

Praktisk vägledning

Hur du använder alternativ till djurförsök för att uppfylla dina informationskrav för Reach-registrering

Version 2.0 - Juli 2016

ABC

Version	Ändringar
Version 1.0	De första versionerna av de praktiska vägledningarna 1, 2, 4, 5, 6 och 10
Version 2.0	<p>Sammanställning av de tidigare praktiska vägledningarna, som täcker de olika områdena. Uppdateringen innefattar följande:</p> <p>Kapitel 2: (praktisk vägledning 10) Hur man undviker onödiga djurförsök</p> <p>Kapitel 3.3: (praktisk vägledning 4) Redovisa undantag från informationskrav</p> <p>Kapitel 3.1 och 4.1: (praktisk vägledning 2) Redovisa sammanvägd bedömning</p> <p>Kapitel 4.2: Separat uppdatering av praktisk vägledning 5: Så redovisar du (Q)SAR, kallad "Tillämpning och redovisning av (Q)SAR"</p> <p>Kapitel 4.3: (praktisk vägledning 1) Rapportering av <i>in vitro</i>-data</p> <p>Kapitel 4.4: (praktisk vägledning 6) Redovisa jämförelser med strukturella ämnen och kategorier</p>

Praktisk vägledning: Hur du använder alternativ till djurförsök för att uppfylla informationskraven för Reach-registrering

Referens: ECHA-16-B-25-SV
Kat. Nummer: ED-AE-16-114-SV-N
ISBN: 978-92-9495-193-9
ISSN: 1831-6697
DOI: 10.2823/309242
Publ.datum: 19 juli 2016
Språk: SV

© Europeiska kemikaliemyndigheten, 2016
 Omslag © Europeiska kemikaliemyndigheten

Återgivning är tillåten med fullständigt angivande av källan i följande form:
 "Källa: Europeiska kemikaliemyndigheten, <http://echa.europa.eu/>", förutsatt att Echass kommunikationsenhet underrättas skriftligen (publications@echa.europa.eu).

Om du har frågor eller kommentarer när det gäller detta dokument kan du använda formuläret för informationsförfrågan (ange referens och publiceringsdatum). Formuläret finns på Echass webbsida "Kontakt" på:
<http://echa.europa.eu/contact>

Ansvarsfriskrivning: Detta är en arbetsöversättning av ett dokument som ursprungligen offentliggjorts på engelska. Originalen finns på Echass webbplats.

European Chemicals Agency

Postadress: Box 400, FI-00121 Helsingfors, Finland
 Besöksadress: Annegatan 18, Helsingfors, Finland

Innehållsförteckning

1. INLEDNING	4
1.1 Vem ska läsa denna vägledning?	4
1.2 Kortfattat	4
2. DINA ALLMÄNNA SKYLDIGHETER	6
3. UPPFYLL DINA INFORMATIONSKRAV – FYRA STEG-FÖRFARANDET	8
3.1 Användning av befintlig information	10
3.2 Gemensamt utnyttjande av data	15
3.3 Undantag från informationskrav	16
3.4 Ta fram nya data och lämna in testningsförslag	20
4. ALTERNATIV FÖR ATT UNDVIKA DJURFÖRSÖK	21
4.1 Sammanvägd bedömning	21
4.2 (Q)SAR	27
4.3 <i>In vitro</i> -data	30
4.4 Jämförelse med strukturellt likna ämnen och kategorier	36

Figurer

Figur 1: Förhållande mellan standardkraven på information och möjliga alternativ till (djur-) försök	5
Figur 2: Översikt över den interaktiva processen av informationsinsamling, för att undvika onödiga djurförsök	9
Figur 3: Beslutsschema för undantag/anpassning av ett standardkrav på information	17
Figur 4: Diagram över hur man identifierar ett tillräckligt (Q)SAR-resultat.	27

1. Inledning

Reach-förordningen¹ kräver att ny information om farliga egenskaper tas fram på ett sätt som om möjligt undviker onödiga djurförsök.

Syftet med denna praktiska vägledning är att informera dig om din skyldighet att undvika onödiga försök på ryggradsdjur, men även att se till att du har tillräcklig information om dina ämnens egenskaper för deras klassificering och riskbedömning. Den förklarar därför de ökande möjligheterna att använda alternativ till djurförsök och hur dessa rapporteras på korrekt sätt.

Denna praktiska vägledning tillhandahåller även rekommendationer som bygger på den erfarenhet som Echa hittills har av förfarandena för registrering och utvärdering av registreringsunderlag. Lagg märke till att informationen i denna vägledning inte beskriver kraven för att klara av fullständighetskontrollen inom din registrering. Detta beskrivs i bilaga 2 till [handboken "Hur man förbereder registrerings- och PPORD-underlag"](#).

Du kan också läsa [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning](#) (däribland kapitel R2, R3, R4, R5, R6 och R7). De begrepp som införs här exemplifieras och förklaras i dessa mer utförliga vägledningar.

Slutligen ger Echa även information i sin [Practical Guide for SME Managers and REACH coordinators](#) (Praktisk vägledning för chefer i små och medelstora företag och för Reach-samordnare, kapitel 2.2).

1.1 Vem ska läsa denna vägledning?

Denna vägledning vänder sig särskilt till tillverkare och importörer av ämnen (och deras enda representanter) och bör särskilt användas av små och medelstora företag ([SMF](#)) som har skyldigheter enligt Reach- eller CLP-förordningarna.

Den kan även användas av kontraktsforskningsorganisationer och konsulter som tillhandahåller tjänster åt registranter. Den kan hjälpa dig att fatta beslut om dina registreringar och bedöma de råd som andra parter kan ge dig. Dessutom kan dokumentet också vara till nytta för företag utanför Europeiska unionen (EU) som exporterar kemikalier till EU.

1.2 Kortfattat

Denna praktiska vägledning kan sammanfattas med några få centrala budskap:

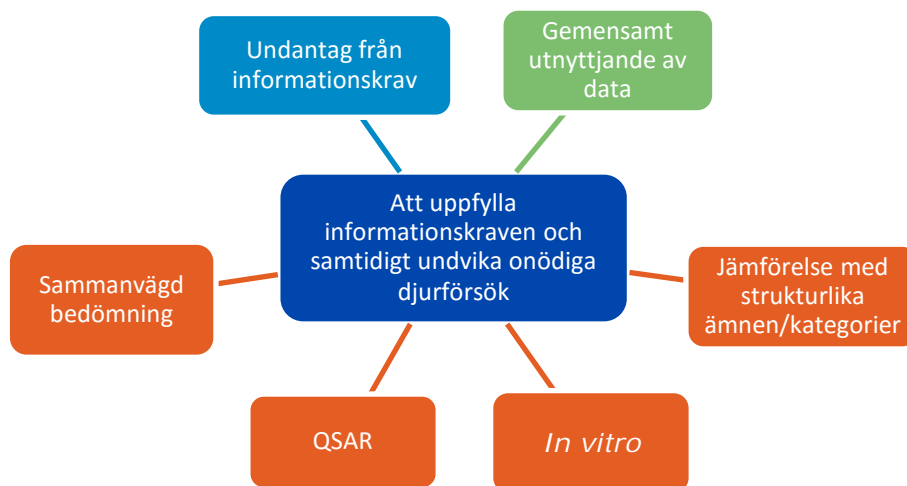
1. Följ de "fyra stegen" för att uppfylla informationskraven:
 - (i) Sammanställa och dela befintlig information.
 - (ii) Beakta informationskraven.
 - (iii) Notera informationsluckor.
 - (iv) Ta fram nya data eller föreslå testningsstrategi.
2. Dela data med andra potentiella registranter (i forum för informationsutbyte för infasningsämnen) eller tidigare registranter. Begär befintlig information om försök på ryggradsdjur från tidigare registranter.

¹ Förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach)

3. I vissa fall kan du åberopa undantag från informationskrav om detta kan motiveras enligt Reach-kraven (bilagorna VII–X, andra kolumnen och/eller bilaga XI).
4. Om nya data måste tas fram ska djurförsök användas som sista utväg. I vissa fall kräver djurförsök ett föregående godkännande av Echa. Eftersom du är skyldig att överväga alternativa metoder, måste du föra register över dina överväganden till stöd för dina slutsatser att nödvändigtvis använda ryggradsdjur för att ta fram information. Du kan bli ombedd att lämna in dina överväganden av alternativa metoder.
5. Alternativa metoder kan användas istället för direkta tester för att dra slutsatser för flera informationskrav. De alternativa metoder som beskrivs i Reach är sammanvägd bedömning, *in vitro*-metoder, modeller för kvantitativt struktur-aktivitetssamband (QSAR) samt jämförelse med strukturella ämnen/kategorier. De rättsliga kraven varierar dock enligt specifika endpoints. Informationsnivån ska motsvara den som framställs genom standardtesterna.
6. Dokumentera att de formella villkoren för användning av alternativa data är uppfyllda – att de har erhållits med validerade metoder och att resultaten är tillräckliga för klassificering och märkning och/eller riskbedömning.
7. Underlag av hög kvalitet krävs. Lagg märke till att om Echa finner att uppgifterna är otillräckliga, kan den saknade informationen begäras in vid ett senare tillfälle.

Närmare information finns om integrerade testningsstrategier för att uppfylla informationskraven (se [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning. Kapitel R.7a: Endpoint-specifik vägledning](#)).

Figur 1: Förhållande mellan standardkraven på information och möjliga alternativ till (djur-) försök



2. Dina allmänna skyldigheter

Att bedöma faror och risker med dina ämnen: det övergripande syftet med både Reach- och CLP²-förordningarna är att säkerställa en hög nivå av skydd för människors hälsa och miljön.

För att uppnå detta krävs tillräcklig information om de kemiska ämnenas egenskaper för att fatta beslut om deras klassificering, märkning och riskbedömning. Därför innehåller Reach krav på att du registrerar dina ämnen och uppfyller informationskraven i enlighet med artiklarna 10 och 12 tillsammans med bilagorna VI till XI till Reach-förordningen.

CLP-förordningen innehåller inga krav på nya studier³. I stället måste du samla in och utvärdera all befintlig relevant information för att klassificera dina ämnen och blandningar. I praktiken innebär detta att många ämnen kan klassificeras utifrån data som utvanns under förberedelserna för registrering enligt Reach.

Att gemensamt utnyttja resultaten av försök på ryggradsdjur: som en första åtgärd för att undvika onödiga djurförsök är registranterna enligt Reach skyldiga att dela resultaten av försök på ryggradsdjur med sina medregistranter av samma ämne och att skapa ett gemensamt inlämnande.

Enligt Reach måste registranterna först sammanställa och dela den befintliga informationen, beakta informationsbehoven och sedan notera informationsluckor, för att om så behövs slutligen ta fram nya data eller föreslå en testningsstrategi.

Beroende på involverade ämnen och endpoints kan slutsatsen bli att den befintliga informationen om farorna för människors hälsa och miljön är otillräcklig och att ny information måste tas fram.

Information om ämnens egenskaper får tas fram på annat sätt än genom tester, under förutsättning att de villkor som anges i Reach uppfylls. Men i vissa fall är ytterligare tester det enda sättet att fylla informationsluckorna.

Försök på ryggradsdjur är bara den sista utvägen: Enligt specifika krav i Reach måste information tas fram på andra sätt än genom djurförsök när så är möjligt. Med andra ord tillåts bara djurförsök som en sista utväg när alla andra datakällor har uttömts.

Alternativa testmetoder såsom *in vitro*-tester tas kontinuerligt fram och standardkraven på information enligt Reach anpassas därför. Många av informationskraven, särskilt för kemikalier som har registrerats i stora mängder, vilar dock på standardtestmetoder med ryggradsdjur som modell för att förutse kemikaliers effekter på människor och miljön. Det finns dock andra sätt att bedöma ämnens egenskaper också för dessa endpoints, såsom jämförelse med strukturellt likna ämnen och gruppering.

Där det visar sig att nya djurförsök behövs, kräver lagstiftningen att vetenskapligt sunda tillvägagångssätt används för att implementera ersättning, begränsning och förfining av djuranvändningen.

Det minst ingripande försöket som använder minst antal djur måste användas och genomföras på ett sätt som orsakar minst smärta, lidande, ångest och bestående men. Testet måste genomföras i enlighet med bestämmelserna i direktiv 2010/63/EU om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål och med hjälp av erkända metoder som fastställts i

² Förordning (EG) nr 1272/2008 om klassificering, märkning och förpackning av ämnen och blandningar.

³ Utom för fysikalisk-kemiska egenskaper, som inte omfattas av detta dokument

förordningen om testmetoder (EG nr 440/2008).

Lägg märke till att för alla studier som krävs för att uppfylla kraven i Reach-förordningens bilaga IX eller X och för vissa studier som följer upp kraven i bilaga VIII, måste du lämna in testningsförslag och få ett godkännande från Echa innan du tillåts genomföra testet.

Enligt utvärderingsförfarandena i Reach undersöker Echa alla testningsförslag och kan även välja ditt underlag för att kontrollera att kraven har uppfyllts. Om Echa under granskningen av ditt underlag hyser farhågor över att befintliga alternativa metoder inte verkar ha använts kan myndigheten kräva att du klargör frågan. Om farhågorna inte bemöts kan Echa informera medlemsstatens myndigheter om den potentiellt bristande överensstämmelsen. Du ska därför dokumentera dina motiveringar om varför det var nödvändigt att ta fram nya djurförsök.

Slutligen måste du uppdatera ditt underlag, utan otillbörliga dröjsmål, med nya uppgifter och studier som blir tillgängliga.

3. Uppfyll dina informationskrav – fyra steg-förfarandet

Som registrant måste du inhämta data om dina ämnen såsom anges i bilagorna VI–X till Reach. I bilaga VI till Reach-förordningen beskrivs ett grundläggande förfarande i fyra steg för hur informationskraven ska uppfyllas. Lagg märke till att de här stegen inte nödvändigtvis följer på varandra.

I praktiken är det en interaktiv process, vilket även framgår av figur 2 nedan. Detta är en översikt över de steg som bör följas för att fastställa rätt strategi och för att säkerställa att onödiga djurförsök och upprepade tester undviks.

Ett liknande förfarande kan användas för att klassificera ämnen, även om du enligt CLP-förordningen inte är skyldig att utföra nya studier.

Steg 1 – Sammanställa och dela befintlig information

Att sammanställa och gemensamt utnyttja all befintlig information är det första steget i förfarandet för att uppfylla dina informationskrav. Detta förklaras närmare i kapitel 3.1 och 3.2 nedan.

Steg 2 – Beakta informationskraven

I bilagorna VII–X till Reach-förordningen måste du identifiera standardkraven på information för ditt ämnes inneboende egenskaper, som gäller den mängd du tillverkar eller importerar, eftersom du behöver följa dessa informationskrav. I bilaga VI behöver du även identifiera all nödvändig information om ämnets identitet.

Redan i detta stadium ska du även överväga alla potentiella alternativ för att anpassa eller häva informationskraven som beskrivs i kolumn 2 i bilagorna VII–X (specifika regler per endpoint), och i avsnitten i bilaga XI (allmänna kriterier för att anpassa den begärda informationen). Dessa kommer att diskuteras närmare nedan (se kapitel 3.3 och 4).

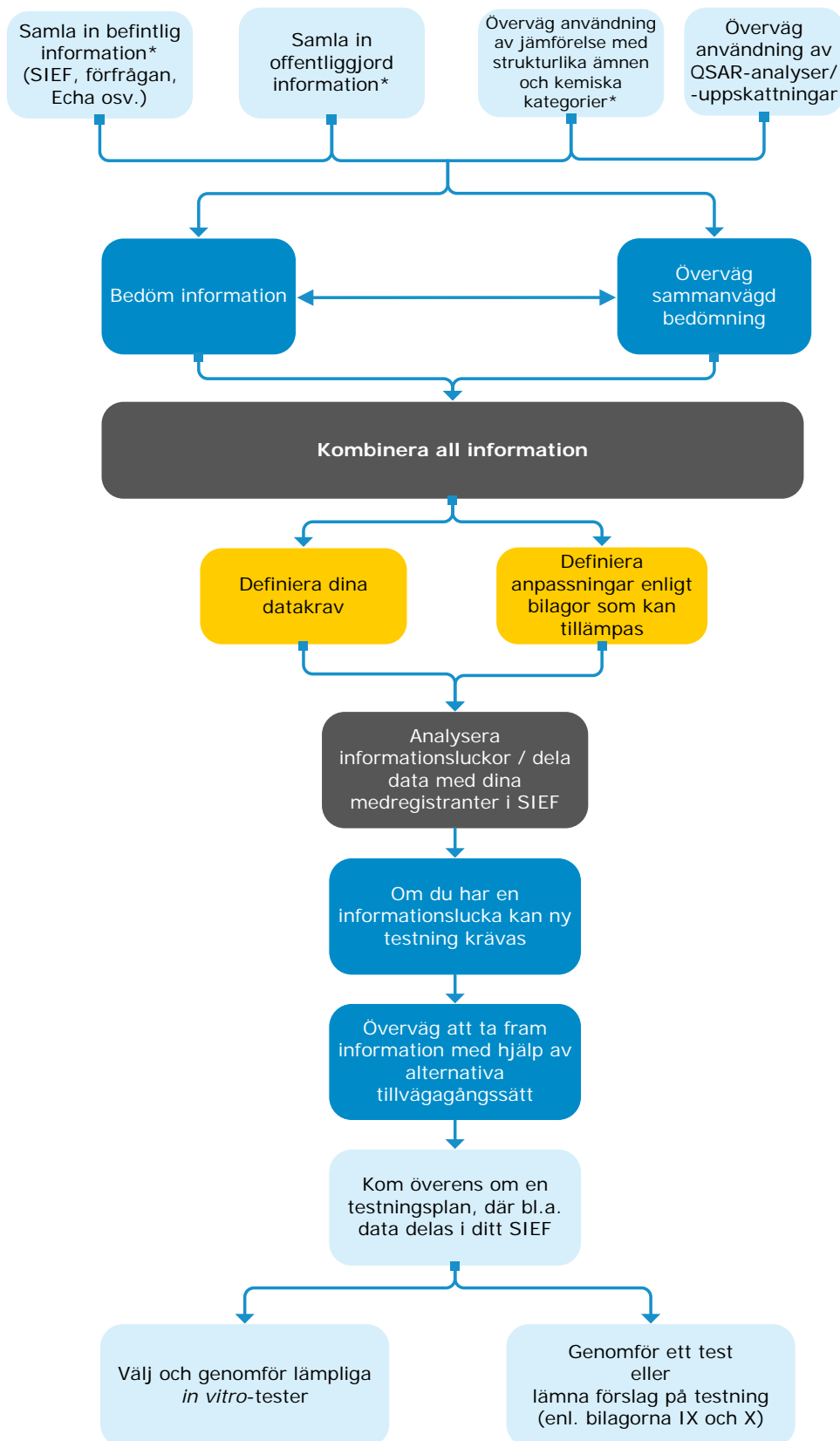
Steg 3 – Notera informationsluckor

Efter att ha samlat in all befintlig relevant och tillförlitlig information i steg 1 måste du jämföra informationsbehoven för ditt ämne som fastställdes i steg 2, för att se om det finns några luckor i de nödvändiga uppgifterna.

Steg 4 – Ta fram nya data eller föreslå en testningsstrategi

Om en informationslucka noteras i steg 3 måste du ta fram ny information. Detta förklaras närmare i kapitel 3.4 nedan.

Figur 2: Översikt över den interaktiva processen av informationsinsamling, för att undvika onödiga djurförsök



* Du måste ha rätt att använda informationen.

3.1 Användning av befintlig information

Du ska samla in all relevant befintlig information om ditt ämnes inneboende egenskaper, såsom fysikalisk-kemiska egenskaper, spridning i miljön och toxicitet och däggdjurstoxicitet, liksom användning och exponering, oavsett om information om en viss endpoint begärs vid den specifika mängdnivån.

I detta ingår all befintlig, tillräcklig och tillförlitlig information, från dig eller andra innehavare och källor av data:

- Befintliga data om ämnet – från testning eller från andra källor (t.ex. vetenskapliga publikationer).
- Tillverkning och alla användningar av ämnet, information om exponering för människor och miljön och alla förknippade riskhanteringsåtgärder.
- Data om analoga ämnen där "jämförelse med strukturlika ämnen" eller gruppering i en "kemisk kategori" är möjlig (överväg att kontakta SIEF, forum för informationsutbyte med relaterade ämnen).
- Uppskattade resultat från (kvantitativa) struktur-aktivitetssamband (Q)SAR, om lämpliga modeller finns att tillgå.
- All annan information som kan stödja en sammanvägd bedömning för att fylla informationsluckor för särskilda endpoints, om så är lämpligt.

Enligt Reach-förordningen måste du ta med all information som är relevant och tillgänglig för dig i det tekniska underlaget. Du måste som minimum lämna in den standardinformation som krävs i Reach-bilagorna VII till X, efter vad som är relevant för den mängd du registrerar.

I praktiken, efter att du samlat in och bedömt all befintlig information, måste du välja den information som är **relevant, tillräcklig och tillförlitlig**. Utifrån denna bedömning måste du lämna in all information som har kunnat användas för att uppfylla dina krav för varje specifik endpoint för ditt ämne samt rapportera alla data som varit nödvändiga för att visa att den varit säker att använda. Allmänt gäller att ju mer uppgifter som lämnas in, desto hållbarare blir slutsatserna, även om data från en relevant, tillräcklig endpointstudie av hög kvalitet räcker för att uppfylla ett informationskrav.

I Reach-bilaga XI avsnitt 1.1 kan användningen av befintliga data övervägas som godtagbar motivering för att testning inte är vetenskapligt motiverad när de föreskrivna villkoren uppnåtts. Du kommer att hjälpa till att undvika onödiga djurförsök genom att använda och korrekt rapportera befintliga data. Lämplig rapportering om befintlig information är också grunden för användningen av alternativ såsom en sammanvägd bedömning (se kapitel 4.1) och jämförelse med strukturlika ämnen eller gruppering (se kapitel 4.4).

Hur ska det göras?

Allmänna kriterier för att bedöma informationen

- De allmänna kriterierna för att bedöma information är tillförlitlighet, relevans och tillräcklighet, och beskrivs uttömmande i [Vägledning om informationskrav och](#)

[kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.4](#). I korthet har dessa begrepp definierats av Klimisch et al. (1997)⁴ på följande vis:

- **Relevans** – anger i vilken utsträckning data och tester är lämpliga för identifiering av en särskild fara eller karakterisering av en särskild risk.
- **Tillförlitlighet** – anger den inneboende kvaliteten hos en testrapport eller publikation som företrädesvis avser standardiserad metodik och det sätt på vilket försöksförfarandet och resultaten beskrivs för att ge belägg för fyndens trovärdighet och rimlighet. Tillförlitligheten hos data är intimt förknippad med tillförlitligheten hos den testmetod som används för att ta fram uppgifterna (se avsnitt R.4.2 i vägledningen).
- **Tillräcklighet** – anger datas användbarhet för bedömning av faror eller risker. Om det finns fler än en studie för varje endpoint ska den största vikten läggas vid de studier som är mest relevanta och tillförlitliga. För varje endpoint måste registranten ta fram fylliga sammanfattningar för de viktiga studierna.

Informationens relevans när det gäller att fastställa faror och risker

Informationens relevans innebär i vilken utsträckning data och tester är lämpliga för identifiering av en särskild fara eller karakterisering av en särskild risk. Detta begränsas inte till faktiska testdata, utan kan täcka andra typer av information.

När du bedömer relevansen bör du överväga:

- Endpointrelevansen: de effekter som undersöks i studien ska vara tydligt förknippade med ämnets toxicitet (fysikaliska effekter eller effekter orsakade av komplicerande faktorer är t.ex. inte relevanta).
- Testmaterialets relevans: testmaterialet ska motsvara det registrerade ämnet.
- Testmetodens och testförhållandenas relevans: förhållandena ska inte avvika för mycket från de i internationellt godkända riktlinjer för tester.
- Alternativa datas relevans: vid användning av (Q)SAR, jämförelser med strukturella ämnen, kategorier eller *in vitro*-strategier ska du t.ex. kontrollera att de är tillämpliga för ämnet (t.ex. tillämplighetsområde för (Q)SAR-modellerna, kategorins enhetlighet, *in vitro*-effekternas relevans).

Informationens tillförlitlighet när det gäller att fastställa faror och risker

Relevant information måste vara tillräckligt tillförlitlig för att beaktas vid identifieringen av faror och risker, såsom framgår i [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.4](#). Du ska bara lämna in information om du har bevis för att dess innehåll är relevant, tillförlitligt och tillräckligt.

Tillförlitligheten bestäms därför av studiens kvalitet, den använda metoden, redovisningen av resultaten och slutsatserna. Tillförlitligheten av ett test kan därför bero på kvaliteten hos en testrapport, användningen av en standardiserad metodik och det sätt på vilket försöksförfarandet och resultaten beskrivs.

För att uppskatta en viss studies tillförlitlighet måste du tilldela en skattning enligt

⁴ Klimisch H, Andreae M and Tillmann U (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25, 251.

Klimischskalan för all information du tillhandahåller i det tekniska underlaget:

- 1 = tillförlitlig utan begränsningar,
- 2 = tillförlitlig med begränsning,
- 3 = inte tillförlitlig,
- 4 = ej bestämbar.

Informationens tillräcklighet när det gäller att fastställa faror och risker

Tillräcklighet är väsentligen informationens användbarhet för bedömning av faror och risker.

Den information du lämnar ska även vara tillräcklig för identifiering av en särskild fara eller karakterisering av en särskild risk: den ska göra att klara beslut kan fattas om huruvida ämnet uppfyller kriterierna för klassificering och göra att lämpliga DNEL/PNEC-värden kan härledas för riskbedömning.

Kvantitet

Förutom ovanstående är kvantitet ett kriterium som ska övervägas vid bedömning av bevisvärdet, särskilt när flera informationskällor finns att tillgå för att bygga upp en sammanvägd bedömning och anpassa den efterfrågade endpointstudien. För det totala bevisvärdet krävs mer än ett enda bevis. Särskilt när man stöter på motstridiga bevis gäller alltså principen att ju fler bevis som finns att tillgå, desto bättre.

Gemensamma datakällor och deras bedömning

Följande källor kan innehålla värdefull information:

- Handboksinformation och databaser
- Befintliga studier – gamla data
- Epidemiologiska studier och andra humandata
- (Q)SAR-prognoser
- *In vitro*-metoder och nyligen utvecklade testmetoder
- Jämförelse med strukturellt likna ämnen

Du måste kontrollera att du har rätt att använda dessa data för registreringen (se även [Vägledning om gemensamt utnyttjande av data](#)).

Handboksinformation och databaser

För välstuderade kemikalier kan det accepteras att man använder värden för fysikalisk-kemiska, toxikologiska och ekotoxikologiska parametrar som erhållits från expertgranskade data. Dessa expertgranskade datakällor bör helst tilldelas en tillförlitlighetsskattning på 2, "godtagbar med begränsning", vid bedömning av tillförlitlighet, eftersom det antas att en stor mängd datakällor har anlåtits, att testmetodiken för det testade ämnet och dess identitet har utvärderats, och att ett tillförlitligt och representativt värde har valts för endpointen. Det bör anges i handbokens inledning eller i den sammanfattade informationen hos en onlinebaserad databas om ett sådant granskningsförfarande har ägt rum.

Lämpliga referensböcker och datasammanställningar som innehåller expertgranskade fysikalisk-kemiska data anges i [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R7a](#) (tabell R.7.1-2).

Onlinebaserade databaser, t.ex. [ingående databaser](#) på OECD:s eChemPortal, är användbara

datakällor, särskilt om de ger en hänvisning för det valda värdet, och de fungerar som en källa för att lyfta fram var fler data finns att tillgå. Kom ihåg att den ursprungliga datakällan ska kontrolleras och refereras, istället för att direkt citera databasen (eller en sekundär datakälla utan att hämta den) eftersom dessa databaskällor oftast själva är sekundära datakällor.

När bara data från sekundära källor används är det avgörande att en sammanvägd bedömning skapas (se mer i kapitel 4.1 nedan) för att fastställa att ett lämpligt värde har valts för endpointen i fråga. I allmänhet godtas inte användningen av en enda, expertgranskad sekundär källa utan ytterligare stödande belägg.

Det tekniska underlaget ska innehålla värden som inhämtats från flera officiella datakällor, utöver understödande data såsom tillverkningsdata, tillförlitliga QSAR-prediktioner och/eller data från källor som kanske inte har expertgranskats.

Värden för fysikalisk-kemiska egenskaper som inhämtats från produktsäkerhetsdatablad och andra tekniska data från företag kan endast tilldelas en tillförlitlighetsskattning på 4 (dvs. ej bestämbar), såvida inte utförlig information, t.ex. försöksmetodik och det testade ämnet, lämnas in för att möjliggöra en (fyllig) rapportsammanfattning och en oberoende utvärdering av studiens tillförlitlighet.

Det är svårt att dra några allmänna slutsatser om tillförlitligheten av varje enskild datakälla för en enskild parameter. Granskare måste se till att det testade ämnets identitet, testmetoden och resultaten är tillförlitliga.

Befintliga studier – gamla data

Det finns ingen definition av en "gammal studie" men två distinktioner kan göras:

(i) Om studien har genomförts i överensstämmelse med principerna om god laboratoriesed (GLP) som anges i direktiv 2004/10/EG och studier som har genomförts före etableringen av GLP-ordningen (1987). Tillförlitligheten av icke-GLP-studier bör bedömas från fall till fall baserat på Klimischskalan och kommer att i hög grad vara beroende av studierapportens kvalitet.

(ii) Om studierna genomfördes i enlighet med Europeiska kommissionens allra senaste förordning eller de allra senaste riktlinjerna från OECD. Jämförbarheten med den senaste riktlinjen bör beaktas från fall till fall.

Även om bilaga XI till Reach-förordningen tydligt tillåter att befintliga studier används, kan data från gamla studier som inte har genomförts enligt de senaste riktlinjerna för tester vara mindre tillförlitliga eller relevanta, eftersom den följda riktlinjen kanske skiljer sig från de allra senaste riktlinjerna. Om i synnerhet färre (eller olika) parametrar uppmättes, kan rapportering och kvalitetssäkring saknas. Av detta skäl kan tillförlitligheten av sådana studier vara lägre och leda till att de anses alltför vara otillräckliga för att betraktas som viktiga studier.

Dessa studier kan dock vara tillräckliga för att ingå i en sammanvägd bedömning eller som understödande studier. För att Echa ska kunna utvärdera dessa icke-standardiserade data ska registranten lämna in så mycket dokumentation som möjligt, som bör täcka en utförlig beskrivning av studien, dess testmetod och testmaterial, liksom eventuella avvikelser. Om det inte finns tillräckligt med information för att dokumentera en fullständig fyllig rapportsammanfattning i IUCLID, bör studien hellre lämnas in som understödande studie.

Historiska humandata

Enligt bilaga XI, avsnitt 1.1.3, kan historiska humandata användas för att motivera att testning inte är vetenskapligt motiverad när de föreskrivna villkoren uppnåtts.

Epidemiologiska data och annan erfarenhet av människans exponering, såsom oavsiktlig

förgiftning eller exponering på arbetsplatsen, kliniska studier eller fallrapporter kan vara lämpliga att ta med i en sammanvägd bedömning. Tillräcklig och tillförlitlig dokumentation måste lämnas in beträffande kriterierna i bilaga XI, avsnitt 1.1.3, för bedömning av datas tillräcklighet.

(Q)SAR-prognoser

Att beakta en godtagbar (Q)SAR-prognos kan ge ytterligare bevis. Ytterligare detaljer och vägledning om användningen av (Q)SAR-data finns i den [praktiska vägledningen "Tillämpning och redovisning av \(Q\)SAR"](#) och [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.6](#).

***In vitro*-metoder och nyligen utvecklade testmetoder**

In vitro-tester kan vara en källa till bevis. Ytterligare detaljer ges i kapitel 4.3 nedan.

Avsnitt 1.2 i bilaga XI till Reach nämner att nyligen utvecklade testmetoder, som ännu inte tagits upp bland de testmetoder som avses i artikel 13.3 och som eventuellt fortfarande är i ett förvalideringsstadium, skulle kunna beaktas inom en sammanvägd bedömning. Information som tagits fram med *in vitro*-metoder kan användas som kompletterande underlag för att förklara fynd från *in vivo*-tester. Framtagna metaboliska och kinetiska *in vitro*-data kan särskilt bidra till att identifiera verkningsmekanismen när de kombineras med data från *in vivo*-tester, och kan även underlätta utvecklingen av kinetiska modeller. Kom ihåg att *in vitro*-data måste rapporteras tillräckligt utförligt i registreringsunderlaget för att göra det möjligt att utvärdera riskbedömningens relevans.

Jämförelse med strukturellt liknande ämnen

Hänsyn kan tas till användningen av information som tagits fram med en analog kemikalie eller som del av en kemisk kategori (se [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.6](#) och kapitel 4.4 nedan).

Nödvändig sakkunskap

Administrativ sakkunskap

Om tillgängliga resultat av ett test, inräknat med de relevanta Klimisch-skattningarna, kan användas direkt som indata i registreringsunderlaget.

Vetenskaplig sakkunskap

Om tillgängliga resultat kräver Klimisch-skattningar eller en tolkning för att dra en slutsats om ett relevant värde för ytterligare bedömning.

Avancerad vetenskaplig sakkunskap

Om flera källor till bevis, t.ex. från försöksdata, kan användas som alternativ till standardtester. Användning, vetenskaplig motivering och tillförlitlig dokumentering av dessa data styrs av mycket specifika regler. Om andra vetenskapliga data behöver förhandlas med andra registranter baserat på vetenskapliga resultat av försöksdata eller andra data.

3.2 Gemensamt utnyttjande av data

Gemensamt utnyttjande av data är enligt Reach en skyldighet för registranter av samma ämne. Det är det främsta sättet att undvika onödiga djurförsök. Därför måste alla befintliga studier på ryggradsdjur som utförts av en registrant utnyttjas gemensamt av alla medregistranter som behöver denna information. Detta innebär även att alla nya djurstudier som behövs för den egna registreringen också måste överenskommas och delas mellan samregistranterna för att förhindra att försök upprepas.

Även sådana studier som inte innefattar ryggradsdjur bör utnyttjas gemensamt för att minska registreringskostnaderna.

Gemensamt utnyttjande av data uppmuntras även bland registranter av analoga ämnen (inte del av ditt SIEF) för att undvika onödiga djurförsök.

Förfarandet för gemensamt utnyttjande av data presenteras här bara i korthet, eftersom det finns en utförligare beskrivning i [Vägledning om gemensamt utnyttjande av data](#).

Före en gemensam registrering måste registranter diskutera att gemensamt utnyttja data när ett ämne tillverkas eller importeras av mer än ett företag.

Det finns två mekanismer för gemensamt utnyttjande av data, oberoende av om ämnet redan har registrerats:

- För ett (befintligt) infasningsämne som har förhandsregistrerats: gemensamt utnyttjande av data sker inom forumen för informationsutbyte om ämnen (SIEF).
- För ett (nytt) icke-infasningsämne och för ett infasningsämne som inte har förhandsregistrerats: gemensamt utnyttjande av data sker på begäran.

Hur ska det göras?

Registranter av samma ämne måste göra sitt bästa för att kostnaderna för gemensamt utnyttjande av den information som krävs för gemensam registrering ska fastställas på ett rättvist, öppet och icke-diskriminerande sätt. Alla parter måste i god tid fullfölja sina skyldigheter gällande gemensamt utnyttjande av data och gemensamt inlämnande. Om inte parterna lyckas nå en överenskommelse kan Echa bistå vid lösning av tvister som rör gemensamt utnyttjande av data. Ett tvisteförfarande får dock endast inledas som en sista utväg.

[Råd om hur man samarbetar med sina medregistranter](#) ges på Echas webbplats.

Fler tips

Registranter kan vilja använda data som inte innehas av en deltagare i SIEF. I detta fall behövs en överenskommelse med datainnehavaren. Det rekommenderas att en sådan överenskommelse gäller samtliga medregistranter, inräknat framtida sådana. Detta skulle göra att medregistranterna kan använda uppgifterna utan att var och en behöver begära tillgång till dem.

3.3 Undantag från informationskrav

Vad innebär det?

Enligt Reach-förordningen är det kanske inte nödvändigt eller möjligt att skapa den information som krävs i bilagorna VII–X. I dessa fall är det tillåtet att inte (dvs. ges det undantag från att) lämna in standardinformationen för endpointen. Kriterierna för undantag beskrivs i Reach i kolumn 2 i bilagorna VII–X, medan kriterierna för att anpassa standardkraven på information beskrivs i bilaga XI.

Genom att försiktigt använda dessa alternativ kan registranten undvika onödiga djurförsök. Det är viktigt att uteslutning av djurförsök inte får äventyra den säkra användningen av ämnen.

Echa har lagt märke till att tester ofta har utelämnats utifrån olämpliga eller otillräckligt motiverade vetenskapliga argument. Enligt Reach måste varje undantag man hävdar från standardkraven på information motsvara de relevanta villkoren i antingen kolumn 2 i bilagorna VII–X eller i de relevanta avsnitten i bilaga XI. Dessutom måste du lämna in en vetenskaplig och välgrundad motivering som stödjer ditt undantag för testet för en specifik endpoint, och du måste tydligt dokumentera detta i det tekniska underlaget och, där så är lämpligt, i kemikaliesäkerhetsrapporten.

Förutom den tydliga, väldokumenterade och fylliga motiveringen måste du lämna in de understödjande beläggen så att Echa kan bedöma deras validitet på ett oberoende sätt. En kvalitetsmässigt svag eller dåligt underbyggd motivering kan leda till uppföljningsåtgärd från Echa eller medlemsstaterna i fall där ämnets säkra användning kan vara äventyrad.

Särskilda regler i kolumn 2 i bilagorna VII–X

De flesta endpoints har särskilda kategorier av villkor, del av kolumn 2, enligt vilka testet kan

- (i) utelämnas,
- (ii) ersättas med annan information (befintlig eller som ska tas fram): en subakut 28 dagars toxicitetsstudie vid upprepad dosering kan t.ex. ersättas med en tillförlitlig subkronisk 90 dagars toxicitetsstudie),
- (iii) tillhandahållas i ett senare skede eller
- (iv) anpassas på annat sätt (valet av en andra exponeringsväg, för testning av akut toxicitet i bilaga VIII, avsnitt 8.5, beror t.ex. på ämnets beskaffenhet och den troliga exponeringsvägen för människor).

Ett test som inte redan är tillgängligt behövs eventuellt inte om det kan visas att vissa kriterier är uppfyllda, dvs. om villkoren i kolumn 2 om anpassning av informationskravet har uppfyllts. Det finns ett antal olika möjligheter alltefter den information som krävs:

- Om exempelvis en motivering lämnas in som visar att ämnet kan självantända i luft vid rumstemperatur, kan det vara onödigt att testa avseende hudkorrosion/-irritation, allvarlig ögonskada/ögonirritation (bilagorna VII och VIII, avsnitt 8.1 respektive 8.2) och hudsensibilisering (bilaga VII, avsnitt 8.3) (*in vitro* och *in vivo*).
- Ett annat exempel är när en akut toxicitetsstudie (bilaga VIII, avsnitt 8.5) i allmänhet kan uteslutas om ämnet är klassificerat som frätande på huden (kategori 1). Sedan mitten av 2016 har en revision av kravet för en akut dermal toxicitetsstudie (bilaga VIII, avsnitt 8.5) infört ytterligare möjligheter till anpassning: t.ex. måste inte tester utföras genom den dermala vägen om ämnet inte uppfyller kriterierna för klassificering för akut toxicitet eller STOT SE och ytterligare understödjande information tillhandahålls.
- Du behöver inte genomföra en subkronisk toxicitetsstudie (90 dagar) om det finns en tillförlitlig subakut toxicitetsstudie (28 dagar) som visar på allvarliga toxicitetseffekter

enligt kriterierna för att klassificera ämnet, som STOT RE, kategori 1 eller 2, och för vilka den observerade NOEL-28 dagar, med tillämpningen av en lämplig osäkerhetsfaktor, gör det möjligt att extrapolera mot NOEL-90 dagar för samma exponeringsväg.

I samtliga fall när specifika regler i kolumn 2 används för att utesluta ett test, måste villkoren registreras i IUCLID, enligt den specifika endpointposten och med lämpligt skäl från de tillhandahållna plocklistorna.

Allmänna regler i bilaga XI

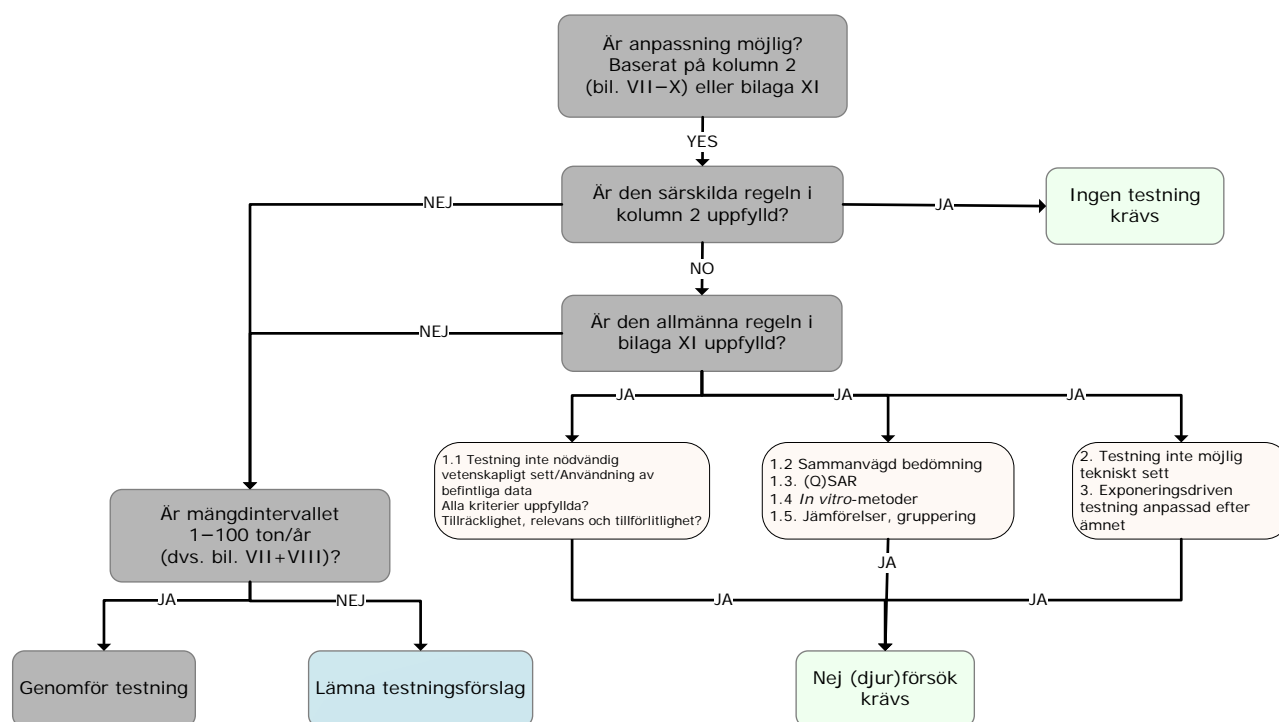
I underavsnitten till bilaga XI finns allmänna regler som kan användas:

- (i) Reglerna för att anpassa kraven på tester beskrivs i avsnitt 1 och kommer att diskuteras närmare i de följande kapitlen.
- (ii) I avsnitten 2 och 3 utvecklas de allmänna reglerna för uteslutning av testerna.

När ska det göras?

Figur 3 visar beslutsprocessen för att använda de olika alternativen för undantag eller anpassning.

Figur 3: Beslutsschema för undantag/anpassning av ett standardkrav på information



Hur ska det göras?

Fyra steg-förfarandet för att uppfylla informationskraven beskrivs i kapitel 3 i denna praktiska vägledning. Lägga märke till att Reach föreskriver att registranter måste tillhandahålla mer än minsta möjliga information för varje specifik endpoint (steg 1). I själva verket krävs inlämning av "all" eller "varje" tillgänglig information som skulle kunna vara "relevant". Detta kan tjäna användningen av undantagsargument.

Utförligare vägledning om användningen av anpassningar finns i [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.5](#) och i de integrerade testningsstrategierna (ITS) för specifika endpoints i R.7 a-c.

Utförligare information om de individuella alternativen för att hävda undantag för information

kan ses i nedanstående kapitel och i den [praktiska vägledningen Tillämpning och redovisning av \(Q\)SAR](#).

Mer information om hur man registrerar det i IUCLID finns i kapitel 9.7.2 i handboken "[Hur man förbereder registrerings- och PPORD-underlag](#)".

Allmänna regler för avsnitten 2 och 3 i bilaga XI till Reach

Avsnitt 2: Testning är inte tekniskt möjlig

Enligt Reach-förordningen är det känt att testning för vissa endpoints eventuellt inte är tekniskt möjlig och i sådana fall kan kravet på testning hävas. Till exempel är testning kanske inte möjlig till följd av att ämnet inte är tillräckligt lösligt i vatten.

Dessutom kanske inte testning är tekniskt möjlig om de tillgängliga analysmetoderna inte är tillräckligt känsliga när det gäller att testa ett särskilt ämne. I samtliga sådana fall ska registranten lämna en tydlig motivering, samt understödjande dokumentation, till varför testet inte anses vara tekniskt möjligt.

Avsnitt 3: Exponeringsdriven testning anpassad efter ämnet

Reach-lagstiftningen tillåter "exponeringsbaserade undantag" för testerna i avsnitt 8.6 och 8.7 i bilaga VIII och för testerna i bilagorna IX och X.

För att berättigas till exponeringsbaserade undantag måste du lämna in följande:

- exponeringsscenarioer som tagits fram för ditt ämne i kemikaliesäkerhetsrapporten,
- tillräcklig och väldokumenterad motivering, med understödjande dokumentation som uppfyller alla angivna förhållanden och som baseras på grundlig och rigorös exponeringsbedömning,
- påvisande av de strängt kontrollerade förhållandena (såsom beskrivs i artikel 18.4 a–f gällande ämnet).

Detaljer för infasningsämnen med låg risk, som tillverkats eller importerats i mellan 1–10 ton per år (bilaga III till Reach)

Om du kan påvisa att ditt infasningsämne, som tillverkats eller importerats i mellan 1-10 ton per år, kan anses vara av "låg risk", kan du registrera det genom att lämna in en begränsad uppsättning information, som endast täcker fysikalisk-kemiska egenskaper.

Du måste först bekräfta att ditt ämne inte uppfyller något av de två villkoren i bilaga III:

- a) det finns en indikation om att ämnet kan ha CMR- eller PBT/vPvB-egenskaper,
- b) ämnet skulle troligen klassificeras som farligt enligt CLP (för någon av egenskaperna för människors hälsa och miljön) och har spridda eller diffusa användningar.

Echa har offentliggjort ett register över ämnen som troligen uppfyller kriterierna för att vara farliga, och därför troligen kräver hela uppsättningen av standardinformation i bilaga VII.

Detta register ska hjälpa dig besluta om du kan registrera ditt ämne, som tillverkats eller importerats i mängder mellan 1–10 ton per år, med begränsad information.

Tillsammans med registret har Echa offentliggjort en "[checklista](#)" i fem steg för att hjälpa dig ta reda på om du har nytta av inlämningen av ett begränsat antal informationskrav. Dessutom ger vi råd om [hur man använder registret](#), med beskrivande exempel.

I vilket fall som helst måste du fortfarande lämna in varje, och all, tillgänglig relevant information du har om ämnet.

Nödvändig sakkunskap

Administrativ sakkunskap

Om tillgängliga resultat kan användas direkt som indata i registreringsunderlaget.

Vetenskaplig sakkunskap

Om ett beslut behöver fattas angående om ett test ska eller inte ska utföras, enligt figur 3.

Om resultaten av ett test är tillgängliga men resultaten behöver tolkas och en slutsats behöver dras om ett relevant värde för bedömningen.

Avancerad vetenskaplig sakkunskap⁵

För något av tillvägagångssätten enligt avsnitt 1.2, 1.3, 1.4 och 1.5 i bilaga XI, och för att bedöma om vetenskaplig motivering och tillförlitlig dokumentation av dessa data kan tillhandahållas och uppfyller samtliga villkor.

Om ditt ämne finns på registret i bilaga III och en motivering behöver lämnas in för att möjligen kringgå de farhågor som tas upp i registret.

Fler tips

Du måste dokumentera övervägandena för att använda undantaget i bilaga III i IUCLID-underlaget, avsnitt 14. Ytterligare upplysningar finns i [exempelfallen](#) i bilaga III på Echas webbplats.

⁵ [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning – utvärdering av tillgänglig information – kapitel R4](#)

3.4 Ta fram nya data och lämna in testningsförslag

Granskningen av all tillgänglig information kan dock leda till slutsatsen att nya data behöver tas fram för att uppfylla informationskraven. För informationsluckor avseende standardkrav på information som förtecknas i bilagorna VII och VIII tillåts du ta fram ny information, medan för informationsluckor avseende standardkrav på information som förtecknas i bilagorna IX och X eller studier som följer upp vissa studier enligt bilaga VIII måste du först förbereda och lämna in ett testningsförslag till Echa i ditt registreringsunderlag⁶.

För att undvika alla onödiga djurförsök måste du, som ett villkor innan några nya tester utförs för att uppfylla informationskraven, först bedöma alla befintliga och tillgängliga data (se kapitel 3.1). I praktiken innebär detta även att du redan bör ha noga övervägt reglerna för undantag i kolumn 2 (se kapitel 3.3) och de allmänna reglerna för anpassning (se bilaga XI till Reach och kapitel 3.3 samt 4) innan du genomför försök på djur.

Beroende på tillgången till resultat från alla nya tester, måste du dessutom genomföra lämpliga riskhanteringsåtgärder samt dokumentera de som du rekommenderar för nedströmsanvändare.

Krav att rapportera dina överväganden över användning av alternativ när du lämnar in ett testningsförslag

Eftersom försök på ryggradsdjur ska vara en sista utväg **måste** du sedan september 2015 lämna in dina överväganden över alternativa metoder och varför djurförsök måste utföras.

Dessa överväganden ska tillhandahålla meningsfull information som tar upp var och en av möjligheterna till anpassning enligt kolumn 2 i den tillämpliga bilagan (IX eller X) eller enligt bilaga XI. Du måste lämna in dessa överväganden i IUCLID-fältet <Justification for type of information> för varje endpoint som försök på ryggradsdjur föreslås för, med hjälp av de tillgängliga (fritext-) mallarna i det fältet. Notera att denna information genomgår fullständig kontroll och kommer att spridas.

Du måste sedan vänta på Echas beslut avseende ditt förslag innan du får utföra några försök på ryggradsdjur. Du kan hitta mer information om granskningen av testningsförslag samt beslutsfattandet på Echas webbplats och i de praktiska vägledningerna: [Hur du kommunicerar med ECHA vid utvärdering av underlag](#).

⁶ I enlighet med artiklarna 10 a ix och 12.1 d och e.

4. Alternativ för att undvika djurförsök

De olika möjligheterna i detta kapitel motsvarar avsnitten i bilaga XI: sammanvägd bedömning tas upp i avsnitt 1.2, (Q)SAR tas upp i avsnitt 1.3, *in vitro*-data tas upp i avsnitt 1.4, och strukturlika ämnen och kategorier tas upp i avsnitt 1.5.

4.1 Sammanvägd bedömning

Vad innebär det?

I strategin sammanvägd bedömning kombineras oftast bevis från många olika källor för att bedöma en viss undersökt egenskap. Detta kan därför vara en användbar teknik där till exempel varje enskilt bevis eller test inte räcker för att ensamt bemöta ett standardkrav på information, men där det kan vara möjligt att kombinera de enskilda studiernas starka och svaga sidor för att dra en slutsats om en viss egenskap.

Termen sammanvägd bedömning är varken en vetenskapligt väldefinierad term eller ett överenskommet formaliserat begrepp som kännetecknas av definierade verktyg och förfaranden⁷. Den kan dock ses som en evidensbaserad strategi som tar upp en bedömning av de relativa vikterna (värdena) av olika uppgifter inom den tillgängliga information som har samlats in. Detta begrepp kan antingen tillämpas på ett objektivet sätt med hjälp av ett formaliserat förfarande eller med hjälp av en expertbedömning. Faktorer såsom uppgifternas kvalitet, överensstämmelsen av resultaten, effekternas art och svårighetsgrad, informationens relevans påverkar den vikt som tilldelas det tillgängliga beviset.

I Reach-förordningen är sammanvägd bedömning en del av förfarandet för att besluta om ett ämnes egenskaper, och därför en viktig del av kemikaliesäkerhetsbedömningen.

Begreppet sammanvägd bedömning användes även vid framtagningen av integrerade testningsstrategier. Som exempel har strategier med en rad definierade tester för att bygga en sammanvägd bedömning formaliserats inom standardkraven på information enligt Reach vid exempelvis hud- eller ögonirritation/-korrosion och mutagenicitetstester. I Echas [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning](#), kapitel R7a finns andra exempel.

Slutligen har begreppet sammanvägd bedömning även en särskild tillämpning i bilaga XI till Reach som ett alternativ till att uppfylla informationskraven i bilagorna VII–X såsom följer:

*"Djurförsök kan undvikas om det finns en sammanvägd bedömning som tyder på sannolika egenskaper hos ett ämne. Den här strategin kan användas om det finns **flera oberoende informationskällor** som tillsammans har tillräckligt bevisvärde för att man ska kunna anta eller dra slutsatsen att ett ämne har eller inte har en viss farlig egenskap. Var för sig betraktas dessa informationskällor däremot som otillräckliga för att stödja sådana misstankar [...]."*

Om det finns tillräckliga bevis för att ett ämne har eller inte har vissa farliga egenskaper

- skall ytterligare test på ryggradsdjur som avser denna egenskap undvikas,
- får ytterligare test som inte görs på ryggradsdjur undvikas.

I samtliga fall skall lämplig och tillförlitlig dokumentation tillhandahållas."

Den avser specifikt användning av belägg från *flera källor* där informationen från varje enskild

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

källa för sig inte anses vara tillräcklig.

Den sammanvägda bedömningen kräver att ett vetenskapligt utlåtande avges, och tillräcklig och tillförlitlig dokumentation måste därför lämnas för att motivera att denna strategi används. Sammanvägd bedömning kommer inte alltid att räcka för att undvika ytterligare tester men kan komma till användning för att ta fram en integrerad testningsstrategi (ITS), eftersom de tillgängliga beläggen kan hjälpa till att målinrikta efterföljande steg och det lämpligaste testet.

I detta kapitel beskrivs de informationskällor som kan bidra till en sammanvägd bedömning.

När ska det göras?

När väl befintliga data har samlats in ger den sammanvägda bedömningen möjlighet att

- använda mindre tillförlitliga uppgifter eller studier, som var för sig kanske inte uppfyller kraven för viktiga studier,
- dra en slutsats om ett ämnes egenskaper, och därigenom att
- uppfylla dina informationskrav.

Den är ett sätt att optimera användningen av all tillgänglig information och olika datakällor för en endpoint, som kan ge tillräcklig information när de används tillsammans med andra studier, dvs. möjliggöra en sammanvägd bedömningsanalys.

Det är viktigt att dokumentera och förklara hur den evidensbaserade strategin använts på ett tillförlitligt, fylligt och genomskinligt sätt. Mer information kanske inte behövs om du lämnar en logisk förklaring som visar att dina data, kombinerade i en sammanvägd bedömning, beskriver den undersökta egenskapen i tillräcklig grad.

Hur ska det göras?

Den sammanvägda bedömningen innebär för det första att all tillgänglig information ska samlas in. Ju mer information desto bättre. Dessutom ska den insamlade informationen bedömas med expertutlåtanden för att ta reda på om den tillåter att ett underlag för sammanvägd bedömning skapas.

Samla in all relevant information

För att börja skapa underlaget för en sammanvägd bedömning ska du samla in all befintlig och relevant information från alla möjliga källor. Ytterligare detaljer om användning, skattning och rapportering av befintlig information ges i kapitel 3.1.

Bedöma hela paketet för att dra slutsatser om en egenskap

Kumulativ vikt: slå samman information

Det kan finnas flera tillgängliga studier för samma ämne som testas för samma endpoint, som inte anses vara fullt tillförlitliga eller anses uppfylla kraven för viktiga studier. När de används i kombination kan dock studieresultaten visa på en effekt vid ungefär samma koncentration och tid. I dessa fall kan det vara motiverat att använda alla studier tillsammans för att dra slutsatser om en särskild endpoint och för att uppfylla ett informationskrav.

Exempel på studier som inte är tillräckliga för att uppfylla kraven för viktiga studier:

- Problematiska tester: Om exponeringskoncentrationen inte kan ges en rimlig skattning ska testresultatet betraktas med försiktighet om det inte ingår i en strategi för sammanvägd bedömning.
- Studier med resultat enligt Klimischskalan 2, 3 och 4.

- Studier utförda enligt icke-standardiserade riktlinjer.

Exempel (subakut toxicitet för fisk)

För att behandla en endpoint enligt bilaga VIII, avsnitt 9.1.3 (subakut toxicitet för fisk), kan du ha följande:

- Godtagbara fisktoxicitetsdata, som bara är tillgängliga för en kort exponering (t.ex. 24 timmar).
- Tester med över 96 timmars exponering men som inte kan anses vara tillförlitliga (t.ex. på grund av undermålig dokumentation), även om de informerar att huvudeffekten sker inom de första 24 timmarna. Därför skulle 24-timmarsvärdet kunna användas.
- Toxicitetsdata för flera tidpunkter från ett test på 72 timmar. Därför kan kurvan med effekten avsatt mot tid möjliggöra extrapolering av värdet vid 96 timmar.

Vid utvärdering av befintliga data är det vanligt att all studieinformation inte blir tillgänglig för en fullständig bedömning av alla ovanstående villkor. Studierna kan dock vara av god kvalitet och kan komma i fråga för användning som del av en sammanvägd bedömning. Se till att du innehar central information som visar att de bakomliggande uppgifterna faktiskt är av god kvalitet.

I dessa fall är det viktigt att veta om testet utfördes enligt vägledningarna för standardtester. Studiemetoden ska även rapporteras. Dessutom ska central information även lämnas i det tekniska underlaget. Dessa är

- (i) det testade ämnets identifiering,
- (ii) provets renhet,
- (iii) testart, och
- (iv) testets varaktighet. Ytterligare vägledning ges i Vägledning om registrering.

Hantera motstridiga studieresultat

En sammanvägd bedömning kan användas när flera tillgängliga studier ger motstridiga resultat. Varje studie kommer att skattas och tilldelas en vikt beroende på testmetoden, datakvaliteten och den undersökta endpointen. Sedan kommer slutsatsen att dras i enlighet med balansen av de olika vikterna.

Lägg märke till att högkvalitativa *in vivo*- (information om jämförelse med strukturlika ämnen) och *in vitro*-data vanligtvis skulle väga tyngre i beslutet än en QSAR eller en intern *in vitro*-metod.

Expertbedömning

Expertbedömning är avgörande vid konstruktionen och bedömningen av det sammanvägda bedömningspaketet, dvs. när tillförlitlighet, relevans och tillräcklighet beaktas, olika enskilda bevis integreras och jämförs och en vikt tilldelas till varje enskild dataenhet.

De experter som avger detta vetenskapliga utlåtande måste ha sakkunskap inom relevanta endpoints och studiemetoder, eftersom de kommer att behöva bedöma den tillgängliga datans tillförlitlighet, relevans och tillräcklighet och besluta om de kombinerade beläggen räcker för att dra en slutsats om ämnets egenskaper eller potentiella effekter.

Där testdatan kanske inte är tillgänglig eller möjliggör säkra slutsatser, kan annan information och expertbedömningar användas för att om möjligt dra en slutsats.

Det är viktigt att all använd information, alla utförda steg i utvärderingsprocessen och alla dragna slutsatser fullständigt dokumenteras och motiveras i det tekniska underlaget för att

göra expertbedömningen tydlig och begriplig.

Rapportera och registrera den relevanta informationen

För att uppfylla informationskravet för en endpoint måste du lämna in din sammanvägd bedömning i IUCLID-underlagets endpointavsnitt. För varje enskilt bevis ska du skapa en individuell studiepost för endpointen (ESR) och välja sammanvägd bedömning i fältet <Adequacy of study>.

Du ska sedan lämna in informationen i form av en fyllig rapportsammanfattning. Du måste fylla i all relevant information under ESR-rubrikerna "Administrative data" (såsom "Type of information" och "Reliability"), "Data source", "Materials and methods" och "Results and discussion" (se fallstudierna i slutet av kapitlet).

Varje ESR som lämnas in som del av en sammanvägd bedömning kontrolleras under registreringsförfarandet avseende fullständighet, liksom ESR som lämnas in som viktiga studier.

Mer information om förberedelsen av registreringsunderlaget i IUCLID-format och om fullständighetskontrollen finns i [handboken "Hur man förbereder registrerings- och PPORD-underlag"](#): kapitel 9.7.4 för exempel på hur man fyller i studieposter för endpointen och bilaga 2.

Rekommendationer

- 1 Förbered en endpointsammanfattning, som härrör från de olika ESR, där fynden för endpointen sammanfattas liksom den logiska grunden för din slutsats.
- 2 Lämna in tillräckliga data för varje del av den sammanvägda bedömningen så att Echa kan utvärdera de övergripande bevisen och visa att den kombinerade informationen möjliggör en rationell bedömning av ett ämnes fysikalisk-kemiska, ekotoxikologiska och toxikologiska egenskaper.
- 3 Du ska tydligt dokumentera och rapportera dina vetenskapliga överväganden av bevisen och den övergripande bedömningen så att Echa kan utvärdera de övergripande bevisen på ett opartiskt sätt.
- 4 Alla studieposter för endpointen som ingår i en sammanvägd bedömning **måste flaggas** som sådana i fältet <Adequacy of study>.
- 5 Sammanvägd bedömning ska inte flaggas om registranten avser att hävda undantag för en studie utifrån kolumn 2 i bilagorna VII–X till Reach.
- 6 Lämna in **fylliga rapportsammanfattningar** för varje studie som ingår i en sammanvägd bedömning.
- 7 Beakta alltid de tillgängliga uppgifternas kvalitet, resultatens samstämmighet, de oroväckande effekternas svårighetsgrad och typ och de tillgängliga uppgifternas relevans för egenskapen.

Nödvändig sakkunskap

Som tidigare beskrivits är vetenskaplig sakkunskap nödvändig för varje endpoint, förutom där tillgängliga data förs in i IUCLID. Alla fall kommer att vara olika.

Administrativ sakkunskap	Om tillgängliga resultat av ett test, inräknat med de relevanta Klimisch-skattningarna, kan användas direkt som indata i registreringsunderlaget.
Vetenskaplig sakkunskap	Om tillgängliga resultat kräver en tolkning eller inlämning med Klimisch-skattningar för att dra en slutsats om ett relevant värde för ytterligare bedömning.
Avancerad vetenskaplig sakkunskap	Om flera källor till bevis, antingen från försöksdata eller inte, kan användas som alternativ till standardtester; bygga den sammanvägda bedömningen och säkerställa lämplig och tillförlitlig dokumentation; bedöma villkoren i bilaga XI, avsnitt 1.2.

Fler tips

1 Underlaget måste alltid innehålla en väldokumenterad och välgrundad motivering för anpassning av standardkraven på information, som bygger på vetenskapliga argument och dokumentation av underliggande bevis.

2 Echa godtar bara en sammanvägd bedömning om den har styrkts i IUCLID av flera ESR tillsammans med lämplig dokumentation för de olika källorna till bevis. Du behöver använda rätt flaggor i ESR och ha en endpointsammanfattning som är överordnad de andra ESR förknippade med varje oberoende bevis.

3 Echa har sett att registranter gjort olämpligt eller otillräckligt bruk av strategin för sammanvägd bedömning när de har försökt använda flera källor av mindre tillräcklig befintlig information.

När omfattande argumentation kan användas för att motivera varför ett test inte utförs beroende på att exponering saknas, ska registranterna inte flagga endpointens studiepost som sammanvägd bedömning utan istället ange ett undantag från informationskrav, genom att ange skälet "exposure considerations". De ska sedan lämna en tillräcklig kvantitativ motivering utifrån de exponeringsscenarioer som tagits fram i kemikaliesäkerhetsrapporten (CSR).

4 Avancerad metodik, t.ex. toxikogenomik, kan även vara till nytta vid riskbedömningen och för att underlätta beslut om utformningen av effektiva teststrategier samt för att ge en mekanistisk grund för verkningsmekanismen, den biologiska relevansen av effekter som setts i *in vivo*-studier och relevansen för människor.

Fallstudier

Fallstudie 1: tillräcklig tillämpning av en sammanvägd bedömning, för endpointen "Water solubility", baserat på två evidens-teman: jämförelse med strukturlika ämnen och QSAR-prediktion.

I ett sådant fall måste registranten lämna in två centrala studieposter för endpointen (ESR) som medföljer ESR för källämnet. Den medföljande ESR ger bara grunden för en jämförelse med strukturlika ämnen (inte för den sammanvägda bedömningen).

Den första ESR (a) ger grunden för jämförelsen med strukturlika ämnen. Detta är ett experimentellt resultat för ett strukturellt relaterat ämne (analog, källa till jämförelse med strukturlika ämnen); fältet <Type of information> ställs in på "experimental study", fältet <Adequacy of study> fylls i med "key study", rutan för fyllig rapportsammanfattning kryssas i. Alla de relevanta fälten för en fyllig rapportsammanfattning (RSS) fylls i, inräknat registrantens tolkning och slutsats. Registranten kan även lämna ett understödande dokument eller rapport i ESR.

Den andra ESR (b) är **målet** för jämförelse med strukturella ämnen (resultatet av jämförelse med strukturella ämnen) och tjänar som en jämförelse från understödjande ämne (strukturellt analogt eller surrogat); fältet <Type of information> ställs in på "read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)", fältet <Adequacy of study> fylls i med "weight of evidence" (sammanvägd bedömning). En korsreferens görs till ESR (a) som representerar källstudien i fältet "Cross-reference". I fältet <Justification for type of information>, lämnas en motivering för jämförelsen med strukturella ämnen. Registranten kan även lämna ett understödjande dokument eller rapport i ESR.

Den tredje ESR (c) är avsedd för en (Q)SAR-prediktion, där fältet <Type of information> ställs in på "(Q)SAR", fältet <Adequacy of study> fylls i med "weight of evidence" och alla fält som krävs för en fullständig rapport-sammanfattning fylls i. I fälten <Justification for type of information> och <Attached justification> lämnas dokumentationen bakom QSAR-prediktionen

En endpointsammanfattning tas fram för att täcka de viktigaste fynden bland de individuella uppgifterna om endpointstudier (ESR). Dessutom dokumenterar registranterna hur de verifierade ämnets egenskaper från den sammanvägda bedömningen.

Mer information finns i kapitel 9.7.2 i [handboken "Hur man förbereder registrerings- och PPORD-underlag"](#).

Fallstudie 2: otillräcklig tillämpning av en sammanvägd bedömning

Endast en ESR markerad som "weight of evidence" (i fältet <Adequacy of study>) lämnas in, och ger en experimentell Klimisch-4-studie.

Detta är inte tillräckligt för att göra en utvärdering eller uppfylla informationskravet. Det är därför viktigt att registranterna bygger upp ett starkare paket av bevis som bygger på ytterligare informationskällor och att de dokumenterar bevisen och den logiska grunden för de slutsatser som dras för endpointen.

4.2 (Q)SAR

Vad innebär det?

Modeller för struktur-aktivitetssamband (SAR) och kvantitativt struktur-aktivitetssamband (QSAR), sammantaget benämnda (Q)SAR-modeller, är teoretiska, datoriserade modeller som kan användas för att kvantitativt eller kvalitativt förutse ämnens fysikalisk-kemiska egenskaper, biologiska (t.ex. en (eko)toxikologisk endpoint) egenskaper och fördelning i miljön, utifrån vår kunskap om deras kemiska struktur. Dessa modeller ingår i öppna och kommersiella programvarupaket.

Med hjälp av (Q)SAR (kallas även *in silico*-strategi) kan du undvika onödiga tester, inklusive djurförsök, om den framtagna informationen är tillräcklig för att uppfylla informationskraven. Dessa prediktioner kan dock anses godtagbara och får bara användas efter att vissa villkor har uppfyllts.

Metoden för användning av (Q)SAR-modeller försöker uppskatta kemikaliers inneboende egenskaper utgående från olika databaser och teoretiska modeller, i stället för att utföra tester. QSAR-modeller använder kunskapen om kemisk struktur för att kvantitativt förknippa kemikalien med ett mått av en viss aktivitet, medan SAR-modeller gör det möjligt att dra kvalitativa slutsatser om närvaron eller frånvaron av ett ämnes egenskap, baserat på ett strukturellt kännetecken för ett ämne.

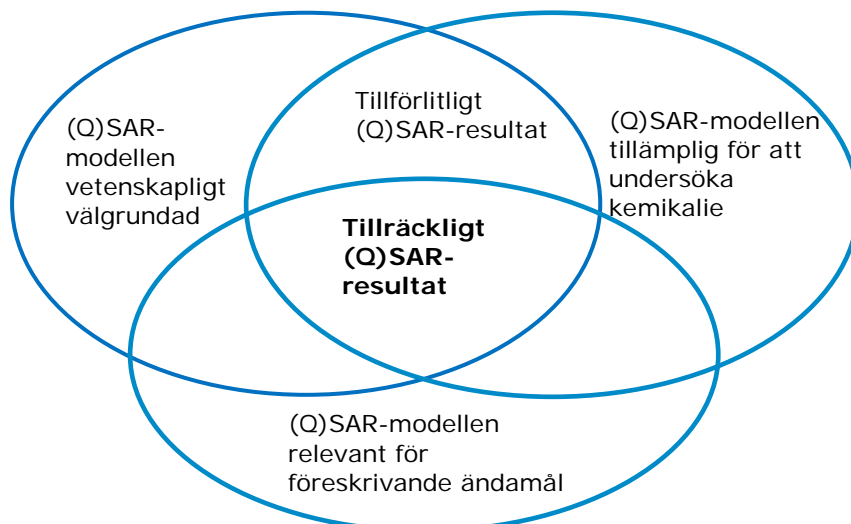
Precis som för alla typer av data måste du tillhandahålla tillräcklig dokumentation för att möjliggöra en oberoende utvärdering av resultaten. Ytterligare detaljer om (Q)SAR-modeller finns i den praktiska vägledningen "Tillämpning och redovisning av (Q)SAR".

När ska det göras?

(Q)SAR-prediktioner kan användas istället för testning, som en godtagbar anpassning, endast när tillräckliga (Q)SAR-resultat föreligger, dvs. villkoren i Reach bilaga XI, avsnitt 1.3 är uppfyllda:

- (i) ämnet måste ligga inom modellens tillämplighetsdomän,
- (ii) resultaten måste erhållas genom en vetenskapligt välgrundad modell,
- (iii) resultaten måste vara tillräckliga för att kunna användas vid klassificering och märkning, liksom vid riskbedömning, och
- (iv) informationen ska vara väldokumenterad.

Figur 4: Diagram över hur man identifierar ett tillräckligt (Q)SAR-resultat.



Modellens vetenskapliga godtagbarhet utvärderas enligt följande principer:

- (i) en definierad endpoint,
- (ii) en otvetydig algoritm,
- (iii) en definierad tillämplighetsdomän,
- (iv) lämpliga mått på anpassningsgrad (goodness-of-fit), fyllighet och prediktiv grad, och
- (v) om möjligt, en mekanistisk tolkning.

Vissa enkla egenskaper och endpoints kan förutses på ett tillförlitligt sätt genom (Q)SAR-modeller, om ämnena ligger inom modellens tillämplighetsdomän, medan (Q)SAR-modeller för endpoints i senare led bara kan ge preliminära indikationer på den typ av toxicitet som ämnet kan uppvisa.

Erfarenhet och grundlig förståelse av QSAR-modeller behövs för att verifiera prediktionernas tillförlitlighet och tillräcklighet.

Hur ska det göras?

Du bör i allmänhet använda (Q)SAR-resultat som del av en sammanvägd bedömning (se kapitel 4.1 i denna vägledning) eller en integrerad testningsstrategi.

Echas erfarenhet av att använda anpassningar för att bemöta standardkrav på information avslöjar att det inte finns några enkla (Q)SAR-lösningar för komplexa hälsoendpoints såsom upprepad dostoxicitet, utvecklings- och reproduktionstoxicitet i allmänhet.

När du använder (Q)SAR-modeller ska du använda alla tillgängliga (Q)SAR-modeller för endpointen. De tillgängliga modellerna ska vara oberoende (olika vad gäller prediktionsformalism och underliggande data).

Du måste verifiera att ditt (mål-) ämne ligger inom modellens tillämplighetsdomän. I praktiken måste du kontrollera följande ingående delar:

- (i) deskriptordomän,
- (ii) strukturell domän, mekanistiska och metaboliska domäner, om möjligt.

Att ha nästintill strukturellt analoga ämnen i modellens utbildningsmodul ökar prediktionens tillförlitlighet, särskilt om analogerna förutses korrekt eller inom en godtagbar felmarginal. Analogor kan sökas från modellutbildningen och/eller testmodulen, liksom i tillgängliga databaser (t.ex. som i OECD:s verktygsdatabas QSAR).

Slutligen måste du lämna in rätt dokumentation till stöd för din motivering:

- (i) (Q)SAR-prediktionens rapporteringsformat (QPRF) för att dokumentera prediktionen, och
- (ii) (Q)SAR-modellens rapporteringsformat (QMRF) för att dokumentera modellen.

Medan QMRF är en allmän beskrivning av modellen och vanligtvis tillhandahålls av utvecklaren, är QPRF prediktionsspecifik och måste förberedas för varje prediktion.

Ytterligare detaljer och vägledning om användningen av (Q)SAR-data finns i den [praktiska vägledningen "Tillämpning och redovisning av \(Q\)SAR"](#) och [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.6](#).

Nödvändig sakkunskap

Avancerad vetenskaplig sakkunskap

För att förstå beräkningsmodellerna (Q)SAR-modeller, eftersom användningen, motiveringen och dokumenteringen av dessa data styrs av mycket specifika regler; bedömning av villkoren i bilaga XI, avsnitt 1.3.

Fler tips

- 1** Bortse från prediktioner som bara uppfyller vissa förhållanden som anges i Reach-bilaga XI avsnitt 1.3 eller förklara skälet till att du lämnar in dessa prediktioner. Ju närmare ett föreskrivande gränsvärde det förutsedda resultatet ligger, desto exaktare måste prediktionen vara.
- 2** QMRF-modellen som beskriver dess vetenskapliga godtagbarhet kan bifogas till endpointens studiepost, medan QPRF-modellen för den specifika prediktionen alltid bör bifogas eller motsvarande information tillhandahållas i det i förväg ifyllningsbara fältet <Justification for type of information> i IUCLID.
- 3** Användningen av OECD:s verktygslåda QSAR ersätter inte förberedelsen av en QPRF för att beskriva det vetenskapliga resonemanget eller inlämningen av understödjande belegg för prediktionen.
- 4** Beakta ditt ämnes specifika kemi för att bestämma om ämnet faller inom modellens tillämplighetsdomän eller om det kan vara svårt att exempelvis förutse information om reaktivitet eller om specifika verkningsmekanismer kan belysa strukturer där överskottstoxicitet skulle förväntas och prediktioner skulle kunna vara mindre exakta.

4.3 *In vitro*-data

Vad innebär det?

Ett test utfört *in vitro* (latin: i glas) som utförs i en kontrollerad miljö, såsom ett provrör eller en petriskål, utanför en levande organism. Som motsats är ett test utfört *in vivo* (latin: i livet) ett test som använder en levande organism, t.ex. ett ryggradsdjur.

Resultat från lämpliga *in vitro*-metoder kan tyda på närvaro av en viss egenskap eller kan vara viktiga för att förstå ämnets verkningsmekanism. I detta sammanhang innebär "lämplig" att metoden är tillräckligt väl utvecklad enligt internationellt erkända utvecklingskriterier (t.ex. förvalideringskriterierna enligt Europeiska centret för validering av alternativa metoder, Ecvam). Validering är den process genom vilken ett förfarandes tillförlitlighet och relevans för ett visst ändamål fastställs.

Genom att alternativa metoder har uppmuntrats har flera *in vitro*-testmetoder genomgått internationell validering och har godkänts för föreskrivande användning.

När det används som en anpassning, och om resultaten av ett *in vitro*-test visar att en inneboende egenskap saknas, kan standardtestet ändå behöva utföras för att bekräfta egenskapens frånvaro. Undantagen inkluderar *in vitro*-tester för vilka negativa resultat kan accepteras, när de används som del av en integrerad strategi. Exempel på detta är när *in vitro*-tester redan har godkänts som standardkrav på information (t.ex. för endpoints hudkorrosion/hudirritation och allvarlig ögonskada/ögonirritation) eller de behövs i en standardmässig integrerad testningsstrategi (t.ex. vid mutagenicitet).

I samtliga fall ska de data som tas fram med hjälp av *in vitro*-metoder erhållas med hjälp av en vetenskapligt välgrundad metod och vara tillräckliga för klassificering och märkning och/eller riskbedömning. Precis som för alla typer av data måste du tillhandahålla tillräcklig dokumentation för en oberoende utvärdering av resultaten.

Inom EU ansvarar Ecvam för samordningen av den vetenskapliga valideringen av nya alternativa testmetoder. Fem huvudsteg har identifierats i utvecklingen av nya testmetoder: testutveckling, prevalideringsfas, valideringsfas, oberoende bedömning och slutligen utveckling mot föreskrivande godkännande.

Prevalideringsförfarandet krävs för att säkerställa att alla metoder som inkluderas i en formell valideringsstudie uppfyller kriterierna för att ingå i en sådan studie. Principer för prevalidering och validering och kriterier för hur valideringsstudier av nya eller uppdaterade testmetoder ska genomföras beskrivs i [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.4](#) och är anpassade efter OECD:s vägledningsdokument 34. Du kan hitta utförligare information om användningen av dessa *in vitro*-metoder i vägledningsdokumentet och under <http://ecvam.jrc.it/>.

Kategorier av *in vitro*-metoder och data

Det finns tre kategorier av *in vitro*-metoder och data som kan användas för att registrera ämnen enligt Reach-förordningen.

(i) Validerade *in vitro*-metoder

Validerade *in vitro*-metoder, efter att de erkänts vetenskapligt enligt internationellt erkända valideringsprinciper, förtecknas vanligtvis i förordningen om testmetoder och/eller i OECD:s testriktlinjer, och kan fullständigt eller delvis ersätta ett *in vivo*-test beroende på det syfte som metoden validerats och antagits för.

Vissa *in vitro*-testmetoder ingår i de standardkrav på information som krävs för olika ämnesmängder (t.ex. *in vitro*-analyser för hud- och ögonirritation, hudsensibilisering, *in vitro*-analyser för bedömning av mutagenicitet). Dessa är validerade metoder som har bevisats vara tillräckliga och lämpliga för att ge information för klassificerings- och märkningsändamål och/eller riskbedömning.

(ii) Prevaliderade *in vitro*-metoder

In vitro-tester som uppfyller de internationellt erkända kriterierna för prevalidering anses även lämpliga att använda enligt Reach när resultaten av dessa tester tyder på en viss farlig egenskap. Om resultat från prevaliderade metoder inte tyder på någon farlig egenskap (negativa resultat) måste dessa dock bekräftas med det relevanta testet från bilagorna VII–X för motsvarande endpoint (bilaga XI, avsnitt 1.4). Alternativt kan resultaten ingå i en sammanvägd bedömning.

När data från prevaliderade *in vitro*-metoder används måste Ecvam-kriterierna för att införas i prevalideringsfasen, inklusive bevis för metodens reproducerbarhet, mekanistiska relevans och prediktiv förmåga, ges i registreringsunderlaget.

(iii) Icke prevaliderade *in vitro*-metoder

Dessutom kan prevaliderade metoder och andra *in vitro*-data (icke prevaliderade) användas för att samla in information för att ge kompletterande data för utvärderingen och tolkningen av *in vivo*- eller *in vitro*-data som är relevanta för verkningsmekanismen (t.ex. kinetiska *in vitro*-data, toxikogenomik, metabolomik) och för att främja anpassningen av standardförfarandet för testning enligt bilaga XI (användning av befintliga data, jämförelse med strukturella ämnen och/eller en sammanvägd bedömning).

Du måste alltid definiera syftet för att använda dessa metoder i en tydlig och väldokumenterad vetenskaplig motivering. I tillämpliga fall (t.ex. när prevaliderade metoder används som stödande belägg) måste kriterierna för lämplighet ges.

När ska det användas?

Enligt artikel 13.1 och 13.3 är det lämpligt att använda *in vitro*-tester för att ta fram information om inneboende egenskaper innan djurförsök *in vivo* övervägs. I avsnitt 1.2 i bilaga XI nämns att "[N]yligen utvecklade testmetoder som ännu inte är upptagna i de testmetoder som avses i artikel 13.3", och som eventuellt fortfarande befinner sig i förvalideringsstadiet, kan beaktas inom en sammanvägd bedömning.

Ändringar har gjorts i Reach-bilagorna till fördel för alternativa testmetoder, inklusive *in vitro*-metoder. De träder i kraft i två steg: först för hud- och ögonirritation och akut dermal toxicitet, och därefter för hudsensibilisering.

Enligt de nya kraven för hudkorrosion/hudirritation, allvarlig ögonskada/ögonirritation och hudsensibilisering är icke-djurförsök standard, medan en annan ändring ger fler möjligheter till anpassning för att ta itu med akut dermal toxicitet. I de flesta fall kommer den nödvändiga informationen för att klassificera eller riskbedöma ett ämne nu bara att erhållas genom *in vitro*-studier.

In vitro-data kan därför användas för att antingen helt eller delvis ersätta informationskrav som annars skulle behöva tas fram med *in vivo*-data. *In vitro*-data, inklusive de som tas fram med metoder som inte uppfyller internationellt erkända valideringskriterier (tillräcklighet och lämplighet) för en specifik endpoint, ska dock beaktas och lämnas in i registreringsunderlaget som del av insamlingen av all tillgänglig information och användas vid en sammanvägd bedömning (punkt 1.2 i bilaga XI) eller som stöd vid gruppering av ämnen (punkt 1.5 i bilaga XI).

Hur ska det användas?

Bedömning och rapportering av tillräcklighet och lämplighet

Innan du lämnar in en validerad *in vitro*-testmetod i ditt registreringsunderlag måste du bedöma kvalitetskriterierna för den motsvarande endpointen och du måste rapportera dessa i den relevanta IUCLID-endpointens studiepost (ESR). Så länge metoden finns listad i EU:s förordning om testmetoder eller i OECD:s testriktlinjer har dess användning redan bedömts på internationell nivå och befunnits vara tillräcklig för en specifik endpoint. Metoden kan därmed användas för att helt eller delvis ersätta djurförsök.

Du måste beakta alla eventuella begränsningar som beskrivs i testmetodens protokoll eller i de tekniska vägledningsskilderna. Vissa *in vitro*-metoder är till exempel bara tillräckliga för prediktionen av positiva resultat (indikation på en farlig egenskap) men inte för negativa resultat.

Du ska också kontrollera att ditt ämne är lämpligt att testas med hjälp av din valda *in vitro*-modell, eftersom det kan finnas begränsningar i testets tillämplighetsdomän.

Om du vill använda prevaliderade *in vitro*-metoder för att uppfylla informationskraven enligt Reach, måste du uppfylla de angivna villkoren i bilaga XI, avsnitt 1.4, och bedöma metodens lämplighet mot Ecvam-kriterierna innan resultaten rapporteras i IUCLID-underlaget. Om du vill använda andra *in vitro*-metoder som del av en sammanvägd bedömning, måste du först bedöma metodens kvalitet och kvalitetsnormerna (testresultatens reproducerbarhet) innan du inkluderar dina överväganden i IUCLID-underlaget som del av ESR.

Användning för klassificerings- och märkningsändamål och/eller riskbedömning

Endast validerade och prevaliderade *in vitro*-metoder kan under särskilda förhållanden användas för klassificerings- och märkningsändamål och/eller riskbedömning. Om du använder en validerad *in vitro*-metod som listas i bilagorna VII–X eller en prevaliderad testmetod vars resultat tyder på att ett ämne har farliga egenskaper, kan resultaten anses vara tillräckliga för klassificering och märkning och/eller riskbedömning. Övriga *in vitro*-data kan användas endast som beslutsstöd inom ramen för en sammanvägd bedömning.

Vad gäller allvarlig ögonskada/ögonirritation (bilaga VII, avsnitt 8.2) måste du sammanställa eller ta fram information för klassificering och riskbedömning av ett ämne genom *in vitro*-studier. I vissa fall kan kombinerade *in vitro*-studier användas och vara tillräckliga. I fall kan där inga slutsatser kan dras om klassificering och märkning kan *in vivo*-studier ändå krävas, för att uppfylla informationskraven enligt bilaga VIII, avsnitt 8.2, kolumn 2. Samma princip gäller egenskapen "hudkorrosion/irritation".

Vad gäller hudsensibilisering (bilaga VII, avsnitt 8.3) och till följd av ändrade Reach-bilagor: om ingen slutsats kan dras av dessa tester **eller** om de tillgängliga *in vitro/in chemico*-testmetoderna inte kan tillämpas på ämnet (se scenario 2), kan du i så fall tillåtas utföra *in vivo*-testet (bilaga VII, avsnitt 8.3.2).

Rekommendationer

1 Data som tagits fram med *in vitro*-testmetoder (validerade och förvaliderade) kan användas enligt Reach förutsatt att uppgifterna om den farliga effekten (hazard endpoint) är tillräckliga för klassificering och märkning och/eller riskbedömning.

2 Avancerade *in vitro*-tekniker kan ge värdefull information om ämnets verkningsmekanism och kan ingå i en motivering för strukturlikhet och kategori.

3 *In vitro*-data som framställts genom (icke-)prevaliderade metoder får endast användas som stödjande information (t.ex. som del av en motivering för sammanvägd bedömning).

- 4 Du ska alltid rapportera resultaten på ett utförligt, tydligt sätt, inräknat testvillkoren och tolkningen av resultatens användbarhet i ditt registreringsunderlag. Detta gäller om studien används som en viktig studie eller som del av en sammanvägd bedömning.
- 5 Metodens begränsningar ska anges tydligt, eftersom t.ex. *in vitro*-testmetoder inte alltid kan återskapa alla de metaboliska processer som kan vara relevanta för kemisk toxicitet som förekommer *in vivo*.
- 6 Villkoren enligt avsnitt 1.4 i bilaga XI till Reach-förordningen måste uppfyllas.

Nödvändig sakkunskap

Administrativ sakkunskap	Om tillgängliga resultat av ett test, inräknat dess relevanta Klimisch-skattningar, kan användas direkt som indata i registreringsunderlaget.
Vetenskaplig sakkunskap	Om tillgängliga resultat kräver en tolkning eller inlämning med Klimisch-skattningar för att dra en slutsats om ett relevant värde för ytterligare bedömning.
Avancerad vetenskaplig sakkunskap	Om flera källor till bevis, antingen från försöksdata eller inte, kan användas som alternativ till standardtester; bygga den sammanvägda bedömningen och säkerställa lämplig och tillförlitlig dokumentation; bedöma villkoren i bilaga XI, avsnitt 1.4.

Fler tips

Hur man rapporterar in vitro-metoder i IUCLID efter deras valideringsstatus⁸

När du använder resultat från en validerad *in vitro*-metod i ditt registreringsunderlag för att uppfylla Reach-krav måste du lämna in den fylliga rapportsammanfattningen eller rapportsammanfattningen i ditt IUCLID-registreringsunderlag. Du behöver lämna in en tillräcklig beskrivning av testvillkoren, resultaten och tolkningen för att kunna fatta beslut om klassificerings- och märkningsändamål och/eller riskbedömning.

Om du lämnar in resultaten från en prevaliderad *in vitro*-metod som en viktig studie i syfte att uppfylla datakraven för en specifik endpoint måste metodens relevans framgå tydligt. Utöver kraven för RSS måste du lämna in dokumentation som visar att metoden uppfyller kriterierna för lämplighetsbedömning i enlighet med Ecvam-kriterierna i registreringsunderlaget, för att bedöma metodens lämplighet och dess potentiella godkännande för klassificering och märkning och/eller riskbedömning.

Tänk på att om resultaten från sådana metoder inte visar på vissa farliga egenskaper för den berörda specifika endpointen, måste du utföra det nödvändiga testet för att bekräfta de negativa resultaten, om inte testning kan undantas i enlighet med andra specifika och allmänna regler för anpassning av standardkravet på information.

Om du lämnar in resultaten från en prevaliderad eller en icke-prevaliderad *in vitro*-metod som understödjande studier, eller som del av en sammanvägd bedömning eller som inte beaktade studier, måste du visa detta tydligt tillsammans med den lämpliga och väldokumenterade motivering som du lämnade i ditt registreringsunderlag, med hjälp av de relevanta IUCLID-

⁸ [Praktisk vägledning: "Hur fylliga rapportsammanfattningar ska rapporteras" \(RSS\)](#), [handboken "Hur man förbereder registrerings- och PPORD-underlag"](#) och IUCLID:s hjälpsystem, som kan nås genom att trycka på F1 inuti [IUCLID-applikationen](#).

fälten i ESR.

Om *in vitro*-information används inom ramen för den sammanvägda bedömningen, måste en utförlig beskrivning av metoden lämnas i IUCLID-formatet för RSS. Relevansen av fynden från studierna i förhållande till de slutsatser som dragits från den totala datauppsättningen måste dokumenteras i detalj. Dessutom, om vissa studier är felaktiga men uppvisar kritiska resultat måste du även förbereda RSS som betonar svagheten i studierna.

Dessa studier kan flaggas som "disregarded due to major methodological deficiencies" (beaktas inte till följd av stora metodologiska brister) i fältet <Adequacy of study> i IUCLID.

Hur man i IUCLID rapporterar användningen av in vitro-data för att uppfylla ett standardkrav på information

När du rapporterar resultat i ditt IUCLID-registreringsunderlag måste du lämna en motivering för att anpassa standardförfarandet för testning.

Scenario 1: Du har *in vitro*-information när *in vitro*-resultat har blivit standardkravet

Vad gäller hudsensibilisering förväntas *in chemico/in vitro*-metoder bli standardkravet för information till slutet av 2016 (bilaga VII, avsnitt 8.3.1), och det kan då vara möjligt att bestämma hudsensibiliseringspotentialen för ett ämne inom en testningsstrategi genom att använda en lång rad *in chemico/in vitro*-metoder.

Information om tre nyckelhändelser av hudsensibilisering måste lämnas in om inte mindre information gör att ämnet redan har klassificerats korrekt, dvs. om ämnet är en hudsensibiliserare eller inte. Om ämnet är en hudsensibiliserare ska potentialen för hudsensibilisering bedömas och det är då nödvändigt att differentiera mellan underkategorierna 1A and 1B.

I ditt registreringsunderlag måste du rapportera *in chemico/in vitro*-resultaten som en sammanvägd bedömning med lämplig motivering.

Du måste skapa en separat ESR för var och en av de *in chemico/in vitro*-metoder du har utfört för att få en slutgiltig slutsats om ditt ämnes klassificering: du kan behöva skapa en till tre separata ESR, om du har lyckats klassificera efter det första eller andra testet.

För varje enskilt tillgängligt bevis behöver du fylla i fältet <Adequacy of study> för varje ESR, genom att i plocklistan välja "weight of evidence" eller "supporting study" (se kapitel 4.1). Kom ihåg att det inte räcker att bara lämna in understödande studier för en endpoint.

Mer information finns i kapitel 9.7.2 i [handboken "Hur man förbereder registrerings- och PPORD-underlag"](#).

Teknisk fullständighetskontroll

Alla studier som har märkts som "Key study" och "Weight of evidence" genomgår [fullständighetskontrollen](#), som är det nödvändiga steget för att framgångsrikt lämna in ditt registreringsunderlag.

Scenario 2: Du har *in vivo*-information när *in vitro*-resultat har blivit kravet

Till följd av ändrade Reach-bilagor är vissa *in vivo*-tester inte längre standardkravet för information för vissa endpoints (till exempel för ögonirritation eller hudirritation).

Om bara *in vivo*-tester är tillgängliga (till exempel för att ämnet inte ligger inom tillämplighetsdomänen för *in vitro*-testet), kan du lämna in *in vivo*-studien men måste samtidigt lämna in ett meddelande om undantag från *in vitro*-kravet (dvs. anpassningsmotivering).

Observera att IUCLID innehåller en standardfras för undantag.

I den första (*in vitro*) ESR måste du visa att du anger undantag från *in vitro*-tester, enligt den (specifika eller allmänna) regel du vill tillämpa, genom att välja rätt post i plocklistans fält <Justification for data waiving>, eftersom du redan har *in vivo*-information.

Administrativa data	
Endpoint	Irriterande på huden <i>in vitro/ex vivo</i>
Undantag från informationskrav	Studien är inte vetenskapligt nödvändig/annan information finns
Motivering för undantag från informationskrav	Välj rätt motivering: Ingen <i>in vitro</i> -studie av hudirritation behöver utföras eftersom det redan finns tillräckliga data från en <i>in vivo</i> -studie av hudirritation
Korsreferens	<Länk till avsnitt 7.3.1 av endpointens studiepost (posterna viktig studie eller sammanvägd bedömning) för hudirritation: <i>in vivo</i> .>

Observera: Du bör även motivera att *in vitro*-metoderna inte är lämpliga för ditt ämne, om så verkligen är fallet.

I den andra (*in vivo*) ESR lämnar du därefter in hela den fylliga rapportinformationen genom att fylla i alla lämpliga fält.

Vad gäller hud- eller ögonirritation (bilaga VII, avsnitt 8.1 och 8.2), om du inte kan dra några slutsatser om klassificering och märkning kan *in vivo*-studier ändå behövas. Du kommer att behöva lämna in en ESR för en *in vivo*-studie, samtidigt som du tillhandahåller resultaten av *in vitro*-studierna (med motiveringen <cannot be used for classification>).

4.4 Jämförelse med strukturlika ämnen och kategorier

Vad innebär det?

Jämförelse med strukturlika ämnen i Reach är en teknik för att förutse ett ämnes (målämnet) endpointinformation, med hjälp av data från samma endpoint från ett annat/andra ämne(n) (källämne(n)). För att täcka komplexiteten av varje endpoint måste det tydligt framgå hur jämförelsen med strukturlika ämnen tar itu med den undersökta endpointen eller egenskapen.

Ämnen med fysikalisk-kemiska, toxikologiska och ekotoxikologiska egenskaper som sannolikt är likartade eller följer ett regelbundet mönster till följd av strukturell likhet kan betraktas som en grupp, eller "kategori" av ämnen. Begreppet "analogue approach" används när jämförelsen med strukturlika ämnen tillämpas mellan ett litet antal strukturellt liknande ämnen. Eftersom antalet ämnen är litet, är trenderna inte alltid tydliga. Till följd av den strukturella likheten används en viss toxikologisk egenskap av ett ämne (källan) för att förutse samma egenskap av ett annat ämne (målet) i syfte att uppfylla ett informationskrav enligt Reach.

Det är därför oftast viktigt att ha minst en godtagbar studie av god kvalitet för den undersökta endpointen eller egenskapen. Om flera analoger med lämpliga data är tillgängliga kan man använda en värsta tänkbara strategi för prediktionssyftet. I detta fall upprepas bedömningen av jämförelsen med strukturlika ämnen för varje par av käll- och målämnen så att det värsta tänkbara fallet motiveras.

Strategin "category approach" används när jämförelse med strukturlika ämnen tillämpas mellan flera ämnen som samlas i grupper baserade på definierad strukturell likhet och tillåtna skillnader mellan ämnena. På grund av den strukturella likheten kommer resultaten att antingen vara likartade eller följa ett regelbundet mönster. Grunden för en prediktion inom gruppen för målämnet måste vara tydligt uttalad (t.ex. "worst case", eller trendanalys).

Observera att endast strukturell likhet enligt Reach inte anses tillräcklig för att motivera möjligheten att förutse målämnet's egenskap(er) genom jämförelse med strukturlika ämnen. Skillnaderna i struktur ska också förklaras, dvs. varför strukturella skillnader, eller variationer inom gruppen, inte anses påverka den egenskap som förutses.

Användningen av [Read-Across Assessment Framework](#) (RAAF, bedömningsram för jämförelse med strukturlika ämnen) kan hjälpa dig att bedöma och, vid behov, förbättra din jämförelse med strukturlika ämnen. Echa utvecklade RAAF baserat på de oftast påträffade typerna av jämförelse med strukturlika ämnen. Dessa är formulerade som scenarier. Varje scenario kännetecknas av flera vetenskapliga hänsyn, som är avgörande för bedömningen av jämförelser med strukturlika ämnen. Dessa kallas bedömningselement, i vilka ingår en logisk ordning av frågor och möjliga resultat (s.k. bedömningsalternativ) och exempel.

Genom att besvara dessa frågor kan konfidensnivån bestämmas och jämförelsen med strukturlika ämnen vinna övergripande acceptans. RAAF utvecklades för monokomponentämnen och hälsorelaterad humantoxikologi. De principer den innehåller kan dock genom analogi även gälla miljömässiga endpoints och monokomponentämnen och UVCB-ämnen.

Likhet mellan ämnen

Du ska fastställa grunden för kemikaliernas gruppering (med avseende på deras likhet) med hjälp av reglerna i bilaga XI, avsnitt 1.5, som vidareutvecklats i Reach [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.6: \(Q\)SARs and grouping of chemicals \(\(Q\)SAR-metoder och gruppering av kemikalier\)](#).

Definitionen av kategoristrategin utesluter inte strategin med analoger, som i sin enklaste form innefattar ett käll- och ett målämne. Kategorimotiveringen anses dock vara starkare när fler analoger samlas in, och när det finns tillräckligt med överbryggande uppgifter mellan deltagande ämnen för att visa att de är tillräckligt lika, eller visar ett konsekvent mönster av

(icke-)toxicitet.

Likheterna kan bero på ett antal faktorer:

- (i) gemensam funktionell grupp,
- (ii) gemensamma prekursorer eller nedbrytningsprodukter,
- (iii) konstant mönster när det gäller förändringens styrka, och
- (iv) gemensamma beståndsdelar eller kemisk klass.

Dessa regler om "likhet" kan användas individuellt. Men om motivet för kategorin (och likheten) bygger på mer än en grund, till exempel en enda kedjelängd som "tillåten" skillnad och en gemensam metabolisk väg, kan det finnas mer konfidens i kategorin.

Antagandet ska beakta både exponeringsvägar och effekternas duration.

När ska det användas?

När du noterar en informationslucka i din datauppsättning och det finns befintliga tester om analoga ämnen måste du avgöra om du kan använda jämförelse med strukturella ämnen för att förutse ditt registrerade ämnes inneboende egenskaper, baserat på reglerna om "likhet". Analoga ämnen kan också identifieras från internationella bedömningar (t.ex. kategoristrategierna enligt OECD:s program för HPV-kemikalier) eller med hjälp av expertverktyg, såsom [OECD:s verktygslåda QSAR](#).

Om en potentiell gruppering och jämförelse med strukturella ämnen verkar behöva bekräftas eller stärkas, kan du överväga att utföra eller föreslå tester till stöd för kategorin.

Hur ska det användas?

För att utveckla en gruppering och jämförelse med strukturella ämnen ska du följa de steg som beskrivs i [Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.6: \(Q\)SARs and grouping of chemicals \(\(Q\)SAR-metoder och gruppering av kemikalier\)](#). Du bör även beakta OECD:s vägledning om gruppering av ämnen [OECD Guidance on grouping of substances](#).

Hur ska jag karakterisera gruppering av ämnen och jämförelse med ämnen?

Du måste bedöma den strukturella likheten mellan mål- och källämnena och effekten av de strukturella skillnaderna mellan ämnena på de endpoints som undersöks.

Toxikokinetisk information om de undersökta ämnena, såsom information om deras metabolism, kan avsevärt förstärka fylligheten av ett antagande om jämförelse med strukturella ämnen. En god förståelse av käll- och målämnenas fysikalisk-kemiska profil hjälper till att bygga ett underlag för jämförelse med strukturella ämnen.

Definitionen av gruppering/kategori ska dokumentera de kemiska likheterna och trenderna inom egenskaper och/eller aktiviteterna som sammanlänkar ämnena i kategorin med varandra. Du måste känna till gränserna (dvs. tillämplighetsdomänen) och det strukturella förhållandet mellan ämnena i kategorin och definiera tydliga kriterier för att tillhöra en kategori. Du ska beskriva alla käll- och målämnen, så heltäckande som möjligt, inräknat identitetsbeteckningar, renhets-/föroreningsprofiler och deras effekt på de endpoints som undersöks.

Din inlämnade motivering ska ge en vetenskaplig förklaring av varför jämförelsen med strukturella ämnen är möjlig. Om jämförelsen med strukturella ämnen inte består av tillräcklig, relevant och tillförlitlig information om käll- och målämnen som underbygger antagandet om jämförelse med strukturella ämnen kan du behöva utföra eller föreslå fler tester för att stärka motiveringen för jämförelse med strukturella ämnen. Motiveringen ska också ta upp de strukturella skillnaderna mellan ämnena för att visa att de tillåtna skillnaderna inte signifikant ändrar den förutsedda toxiciteten.

Slutligen ska du konstruera en matris av tillgängliga data som organiseras i en lämplig ordning, som ska återspegla alla trender eller all progression som kan ses inom gruppen. Matrisen ska visa om data är tillgängliga och om det finns tillförlitliga resultat av viktiga studier.

Vänd dig till Echas webbsidor om [Grouping of substances and read-across](#) (gruppering av ämnen och jämförelse med strukturlika ämnen), som tar upp RAAF, ett exempel och tillhörande dokument. Överväg att använda RAAF-dokument för att bedöma din jämförelse med strukturlika ämnen.

[OECD:s verktygslåda QSAR](#) kan användas för att utvärdera kategorins enhetlighet med hjälp av ett antal profilerare (IT-kodad kunskap, vanligtvis i form av beslutsträd). I dessa ingår

- fördefinierad kategoriindelning av ämnen (t.ex. så som de definieras av US EPA, eller i OECD:s kategoridokument),
- empiriska (strukturella) profilerare så som organiska funktionella grupper),
- strukturell likhet, endpointspecifik (t.ex. för hud- och ögonirritation/-korrosion, *för in vitro*-mutagenicitet, osv.), och
- mekanistiska (t.ex. DNA-bindande proteinbindning) och toxikologiska profilerare.

Är jämförelse med strukturlika ämnen-prediktionen tillräcklig för klassificering och märkning och/eller riskbedömning?

En prediktion utifrån jämförelse med strukturlika ämnen ska vara tillräcklig för klassificering och märkning och/eller riskbedömning. Den ska till exempel inte ha en tendens till systematiska fel i valet av källämnen eller källstudier, så att faran exempelvis underskattas. Prediktionens tillräcklighet för klassificerings- och märkningsändamål och/eller riskbedömning enligt Reach kan skilja sig från vad som behövs i andra sammanhang, t.ex. produktutvecklings- eller rangordningssyften. I detta fall kan ytterligare information eventuellt behövas för att bekräfta att den framtagna prediktionen är tillräcklig i ett föreskrivande sammanhang. Det måste även vara tydligt hur prediktionen tar upp varje undersökt endpoint till följd av olika komplexiteter (t.ex. centrala parametrar, biologiska mål) för varje endpoint. Det kan även behöva beaktas om prediktionen är tillräcklig för att kunna dra en slutsats enligt de kriterier som används för klassificering, t.ex. om prediktionen tar upp effekttyperna och dos-respons sambandet. Dessutom kan även andra farliga egenskaper av ett ämne som delvis/inte omfattas av standardkraven på information (t.ex. immunotoxicitet) även vara relevanta för att förstå de faror och risker som ett ämne kan innebära.

När är en gruppering och jämförelse med strukturlika ämnen tillräckligt dokumenterad?

Det är viktigt att motiveringen för jämförelse med strukturlika ämnen presenteras tydligt. En jämförelse med strukturlika ämnen ska innehålla en tillfredsställande ämnesidentitet för alla käll- och målämnen, inklusive beståndsdelar och renhets- eller föroreningsprofiler. Dokumentationen ska också innehålla en detaljerad beskrivning av antagandet för gruppering och jämförelse med strukturlika ämnen, inklusive toxikokinetiska överväganden när det används för toxikologiska ändpunkter. Motiveringen för jämförelse med strukturlika ämnen ska innehålla en jämförelse av försöksuppgifterna mellan käll- och målämnen och en tydlig datamatrix som betonar alla trender inom datamängden. Det är viktigt att tillräckligt väl dokumentera en jämförelse med strukturlika ämnen för att medge en lämplig utvärdering av en bedömare.

Liksom god dokumentation kommer fylligheten av en kategori eller jämförelse med strukturlika ämnen från en analog att bero på godtagbarheten av antagandet av jämförelsen med strukturlika ämnen och dess vetenskapliga grund, liksom på de framlagda bevisen.

Begreppet sektorsspecifika miljöavgivningskategorier beskrivs i [Vägledning om](#)

[informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.6](#): (Q)SARs and grouping of chemicals ((Q)SAR-metoder och gruppering av kemikalier).

Ämneskaraktisering

Det är avgörande att du definierar de kemiska strukturerna och renhetsprofilerna väl för alla ämnen som används i jämförelsen med strukturella ämnen, eftersom skillnader i föroreningar eller stereokemi kan påverka aktiviteten och kemiska egenskaper. En utförlig beskrivning av sammansättningen av käll- och målämnen möjliggör en bättre användning av tillgängliga data. [Vägledning för identifiering och namngivning av ämnen enligt Reach och CLP](#) rekommenderas för alla ämnen som används i jämförelsen med strukturella ämnen. UVCB-ämnen ska också tydligt kännetecknas.

Hur kan *in vitro*-data användas vid jämförelse med strukturella ämnen och gruppering av ämnen?

Data som tagits fram med *in vitro*-tester kan användas som överbryggande material mellan käll- och målämnen, om relevant. *In vitro* eller *ex vivo*-data kan klargöra mekanistiska överväganden (toxikodynamisk likhet) och öka fylligheten i den antagna jämförelsen med strukturella ämnen, i samband med gemensamma metaboliska produkter från liknande ämnen, eller ADME i allmänhet (toxikokinetisk likhet).

Dessutom kan *in vitro*-data även användas för att visa på det biologiska värdet av den "mekanistiska terminologin" i Q(SAR)-modeller, t.ex. vara till hjälp när tillämplighetsdomänen för en grupp ämnen ska definieras.

Nödvändig sakkunskap

Avancerad vetenskaplig sakkunskap

Om försöksdata från ett eller fler analoga ämnen (jämförelse med strukturella ämnen/gruppering) kan användas som alternativ till standardtester; bygga jämförelse med strukturella ämnen/kategorier och säkerställa lämplig och tillförlitlig dokumentation; bedöma villkoren i bilaga XI, avsnitt 1.5.

Användningen, motiveringen och dokumenteringen av dessa data styrs av mycket specifika regler.

Fler tips

1 Du måste styrka alla påståenden med understödande data. Faktiska bevis måste alltid finnas i registreringsunderlaget, som RSS, enskilt inlämnade i en studiepost till endpointen. En enkel hänvisning till andra bedömningar (t.ex. i andra registreringsunderlag eller andra webbplatser eller som utförs enligt annan lagstiftning) kommer därför inte att accepteras av Echa. Rapporter eller annan understödande information kan bifogas till underlaget.

2 En godtagbar motivering till en jämförelse med strukturella ämnen är vanligen baserad på flera uppsättningar med bevis. Olika exponeringsvägar och former av ämnet ska även beaktas. Hänvisning till information från toxikokinetiska studier kan göra antagandet om strukturella ämnen mera robust.

3 Dokumentationen måste innehålla uppgifter om vilka skadliga effekter (hazard endpoints) som täcks in och den ursprungskemikalie som använts för jämförelsen måste identifieras. Det är också viktigt att tillförlitlighetsskattningarna avspeglar de *antaganden* om likhet som görs. Följaktligen ska Klimisch-poängtalet 1 (tillförlitlig utan begränsningar) i regel inte användas för resultat som erhållits från jämförelser med strukturella ämnen.

4 En jämförelse av försöksdata för skadliga effekter (hazard endpoints) rekommenderas för samtliga föreningar i en kategori (även presenterade i en tabellformad datamatrix), helst så att den lyfter fram trenderna inom kategorin.

5 Du måste specificera varje studiepost till endpointen (endpoint study record, ESR) i IUCLID, om testämnets identitet skiljer sig från den som definierats i avsnitt 1 i underlaget (dvs. registrerat ämne). Anvisningar om hur man rapporterar jämförelse med strukturella ämnen i IUCLID ges i [handboken "Hur man förbereder registrerings- och PPORD-underlag"](#).

6 Jämförelse med strukturella ämnen till ännu inte framtagen information (t.ex. efter att ett testningsförslag lämnats in) om ett analogt ämne är inte en giltig anpassning. I detta fall visar du att en experimentell studie är inplanerad och refererar det analoga ämne som testningen föreslås för.

7 Om ämnen har godkänts tillhörande kategorier enligt andra regleringsprogram (t.ex. kategorierna enligt OECD:s program för HPV-kemikalier), ska registranten hänvisa till dessa i registreringsunderlaget. Registranten ska ändå ta med all tillgänglig information (inbegripet information som blivit tillgänglig efter bedömningen i det andra regleringsprogrammet) och ompröva kategorins giltighet enligt Reach-förordningens informationskrav.

Användbara länkar

Spårningssystem för granskning av alternativa testmetoder ([TSAR](#)) från Gemensamma forskningscentret (GD JRC):

TSAR är ett verktyg som ger en genomblickbar visning av status för alternativa metoder i takt med att de utvecklas från rent vetenskapliga protokoll som lämnats in för prevalidering till att de börjar användas aktivt inom en rättslig ram.

Europeiska centret för validering av alternativa metoder ([Ecvam](#))

[OECD](#): Organisation som tillhandahåller riktlinjer för bedömning av kemikalier

[Kommissionens förordning om testmetoder](#) (förordning (EG) nr 440/2008)

Vidare hänvisningar från Echas webbplats

[Hur man förbereder registrerings- och PPORD-underlag.](#)

[Praktisk vägledning om hur man använder och rapporterar \(Q\)SAR](#)

[Praktisk vägledning för chefer i små och medelstora företag och för Reach-samordnare](#)

[Vägledning om registrering](#)

[Vägledning om gemensamt utnyttjande av data](#)

[Grouping of substances and read-across](#) (gruppering av ämnen och jämförelse med strukturella ämnen), inräknat RAAF

[Echas webbseminarier](#) om användning av *in vitro*-data, jämförelse med strukturella ämnen, ... (2012, 2013, 2014, 2016)

EUROPEISKA KEMIKALIEMYNDIGHETEN
ANNEGATAN 18, P.B. BOX 400,
FI-00121 HELSINGFORS, FINLAND
ECHA.EUROPA.EU