

## II

(Nelegislatīvi akti)

## REGULAS

## KOMISIJAS REGULA (ES) 2015/282

(2015. gada 20. februāris),

ar ko groza VIII, IX un X pielikumu Eiropas Parlamenta un Padomes Regulai (EK) Nr. 1907/2006, kas attiecas uz ķīmikāliju reģistrēšanu, vērtēšanu, licencēšanu un ierobežošanu (REACH), saistībā ar paplašinātu vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījumu

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 2006. gada 18. decembra Regulu (EK) Nr. 1907/2006, kas attiecas uz ķīmikāliju reģistrēšanu, vērtēšanu, licencēšanu un ierobežošanu (REACH) un ar kuru izveido Eiropas Ķīmikāliju aģentūru, groza Direktīvu 1999/45/EK un atceļ Padomes Regulu (EEK) Nr. 793/93 un Komisijas Regulu (EK) Nr. 1488/94, kā arī Padomes Direktīvu 76/769/EEK un Komisijas Direktīvu 91/155/EEK, Direktīvu 93/67/EEK, Direktīvu 93/105/EK un Direktīvu 2000/21/EK<sup>(1)</sup>, un jo īpaši tās 13. panta 2. punktu,

tā kā:

- (1) Regulas (EK) Nr. 1907/2006 13. panta 2. punktā paredzēts, ka izmantotās testa metodes, ar kurām iegūt datus par būtiskām vielu īpašībām, ko pieprasa šī regula, ir regulāri jāpārskata un jāuzlabo, lai samazinātu testus ar mugurkaulniekiem un testos izmantoto dzīvnieku skaitu. Izstrādājot testa metodes, būtu jāņem vērā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2010/63/ES<sup>(2)</sup> iestrādātie aizstāšanas, apjoma samazināšanas vai pilnveidošanas principi, jo īpaši gadījumos, kad kļūst pieejamas attiecīgas validētas metodes, ar kurām testus ar dzīvniekiem var aizstāt, samazināt testu apjomu vai tos uzlabotu. Pēc minētās pārskatīšanas Padomes Regula (EK) Nr. 440/2008<sup>(3)</sup> un Regulas (EK) Nr. 1907/2006 pielikumi vajadzības gadījumā jāgroza, lai aizstātu, samazinātu vai uzlabotu testus ar dzīvniekiem.
- (2) Saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 1907/2006 divu paaudžu reproduktīvā toksiskuma pētījums ir jāizmanto, lai izvērtētu ķīmisko vielu reproduktīvo toksiskumu, izpildot standartinformācijas prasības, kas noteiktas minētās regulas IX un X pielikuma 8.7.3. punktā. Turklāt Regulas (EK) Nr. 1907/2006 VIII pielikuma 8.7.1. punkta 2. slejā paredzēts, ka divu paaudžu reproduktīvā toksiskuma izpēte ir iespēja novērtēt gadījumus, saistībā ar kuriem pastāv nopietnas bažas par iespējamu nelabvēlīgu ietekmi uz auglību vai attīstību.
- (3) Paplašinātais vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījums<sup>(4)</sup> (EOGRS) ir jauna testa metode, ar kuru izvērtē ķīmisko vielu reproduktīvo toksiskumu. Šo testa metodi 2011. gada jūlijā pieņēma Ekonomiskās sadarbības un attīstības organizācija (ESAO). EOGRS ir modulāra testa metode, kurā ir nodalīti un neatkarīgi moduļi: otrās (F2) paaudzes selekcija un novērtējums, attīstības neirotoksiskuma tests (DNT) un attīstības imūntoksiskuma tests (DIT).

<sup>(1)</sup> OV L 396, 30.12.2006., 1. lpp.

<sup>(2)</sup> Eiropas Parlamenta un Padomes 2010. gada 22. septembra Direktīva 2010/63/ES par zinātniskiem mērķiem izmantojamo dzīvnieku aizsardzību (OV L 276, 20.10.2010., 33. lpp.).

<sup>(3)</sup> Komisijas 2008. gada 30. maija Regula (EK) Nr. 440/2008 par testēšanas metožu noteikšanu saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 1907/2006, kas attiecas uz ķīmikāliju reģistrēšanu, vērtēšanu, licencēšanu un ierobežošanu (REACH) (OV L 142, 31.5.2008., 1. lpp.).

<sup>(4)</sup> ESAO Testēšanas vadlīnija 443.

- (4) Pastāv uzskats, ka EOGRTS piedāvā vairākas priekšrocības salīdzinājumā ar divu paaudžu reproduktīvā toksiskuma pētījumu. Tas novērtē lielāku skaitu pirmās paaudzes (F1) dzīvnieku un ņem vērā papildu parametrus, tādējādi uzlabojot testā iegūto datu sensitivitāti un saturu. Turklāt, tā kā F2 paaudzes selekcija nav daļa no testa pamatplāna, šā plāna izmantošanas gadījumā tiek sasniegts izmantoto dzīvnieku skaita ievērojams samazinājums.
- (5) EOGRTS tika iekļauts Regulā (EK) Nr. 440/2008 saskaņā ar Komisijas Regulu (ES) Nr. 900/2014 <sup>(1)</sup>. Regulas (EK) Nr. 1907/2006 IX un X pielikums būtu jāgroza, lai precizētu, kā jaunā testa metode ir jāizmanto Regulas (EK) Nr. 1907/2006 piemērošanas nolūkā. Šim nolūkam 2011. gadā tika izveidota Komisijas ekspertu grupas apakšgrupa, kas sastāv no kompetentajām iestādēm, kuras atbild par REACH un ķīmisko vielu klasificēšanas un marķēšanas regulu ("ekspertu grupa"). Pamatojoties uz šīs ekspertu grupas ieteikumiem, divu paaudžu reproduktīvā toksiskuma pētījuma (B.35.) vietā par ieteicamo testa metodi, ar kuru tiktu ievērotas Regulas (EK) Nr. 1907/2006 IX un X pielikuma 8.7.3. punkta 1. slejā noteiktās standartinformācijas prasības, būtu jāklūst EOGRTS.
- (6) Standartinformācijas prasības Regulas (EK) Nr. 1907/2006 IX un X pielikumā būtu jāattiecinā tikai uz EOGRTS pamatplānu. Tomēr atsevišķos īpašos gadījumos, ja tas ir pamatoti, reģistrētajam vajadzētu būt iespējai ierosināt un Eiropas Ķīmisko vielu aģentūrai (ECHA) vajadzētu būt iespējai pieprasīt, lai pētījums aptvertu arī F2 paaudzi, kā arī DNT un DIT kohortas.
- (7) Būtu jānodrošina, ka reproduktīvā toksiskuma pētījums, kas veikts saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1907/2006 IX un X pielikuma 8.7.3. punktu, ļaus pienācīgi novērtēt iespējamo ietekmi uz auglību. Iedarbības ilgumam un devu izvēlei pirms pārdošanas jābūt piemērotai, atbilstoši riska novērtēšanas un klasificēšanas un marķēšanas nolūkiem, kā noteikts Regulā (EK) Nr. 1907/2006 un Eiropas Parlamenta un Padomes Regulā (EK) Nr. 1272/2008 <sup>(2)</sup>.
- (8) Apsverot to, ka zinātniski nenoskaidrotie jautājumi attiecībā uz F2 paaudzes vērtību būtu jānoskaidro, pamatojoties uz empīriskiem datiem, un vielas, kas, iespējams, rada lielāko risku patērētājiem un profesionāliem lietotājiem, būtu jāvērtē, pamatojoties uz konservatīvu pieeju, atsevišķām vielām būtu jāierosina F2 paaudzes iegūšana un novērtēšana katrā konkrētajā gadījumā atsevišķi. Ekspertu grupa ieteica atbilstīgi Regulas (EK) Nr. 1907/2006 IX un X pielikuma attiecīgajiem punktiem piemērot ierosināšanas mehānismu, kura pamatā ir iedarbība saskarsmes rezultātā, kas attiecas uz patērētājiem un profesionāliem lietotājiem, kuri nonāk saskarsmē ar attiecīgo vielu. Lai optimizētu to vielu atlasī, kuru dēļ būtu jāiegūst un jātestē F2 paaudze, būtu jāiekļauj vēl papildu kritēriji, pamatojoties uz pierādījumiem, kas liecina, ka, ņemot vērā pieejamos toksiskuma un toksikokinēzes datus, ir iemesls bažām par attiecīgo vielu.
- (9) Attīstības neirotoksiskums un attīstības imūntoksiskums tiek uzskatīti par svarīgiem un būtiskiem attīstības toksiskuma mērķparametriem, par kuriem varētu veikt turpmākus pētījumus. Tomēr DNT un DIT kohortu analīze rada testēšanas laboratorijām ievērojamas papildu izmaksas, kā arī tehniskas un praktiskas grūtības. Tādēļ uzskatāms par lietderīgu analizēt DIT un DNT kohortas – vai vienu no tām – tikai tad, ja rodas zinātniski pamatots ierosinājums, kas izriet no konkrētām bažām. Jāievieš īpaši noteikumi par to, kā pielāgot Regulas (EK) Nr. 1907/2006 IX un X pielikuma 8.7.3. punktā noteiktās informācijas prasības tā, lai ierosinātu imūntoksiskuma un neirotoksiskuma testu veikšanu. Ja pieejamie dati izraisa īpašas bažas par vielas neirotoksiskumu vai imūntoksiskumu, jāpastāv iespējai pētījumā iekļaut DNT un DIT kohortas – vai tikai vienu no tām –, pamatojot to katrā konkrētajā gadījumā atsevišķi. Pierādījumi, kas apstiprinātu šīs bažas, varētu izrietēt no datiem, kas iegūti no *in vivo* testiem vai tādām pieejām, kurās neizmanto dzīvniekus, no zināšanām par vielas attiecīgajiem iedarbības mehānismiem/veidiem vai no informācijas par strukturāli radniecīgām vielām. Tādēļ, ja šādas īpašas bažas ir pamatotas, reģistrējama pienākums būtu ierosināt un ECHA būtu jābūt iespējai pieprasīt veikt DNT un/vai DIT kohortu pētījumus.

<sup>(1)</sup> Komisijas 2014. gada 15. jūlija Regula (ES) Nr. 900/2014, ar kuru, pielāgojot tehnikas attīstībai, groza Regulu (EK) Nr. 440/2008 par testēšanas metožu noteikšanu saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 1907/2006, kas attiecas uz ķīmikāliju reģistrēšanu, vērtēšanu, licencēšanu un ierobežošanu (REACH) (OV L 247, 21.8.2014., 1. lpp.).

<sup>(2)</sup> Eiropas Parlamenta un Padomes 2008. gada 16. decembra Regula (EK) Nr. 1272/2008 par vielu un maisījumu klasificēšanu, marķēšanu un iepakojšanu un ar ko groza un atceļ Direktīvas 67/548/EEK un 1999/45/EK un groza Regulu (EK) Nr. 1907/2006 (OV L 353, 31.12.2008., 1. lpp.).

- (10) Regulas (EK) Nr. 1907/2006 IX pielikuma 8.7.3. punktā paredzēts, ka reproduktīvā toksiskuma pētījumu veic tikai tad, ja pastāv bažas saistībā ar iepriekš konstatētu nelabvēlīgu ietekmi uz reproduktīvajiem orgāniem vai audiem. Minētajā punktā paredzēts, ka tikai 28 un 90 dienu atkārtotas devas toksiskuma pētījumi var būt šādu datu avots. Ņemot vērā, ka arī reproduktīvā toksiskuma atlases pētījumi, piemēram, ESAO Testēšanas vadlīnija 421 vai Testēšanas vadlīnija 422, vai citi pētījumi ar atkārtotu devu ievadīšanu var sniegt norādes par nelabvēlīgu ietekmi uz attiecīgajiem reproduktīvajiem rādītājiem, kas var pamatot turpmāku EOGRTS nepieciešamību, 8.7.3. punkta 1. sleja būtu jāgroza, lai ļautu šādu papildu pētījumu apsvēršanu.
- (11) Lai neradītu nesamērīgu slogu uzņēmējiem, kas, iespējams, jau ir veikuši pārbaudes vai ieguvuši divu paudžu reproduktīvā toksiskuma pētījumu rezultātus, kā arī dzīvnieku labturības apsvērumu dēļ pirms šīs regulas stāšanās spēkā sāktu pētījumu koncentrētie kopsavilkumi būtu jāuzskata par atbilstošiem Regulas (EK) Nr. 1907/2006 IX un X pielikuma 8.7.3. punktā noteiktajām standartinformācijas prasībām.
- (12) Konsekvences labad būtu jāgroza Regulas (EK) Nr. 1907/2006 VIII pielikuma 8.7.1. punkta 2. sleja, lai mainītu mījnorādi par prasīto pētījumu Regulas (EK) Nr. 1907/2006 IX pielikuma 8.7.3. punktā no divu paudžu reproduktīvā toksiskuma pētījuma uz EOGRTS.
- (13) ECHA ciešā sadarbībā ar dalībvalstīm un ieinteresētajām personām būtu jāpilnveido vadlīnijas EOGRTS piemērošanai atbilstoši Regulai (EK) Nr. 1907/2006, tostarp kritēriju piemērošanai F2 un DNT/DIT kohortām. Vienlaikus ECHA būtu pilnībā jāņem vērā darbs, ko veic Ekonomiskās sadarbības un attīstības organizācija, kā arī citas attiecīgās zinātnieku un ekspertu grupas. Turklāt, nosakot termiņus, līdz kuriem jāiesniedz dokumentācijas atjauninājumi, kuros uzrādīti EOGRTS rezultāti, ECHA būtu pienācīgi jāņem vērā šā testēšanas pakalpojuma pieejamība tirgū.
- (14) Tādēļ būtu attiecīgi jāgroza Regula (EK) Nr. 1907/2006.
- (15) Šajā regulā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar atzinumu, ko sniegusi komiteja, kura izveidota saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1907/2006 133. pantu,

IR PIENĒMUSI ŠO REGULU.

#### 1. pants

Regulas (EK) Nr. 1907/2006 VIII, IX un X pielikumu groza saskaņā ar šīs regulas pielikumu.

#### 2. pants

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2015. gada 20. februārī

Komisijas vārdā –  
priekšsēdētājs  
Jean-Claude JUNCKER

## PIELIKUMS

Regulu (EK) Nr. 1907/2006 groza šādi:

- 1) VIII pielikuma tabulā, kurā izklāstīta toksiskuma informācija, 2. slejas (Konkrēti noteikumi 1. slejas datu pielāgošanai) 8.7.1. punktu aizstāj ar šādu:

	<p>“8.7.1. Pētījums nav jāveic, ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— ir zināms, ka viela ir genotoksisks kancerogēns, un ir ieviesti piemēroti riska pārvaldības pasākumi vai</li> <li>— ir zināms, ka viela ir dzimumšūnu mutagēns, un ir ieviesti piemēroti riska pārvaldības pasākumi, vai</li> <li>— saskaņā ar XI pielikuma 3. iedaļu var uzskatīt, ka attiecīga iedarbība uz cilvēkiem nenotiks, vai</li> <li>— ir pieejams prenatālās attīstības toksiskuma pētījums (IX pielikums, 8.7.2. punkts) vai arī attiecīgi vai nu paplašinātais vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījums (B.56., ESAO TG 443) (IX pielikums, 8.7.3. punkts), vai divu paaudžu pētījums (B.35., ESAO TG 416).</li> </ul> <p>Ja zināms, ka vielai ir nelabvēlīga ietekme uz auglību un tā atbilst reproduktīvajai sistēmai toksiskas 1.A vai 1.B kategorijas vielas klasifikācijas kritērijiem: var nelabvēlīgi ietekmēt auglību (H360F), un pieejamie dati ir pietiekami, lai atbalstītu koncentrētu riska novērtējumu, – tādā gadījumā nebūs vajadzīgi papildu testi, lai noteiktu ietekmi uz auglību. Tomēr jāapsver iespēja testēt toksisko iedarbību uz augļa attīstību.</p> <p>Ja zināms, ka vielai ir toksiska iedarbība uz augļa attīstību un tā atbilst reproduktīvajai sistēmai toksiskas 1.A vai 1.B kategorijas vielas klasifikācijas kritērijiem: var nelabvēlīgi iedarboties uz nedzimušo bērnu (H360D), un pieejamie dati ir pietiekami, lai atbalstītu koncentrētu riska novērtējumu, – tādā gadījumā nebūs vajadzīgi papildu testi, lai noteiktu toksisko iedarbību uz augļa attīstību. Tomēr jāapsver iespēja testēt toksisko ietekmi uz auglību.</p> <p>Ja pastāv nopietnas bažas par iespējamu nelabvēlīgu ietekmi uz auglību vai attīstību, reģistrētājs skrīninga izpētes vietā var ierosināt vai nu paplašināto vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījumu (IX pielikums, 8.7.3. punkts), vai prenatālās attīstības toksiskuma pētījumu (IX pielikums, 8.7.2. punkts).”;</p>
--	--

- 2) IX pielikuma tabulas, kurā izklāstīta toksiskuma informācija, 1. slejā (Standartinformācijas prasības) un 2. slejā (Konkrēti noteikumi 1. slejas datu pielāgošanai) 8.7.3. punktu aizstāj ar šādu:

<p>“8.7.3. Paplašinātais vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījums (B.56. punkts Komisijas regulā par testēšanas metodēm, kā minēts 13. panta 3. punktā vai ESAO 443), testa pamatplānā (1.A un 1.B kohortas bez paplašinājuma, kurā būtu iekļauta F2 paaudze), viena suga, vispiemērotākais ievadīšanas ceļš, ņemot vērā vistricamāko ceļu iedarbībai uz cilvēkiem, ja atkārtotas devas toksiskuma pētījumi (piemēram, 28 vai 90 dienu pētījumi, ESAO 421 vai 422 skrīninga pētījumi) liecina par nelabvēlīgu ietekmi uz reproduktīvajiem orgāniem vai audiem vai atklāj citas bažas saistībā ar reproduktīvo toksiskumu.</p>	<p>8.7.3. Paplašināto vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījumu ar 1.B kohortas paplašinājumu, kurā iekļauta F2 paaudze, ierosina reģistrētājs, vai arī to var pieprasīt Aģentūra saskaņā ar 40. vai 41. pantu, ja:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) vielai ir lietojumi, kuru rezultātā rodas būtiska iedarbība uz patērētājiem vai profesionāliem lietotājiem, cita starpā ņemot vērā iedarbību uz patērētājiem no izstrādājumiem; un</li> <li>b) ir izpildīts kāds no šiem nosacījumiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>— somatisko šūnu mutagenitātes <i>in vivo</i> testos vielai novērojama genotoksiska ietekme, kuras dēļ tā būtu klasificējama kā 2. kategorijas mutagēns, vai</li> <li>— norādes liecina, ka testa dzīvniekiem iekšīgi uzņemta viela un/vai tās metabolītu deva stabili stāvokli sasniegs tikai pēc ilgstošas iedarbības, vai</li> <li>— norādes no pieejamiem <i>in vivo</i> testiem vai pieejām, kurās neizmanto dzīvniekus, liecina par vienu vai vairākiem attiecīgajiem darbības veidiem, kas saistīti ar endokrīnās sistēmas darbības traucējumiem.</li> </ul> </li> </ol>
---	--

	<p>Paplašināto vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījumu, iekļaujot 2.A/2.B kohortas (attīstības neirotoksiskums) un/vai 3. kohortu (attīstības imūntoksiskums), reģistrētājs ierosina vai Aģentūra var pieprasīt saskaņā ar 40. vai 41. punktu, ja pastāv īpašas bažas par (attīstības) neirotoksiskumu vai (attīstības) imūntoksiskumu, ko apstiprina kāds no turpmāk minētajiem pamatojumiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— dati par vielu, kas iegūti no attiecīgiem pieejamiem <i>in vivo</i> testiem vai pieejām, kurās neizmanto dzīvniekus (piemēram, CNS anomālijas, pierādījumi par nelabvēlīgu ietekmi uz nervu sistēmu vai imūnsistēmu pētījumos par pieaugušiem dzīvniekiem vai dzīvniekiem, kuri bijuši pakļauti vielas ietekmei pirms dzimšanas), vai</li> <li>— konkrēti vielas darbības mehānismi/veidi, kas saistīti ar (attīstības) neirotoksiskumu un/vai attīstības imūntoksiskumu (piemēram, saistība ar holīnesterāzes inhibīciju vai attiecīgām izmaiņām vairogdziedzera hormonu līmeņos, kas tiek saistīti ar nelabvēlīgu ietekmi), vai</li> <li>— dati par ietekmi, ko rada vielas, kuras ir strukturāli līdzīgas pētāmajām vielām, liecina par šādu ietekmi vai darbības mehānismiem/veidiem.</li> </ul> <p>Paplašinātā vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījuma, kurā iekļautas 2.A/2.B kohortas (attīstības neirotoksiskums) un/vai 3. kohorta (attīstības imūntoksiskums), vietā reģistrētājs var ierosināt citus pētījumus par attīstības neirotoksiskumu un/vai attīstības imūntoksiskumu, lai noskaidrotu, vai ir iemesls bažām par attīstības toksiskumu.</p> <p>Divu paaudžu reproduktīvā toksiskuma pētījumus (B.35.; ESAO TG 416), kas tika sākti pirms 2015. gada 13. marta, uzskata par atbilstīgiem, lai izpildītu šo standarta informācijas prasību.</p> <p>Pētījumu veic ar vienu sugu. Pie esošā vai nākamā tonnāžas līmeņa vajadzību veikt pētījumus ar vēl otru paveidu vai otru sugu varētu apsvērt un lēmumu vajadzētu pieņemt, pamatojoties uz pirmā testa rezultātiem un visiem citiem atbilstošiem pieejamajiem datiem.”;</p>
--	---

3) X pielikuma tabulā, kurā izklāstīta toksiskuma informācija, 1. slejas (Standartinformācijas prasības) un 2. slejas (Konkrēti noteikumi 1. slejas datu pielāgošanai) 8.7.3. punktu aizstāj ar šādu:

<p>“8.7.3. Paplašinātais vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījums (B.56. punkts Komisijas regulā par testēšanas metodēm, kā minēts 13. panta 3. punktā vai ESAO 443), testa pamatplāns (1.A un 1.B kohortas bez paplašinājuma, kurā būtu iekļauta F2 paaudze), viena suga, vispiemērotākais ievadīšanas ceļš, ņemot vērā visticamāko iedarbības ceļu cilvēkiem, izņemot, ja tas jau nav paredzēts kā daļa no IX pielikumā ietvertajām prasībām.</p>	<p>8.7.3. Paplašināto vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījumu ar 1.B kohortas paplašinājumu, kurā iekļauta F2 paaudze, ierosina reģistrētājs, vai arī to var pieprasīt Aģentūra saskaņā ar 40. vai 41. pantu, ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) vielai ir lietojumi, kuru rezultātā rodas būtiska iedarbība uz patērētājiem vai profesionāliem lietotājiem, cita starpā ņemot vērā iedarbību uz patērētājiem no izstrādājumiem; un</li> <li>b) ir izpildīts kāds no šiem nosacījumiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>— somatisko šūnu mutagenitātes <i>in vivo</i> testos vielai novērojama genotoksiska ietekme, kuras dēļ tā būtu klasificējama kā 2. kategorijas mutagēns, vai</li> <li>— norādes liecina, ka testa dzīvniekiem iekšķīgi uzņemtā vielas un/vai tās metabolītu deva stabilu stāvokli sasnies tikai pēc ilgstošas iedarbības, vai</li> <li>— norādes no pieejamiem <i>in vivo</i> testiem vai pieejām, kurās neizmanto dzīvniekus, liecina par vienu vai vairākiem attiecīgajiem darbības veidiem, kas saistīti ar endokrīnās sistēmas darbības traucējumiem.</li> </ul> </li> </ul>
---	---

Paplašināto vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījumu, iekļaujot 2.A/2.B kohortas (attīstības neirotoksiskums) un/vai 3. kohortu (attīstības imūntoksiskums), reģistrētājs ierosina vai Aģentūra var pieprasīt saskaņā ar 40. vai 41. punktu, ja pastāv īpašas bažas par (attīstības) neirotoksiskumu vai (attīstības) imūntoksiskumu, ko apstiprina kāds no turpmāk minētajiem pamatojumiem:

- dati par vielu, kas iegūti no attiecīgiem pieejamiem *in vivo* testiem vai pieejām, kurās neizmanto dzīvniekus (piemēram, CNS anomālijas, pierādījumi par nelabvēlīgu ietekmi uz nervu sistēmu vai imūnsistēmu pētījumos par pieaugušiem dzīvniekiem vai dzīvniekiem, kuri bijuši pakļauti vielas ietekmei pirms dzimšanas), vai
- konkrēti vielas darbības mehānismi/veidi, kas saistīti ar (attīstības) neirotoksiskumu un/vai attīstības imūntoksiskumu (piemēram, saistība ar holīnesterāzes inhibīciju vai attiecīgām izmaiņām vairogdziedzera hormonu līmeņos, kas tiek saistīti ar nelabvēlīgu ietekmi), vai
- dati par ietekmi, ko rada vielas, kuras ir strukturāli līdzīgas pētāmajām vielām, liecina par šādu ietekmi vai darbības mehānismiem/veidiem.

Paplašinātā vienas paaudzes reproduktīvā toksiskuma pētījuma, kurā iekļautas 2.A/2.B kohortas (attīstības neirotoksiskums) un/vai 3. kohorta (attīstības imūntoksiskums) vietā reģistrētājs var ierosināt citus pētījumus par attīstības neirotoksiskumu un/vai attīstības imūntoksiskumu, lai noskaidrotu, vai ir iemesls bažām par attīstības toksiskumu.

Divu paaudžu reproduktīvā toksiskuma pētījumus (B.35.; ESAO TG 416), kas tika sākti pirms 2015. gada 13. marta, uzskata par atbilstīgiem, lai izpildītu šo standarta informācijas prasību.”