän ihon kautta aiheutuvan myrkyllisyyden osalta ja sitten ihon herkistymisen osalta.

Uusissa ihosyövyttävyyttä/-ärsytystä, vakavaa silmävauriota/-ärsytystä ja ihon herkistymistä koskevissa vaatimuksissa oletuksena on eläinkokeeton testaus, kun taas toisen muutoksen ansiosta käyttöön tulee lisää mukauttamismahdollisuuksia, jotka koskevat välitöntä ihon kautta aiheutuvaa myrkyllisyyttä. Useimmissa tapauksissa aineen luokitukseen tai riskinarviointiin tarvittavat tiedot hankitaan nykyään pelkästään *in vitro* -tutkimuksilla.

Näin ollen *in vitro* -tietoja voidaan käyttää korvaamaan joko kokonaan tai osittain sellaiset tietovaatimukset, joiden täyttämiseksi olisi muutoin hankittava *in vivo* -tietoja. *In vitro* -tiedot, myös ne, jotka on tuotettu menetelmillä, jotka eivät täytä kansainvälisesti sovittuja validointikriteereitä (asianmukaisuus ja sopivuus) tietyn ominaisuuden osalta, on otettava



huomioon ja toimitettava rekisteröintiaineistossa osana kaikkien saatavilla olevien tietojen keräämistä tai sellaisia tietoja, joita on käytetty todistusnäyttöön perustuvassa lähestymistavassa (liite XI, 1.2 kohta) tai jotka tukevat aineiden ryhmittelyä (liite XI, 1.5 kohta).

## Miten toimitaan?

### *Asianmukaisuuden ja sopivuuden arviointi ja ilmoittaminen*

Ennen kuin toimitat validoidun *in vitro* -testimenetelmän rekisteröintiaineistossasi, sinun täytyy arvioida kyseistä ominaisuutta koskevat laatuksiteerit ja ilmoittaa ne asianmukaisessa IUCLID-ominaisuustutkimustietueessa. Jos menetelmä on lueteltu EU:n testimenetelmäasetuksessa tai OECD:n testiohjeissa, käytön asianmukaisuus tietyn ominaisuuden osalta on arvioitu kansainvälisesti, ja menetelmää voidaan käyttää korvaamaan eläinkoe kokonaan tai osittain.

Sinun täytyy kuitenkin ottaa huomioon testimenetelmäprotokollassa tai teknisissä ohjeasiakirjoissa kuvatut mahdolliset rajoitteet. Esimerkiksi jotkin *in vitro* -menetelmät ovat asianmukaisia vain positiivisten tulosten ennustamisessa (osoitus vaarallisen ominaisuuden olemassaolosta) mutta eivät negatiivisten tulosten ennustamisessa.

Tarkista myös, että aineesi sopii testattavaksi valitsemallasi *in vitro* -mallilla, koska testin soveltamisalaan voi liittyä rajoituksia.

Jos haluat käyttää esivalidoituja *in vitro* -menetelmiä REACH-asetuksen tietovaatimusten täyttämiseksi, sinun pitää myös täyttää liitteessä XI olevassa 1.4 kohdassa esitetyt ehdot ja arvioida menetelmän sopivuutta ECVAM-kriteerien mukaisesti, ennen kuin ilmoitat tulokset IUCLID-aineistossa. Jos haluat käyttää muita *in vitro* -menetelmiä osana todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa, sinun täytyy ensin arvioida menetelmän laatu ja laatuvaatimukset (testitulosten toistettavuus), ennen kuin lisäät näkemyksesi IUCLID-aineiston ominaisuustutkimustietueeseen.

### *Käyttö luokitukseen, merkintöihin ja/tai riskinarviointiin*

Luokituksen, merkintöjen ja/tai riskinarvioinnin laatimisessa voidaan käyttää vain validoituja ja esivalidoituja *in vitro* -menetelmiä tietyillä ehdoilla. Jos käytät validoitua *in vitro* -menetelmää, joka on lueteltu liitteissä VII–X, tai esivalidoitua testimenetelmää, joiden mukaan aineella saattaa olla vaarallisia ominaisuuksia, tuloksia voidaan pitää riittävinä luokitukseen ja merkintöihin ja/tai riskinarviointiin. Muita *in vitro* -tietoja voidaan käyttää vain osana todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa päätöksenteon tukena.

Vakavan silmävaurion/-ärsytyksen osalta (liite VII, 8.2 kohta) sinun täytyy kerätä tai tuottaa tietoa aineen luokitukseen ja riskinarviointiin *in vitro* -tutkimuksilla. Joissakin tapauksissa voidaan käyttää *in vitro* -tutkimusten yhdistelmiä, ja ne siis riittävät. Niissä tapauksissa, kun päätelmiä luokituksesta ja merkinnöistä ei voida tehdä, *in vivo* -tutkimukset voivat olla tarpeen, jotta liitteessä VIII olevan 8.2 kohdan sarakkeen 2 mukaiset tietovaatimukset täyttyvät. Tämä periaate koskee myös ihosyövyttävyyttä/-ärsytystä.

Ihon herkistymisen (liite VII, 8.3 kohta) osalta ja REACH-asetuksen liitteisiin tehtyjen muutosten vuoksi ja silloin, jos näiden testien perusteella ei voida tehdä päätelmiä **tai** jos saatavilla olevia *in vitro/in chemico* -testimenetelmiä ei voida soveltaa aineeseen (ks. skenaario 2), *in vivo* -testin tekeminen saattaa olla sallittua (liite VII, 8.3.2 kohta).

### *Suositukses:*

**1** *In vitro* -testimenetelmillä (validoiduilla ja esivalidoituilla) saatuja tietoja voidaan käyttää REACH-asetuksen nojalla, jos vaaran vaikutuskohdetta koskevat tiedot ovat riittäviä luokituksen ja merkintöjen ja/tai riskinarvioinnin kannalta.

**2** Kehittyneemmät *in vitro* -tekniikat voivat tuottaa arvokasta tietoa aineiden vaikutustavasta,

ja niitä voidaan käyttää osana interpolointia sekä tietyn kategorian perustelemista.

**3** *In vitro* -tietoja, jotka on tuotettu (muilla kuin) esivalidoituilla menetelmillä, voidaan käyttää vain tukevin tietoina (ts. osana todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa).

**4** Tulokset on raportoitava aina yksityiskohtaisesti ja selkeästi, ja rekisteröintiaineistossa on esitettävä myös testiolosuhteet ja näkemys tulosten käyttökelpoisuudesta. Näin on toimittava silloin, jos tutkimusta käytetään keskeisenä tutkimuksena tai osana todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa.

**5** Menetelmän rajoitukset on esitettävä selvästi; esimerkiksi *in vitro* -testimenetelmissä ei välttämättä toisteta kaikkia kemikaalien myrkyllisyyttä koskevia metabolisia prosesseja, jotka ilmenevät *in vivo*.

**6** REACH-asetuksen liitteessä XI olevassa 1.4 kohdassa määritettyjä ehtoja on noudatettava.

## Vaadittu asiantuntemus

<b>Hallinnollinen asiantuntemus</b>	Jos testin tulokset ja asiaankuuluva Klimischin pisteytys ovat saatavilla, ne voidaan merkitä suoraan rekisteröintiaineistoon.
<b>Tieteellinen asiantuntemus</b>	Jos saatavilla olevat tulokset edellyttävät tulkintaa tai jos niiden yhteydessä on ilmoitettava Klimischin pisteytys, jotta tarkempaan arviointiin saadaan asianmukainen arvo.
<b>Laajempi tieteellinen asiantuntemus</b>	Jos vakiotestauksen vaihtoehtoina voidaan käyttää useista lähteistä (joko kokeellisista tai muista tiedoista) peräisin olevia todisteita; todistusnäyttöön perustuvan lähestymistavan käyttäminen ja asianmukaisen ja luotettavan dokumentaation varmistaminen; liitteessä XI olevassa 1.2 kohdassa esitettyjen ehtojen arvioiminen.

## Lisävinkkejä

*In vitro* -menetelmien ilmoittaminen IUCLIDissa niiden validointistatuksen mukaan<sup>8</sup>

Kun käytät rekisteröintiaineistossasi validoidulla *in vitro* -menetelmällä saatuja tuloksia, jotta täyttäisit REACH-asetuksen vaatimukset, IUCLID-rekisteröintiaineistossasi täytyy olla yksityiskohtainen tutkimustiivistelmä tai tutkimustiivistelmä. Aineistossa on oltava myös riittävä kuvaus testin olosuhteista, tuloksista ja tulkinnasta luokitusta ja merkintöjä ja/tai riskinarviointia koskevaa päätöksentekoa varten.

Jos toimitat tulokset esivalidoituilla *in vitro* -menetelmällä tehdystä tutkimuksesta, joka on keskeinen tutkimus tiettyä ominaisuutta koskevien tietovaatimusten täyttämiseksi, menetelmän merkityksellisyys on ilmoitettava selvästi. Yksityiskohtaista tutkimustiivistelmää koskevien vaatimusten lisäksi sinun täytyy sisällyttää aineistoon dokumentaatio, joka osoittaa, että menetelmä täyttää ECVAM-kriteerien mukaiset sopivuuden arviointiperusteet, jotta voidaan arvioida menetelmän sopivuutta ja sen mahdollista hyväksyttävyyttä luokituksen ja merkintöjen ja/tai riskinarvioinnin kannalta.

Muista, että jos näillä menetelmillä saatujen tutkimusten mukaan aineella ei vaikuta olevan tiettyjä vaarallisia ominaispiirteitä arvioitavana olevan ominaisuuden osalta, negatiivisten

---

<sup>8</sup> Käytännön opas "Miten laadin yksityiskohtaiset tutkimustiivistelmät", "Rekisteröinti- ja PPORD-aineistojen laatiminen" -opas ja IUCLIDin ohjeosio, joka aukeaa painamalla painiketta F11 IUCLID-sovelluksessa.

tulosten vahvistamiseksi on tehtävä vaadittu testi, ellei sitä voida jättää tekemättä muiden vakiotietovaatimusten mukauttamista koskevien erityisten ja yleisten sääntöjen mukaisesti.

Jos toimitat tulokset esivalidoidulla tai muulla kuin esivalidoidulla *in vitro* -menetelmällä tehdystä tutkimuksesta, jota pidetään tukevana tutkimuksena tai osana todistusnäyttöön perustuvaa lähestymistapaa tai hylättynä tutkimuksena, sinun täytyy ilmoittaa se selvästi ja toimittaa rekisteröintiaineistossasi asianmukaiset ja hyvin dokumentoidut perustelut ominaisuustutkimustietueessa asianmukaisissa IUCLID-kentissä.

Jos *in vitro* -tietoja käytetään todistusnäytön yhteydessä, tarkat tiedot menetelmästä on esitettävä yksityiskohtaisen tutkimustiivistelmän IUCLID-tiedostomuodossa. Myös tutkimustulosten merkitys kaikista tiedoista tehtyihin päätelmiin nähden on dokumentoitava tarkasti. Jos joidenkin tutkimusten tulokset ovat tutkimuksen puutteista huolimatta kriittisiä, myös tutkimusten heikkoudet on esitettävä yksityiskohtaisissa tutkimustiivistelmissä.

Tällaisten tutkimusten kohdalle voit valita IUCLIDin kentästä <Adequacy of study> vaihtoehdon "disregarded due to major methodological deficiencies".

### *In vitro* -tietojen ilmoittaminen IUCLIDissa vakiotietovaatimuksen täyttämiseksi

Kun ilmoitat tuloksia IUCLID-rekisteröintiaineistossasi, sinun pitää esittää myös perustelut vakiotestiohjelman mukauttamiselle.

#### Skenaario 1: Sinulla on *in vitro* -tietoja, kun *in vitro* -tulokset ovat vakiovaatimus

Ihon herkistymisen osalta *in chemico*-/in vitro -menetelmistä todennäköisesti tulee vakiotietovaatimus vuoden 2016 loppuun mennessä (liite VII, 8.3.1 kohta), ja sen jälkeen voi olla mahdollista määrittää aineen ihoa herkistävä potentiaali testausstrategiassa käyttämällä *in chemico*-/in vitro -menetelmien testisarjaa.

Ihon herkistymisen kolmea keskeistä seikkaa koskevat tiedot on toimitettava, ellei ainetta voida luokitella jo sitä vähemmällä tiedoilla asianmukaisesti (ts. onko aine ihoa herkistävä vai ei). Jos aine on ihoa herkistävä, sen herkistämiskohtaisuus on arvioitava ja alakategorioiden 1A ja 1B välinen jaottelu on tehtävä.

Rekisteröintiaineistossasi sinun täytyy ilmoittaa *in chemico*-/in vitro -tulokset todistusnäyttönä asianmukaisine perusteluineen.

Sinun täytyy luoda erillinen ominaisuustutkimustietue jokaiselle *in chemico*-/in vitro -menetelmälle, jota olet käyttänyt, jotta voit tehdä lopullisen päätelmän aineesi luokituksesta. Saatat joutua luomaan 1–3 erillistä ominaisuustutkimustietuetta, jos pystyt luokittelemaan aineen ensimmäisen tai toisen testin jälkeen.

Jokaisesta yksittäisestä saatavilla olevasta todistusnäytön osasta sinun on täytettävä kustakin ominaisuustutkimustietueesta kenttä <Adequacy of study> valitsemalla poimintaluettelosta vaihtoehdot "weight of evidence" tai "supporting study" (ks. luku 4.1). On hyvä muistaa, ettei vain tukevien tutkimusten toimittaminen tiettyä ominaisuutta varten ole riittävää.

Lisätietoja on "[Rekisteröinti- ja PPORD-aineistojen laatiminen](#)" -nimisen oppaan luvussa 9.7.2.

### *Tekninen täydellisyystarkastus (TCC)*

Kaikille tutkimuksille, joiden kohdalle on merkitty "Key study" ja "Weight of evidence", tehdään [täydellisyystarkastus](#). Se on vaihe, jota rekisteröintiaineiston onnistunut toimittaminen edellyttää.

#### Skenaario 2: Sinulla on *in vivo* -tietoja, kun *in vitro* -tulokset ovat vakiovaatimus

REACH-asetuksen liitteisiin tehtyjen muutosten vuoksi jotkin *in vivo* -testit eivät ole enää oletustietovaatimuksena tiettyjen ominaisuuksien osalta (esimerkiksi silmä- tai ihoärsytys).

Jos saatavilla on pelkästään *in vivo* -testejä (esimerkiksi siksi, ettei aine kuulu *in vitro* -testin soveltamisalaan), voit toimittaa *in vivo* -tutkimuksen, mutta sinun täytyy laatia myös perustelut *in vitro* -vaatimuksesta poikkeamiselle (ts. mukautusperustelut). Vakiopoikkeuslauseke on saatavilla IUCLIDissa.

Ensimmäisessä ominaisuustutkimustietueessa (*in vitro*) sinun täytyy ilmoittaa, että jätät *in vitro* -testin tekemättä sen (erityisen tai yleisen) säännön mukaan, jota haluat soveltaa, valitsemalla poimintaluettelokentästä <Justification for data waiving> asianmukainen vaihtoehto, koska sinulla on jo *in vivo* -tietoja.

Hallinnolliset tiedot	
Ominaisuus	Ihoärsytys: <i>in vitro/ex vivo</i>
Tietojen mukauttaminen	Tutkimus ei tieteellisesti tarpeen / muita tietoja saatavilla
Tietojen mukauttamista koskevat perustelut	Valitse asianmukainen perustelu: An <i>in vitro</i> skin irritation study does not need to be conducted because adequate data from an <i>in vivo</i> skin irritation study are available (ihoärsytystutkimusta <i>in vitro</i> ei tarvitse tehdä, koska asianmukaiset tiedot ovat saatavilla <i>in vivo</i> -tutkimuksesta)
Ristiviittaus	<Linkki osion 7.3.1 ominaisuustutkimustietueeseen (keskeisen tutkimuksen tai todistusnäytön tietueisiin), joka koskee ominaisuutta ihoärsytys: <i>in vivo</i> .>

Huomaa: Voit myös perustella, etteivät *in vitro* -menetelmät sovi aineellesi, jos näin todella on.

Toisessa ominaisuustutkimustietueessa (*in vivo*) on toimitettava täydelliset yksityiskohtaisen tutkimusraportin tiedot täyttämällä kaikki asianmukaiset kentät.

Jos et iho- tai silmä-ärsytyksen osalta (liite VII, 8.1 ja 8.2 kohta) pysty tekemään päätelmää luokituksista ja merkinnöistä, *in vivo* -tutkimukset saattavat olla tarpeen. Silloin sinun täytyy laatia ominaisuustutkimustietue *in vivo* -tutkimuksesta ja esittää tulokset *in vitro* -tutkimuksista (perustelu: <cannot be used for classification>).

## 4.4 Interpolointi ja kategoriat

### Mistä on kyse?

REACH-asetuksessa interpoloinnilla tarkoitetaan tekniikkaa, jolla ennustetaan tietoja yhden aineen (kohdeaine) ominaisuuksista käyttämällä samaa ominaisuutta koskevia tietoja, jotka on saatu muusta aineesta (muista aineista) (lähdeaineesta/-aineista). Jotta jokaisen ominaisuuden monimutkaisuus voidaan ottaa huomioon, on oltava selvää, miten interpoloinnissa käsitellään kyseistä ominaisuutta tai ominaispiirrettä.

Aineita, joiden fysikaalis-kemialliset, toksikologiset ja ympäristötoksikologiset ominaisuudet ovat todennäköisesti samankaltaiset tai jotka ovat säännönmukaisia rakenteellisen samankaltaisuuden vuoksi, voidaan pitää aineryhmänä tai -kategoriana". Käsitettä "analoginen lähestymistapa" käytetään silloin, kun interpolointia sovelletaan pieneen määrään rakenteellisesti samankaltaisia aineita. Koska aineiden määrä on pieni, trendit eivät välttämättä ole ilmeisiä. Rakenteellisen samankaltaisuuden perusteella yhden aineen (lähteen) tiettyä myrkyllistä ominaisuutta käytetään saman ominaisuuden ennustamisessa toisen aineen (kohteen) osalta REACH-asetuksen mukaisen tietovaatimuksen täyttämiseksi.

Siksi on yleensä tärkeää, että käytettävissä on vähintään yksi hyväksyttävä ja laadukas tutkimus kyseisestä ominaisuudesta tai ominaispiirteestä. Jos saatavilla on useita analogeja ja sopivia tietoja, ennustamisessa voidaan käyttää pahin tapaus -lähestymistapaa. Tällöin interpoloinnin arviointi toistetaan jokaisen lähde- ja kohdeaineparin kohdalla, jotta pahin tapaus olisi perusteltu.

"Kategorialähestymistapaa" sovelletaan, kun interpolointia käytetään useiden sellaisten aineiden välillä, jotka on ryhmitelty yhteen aineiden välisen määritetyn rakenteellisen samankaltaisuuden ja hyväksyttävien erojen perusteella. Rakenteellisen samankaltaisuuden vuoksi tulokset ovat joko samanlaiset tai säännönmukaiset. Laadittaessa kohdeainetta koskevaa ennustetta ryhmän sisällä perusteen on oltava selvä (esimerkiksi "pahin tapaus" tai trendianalyysi).

REACH-asetuksen nojalla pelkästään rakenteellista samankaltaisuutta ei pidetä riittävänä perusteena kohdeaineen ominaisuuden (ominaisuuksien) ennustamiselle interpoloinnin avulla. Myös rakenteessa olevat erot on selitettävä, ts. on kerrottava, miksi rakenteellisten erojen tai ryhmän sisäisen vaihtelun ei katsota vaikuttavan ennustettavaan ominaisuuteen.

[Interpoloinnin arviointipuitteiden](#) (Read-Across Assessment Framework, RAAF) käytöstä voi olla apua arvioinnissa ja tarvittaessa interpoloinnin parantamisessa. Kemikaalivirasto on kehittänyt RAAF-mallin yleisimpien interpolointityyppien perusteella. Ne on muotoiltu skenaarioiksi. Jokaista skenaariota luonnehditaan useilla tieteellisillä näkökohdilla, jotka ovat hyvin tärkeitä interpoloinnin arvioimisessa. Näitä näkökohtia kutsutaan arviointiperusteiksi, ja niissä esitetään loogisessa järjestyksessä kysymyksiä ja mahdollisia tuloksia (joita kutsutaan arviointivaihtoehtoiksi) sekä esimerkkejä.

Näihin kysymyksiin vastaaminen auttaa määrittämään luotettavuuden tason ja interpoloinnin yleisen hyväksyttävyyden. RAAF-malli on kehitetty yhdestä aineosasta koostuvia aineita ja ihmisen terveyteen liittyvää toksikologiaa varten. Sen periaatteita voidaan kuitenkin soveltaa analogisesti ympäristöön liittyviin ominaisuuksiin sekä useammista aineosista koostuviin ja UVCB-aineisiin.

### *Aineiden samankaltaisuus*

Määritä kemikaalien ryhmittelyn peruste (niiden samankaltaisuuden osalta) käyttämällä sääntöjä, jotka on esitetty liitteessä XI olevassa 1.5 kohdassa ja joita on täsmennetty REACH-asetukseen liittyvissä [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden luvussa R.6](#): (Q)SAR:t ja kemikaalien ryhmittely

Kategorialähestymistavan määritelmässä ei suljeta pois analogista lähestymistapaa, jossa on yksinkertaisimmillaan yksi lähdeaine ja yksi kohdeaine. Kategoriaa pidetään kuitenkin perustellumpana, kun analogeja on paljon ja kun kategorian jäsenistä on tarpeeksi vertailukelpoista tietoa, jolloin voidaan päätellä, että ne ovat riittävän samankaltaisia tai että niiden myrkyllisyyden (tai myrkyttömyyden) malli on säännönmukainen.

Samankaltaisuuden perusteena voi olla:

- (i) yhteinen funktionaalinen ryhmä
- (ii) yhteiset lähtöaineet tai hajoamistuotteet
- (iii) voimakkuuden muuttumisen säännöllinen malli
- (iv) yhteiset aineosat tai kemikaaliluokka.

Näitä samankaltaisuussääntöjä voidaan käyttää yksitellen. Jos kategoria (ja samankaltaisuus) on perusteltua useamman kuin yhden perusteen nojalla (esimerkiksi hyväksyttynä erona on vain ketjun pituus ja yhteinen metaboliareitti), kategoria voi olla luotettavampi.

Hypoteesissa on otettava huomioon sekä altistumisreitit että vaikutusten kesto.

### Milloin tätä menetelmää on käytettävä?

Kun havaitset, että ainetiedostostasi puuttuu tietoja ja että rakenteellisesti samankaltaisista aineista on saatavilla testejä, sinun täytyy pohtia, voitko käyttää interpolointia rekisteröidyn aineesi sisäisten ominaisuuksien ennustamisessa samankaltaisuussääntöjen perusteella. Rakenteellisesti samankaltaisia aineita voidaan löytää myös kansainvälisistä arvioinneista (esimerkiksi OECD HPV -kategorialähestymistavat) tai käyttämällä asiantuntijoiden työkaluja, kuten [OECD QSAR Toolboxia](#).

Jos näyttää siltä, että mahdollinen ryhmittely ja interpolointilähestymistapa on vahvistettava tai että niitä on lujitettava, voit harkita kategoriaa tukevien testien tekemistä tai ehdottamista.

### Miten tätä menetelmää käytetään?

Ryhmittelyn ja interpolointilähestymistavan kehittämisessä on noudatettava vaiheita, jotka on esitetty [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden luvussa R.6](#): (Q)SAR: t ja kemikaalien ryhmittely. Kannattaa tutustua myös [OECD:n ohjeisiin aineiden ryhmittelystä](#).

#### *Aineiden ryhmittelyn ja interpoloinnin luonnehtiminen*

Sinun täytyy arvioida kohde- ja lähdeaineiden rakenteellinen samankaltaisuus sekä aineiden välisten rakenteellisten erojen vaikutus arvioitavana oleviin ominaisuuksiin.

Toksikokineettiset tiedot käsiteltävinä olevista aineista sekä tiedot metabolisesta käyttäytymisestä voivat parantaa interpolointihypoteesin tarkkuutta huomattavasti. Selkeä ymmärrys lähde- ja kohdeaineiden fysikaalis-kemiallisesta profiilista auttaa interpolointitapauksen laatimisessa.

Ryhmittelyn/kategorian määritelmässä tulisi huomioida kemialliset samankaltaisuudet ja ominaispiirteiden ja/tai aktiivisuuden trendit, jotka yhdistävät kategorian jäseniä toisiinsa. Sinun on myös tiedettävä kategorian jäsenten väliset rajat (ts. soveltamisala) ja rakenteellinen suhde ja määritettävä kategorian jäsenyydelle selvät kriteerit. Kaikkia kohde- ja lähdeaineita on kuvattava mahdollisimman kattavasti tunnistetiedot, puhtaus-/epäpuhtausprofiilit ja niiden vaikutus käsiteltävänä oleviin ominaisuuksiin mukaan luettuina.

Esittämissäsi perusteluissa on selitettävä tieteellisesti, miksi interpolointi on mahdollista. Jos interpoloinnista ei saada riittäviä, merkityksellisiä ja luotettavia tietoja kohde- ja lähdeaineista, jotta interpolointihypoteesi olisi perusteltu, sen vahvistamiseksi voi olla tarpeen tehdä tai ehdottaa lisätestejä. Perusteluissa tulisi käsitellä myös aineiden välisiä rakenteellisia eroja,

jotta osoitetaan, että hyväksyttävät erot eivät merkittävästi muuta ennustettua myrkyllisyyttä.

Lopuksi on laadittava matriisi saatavilla olevista tiedoista, jotka on järjestetty sopivaan järjestykseen. Matriisista on käytävä ilmi ryhmässä havaitut mahdolliset trendit tai progressio. Matriisissa on ilmoitettava, onko tietoja saatavilla ja onko kyse luotettavista keskeisen tutkimuksen tuloksista.

Tutustu myös kemikaaliviraston verkkosivuihin, joilla käsitellään [aineiden ryhmittelyä ja interpolointia](#). Sivulla esitellään myös RAAF-malli, esimerkkejä ja aiheeseen liittyviä asiakirjoja. RAAF-asiakirjan käyttämistä interpoloinnin arvioimisessa kannattaa harkita.

[OECD:n QSAR Toolboxin](#) avulla voidaan arvioida kategorian johdonmukaisuutta käyttämällä useita profiloijia (IT-koodattua tietoa, joka esitetään yleensä päätöksentekoa kuvaavana puukaaviona). Näitä ovat:

- ennalta määritetty aineiden kategorisointi (kuten Yhdysvaltojen ympäristöviraston EPA:n tai OECD:n kategoria-asiakirjojen mukainen määritelmä)
- empiiriset (rakenteelliset) profiloijat, kuten orgaaniset toiminnalliset ryhmät)
- rakenteellinen samankaltaisuus, ominaisuuskohtaiset (kuten iho- ja silmä-ärsytys/-syövyttävyys, *in vitro* -mutageenisuus jne.) sekä
- mekanistiset (kuten DNA:ta sitovat ja proteiineja sitovat) ja toksikologiset profiloijat.

*Onko interpoloinnilla saatu ennuste riittävä luokitukseen, merkintöihin ja/tai riskinarviointiin?*

Interpoloinnilla saadun ennusteen tulisi olla riittävä luokitukseen, merkintöihin ja/tai riskinarviointiin. Sen ei esimerkiksi tulisi olla altis vinoumille lähdeaineiden tai lähdetutkimusten valinnassa esimerkiksi siltä osin, että vaara olisi aliarvioitu. Ennusteen riittävyys REACH-asetuksen mukaisiin luokitus- ja merkintätarkoituksiin ja/tai riskinarviointiin voi poiketa siitä, mitä muissa yhteyksissä (esimerkiksi tuotekehityksessä tai vaaran luokittelussa) edellytetään. Tällöin lisätiedot voivat olla tarpeen, jotta voidaan vahvistaa, että laadittu ennuste riittää sääntelytarkoituksiin. On myös oltava selvää, miten ennusteessa käsitellään kutakin ominaisuutta, koska niiden kompleksisuus (kuten keskeiset parametrit, biologiset vaikutuskohteet) vaihtelee. Lisäksi voi olla tarpeen arvioida, onko ennuste riittävä, jotta sen perusteella voidaan tehdä päätelmä luokituksessa käytettyjen kriteerien mukaisesti, ts. onko ennusteessa otettu huomioon vaikutusten tyypit ja annos-vastesuhde. Myös aineen muilla vaarallisilla ominaisuuksilla, jotka sisältyvät osittain tai jotka eivät sisälly vakiotietovaatimukseen (esimerkiksi immunotoksisuus), voi olla merkitystä, kun pyritään ymmärtämään aineessa mahdollisesti piileviä vaaroja ja riskejä.

*Milloin ryhmittely ja interpolointilähestymistapa on dokumentoitu asianmukaisesti?*

On ratkaisevan tärkeää, että interpoloinnin perusteet on esitetty selvästi. Interpolointiin tulee sisällyttää kaikkien sen lähde- ja kohdeaineiden riittävät tunnistetiedot, kuten aineosat ja puhtaus-/epäpuhtausprofiilit. Dokumentaatioon tulee niin ikään sisällyttää yksityiskohtainen kuvaus hypoteesista, jota ryhmittelyssä ja interpoloinnissa on käytetty, muun muassa toksikokineettiset seikat, kun niitä on käytetty toksikologisia ominaisuuksia käsiteltäessä. Interpoloinnin perustelun tulee sisältää lähde- ja kohdeaineiden testitietojen vertailu ja selvä tietomatriisi, jossa tuodaan esiin tiedoissa mahdollisesti esiintyvät trendit. Interpolointi on dokumentoitava hyvin, jotta arvioija voi tehdä siitä asianmukaisen arvioinnin.

Hyvän dokumentaation tavoin kategoriaan tai analogiaan perustuvan interpoloinnin tarkkuus määräytyy interpolointihypoteesin ja sen tieteellisen perustan pätevyyden sekä esitetyn näytön mukaan.

Ohjeita dokumentoinnista on [tietovaatimuksia ja kemikaaliturvallisuusarviointia koskevien toimintaohjeiden luvussa R.6](#): (Q)SAR:t ja kemikaalien ryhmittely.

### *Aineen luonnehdinta*

On ratkaisevan tärkeää, että määrität kaikkien interpoloinnissa käytettyjen aineiden kemialliset rakenteet ja puhtausprofiilit, koska epäpuhtauksissa tai stereokemiassa olevat erot voivat vaikuttaa aktiivisuuteen ja kemiallisiin ominaisuuksiin. Kun lähde- ja kohdeaineiden koostumus kuvataan yksityiskohtaisesti, saatavilla olevia tietoja voidaan hyödyntää paremmin. On suositeltava lukea [REACH- ja CLP-asetuksen mukaista aineiden yksilöimistä ja nimeämistä koskevat toimintaohjeet](#) kaikkien interpoloinnissa käytettävien aineiden yhteydessä. Myös UVCB-aineita on luonnehdittava tarkasti.

### *Miten in vitro -tietoja voidaan käyttää interpoloinnissa ja kategorian muodostamisessa?*

*In vitro* -testeillä saatuja tietoja voidaan käyttää vertailumateriaalina kohde- ja lähdeaineiden välillä, jos tarpeen. *In vitro*- tai *ex vivo* -tiedot voivat selvittää mekanistisia arviointeja (toksikodynaaminen samankaltaisuus) ja lisätä interpolointihypoteesin tarkkuutta samankaltaisten aineiden yhteisten metaboliatuotteiden tai yleensä aineen imeytymisen, jakautumisen, metabolian ja poistumisen (ADME) yhteydessä (toksikokineettinen samankaltaisuus).

Lisäksi *in vitro* -tietoja voidaan käyttää (Q)SAR-malleissa käytetyn ”mekanistisen terminologian” biologisen arvon osoittamisessa, eli niistä on apua aineryhmän soveltamisalan määrittämisessä.

## **Vaadittu asiantuntemus**

### **Laajempi tieteellinen asiantuntemus**

Jos vakiotestauksen vaihtoehtoina voidaan käyttää yhdestä tai useammasta rakenteellisesti samankaltaisesta aineesta saatuja kokeellisia tietoja (interpolointi/ryhmittely); interpolointiin/kategoriaan perustuvan lähestymistavan käyttäminen ja asianmukaisen ja luotettavan dokumentaation varmistaminen; liitteessä XI olevassa 1.5 kohdassa esitettyjen ehtojen arvioiminen.

Jos tällaisten tietojen käyttöön, perustelemiseen ja dokumentointiin sovelletaan erityissääntöjä.

## **Lisävinkkejä**

**1** Sinun on perusteltava kaikki väitteet niitä tukevilla tiedoilla. Rekisteröintiaineiston on aina sisällettävä tosiasioihin perustuva todistusnäyttö yksityiskohtaisessa tutkimustiivistelmässä; alun perin tiedot on toimitettu ominaisuustutkimustietueessa. Kemikaalivirasto ei siis hyväksy yksinkertaista viittausta muihin arviointeihin (ts. niihin, jotka ovat muissa rekisteröintiaineistoissa tai muilla verkkosivuilla tai jotka on tehty muun lainsäädännön nojalla). Aineistoon voidaan liittää raportteja tai muita tukevia tietoja.

**2** Hyväksyttävä interpolointiperustelu pohjautuu yleensä useisiin näyttöihin. Myös eri altistumisreitit ja aineen eri olomuodot on otettava huomioon. Toksikokineettisistä tutkimuksista saatujen tietojen huomioon ottaminen saattaa parantaa interpolointihypoteesin tarkkuutta.

**3** Asiakirjoissa on oltava yksityiskohtaiset tiedot siitä, mitkä vaarojen vaikutuskohteet interpolointi kattaa. Myös interpolointiin käytetty peruskemikaali on määritettävä. On myös



tärkeää, että luotettavuuspisteityksessä otetaan huomioon samankaltaisuutta koskevat *oletukset*. Näin ollen Klimischin pisteitystä 1 (luotettava rajoituksetta) ei yleensä tulisi käyttää interpoloinnista johdettujen tulosten yhteydessä.

**4** Vaarojen vaikutuskohteita koskevien kokeellisten tietojen vertailu kaikkien kategoriaan kuuluvien aineiden osalta (jotka on esitetty myös taulukkomuotoisessa tietomatriisissa) on suositeltavaa, ja kategorian sisäisiä suuntauksia on mielellään korostettava.

**5** IUCLIDissa sinun täytyy määrittää jokaisessa ominaisuustutkimustietueessa, eroavatko testiaineen tunnistetiedot aineiston osiossa 1 määritetyistä (ts. rekisteröidyn aineen) tunnistetiedoista. Lisäohjeita interpolointitietojen ilmoittamisesta IUCLIDissa on [oppaassa "Rekisteröinti- ja PPORD-aineistojen laatiminen"](#).

**6** Interpolointi tiedoista, joita rakenteellisesti samankaltaisesta aineesta ei ole vielä tuotettu (esimerkiksi testausehdotuksen toimittamisen vuoksi), ei ole hyväksyttävä mukautustapa. Sen sijaan sinun täytyy ilmoittaa, että kokeellinen tutkimus on suunnitteilla, ja viitata siihen rakenteellisesti samankaltaiseen aineeseen, jota testausehdotus koskee.

**7** Jos aineet on hyväksytty tiettyihin kategorioihin kuuluvaksi jonkin muun sääntelyohjelman nojalla (esimerkiksi OECD:n HPV-kemikaaliluokat), sinun on viitattava niihin aineistossasi. Sinun on kuitenkin sisällytettävä aineistoon kaikki saatavilla olevat tiedot (mukaan luettuina muun sääntelyohjelman nojalla tehdyn arvioinnin jälkeen saataville tulleet tiedot) ja arvioitava kyseisen kategorian pätevyys REACH-tietovaatimusten mukaisesti.

Hyödyllisiä linkkejä

Yhteisen tutkimuskeskuksen vaihtoehtoisten testimenetelmien tarkistamista, validointia ja hyväksymistä koskeva jäljitysjärjestelmä ([TSAR](#)):

TSAR on työkalu, jonka avulla saadaan avoin kuva vaihtoehtoisten testimenetelmien asemasta, kun ne muuttuvat esivalidointiin toimitetuista puhtaasti tieteellisistä protokollista aktiivisesti sääntelyssä käytettäviksi välineiksi.

Euroopan vaihtoehtoisten tutkimusmenetelmien keskus ([ECVAM](#))

[OECD](#): Organisaatio, joka laatii testausohjeita kemikaalien arviointia varten

[EY:n testimenetelmäasetus](#) (neuvoston asetus (EY) N:o 440/2008)

#### Muita viitteitä kemikaaliviraston verkkosivuilta

[Rekisteröinti- ja PPORD-aineistojen laatiminen](#)

[QSAR-mallien käyttämistä ja ilmoittamista koskeva käytännön opas](#)

[Käytännön opas pk-yritysten johtajille ja REACH-koordinaattoreille](#)

[Rekisteröintiä koskevat toimintaohjeet](#)

[Tietojen yhteiskäyttöä koskevat toimintaohjeet](#)

[Aineiden ryhmittely ja vertailu](#), mukaan luettuna RAAF

[ECHAN verkkoseminaarit](#) *in vitro* -tietojen, interpoloinnin jne. käyttämisestä (2012, 2013, 2014, 2016)

EUROOPAN KEMIKAALIVIRASTO  
ANNANKATU 18, PL 400,  
00121 HELSINKI  
ECHA.EUROPA.EU