

II

(Nelegislativní akty)

NAŘÍZENÍ

NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2015/282

ze dne 20. února 2015,

kterým se mění přílohy VIII, IX a X nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek, pokud jde o rozšířenou jednogenerační studii toxicity pro reprodukci

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 ze dne 18. prosince 2006 o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek, o zřízení Evropské agentury pro chemické látky, o změně směrnice 1999/45/ES a o zrušení nařízení Rady (EHS) č. 793/93, nařízení Komise (ES) č. 1488/94, směrnice Rady 76/769/EHS a směrnic Komise 91/155/EHS, 93/67/EHS, 93/105/ES a 2000/21/ES⁽¹⁾, a zejména na čl. 13 odst. 2 uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) V ustanovení čl. 13 odst. 2 nařízení (ES) č. 1907/2006 se stanoví, že zkušební metody, které se využívají k získávání informací o podstatných vlastnostech látek, požadované v uvedeném nařízení, se pravidelně přezkoumávají a zdokonalují s cílem omezit zkoušky na obratlovcích a snížit počet použitých zvířat. Při stanovení zkušebních metod by se měly plně zohlednit zásady nahrazování, omezování a zdokonalování, zakotvené ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2010/63/EU⁽²⁾, zejména pokud existují vhodné validované metody, které nahrazení, omezení nebo zdokonalení zkoušek prováděných na zvířatech umožňují. Po takovém přezkumu je nutno změnit nařízení Rady (ES) č. 440/2008⁽³⁾ a přílohy nařízení (ES) č. 1907/2006 za účelem nahrazení, omezení nebo zdokonalení zkoušek na zvířatech.
- (2) Podle nařízení (ES) č. 1907/2006 se dvougenerační studie toxicity pro reprodukci použije pro zkoumání toxicity pro reprodukci chemických látek za účelem splnění standardních požadovaných informací podle bodu 8.7.3 příloh IX a X uvedeného nařízení. V sloupci 2 bodu 8.7.1 přílohy VIII nařízení (ES) č. 1907/2006 je dále stanoveno, že dvougenerační studie toxicity pro reprodukci umožňuje posoudit případy, v nichž existují závažné obavy o možných nepříznivých účincích na plodnost nebo vývoj.
- (3) Rozšířená jednogenerační studie toxicity pro reprodukci (Extended one-Generation Reproductive Toxicity Study – EOGRTS)⁽⁴⁾ je novou zkušební metodou vypracovanou k posouzení toxicity pro reprodukci chemických látek. Tuto zkušební metodu schválila Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD) v červenci roku 2011. EOGRTS je modulární zkušební metodou, při níž šlechtění a posuzování druhé filialní (F2) generace a zkoušky vývojové neurotoxicity (DNT) a vývojové imunotoxicity (DIT) představují oddělené a samostatné moduly.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 396, 30.12.2006, s. 1.

⁽²⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/63/EU ze dne 22. září 2010 o ochraně zvířat používaných pro vědecké účely (Úř. věst. L 276, 20.10.2010, s. 33).

⁽³⁾ Nařízení Rady (ES) č. 440/2008 ze dne 30. května 2008, kterým se stanoví zkušební metody podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek (REACH) (Úř. věst. L 142, 31.5.2008, s. 1).

⁽⁴⁾ Zkušební pokyny OECD 443.

- (4) EOGRTS nabízí oproti dvougenerační studii toxicity pro reprodukci řadu výhod. Tato metoda posuzuje větší počet zvířat první filiální generace (F1) a zabývá se i dalšími parametry, čímž zvyšuje citlivost a zlepšuje úroveň informací, jež mohou být získány prostřednictvím této zkušební metody. Kromě toho je, pokud se použije tato metoda, dosaženo významného snížení počtu zvířat využívaných ke zkouškám, neboť šlechtění generace F2 není součástí základní stanovené zkušební metody.
- (5) EOGRTS byla vložena do nařízení (ES) č. 440/2008 nařízením Komise (EU) č. 900/2014⁽¹⁾. Přílohy IX a X nařízení (ES) č. 1907/2006 by měly být změněny, aby bylo možno vymezit, jak má být tato nová zkušební metoda použita pro účely nařízení (ES) č. 1907/2006. Za tímto účelem byla v roce 2011 vytvořena podskupina expertní skupiny Komise, která se skládá z orgánů příslušných pro nařízení o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek a pro nařízení o klasifikaci a označování chemických látek. Na základě vědeckého doporučení této expertní skupiny by se měla EOGRTS stát upřednostňovanou zkušební metodou pro poskytnutí standardních požadovaných informací podle sloupce 1 bodu 8.7.3 příloh IX a X nařízení (ES) č. 1907/2006 místo dvougenerační studie toxicity pro reprodukci (B.35).
- (6) Standardní požadované informace podle přílohy IX a X nařízení (ES) č. 1907/2006 by se měly omezit na základní konfiguraci EOGRTS. V některých zvláštních odůvodněných případech by měl mít žadatel o registraci možnost navrhnout provedení zkoušek u generace F2, jakož i u kohort vývojové neurotoxicity (DNT) a vývojové imunotoxicity (DIT), přičemž Evropská agentura pro chemické látky by měla mít možnost si provedení takových zkoušek vyžádat.
- (7) Mělo by se zajistit, aby studie toxicity pro reprodukci provedená podle bodu 8.7.3 příloh IX a X nařízení (ES) č. 1907/2006 umožnila náležité posouzení možných účinků na plodnost. Doba expozice před pářením a výběr dávky by měly být stanoveny tak, aby naplňovaly potřeby posouzení rizika a účely klasifikace a označování, jak je vyžadováno podle nařízení (ES) č. 1907/2006 a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1272/2008⁽²⁾.
- (8) Vzhledem k tomu, že přetrvávající odborné otázky týkající se hodnoty generace F2 by měly být vyjasněny na základě empirických údajů, a že látky, které mohou z hlediska spotřebitelů a profesionálních uživatelů představovat nejvyšší riziko, by měly být posouzeny podle konzervativního přístupu, měla by být u určitých látek zahájena i produkce a posuzování generace F2, a to v závislosti na konkrétním případě. Expertní skupina doporučila, že u příslušných bodů příloh IX a X nařízení (ES) č. 1907/2006 by se měl uplatnit způsob podávání na základě pravděpodobné cesty expozice spotřebitelů a profesionálních uživatelů. K další optimalizaci výběru látek pro produkci a zkoušky na generaci F2 by měla být zahrnuta další kritéria, jež vycházejí z důkazů svědčících o významnosti látky vzhledem k dostupným informacím o toxických a toxikokinetických funkcích.
- (9) Vývojová neurotoxicita a vývojová imunotoxicita se považují za důležité a relevantní ukazatele vývojové toxicity, které by se mohly zkoumat podrobněji. Analýza kohort DNT a DIT s sebou však nese pro zkušební laboratoře značné vícenásledky, jakož i technické a praktické potíže. Proto se považuje za vhodné, aby podnětem k analýze kohort DIT a DNT nebo jen jedné z nich byly konkrétní a vědecky motivované obavy. Měla by být stanovena zvláštní pravidla pro uzpůsobení standardních požadovaných informací vymezených v bodě 8.7.3 příloh IX a X nařízení (ES) č. 1907/2006, podle nichž bude rozhodováno o zahájení zkoušek imunotoxicity a neurotoxicity. Pokud lze z informací, které jsou o látkách dostupné, vyvodit zvláštní obavy ohledně jejich neurotoxicity či imunotoxicity, mělo by být umožněno zahrnutí kohort DNT a DIT, či jen některé z nich, je-li to v příslušném případě odůvodněno. Důkazy, z nichž tyto obavy vycházejí, by mohly pramenit ze stávajících informací odvozených z přístupů *in vivo* či přístupů zkoušek, které nejsou prováděny na zvířatech, ze znalostí příslušných mechanismů/způsobů aktivity vlastní látky či z existujících informací o strukturně příbuzných látkách. Pokud jsou tedy jakékoli z těchto konkrétních obav důvodné, žadatel by měl mít uloženu povinnost navrhnout provedení kohort DNT a DIT, nebo jen jedné z nich, přičemž Evropská agentura pro chemické látky by měla mít možnost si provedení takových zkoušek vyžádat.

⁽¹⁾ Nařízení Komise (EU) č. 900/2014 ze dne 15. července 2014, kterým se přizpůsobuje technickému pokroku nařízení (ES) č. 440/2008, kterým se stanoví zkušební metody podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek (Úř. věst. L 247, 21.8.2014, s. 1).

⁽²⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1272/2008 ze dne 16. prosince 2008 o klasifikaci, označování a balení látek, o změně a zrušení směrnice 67/548/EHS a 1999/45/ES a o změně nařízení (ES) č. 1907/2006 (Úř. věst. L 353, 31.12.2008, s. 1).

- (10) Podle bodu 8.7.3 přílohy IX nařízení (ES) č. 1907/2006 se vyžaduje provedení studie toxicity pro reprodukci pouze tehdy, pokud byly dříve zjištěny nepříznivé účinky na reprodukční orgány nebo tkáně. Tento bod stanoví, že zdrojem těchto informací mohou být pouze studie toxicity spočívající v opakovaném podávání dávek po dobu 28 nebo 90 dnů. Vzhledem k tomu, že náznaky nepříznivých účinků na příslušné reprodukční parametry lze získat i ze screeningových studií toxicity pro reprodukci, jakými jsou například studie uvedené v pokynech OECD 421 a 422 ke zkušebním metodám, či z jiných studií s opakovaným podáváním dávek, které mohou odůvodnit následné provedení EOGRTS, sloupec 1 bodu 8.7.3 by měl být změněn, což umožní zohlednění těchto dalších studií.
- (11) Aby se zabránilo nepřiměřenému zatížení hospodářských subjektů, které již mohly provést zkoušky či získat výsledky dvougenerační studie toxicity pro reprodukci, a rovněž z důvodů dobrých životních podmínek zvířat měla by být podrobná shrnutí studií, které byly zahájeny před vstupem tohoto rozhodnutí v platnost, považována za dostatečná pro splnění požadavku poskytnutí standardních požadovaných informací podle bodu 8.7.3 příloh IX a X nařízení (ES) č. 1907/2006.
- (12) Z důvodů soudržnosti by měl být změněn sloupec 2 bodu 8.7.1 přílohy VIII nařízení (ES) č. 1907/2006, tak aby byl změněn odkaz na studii vyžadovanou podle bodu 8.7.3 přílohy IX nařízení (ES) č. 1907/2006 z dvougenerační studie toxicity pro reprodukci na EOGRTS.
- (13) Evropská agentura pro chemické látky by měla v úzké spolupráci s členskými státy a zúčastněnými stranami dále vypracovat pokyny pro použití EOGRTS pro účely nařízení (ES) č. 1907/2006, a to i pro aplikaci kritérií pro F2 a kohorty DNT/DIT. Při této činnosti by Evropská agentura pro chemické látky měla plně zohlednit činnosti vykonané OECD, jakož i jinými příslušnými vědeckými a odbornými skupinami. Evropská agentura pro chemické látky by měla dále při stanovení lhůt pro předkládání aktualizací dokumentace s výsledky EOGRTS náležitě zohlednit dostupnost této služby na trhu.
- (14) Nařízení (ES) č. 1907/2006 by proto mělo být odpovídajícím způsobem změněno.
- (15) Opatření tohoto nařízení jsou v souladu se stanoviskem Výboru zřízeného podle článku 133 nařízení (ES) č. 1907/2006,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

Článek 1

Přílohy VIII, IX, X nařízení (ES) č. 1907/2006 se mění v souladu s přílohou tohoto nařízení.

Článek 2

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 20. února 2015.

Za Komisi
předseda
Jean-Claude JUNCKER

PŘÍLOHA

Nařízení (ES) č. 1907/2006 se mění takto:

- 1) V příloze VIII se ve sloupci 2 tabulky stanovující toxikologické informace (zvláštní pravidla pro odchylky od sloupce 1) nahrazuje bod 8.7.1 takto:

	<p>„8.7.1 Studii toxicity pro reprodukci není nutné provést, pokud:</p> <ul style="list-style-type: none"> — je látka známa jako genotoxický karcinogen a byla provedena odpovídající opatření k řízení rizik nebo — je látka známa jako mutagen působící na zárodečné buňky a byla provedena odpovídající opatření k řízení rizik nebo — lze vyloučit příslušnou expozici člověka v souladu s oddílem 3 přílohy XI nebo — je k dispozici studie prenatální vývojové toxicity (příloha IX, bod 8.7.2), nebo buď rozšířená jednogenerační studie toxicity pro reprodukci (B.56, OECD TG 443) (příloha IX bod 8.7.3), nebo dvougenerační studie (B.35, OECD TG 416). <p>Je-li o látce známo, že má nepříznivé účinky na plodnost a splňuje kritéria pro klasifikaci jako toxická pro reprodukci kategorie 1A nebo 1B: Může poškodit reprodukční schopnost (H360F) a dostupné údaje poskytují dostatečnou podporu pro podrobné posouzení rizik; v tom případě nebudou nutné zkoušky účinků na plodnost. Zkoušky vývojové toxicity však musí být zváženy.</p> <p>Je-li o látce známo, že způsobuje vývojovou toxicitu a splňuje kritéria pro klasifikaci jako toxická pro reprodukci kategorie 1A nebo 1B: Může poškodit plod v těle matky (H360D) a dostupné údaje poskytují dostatečnou podporu pro podrobné posouzení rizik; v tom případě nebudou nutné zkoušky vývojové toxicity. Zkoušky účinků na plodnost však musí být zváženy.</p> <p>V případě, že existují vážné obavy o možných nepříznivých účincích na plodnost nebo vývoj, může žadatel o registraci namísto screeningové studie navrhnout rozšířenou jednogenerační studii toxicity pro reprodukci (příloha IX, bod 8.7.3) nebo studii prenatální vývojové toxicity (příloha IX, bod 8.7.2).“</p>
--	--

- 2) V příloze IX se ve sloupci 1 (Standardní požadované informace) a ve sloupci 2 (Zvláštní pravidla pro odchylky od sloupce 1) tabulky stanovující toxikologické informace nahrazuje bod 8.7.3 takto:

<p>„8.7.3 Rozšířená jednogenerační studie toxicity pro reprodukci (B.56 nařízení Komise o zkušebních metodách, jak je stanoveno v čl. 13 odst. 3 nebo OECD 443), stanovení základní zkoušky (kohorty 1A a 1B bez rozšíření, jež by zahrnovalo generaci F2), jeden druh, nejvhodnější způsob podávání, s ohledem na pravděpodobnou cestu expozice člověka, pokud opakované studie toxicity (tj. 28denní nebo 90denní studie, screeningové studie OECD 421 nebo 422) naznačují nepříznivé účinky na reprodukční orgány nebo tkáně nebo odhalují jiné obavy v souvislosti s toxicitou pro reprodukci.</p>	<p>8.7.3 Provedení rozšířené jednogenerační studie toxicity pro reprodukci s rozšířením kohorty 1B zahrnující generaci F2 musí navrhnout žadatel nebo je může vyžadovat agentura v souladu s článkem 40 nebo 41, pokud</p> <ol style="list-style-type: none"> a) má látka užití vedoucí k významné expozici spotřebitelů nebo profesionálních uživatelů, přičemž se přihlédne mimo jiné k expozici spotřebitele ze zboží, a b) je splněna jakákoli z těchto podmínek: <ul style="list-style-type: none"> — látka vykazuje podle zkoušek mutagenity somatických buněk <i>in vivo</i> genotoxické účinky, jež by mohly vést ke klasifikaci takové látky jako mutagen kategorie 2, nebo — existují náznaky, že interní dávka dosáhne v případě látky a/nebo kteréhokoli z jejích metabolitů stabilního stavu u pokusných zvířat až po delší době expozice, nebo — z dostupných studií <i>in vivo</i> či z přístupů nevyužívajících zvířat existují náznaky o jednom nebo více z příslušných působení látky, jež souvisí s narušením endokrinní činnosti.
--	---

	<p>Provedení rozšířené jednogenerační studie toxicity pro reprodukci zahrnující kohorty 2A/2B (vývojová neurotoxicita) a/nebo kohortu 3 (vývojová imunotoxicita) musí navrhnout žadatel nebo je může vyžadovat agentura v souladu s článkem 40 nebo 41 v případě zvláštních obav ohledně (vývojové) neurotoxicity nebo (vývojové) imunotoxicity na základě jakéhokoli z těchto důvodů:</p> <ul style="list-style-type: none"> — stávajících informací o vlastní látce odvozených z příslušných přístupů <i>in vivo</i> nebo přístupů nevyužívajících zvířat (např. abnormální CNS, důkazy o nežádoucích účincích na nervový nebo imunitní systém podle studií na dospělých zvířatech či zvířatech s prenatální expozicí), nebo — zvláštních mechanismů/způsobů působení látky v souvislosti s (vývojovou) neurotoxicitou a/nebo (vývojovou) imunotoxicitou (např. inhibice cholinesterázy nebo relevantní změny hladiny hormonů štítné žlázy, jež se váží k nepříznivým účinkům), nebo — stávajících informací o účincích strukturálně příbuzných látek zkoumané látky, které o takových účincích nebo mechanismech/způsobech působení vypovídají. <p>V zájmu vyjasnění obav ohledně vývojové toxicity může žadatel namísto kohort 2A/2B (vývojová neurotoxicita) a/nebo kohorty 3 (vývojová imunotoxicita) rozšířené jednogenerační studie toxicity pro reprodukci navrhnout jiné studie vývojové neurotoxicity a/nebo vývojové imunotoxicity.</p> <p>Dvougenerační studie toxicity pro reprodukci (B.35, OECD TG 416), které byly zahájeny před 13. březnem 2015, se považují za náležitě naplňující standardní požadované informace.</p> <p>Studie se provede na jednom druhu. V případě potřeby lze zvážit provedení studie na této hmotnostní úrovni nebo na další hmotnostní úrovni na druhém kmenu nebo na druhém druhu a rozhodnutí by mělo vycházet z výsledku první zkoušky a z veškerých dalších dostupných relevantních údajů.“</p>
--	--

3) V příloze X se ve sloupci 1 (Standardní požadované informace) a ve sloupci 2 (Zvláštní pravidla pro odchylky od sloupce 1) tabulky stanovující toxikologické informace nahrazuje bod 8.7.3 takto:

<p>„8.7.3 Rozšířená jednogenerační studie toxicity pro reprodukci (B.56 nařízení Komise o zkušebních metodách, jak je stanoveno v čl. 13 odst. 3 nebo OECD 443), stanovení základní zkoušky (kohorty 1A a 1B bez rozšíření, jež by zahrnovalo generaci F2), jeden druh, nejvhodnější způsob podávání, s ohledem na pravděpodobnou cestu expozice člověka, pokud není poskytnuto v rámci požadavků podle přílohy IX.</p>	<p>8.7.3 Provedení rozšířené jednogenerační studie toxicity pro reprodukci s rozšířením kohorty 1B zahrnující generaci F2 musí navrhnout žadatel nebo je může vyžadovat agentura v souladu s článkem 40 nebo 41, pokud</p> <ol style="list-style-type: none"> a) má látka užití vedoucí k významné expozici spotřebitelů nebo profesionálních uživatelů, přičemž se přihlédne mimo jiné k expozici spotřebitele ze zboží, a b) je splněna jakákoli z těchto podmínek: <ul style="list-style-type: none"> — látka vykazuje podle zkoušek mutagenity somatických buněk <i>in vivo</i> genotoxické účinky, jež by mohly vést ke klasifikaci takové látky jako mutagen kategorie 2, nebo — existují náznaky, že interní dávka dosáhne v případě látky a/nebo kteréhokoli z jejích metabolitů stabilního stavu u pokusných zvířat až po delší době expozice, nebo — z dostupných studií <i>in vivo</i> či z přístupů nevyužívajících zvířat existují náznaky o jednom nebo více z příslušných působení látky, jež souvisí s narušením endokrinní činnosti.
---	---

Provedení rozšířené jednogenerační studie toxicity pro reprodukci zahrnující kohorty 2A/2B (vývojová neurotoxicita) a/nebo kohortu 3 (vývojová imunotoxicita) musí navrhnout žadatel nebo je může vyžadovat agentura v souladu s článkem 40 nebo 41 v případě zvláštních obav ohledně (vývojové) neurotoxicity nebo (vývojové) imunotoxicity na základě jakéhokoli z těchto důvodů:

- stávajících informací o vlastní látce odvozených z příslušných přístupů *in vivo* nebo přístupů nevyužívajících zvířat (např. abnormální CNS, důkazy o nežádoucích účincích na nervový nebo imunitní systém podle studií na dospělých zvířatech či zvířatech s prenatální expozicí), nebo
- zvláštních mechanismů/způsobů působení látky v souvislosti s (vývojovou) neurotoxicitou a/nebo (vývojovou) imunotoxicitou (např. inhibice cholinesterázy nebo relevantní změny hladiny hormonů štítné žlázy, jež se váží k nepříznivým účinkům), nebo
- stávajících informací o účincích strukturně příbuzných látek zkoumané látky, které o takových účincích nebo mechanismech/způsobech působení vypovídají.

V zájmu vyjasnění obav ohledně vývojové toxicity může žadatel namísto kohort 2A/2B (vývojová neurotoxicita) a/nebo kohorty 3 (vývojová imunotoxicita) rozšířené jednogenerační studie toxicity pro reprodukci navrhnout jiné studie vývojové neurotoxicity a/nebo vývojové imunotoxicity.

Dvougenerační studie toxicity pro reprodukci (B.35, OECD TG 416), které byly zahájeny před 13. březnem 2015, se považují za náležitě naplňující standardní požadované informace.“