

Kaip parengti toksikologinės informacijos
santraukas IUCLID ir kaip nustatyti DNEL
14 praktinis vadovas

ABC

TEISINIS PRANEŠIMAS

Šiame dokumente pateikiamos rekomendacijos dėl REACH reglamento, paaiškinamos jame nustatytos prievolės ir kaip jas vykdyti. Tačiau skaitytojams primenama, kad REACH reglamento tekstas yra vienintelis autentiškas teisinis šaltinis ir kad šiame dokumente pateikiama informacija nelaikytina teisine konsultacija. Europos cheminių medžiagų agentūra neprisiima jokios atsakomybės už šio dokumento turinį.

Versija	Pakeitimai
1 versija	Pirmas leidimas – 2012 m. liepos mėn.

14 praktinis vadovas.**Kaip parengti toksikologinės informacijos santraukas IUCLID ir kaip nustatyti DNEL**

Numeris: ECHA-12-B-15-LT
ISBN-13: 978-92-9217-738-6
ISSN: 1831-6603
Išleidimo data: 2012 m. liepos mėn.
Kalba: LT

© Europos cheminių medžiagų agentūra, 2012
Viršelis © Europos cheminių medžiagų agentūra

Teisinės atsakomybės apribojimas. Tai yra anglų kalba paskelbto dokumento darbinis vertimas. Dokumento originalą galima rasti ECHA tinklalapyje.

Leidžiama atgaminti nurodžius šaltinį, būtent: „Šaltinis: Europos cheminių medžiagų agentūra, <http://echa.europa.eu/>“, ir raštu apie tai pranešus ECHA ryšių tarnybai (publications@echa.europa.eu).

Šis dokumentas parengtas 22 kalbomis:

anglų, bulgarų, čekų, danų, estų, graikų, ispanų, italų, latvių, lenkų, lietuvių, maltiečių, olandų, portugalų, prancūzų, rumunų, slovaku, slovėnų, suomių, švedų, vengrų ir vokiečių

Jei turite su šiuo dokumentu susijusių klausimų ar pastabų, užpildykite ir išsiųskite informacijos užklauso formą. Nurodykite dokumento numerį ir jo išleidimo datą. Informacijos užklauso formą rasite ECHA kontaktų puslapyje:
http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp

Europos cheminių medžiagų agentūra

Pašto adresas: P. D. 400, FI-00121 Helsinkis, Suomija
Buveinės adresas: Annankatu 18, Helsinkis, Suomija

Turinys

1. ĮVADAS	7
2. REACH 1 PRIEDO REIKALAVIMŲ SANTRAUKA	8
3. DARBO EIGA	9
4. NUO IŠSAMIOS TYRIMO SANTRAUKOS IKI ĮVERČIO SANTRAUKOS	10
4.1 Toksikokinetika, metabolizmas ir pasiskirstymas (7.1)	10
4.1.1 Trumpas svarbiausios informacijos apibūdinimas.....	10
4.1.2 Svarbiausi cheminės saugos vertinimo duomenys.....	10
4.1.2.1 Bioakumuliacijos potencialas.....	11
4.1.2.2 Absorbcijos koeficientai	11
4.1.3 Aptarimas.....	11
4.2 Ūmus toksiškumas (7.2)	11
4.2.1 Įverčio išvada	12
4.2.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimo santraukos pasirinkimas)	13
4.2.3 Pasirinkimo pagrindimas.....	13
4.2.4 Poveikio lygis.....	14
4.2.5 Visos duomenų bazės kokybė.....	14
4.2.6 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas	14
4.2.7 Aptarimas.....	14
4.2.8 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas.....	14
4.3 Dirginimas arba ėsdinimas (7.3)	15
4.3.1 Įverčio išvada	16
4.3.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimo santraukos pasirinkimas)	16
4.3.3 Pasirinkimo pagrindimas.....	16
4.3.4 Poveikio lygis.....	17
4.3.5 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas	17
4.3.6 Aptarimas.....	17
4.3.7 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas.....	17
4.4 Jautrinimas (7.4)	17
4.4.1 Įverčio išvada	18
4.4.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimo santraukos pasirinkimas)	19
4.4.3 Pasirinkimo pagrindimas.....	19
4.4.4 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas	19
4.4.5 Aptarimas.....	20
4.4.6 Klasifikavimo ar neklasifikavimo pagrindimas.....	20
4.5 Kartotinės dozės toksiškumas (7.5)	20
4.5.1 Įverčio išvada	21
4.5.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimo santraukos pasirinkimas)	22
4.5.3 Pasirinkimo pagrindimas.....	22
4.5.4 Poveikio lygis.....	22

4.5.5 Bandyto tipas	23
4.5.6 Rūšis	23
4.5.7 Visos duomenų bazės kokybė.....	24
4.5.8 Veikiamas organas	24
4.5.9 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas	24
4.5.10 Aptarimas	24
4.5.11 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas	24
4.6 Genetinis toksiškumas (7.6)	24
4.6.1 Įverčio išvada	25
4.6.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimo santraukos pasirinkimas)	26
4.6.3 Pasirinkimo pagrindimas.....	27
4.6.4 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas	27
4.6.5 Aptarimas.....	27
4.6.6 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas.....	27
4.7 Kancerogeniškumas (7.7)	27
4.7.1 Įverčio išvada	28
4.7.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimų santraukos pasirinkimas)	29
4.7.3 Pasirinkimo pagrindimas.....	29
4.7.4 Poveikio lygis	29
4.7.5 Bandyto tipas	30
4.7.6 Rūšis	30
4.7.7 Visos duomenų bazės kokybė.....	30
4.7.8 Veikiamas organas	30
4.7.9 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas	30
4.7.10 Aptarimas.....	30
4.7.11 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas	30
4.8 Toksiškumas reprodukcijai (7.8)	30
4.8.1 Įverčio išvada	31
4.8.2 Įverčio pasirinkimas.....	32
4.8.3 Pasirinkimo pagrindimas.....	32
4.8.4 Poveikio lygis	32
4.8.5 Bandyto tipas	32
4.8.6 Rūšis	32
4.8.7 Visos duomenų bazės kokybė.....	32
4.8.8 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas	32
4.8.9 Aptarimas.....	32
4.8.10 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas	33
5. NUO ĮVERČIO SANTRAUKŲ IKI TOKSIKOLOGINĖS INFORMACIJOS	
SANTRAUKOS	34
5.1 Jautriausias įvertis	34
5.2 DNEL nustatymas.....	35

5.2.1 Įverčiai, reikalingi DNEL nustatyti	35
5.2.2 IUCLID pateiktinos DNEL informacija	36
5.2.3 DNEL nustatymo metodas	37
5.2.3.1 Dozės deskriptoriaus atspirties taškas	37
5.2.4 Vertinimo koeficientų nurodymas	38
6. NUO TOKSIKOLOGINĖS INFORMACIJOS SANTRAUKOS IKI POVEIKIO IR RIZIKOS VERTINIMO	42
6.1 Cheminės saugos vertinimo tipai	42
6.2 Atvejai, kai rizikos apibūdinimo nereikalaujama	43
6.3 Kiekybinis rizikos apibūdinimas	43
6.4 Pusiau kiekybinis rizikos apibūdinimas	43
6.5 Kokybinis rizikos apibūdinimas	43

Paveikslėlių sąrašas

1 pav. Toksikologinės informacijos santraukos rengimo darbo eiga	9
2 pav. IUCLID toksikokinetikos įverčio santraukos pavyzdys	10
3 pav. IUCLID bioakumuliacijos potencialo pasirenkamasis sąrašas	11
4 pav. IUCLID ūmaus toksiškumo įverčio santraukos pavyzdys	12
5 pav. IUCLID ūmaus toksiškumo įverčio išvada	13
6 pav. IUCLID ūmaus toksiškumo poveikio lygio pasirenkamasis sąrašas	14
7 pav. IUCLID dirginimo įverčio santraukos pavyzdys	15
8 pav. IUCLID įverčio išvados pasirenkamasis sąrašas	16
9 pav. IUCLID odos ar akių dirginimo arba ėsdinimo poveikio lygio pasirenkamasis sąrašas	17
10 pav. IUCLID odos jautrinimo įverčio santraukos pavyzdys	18
11 pav. IUCLID jautrinimo įverčio išvados pasirenkamasis sąrašas	19
12 pav. IUCLID kartotinės dozės toksiškumo įverčio santraukos pavyzdys	21
13 pav. IUCLID kartotinės dozės toksiškumo įverčio išvados pasirenkamasis sąrašas	21
14 pav. IUCLID kartotinės dozės toksiškumo poveikio lygio pasirenkamasis sąrašas	22
15 pav. IUCLID kartotinės dozės toksiškumo bandymo tipo pasirenkamasis sąrašas	23
16 pav. IUCLID kartotinės dozės toksiškumo rūšies pasirenkamasis sąrašas	23
17 pav. IUCLID genetinio toksiškumo įverčio santraukos pavyzdys	25
18 pav. IUCLID genetinio toksiškumo įverčio išvados pasirenkamasis sąrašas	25
19 pav. IUCLID kancerogeniškumo įverčio santraukos, nesant tyrimų, pavyzdys	28
20 pav. IUCLID kancerogeniškumo įverčio išvados pasirenkamasis sąrašas	28
21 pav. IUCLID kancerogeniškumo poveikio lygio pasirenkamasis sąrašas	29
22 pav. IUCLID toksiškumo reprodukcijai įverčio santraukos pavyzdys	31
23 pav. IUCLID pavojingumo vertinimo išvados pasirenkamasis sąrašas	34
24 pav. IUCLID jautriausio įverčio pasirenkamasis sąrašas	35
25 pav. IUCLID toksikologinės informacijos santraukos DNEL nustatymo pavyzdys	37

1. ĮVADAS

Norėdami įrodyti, kad cheminės medžiagos naudojamos saugiai, registruotojai privalo vykdyti informacijai keliamus reikalavimus, nustatytus REACH reglamento 1907/2006/EB 10 ir 12 straipsniuose ir I, VI, VII–X ir XI prieduose.

Šiame dokumente pateikiama informacija, kaip pildyti toksikologinės informacijos santraukas IUCLID 7 skirsnyje ir kaip nustatyti DNEL. DNEL (angl. *Derived No Effects Level*, išvestinė ribinė poveikio nesukelianti vertė) – tai poveikio ribinė vertė, kurios negalima viršyti poveikio žmonėms atveju. IUCLID skiriamos dviejų lygių toksikologinės informacijos santraukos:

- atskiro įverčio santrauka: IUCLID įverčio santraukoje pateikiama vieno toksikologinio įverčio informacija, pasirinkta pateikti pavojingumo vertinime. Ji parengiama pagal įverčio (išsamias) tyrimo santraukas (žr. 7.1–7.12 skirsnius);
- toksikologinės informacijos santrauka: toksikologinės informacijos santraukoje (IUCLID įverčio santraukoje „Toksikologinė informacija“) 7 skirsnyje apibendrinamos konkretaus įverčio santraukos ir pateikiama kiekvienos tikslinės grupės (darbuotojų, visų gyventojų), poveikio būdo (oralinis, įkvėpus, per odą, akis) ir tipo (ilgalaikis arba trumpalaikis, vietinis arba sisteminis) pavojingumo vertinimo išvada. Išvadą galima išreikšti kiekybine ribine verte (pvz., DNEL ar DMEL) arba kokybinio pavojingumo rodikliu.

Be to, šiame dokumente paaiškinama, kaip nuo pavojingumo vertinimo išvados priklauso poveikio vertinimo apimtis ir rizikos apibūdinimo tipas.

Atminkite, kad šiame praktiniame vadove neaiškinama, kaip rengti išsamias tyrimo santraukas ir tyrimo santraukas IUCLID. Daugiau informacijos apie tai rasite 3 praktiniame vadove „Kaip pateikti išsamias tyrimo santraukas“.

Šis praktinis vadovas neapima vertinimų, skirtų:

- vietinio poveikio odai DNEL nustatyti;
- DMEL nustatyti;
- žmonių duomenims pateikti ir panaudoti įverčio išvadose;
- kvėpavimo takų jautrinimo įverčio santraukai;
- ūmaus sisteminio toksiškumo DNEL nustatyti.

Išsamesnės instrukcijos, kaip nustatyti DNEL, pateiktos **Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų R.8 skyriuje „Dozės [koncentracijos] ir reakcijos apibūdinimas žmogaus sveikatos atžvilgiu“.**

2. REACH 1 PRIEDO REIKALAVIMŲ SANTRAUKA

REACH reglamento I priede apibrėžta, kaip vertinti cheminės medžiagos pavojingumą žmogaus sveikatai. Toks vertinimas susideda iš keturių etapų: 1) ne žmonių informacijos vertinimą, 2) žmonių informacijos vertinimą, 3) klasifikavimą ir ženklimą ir 4) DNEL nustatymą).

Ne žmonių informacijos vertinimas apima:

- poveikio pavojingumo nustatymą, remiantis visa turima ne žmonių informacija;
- kiekybinės dozės (koncentracijos) ir reakcijos (poveikio) santykio nustatymą.

Jei kiekybinės dozės (koncentracijos) ir reakcijos (poveikio) santykio nustatyti negalima, reikia pateikti kokybinį vertinimą.

Atliekant pavojingumo vertinimą tyrimas ir dozės deskriptorius pasirenkami pagal šias taisykles:

- paprastai reikia pasirinkti tyrimą su mažiausiu dozės deskriptoriumi. Vis dėlto reikia atsižvelgti ir į keletą kitų veiksnių, pvz., tyrimo atlikimą, tinkamumą, bandomosios rūšies reikšmingumą, rezultatų kokybę, bandymo pagrįstumą;
- jei nepasirenkamas tyrimas su mažiausiu dozės deskriptoriumi, tai reikia išsamiai pagrįsti.

Nustatant DNEL, reikia atsižvelgti į šiuos dalykus:

- DNEL turi atspindėti tikėtiną (-us) poveikio būdą (-us), trukmę ir dažnumą;
- kai kurių įverčių (pvz., mutageniškumo) informacijos gali nepakakti DNEL nustatyti;
- gali reikėti, atsižvelgiant į nustatytus naudojimo būdus (ir numatomą poveikį), nustatyti skirtingas kiekvienos konkrečios žmonių grupės DNEL.

Nustatant DNEL reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius:

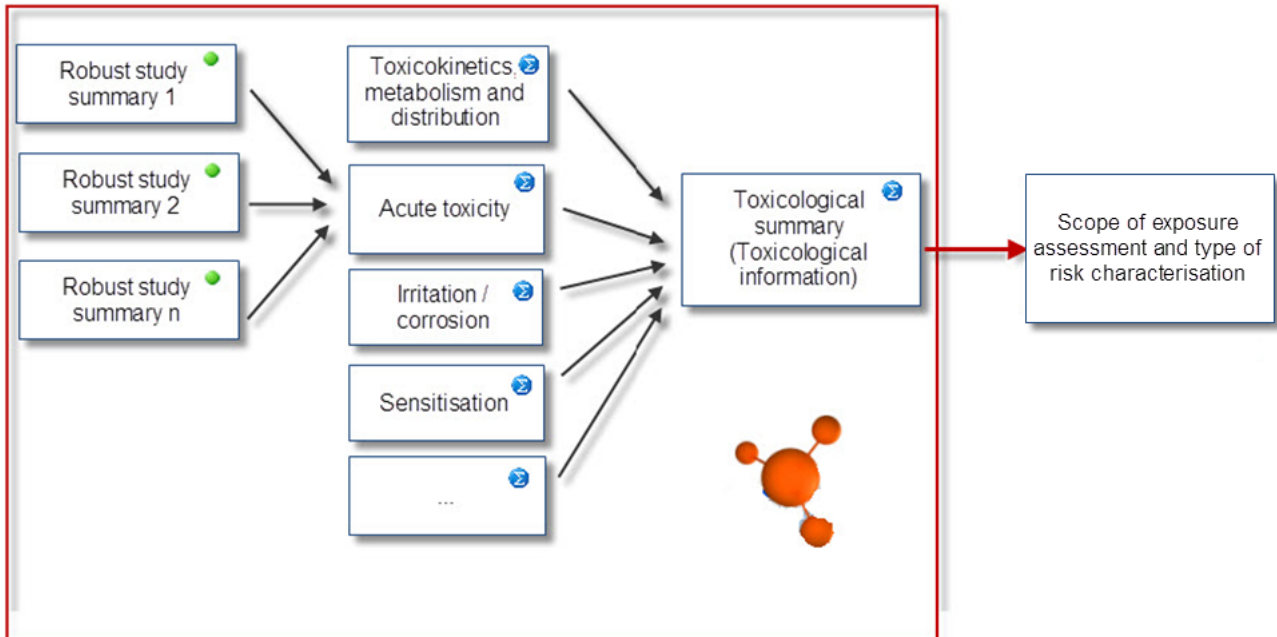
- netikslumą dėl eksperimentinių duomenų ir vienos rūšies atstovų ir tarprūšinių skirtumų;
- poveikio pobūdį ir sunkumą;
- žmonių populiacijos, kuriai taikoma poveikio informacija, jautrumą.

Jei DNEL nustatyti negalima, tai reikia aiškiai nurodyti ir išsamiai pagrįsti.

3. DARBO EIGA

1 paveikslėlyje vaizduojami pagrindiniai darbo eigos etapai, pradedant turimų tyrimų nurodymu (pagal įverčius) ir baigiant toksikologinės informacijos santraukos parengimu IUCLID (jei cheminės medžiagos kiekis per metus yra 10 ar daugiau tonų), nuo kurio pereinama prie poveikio vertinimo ir rizikos apibūdinimo.

1 pav. Toksikologinės informacijos santraukos rengimo darbo eiga



EN	LT
Robust study summary 1	1 išsami tyrimo santrauka
Robust study summary 2	2 išsami tyrimo santrauka
Robust study summary n	n-oji išsami tyrimo santrauka
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Toksikokinetika, metabolizmas ir pasiskirstymas
Acute toxicity	Ūmus toksiškumas
Irritation / corrosion	Dirginimas arba ėsdinimas
Sensitisation	Jautrinimas
Toxicological summary (Toxicological information)	Toksikologinės informacijos santrauka
Scope of exposure and type of risk characterization	Poveikio sritis ir rizikos apibūdinimo tipas

1. Procesas prasideda išsamių tyrimo santraukų nurodymu IUCLID įverčio tyrimo įrašuose. Šis etapas apibūdinamas 3 praktiniame vadove „Kaip pateikti išsamias tyrimų santraukas“.
2. Tada, jei įmanoma, pasirenkama viena išsami tyrimo santrauka (t. y. vienas IUCLID įverčio tyrimo įrašas). Ji naudojama kaip įverčio santraukos etalonas. Vis dėlto prireikus įverčio santraukoje galima atsižvelgti ir nurodyti visas išsamias konkretaus įverčio tyrimo santraukas. Įverčio santraukoje taip pat reikia įvertinti visą duomenų bazę, aptarti išvadas ir pateikti sprendimo klasifikuoti ar neklasifikuoti argumentus.
3. Galiausiai informacija iš visų įverčio santraukų suvedama į (bendrą) toksikologinės informacijos santrauką. Padaromos išvados dėl pavojingumo: nustatomos DNEL ar DMEL vertės arba padaromos kokybinės pavojingumo išvados. Atsižvelgiant į išvadas dėl pavojingumo, nustatoma poveikio vertinimo apimtis ir rizikos apibūdinimo tipas.

4. NUO IŠSAMIOS TYRIMO SANTRAUKOS IKI ĮVERČIO SANTRAUKOS

Tolesniuose skirsniuose registruotojui patariama, kaip pildyti su kiekviena toksikologinio įverčio santrauka, pagal kurią galima daryti išvadas dėl pavojingumo, susijusius laukus.

4.1 Toksikokinetika, metabolizmas ir pasiskirstymas (7.1)

IUCLID įverčio santrauka apima:

- laisvos formos teksto lauką, skirtą svarbiausiai turimai informacijai trumpai apibūdinti;
- svarbiausias galimos bioakumuliacijos vertes ir svarbiausias absorbcijos vertes cheminės saugos vertinimui (CSA) atlikti;
- lauką išsamesniam pagrindinių verčių pasirinkimui paaiškinti ir pagrįsti.

2 pav. IUCLID toksikokinetikos įverčio santraukos pavyzdys

The screenshot displays the IUCLID web interface for a study titled 'Endpoint summary: Toxicokinetics, metabolism and distribution'. The interface includes a navigation pane on the left with a tree view showing categories like '3 Manufactur...', '4 Physical an...', '5 Environmen...', '6 Ecotoxicolo...', '7 Toxicologi...', and '7.1 Toxicol...'. The main content area is divided into sections: 'Short description of key information' with a text box stating 'No studies are available. Based on molecular structure, molecular weight, water solubility, and octanol-water partition coefficient it can be expected that at both oral and dermal absorption rates are moderate, distribution in the body is not wide and that elimination occurs mainly by metabolism. The adverse effects seen in the oral 90-day study confirm that the substance has at least moderate oral absorption rate.'; 'Key value for chemical safety assessment' with input fields for 'Bioaccumulation potential' (set to 'high bioaccumulation potential'), 'Absorption rate - oral (%)' (50), 'Absorption rate - dermal (%)' (50), and 'Absorption rate - inhalation (%)' (100); and a 'Discussion' section with a text box titled 'ABSORPTION' containing detailed text about the physico-chemical characteristics and absorption assumptions.

Toliau apibūdinami įvairūs įverčio santraukos laukai: toksikokinetikos, metabolizmo ir pasiskirstymo.

4.1.1 Trumpas svarbiausios informacijos apibūdinimas

Šiame teksto lauke reikia aprašyti pagrindinę tyrimo informaciją apie absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir ekskreciją arba pateikti pastabas, pagrįstas fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis.

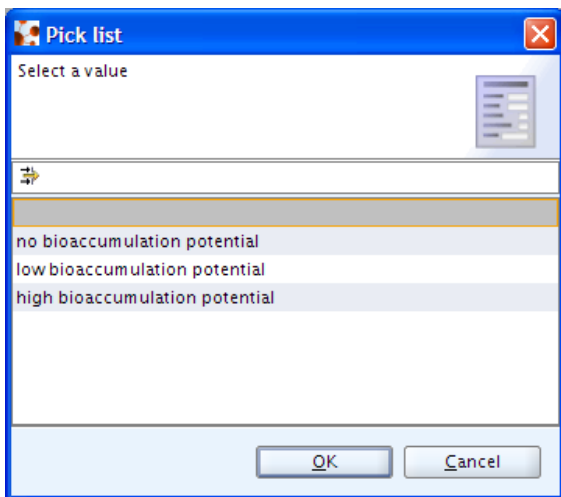
4.1.2 Svarbiausi cheminės saugos vertinimo duomenys

Šiame skirsnyje reikia pateikti svarbiausias bioakumuliacijos ir absorbcijos koeficientų vertes. Ši informacija naudojama, pavyzdžiui, būdų tarpusavio ekstrapoliacijai arba cheminės saugos vertinime aptariant galimą vidinę dozę.

4.1.2.1 Bioakumuliacijos potencialas

Išvada dėl bioakumuliacijos potencialo nurodoma pasirenkant vieną iš pasirenkamojo sąrašo įrašų (žr. paveikslėlį toliau).

3 pav. IUCLID bioakumuliacijos potencialo pasirenkamas sąrašas



Informacija paprastai paremta fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis (*log Kow* verte, molekulinė struktūra ir molekulinis svoris) ir metabolizmu (jei yra informacijos).

Toliau pateiktame lauke galima paaiškinti, kodėl pasirinkta konkreti vertė.

4.1.2.2 Absorbcijos koeficientai

Ši informacija paprastai paremta fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis (*log Kow* verte, molekulinė struktūra ir molekulinis svoris).

4.1.3 Aptarimas

Šiame skirsnyje paaiškinami rezultatai. Pavyzdžiui:

- aptariami trūkstami duomenys ir
- rizikos vertinimo rezultatų reikšmingumas, pavyzdžiui, kiek bandymų su gyvūnais rezultatai reikšmingi žmogaus sveikatai.

4.2 Ūmus toksiškumas (7.2)

Kiekvieno poveikio būdo IUCLID įverčio santrauką sudaro šie elementai:

- pasirenkamas sąrašas įverčio išvadai nurodyti;
- sąsaja su pasirinktais tyrimo įrašais (išsamiais tyrimo santraukomis), patvirtinančiais išvada;
- laisvos formos teksto laukas tyrimo pasirinkimui pagrįsti;
- dozės deskriptoriaus tipas (iš pasirenkamojo sąrašo) ir tyrime nustatyta poveikį sukelianti vertė;
- laisvos formos teksto laukas visos įverčio duomenų bazės kokybei apibūdinti.

Bendros visų poveikio būdų informacijos teksto laukai:

- laisvos formos teksto laukas svarbiausiai informacijai iš išsamių tyrimo santraukų apibūdinti;
- laisvos formos teksto laukas išsamesniems įverčio išvadų paaiškinimams ir argumentams pridėti (aptarti);
- laisvos formos teksto laukas įverčio santraukai ir klasifikavimo ir ženklavimo kriterijams palyginti, siekiant pagrįsti sprendimą klasifikuoti arba neklasifikuoti.

4 pav. IUCLID ūmaus toksiškumo įverčio santraukos pavyzdys

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled 'Endpoint summary: Acute Toxicity'. On the left, a navigation tree shows the hierarchy of REACH registration data, with 'Acute Toxicity' selected. The main content area is divided into several sections:

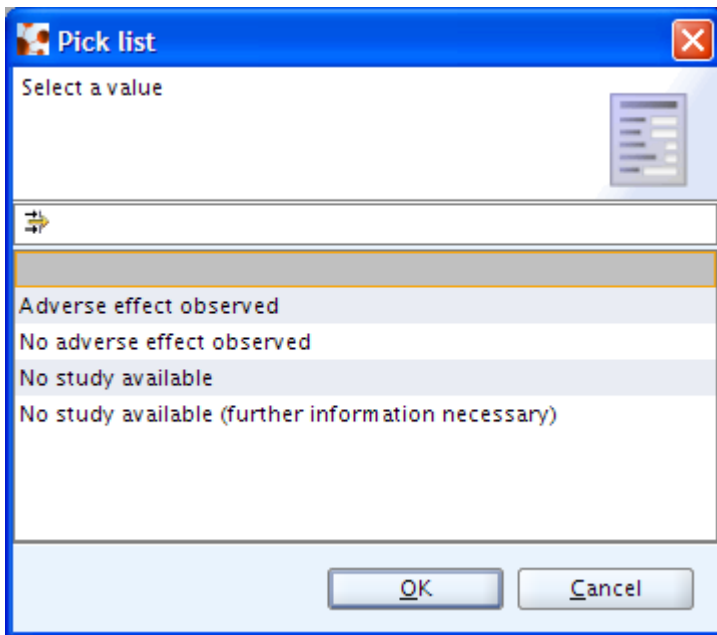
- Administrative Data:** Contains a search bar and a flag icon.
- Acute toxicity: via oral route:**
 - Endpoint conclusion: No adverse effect observed
 - Endpoint selection: Acute toxicity: oral.001 Smith & Jones 2005
 - Justification for selection: Only one study available
 - Effect level: discriminating dose, 2000 mg/kg bw
 - Quality of whole database: The study is a GLP compliant and has Klimisch score 1.
- Acute toxicity: via inhalation route:**
 - Endpoint conclusion: No adverse effect observed
 - Endpoint selection: Acute toxicity: inhalation.001; Baker et al. 2006
 - Justification for selection: Only one study available.

Įverčio išvadą (*endpoint conclusion*) reikia pasirinkti visiems trimis įverčiams (oralinis, įkvėpimo ir ūmaus toksiškumo odai). Įverčio išvada padaroma atsižvelgiant į gyvūnų mirtingumą. Reikia įvertinti sunkaus poveikio, išskyrus mirtingumą, pobūdį ir būklės atstatomumą po sunkaus poveikio.

4.2.1 Įverčio išvada

Įverčio išvadą galima pasirinkti iš tokio pasirenkamojo sąrašo:

5 pav. IUCLID ūmaus toksiškumo įverčio išvada



Toliau lentelėje trumpai aprašomi IUCLID pateikiami įverčio išvados variantai.

Įverčio išvados variantas	Kada variantas tinkamas
Pastebėtas neigiamas poveikis	Nurodoma, jei viename iš tyrimų pastebėtas mirtingumas arba sunkus poveikis. (Atminkite, kad iš humaniškų paskatų, dėl kančių ir skausmo, susijusių su junginiais, numarintų gyvūnų atvejus reikia fiksuoti kaip su junginiais susijusias mirtis).
Neigiamo poveikio nepastebėta	Nurodoma, jei tyrimas atliktas ir esant ribiniam dozės lygiui gyvūnų mirčių nebūta arba nepastebėta sunkaus poveikio.
Nėra tyrimų	Pateikite pagrindimą.
Nėra tyrimų (reikia išsamesnės informacijos)	Netaikoma ūmiam toksiškumui, nes dėl VII ar VIII priede numatytų tyrimų pasiūlymo atlikti bandymą pateikti nereikia.

4.2.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimo santraukos pasirinkimas)

Čia galima pasirinkti sąsają su išsamia tyrimo santrauka, kuria grindžiama įverčio santraukos išvada. Atliekant vėlesnį vertinimą ir teikiant ataskaitas, pagal šią sąsają galima atsekti pradinį informacijos šaltinį. Reikia pasirinkti tą tyrimą, kuriame nagrinėjama didžiausią susirūpinimą kelianti problema. Iš esmės, esant galimybei, tam naudotini žmonių duomenys. Vis dėlto pagal žmonių duomenis retai galima rasti patikimą dozės deskriptorių.

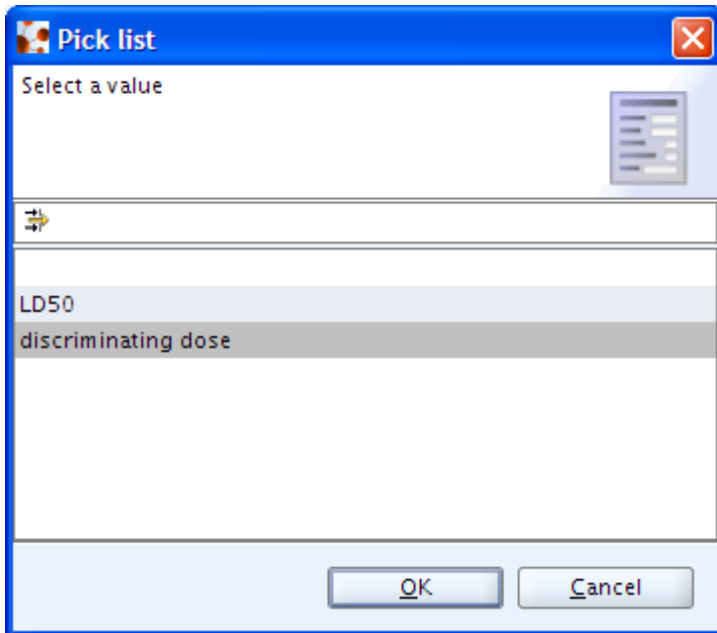
Renkantis išsamią tyrimo santrauką būtina, be kita ko, atsižvelgti į šiuos veiksnius: 1) tyrimo kokybę, pvz., Klimišo balą, 2) tyrimo trukmę ir 3) ar tyrimas atitinka GLP reikalavimus. Pirmenybė teikiama turimiems epidemiologiniams duomenims, jei jie patikimi ir reikšmingi.

4.2.3 Pasirinkimo pagrindimas

Pagrįsti savo pasirinkimą reikia ypač tada, kai nepasirenkamas tyrimas (išsamus tyrimo santrauka) su mažiausiu dozės deskriptoriumi. Pagrindime, pavyzdžiui, galima nurodyti, kad tyrimas su mažiausiu dozės deskriptoriumi yra prastos kokybės ar kad pastebėtas poveikis nėra reikšmingas žmonėms. Pagrindimą reikia pateikti visada, kai tyrimo santraukai nepasirenkama išsamus tyrimo santrauka.

4.2.4 Poveikio lygis

6 pav. IUCLID ūmaus toksiškumo poveikio lygio pasirenkamasis sąrašas



Paprastai reikia pasirinkti LD50 (LC50 – poveikis [kvėpus]). Jei neigiamo poveikio nepastebėta, poveikio lygis lygus ribinei dozei.

4.2.5 Visos duomenų bazės kokybė

Reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius, nes jie gali turėti įtakos pavojingumo vertinimui:

- kiek turima informacija apskritai atitinka pagal kiekio tonomis lygį taikomus reikalavimus duomenims, nustatytus REACH (duomenų bazės išsamumas);
- įvairių tyrimų patikimumas ir nuoseklumas. Reikia atsižvelgti į bandymo metodo kokybę, tyrimo projekto dydį ir statistinę reikšmę, biologinį patikimumą, dozės ir reakcijos santykį ir statistinius bandymus.

4.2.6 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas

Čia turi būti pateikiamos svarbiausios išvados.

4.2.7 Aptarimas

Šiame skirsnyje paaiškinami rezultatai. Pavyzdžiui:

- aptariami trūkstami duomenys ir
- rizikos vertinimo rezultatų reikšmingumas, pavyzdžiui, kiek bandymų su gyvūnais rezultatai reikšmingi žmonių sveikatai.

4.2.8 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas

Įvertio išvadas reikia sugretinti su klasifikavimo kriterijais ir pateikti kriterijų atitikimo ar neatitikimo priežastis.

Pati klasifikacija nurodoma IUCLID 2 skirsnyje.

4.3 Dirginimas arba ėsdinimas (7.3)

Kiekvieno poveikio būdo IUCLID įverčio santrauką sudaro šie elementai:

- pasirenkamasis sąrašas įverčio išvadai nurodyti;
- pasirenkamasis sąrašas poveikio vertei kokybiškai nurodyti;
- esant odos ir akių dirginimo ar ėsdinimo poveikiui, taip pat pateikiami šie papildomi elementai:
- sąsaja su pasirinktais tyrimo įrašais (išsamiomis tyrimo santraukomis), patvirtinančiais išvada;
- laisvos formos teksto laukas tyrimo pasirinkimui pagrįsti.

Bendros visų trijų poveikio būdų informacijos teksto laukai:

- laisvos formos teksto laukas svarbiausiai informacijai iš išsamių tyrimo santraukų trumpai apibūdinti;
- laisvos formos teksto laukas išsamesniems šio įverčio išvadų paaiškinimams ir argumentams pridėti (aptarti);
- laisvos formos teksto laukas įverčio santraukai ir klasifikavimo ir ženklinimo kriterijams palyginti, siekiant pagrįsti sprendimą klasifikuoti arba neklasifikuoti.

Atminkite, kad šis skirsnis netaikomas kvėpavimo takų dirginimui.

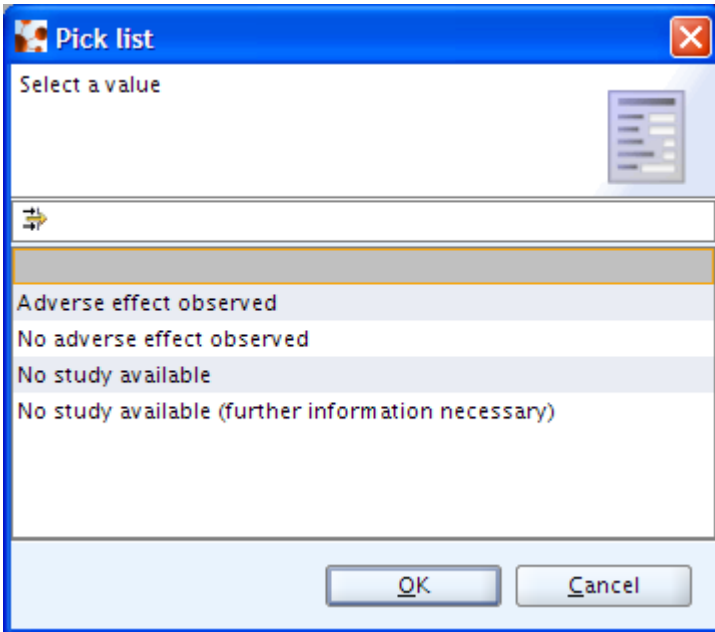
7 pav. IUCLID dirginimo įverčio santraukos pavyzdys

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. On the left, a navigation pane shows a hierarchical tree structure with sections 0 through 11. Section 7, 'Toxicological information', is expanded to show sub-sections 7.1 through 7.11, with '7.3 Irritation / corrosion' selected. The main window title is 'Endpoint summary: Irritation / corrosion'. At the top, there are tabs for 'Administrative Data', 'Skin irritation / corrosion', and 'Eye irritation'. Below these, there are links for 'Respiratory irritation', 'Short description of key information', and 'Discussion'. The 'Detail level' is set to 'all fields'. The 'Administrative Data' section is currently active and contains a flag icon. The 'Skin irritation / corrosion' section contains the following information: 'Endpoint conclusion' is 'Adverse effect observed'; 'Endpoint selection' is 'Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006'; 'Justification for selection' is 'Only one study available.'; and 'Effect level' is 'slightly irritating'. The 'Eye irritation' section contains: 'Endpoint conclusion' is 'Adverse effect observed'; 'Endpoint selection' is 'Eye irritation.001; Watt et al. 2003'; 'Justification for selection' is 'Only one study available.'; and 'Effect level' is 'slightly irritating'.

4.3.1 Įverčio išvada

Įverčio išvadą galima pasirinkti iš tokio pasirenkamojo sąrašo:

8 pav. IUCLID įverčio išvados pasirenkamasis sąrašas



Toliau lentelėje trumpai aprašomi IUCLID pateikiami įverčio išvados variantai.

Įverčio išvados variantas	Kada variantas tinkamas
Pastebėtas neigiamas poveikis	Cheminė medžiaga atitinka dirginimo, ėsdinimo arba smarkaus akių pažeidimo klasifikavimo kriterijus.
Neigiamo poveikio nepastebėta	Cheminė medžiaga neatitinka atitinkamų pasekmių klasifikavimo kriterijų.
Nėra tyrimų	Pateikite pagrindimą.
Nėra tyrimų (reikia išsamesnės informacijos)	Netaikoma odos ar akių dirginimo arba ėsdinimo poveikiui, nes dėl VII ar VIII priede numatytų tyrimų nereikia pateikti pasiūlymo atlikti bandymus.

4.3.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimo santraukos pasirinkimas)

Čia galima pasirinkti sąsają su išsamia tyrimo santrauka, kuria grindžiama įverčio santraukos išvada. Atliekant vėlesnį vertinimą ir teikiant ataskaitas, pagal šią sąsają galima atsekti pradinį informacijos šaltinį. Pasirinkti reikia tą tyrimą, kuriame nagrinėjama didžiausią susirūpinimą kelianti problema. Iš esmės, jei įmanoma, tam naudotini žmonių duomenys. Vis dėlto pagal žmonių duomenis retai galima rasti patikimą dozės deskriptorių.

Renkantis išsamią tyrimo santrauką būtina atsižvelgti, be kita ko, į šiuos veiksnius: 1) tyrimo kokybę, pvz., Klimišo balą, 2) tyrimo trukmę ir 3) ar tyrimas atitinka GLP reikalavimus. Pirmenybė teikiama turimiems epidemiologiniams duomenims, jei jie patikimi ir reikšmingi.

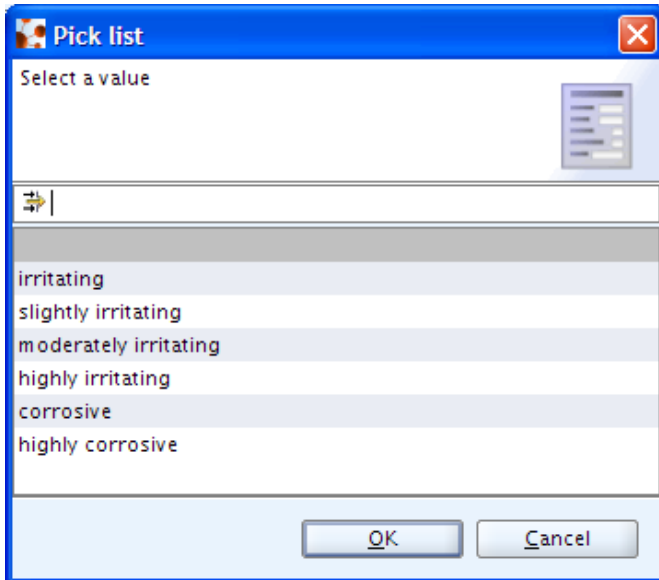
4.3.3 Pasirinkimo pagrindimas

Pagrįsti pasirinkimą reikia ypač tada, kai nepasirenkamas tyrimas (išsami tyrimo santrauka) su mažiausiu dozės deskriptoriumi. Pagrindime, pavyzdžiui, galima nurodyti, kad tyrimas su

mažiausiu dozės deskriptoriumi yra prastos kokybės arba kad pastebėtas poveikis nereikšmingas žmonėms. Pagrindimą būtina pateikti visada, jei tyrimo santraukai nepasirenkama išsami tyrimo santrauka.

4.3.4 Poveikio lygis

9 pav. IUCLID odos ar akių dirginimo arba ėsdinimo poveikio lygio pasirenkamasis sąrašas



Poveikio lygį reikia pasirinkti tik tada, kai cheminė medžiaga klasifikuojama kaip ėsdinanti arba dirginanti (atitinka tokio klasifikavimo kriterijus). Jei cheminė medžiaga klasifikuojama pagal 1A, 1B ar 1C kategoriją (odos) ir 1 kategoriją (akių), reikia pasirinkti poveikio lygį „corrosive“ (ėsdinanti). Jei cheminė medžiaga priskiriama 2 kategorijai (odos ir akių), reikia pasirinkti poveikio lygį „irritating“ (dirginanti).

4.3.5 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas

Čia reikia pateikti svarbiausias pasirinktų tyrimų išvadas.

4.3.6 Aptarimas

Šiame skirsnyje paaiškinami rezultatai. Pavyzdžiui:

- aptariami trūkstami duomenys ir
- rizikos vertinimo rezultatų reikšmingumas, pavyzdžiui, kiek bandymų su gyvūnais rezultatai reikšmingi žmonių sveikatai.

4.3.7 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas

Šiame skirsnyje įvertio išvadas reikia sugretinti su klasifikavimo kriterijais ir pateikti kriterijų atitikimo ar neatitikimo priežastis. Atminkite, kad pati klasifikacija nurodoma IUCLID 2 skirsnyje. Taip pat nepamirškite, kad dirginimo ar ėsdinimo įvertio išvados daromos atsižvelgiant į klasifikaciją. Jei taikytina, reikia paaiškinti, kodėl išsamiose tyrimo santraukose nurodytas neigiamas poveikis nelemia būtinybės klasifikuoti cheminės medžiagos (pažymima „no hazard identified“ (pavojaus nenustatyta)).

4.4 Jautrinimas (7.4)

Kiekvieno poveikio būdo IUCLID įvertio santrauką sudaro šie elementai:

- pasirenkamasis sąrašas įverčio išvadai nurodyti;
- sąsaja su pasirinkto tyrimo įrašu (išsamia tyrimo santrauka), patvirtinančiu išvada;
- laisvos formos teksto laukas tyrimo pasirinkimui pagrįsti;
- laisvos formos teksto laukas svarbiausiai informacijai iš išsamių tyrimo santraukų trumpai apibūdinti;
- laisvos formos teksto laukas išsamesniems įverčio išvadų paaiškinimams ir argumentams pridėti (aptarti).

Bendros abiejų būdų informacijos teksto laukas:

- laisvos formos teksto laukas, skirtas įverčio santraukai ir klasifikavimo ir ženklinimo kriterijams palyginti, siekiant pagrįsti sprendimą klasifikuoti arba neklasifikuoti.

Atminkite, kad kvėpavimo takų jautrinimui šis skirsnis netaikomas.

10 pav. IUCLID odos jautrinimo įverčio santraukos pavyzdys

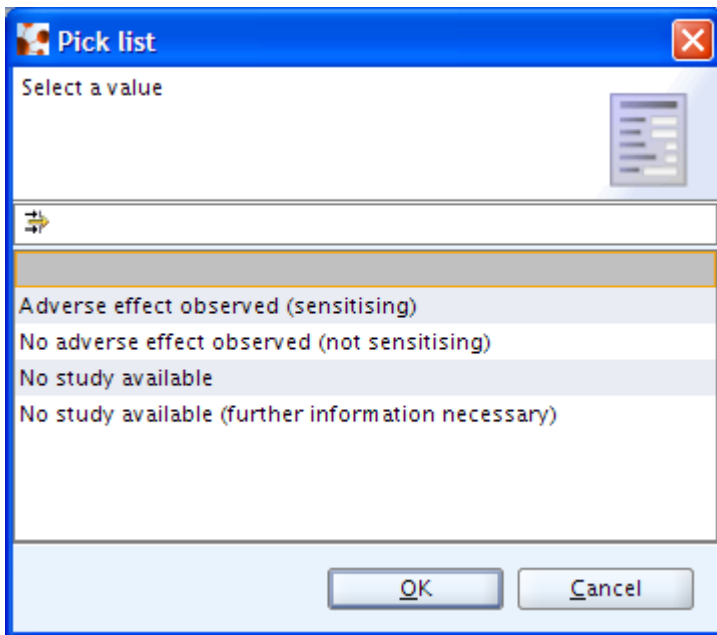
The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main content area is titled "Endpoint summary: Sensitisation" and is divided into several sections:

- Administrative Data:** This section is currently empty.
- Skin sensitisation:** This section contains the following information:
 - Endpoint conclusion: No adverse effect observed (not sensitising)
 - Endpoint selection: Skin sensitisation.001; Smith & Jones 2004
 - Justification for selection: Only one study available
- Short description of key information:** This section contains the text: "No positive reactions were observed in the Guinea pig maximisation test for the test substance."
- Discussion:** This section contains the text: "Guinea pig maximisation test is probably not as sensitive test for skin sensitisation as the local lymph node assay. Therefore, the results should be cautiously. However, no further testing is needed."

4.4.1 Įverčio išvada

Įverčio išvadą galima pasirinkti iš tokio pasirenkamojo sąrašo:

11 pav. IUCLID jautrinimo įverčio išvados pasirenkamasis sąrašas



Toliau lentelėje trumpai aprašomi IUCLID pateikiami įverčio išvados variantai..

Įverčio išvados variantas	Kada variantas tinkamas
Pastebėtas neigiamas poveikis	Cheminė medžiaga klasifikuojama kaip jautrinanti.
Neigiamo poveikio nepastebėta	Cheminė medžiaga neklasifikuojama kaip jautrinanti.
Nėra tyrimų	Pateikite pagrindimą
Nėra tyrimų (reikia išsamesnės informacijos)	Netaikoma jautrinimo poveikiui, nes dėl VII ar VIII priede numatytų tyrimų nereikia teikti pasiūlymo atlikti bandymus.

4.4.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimo santraukos pasirinkimas)

Čia galima pasirinkti sąsają su išsamia tyrimo santrauka, kuria grindžiama įverčio santraukos išvada. Atliekant vėlesnį vertinimą ir teikiant ataskaitas, pagal šią sąsają galima atsekti pradinę informacijos šaltinį. Reikia pasirinkti tą tyrimą, kuriame nagrinėjama didžiausią susirūpinimą kelianti problema. Iš esmės, jei įmanoma, tam naudotini žmonių duomenys. Vis dėlto pagal žmonių duomenis retai galima rasti patikimą dozės deskriptorių.

Renkantis išsamią tyrimo santrauką būtina atsižvelgti, be kita ko, į šiuos veiksnius: 1) tyrimo kokybę, pvz., Klimišo balą, 2) tyrimo trukmę ir 3) ar tyrimas atitinka GLP reikalavimus. Pirmenybė teikiama turimiems epidemiologiniams duomenims, jei jie patikimi ir reikšmingi.

4.4.3 Pasirinkimo pagrindimas

Pagrįsti pasirinkimą reikia ypač tada, kai nepasirenkamas tyrimas (išsamus tyrimo santrauka) su mažiausiu dozės deskriptoriumi. Pagrindime, pavyzdžiui, galima nurodyti, kad tyrimas su mažiausiu dozės deskriptoriumi yra prastos kokybės arba kad pastebėtas poveikis nereikšmingas žmonėms. Pagrindimą reikia pateikti visada, jei įverčio santraukai nepasirenkama išsamus tyrimo santrauka.

4.4.4 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas

Čia reikia pateikti svarbiausias išvadas.

4.4.5 Aptarimas

Šiame skirsnyje paaiškinami rezultatai. Pavyzdžiui:

- aptariamai trūkstami duomenys ir
- rizikos vertinimo rezultatų reikšmingumas, pavyzdžiui, kiek bandymų su gyvūnais rezultatai reikšmingi žmonių sveikatai.

4.4.6 Klasifikavimo ar neklasifikavimo pagrindimas

Šiame skirsnyje įverčio išvadas reikia palyginti su klasifikavimo kriterijais ir pateikti kriterijų atitikimo ar neatitikimo priežastis. Atminkite, kad pati klasifikacija nurodoma IUCLID 2 skirsnyje.

4.5 Kartotinės dozės toksiškumas (7.5)

Šis skirsnis taip pat taikomas šiems įverčiams: 7.9.1 Neurotoksiškumas ir 7.9.2 Imunotoksiškumas. Kiekvieno poveikio būdo IUCLID įverčio santrauką sudaro šie elementai:

- pasirenkamasis sąrašas įverčio išvadai nurodyti;
- sąsaja su pasirinktais tyrimo įrašais (išsamiomis tyrimo santraukomis), patvirtinančiais išvadą;
- laisvos formos teksto laukas tyrimo pasirinkimui pagrįsti;
- dozės deskriptoriaus tipas (iš pasirenkamojo sąrašo) ir šiame tyrime nustatyta poveikį sukelianti vertė;
- bandymo tipo pasirenkamasis sąrašas ir tyrime naudotų rūšių pasirenkamasis sąrašas;
- laisvos formos teksto laukas, skirtas visos šio įverčio duomenų bazės kokybei apibūdinti;
- pasirenkamasis sąrašas organui, dėl kurio patiriama poveikio kyla didžiausias susirūpinimas, nurodyti.

Bendros visų trijų poveikio būdų (oralinio, per odą ir įkvėpus) informacijos teksto laukai:

- laisvos formos teksto laukas svarbiausiai informacijai iš išsamių tyrimų santraukų apibūdinti;
- laisvos formos teksto laukas išsamesniems įverčio išvadų paaiškinimams ir argumentams pridėti (aptarti);
- laisvos formos teksto laukas įverčio santraukai ir klasifikavimo ir ženklinimo kriterijams palyginti, siekiant pagrįsti sprendimą klasifikuoti arba neklasifikuoti.

12 pav. IUCLID kartotinės dozės toksiškumo įverčio santraukos pavyzdys

The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled "Endpoint summary: Repeated dose toxicity". On the left, there is a navigation tree with categories like "3 Manufact", "4 Physical", "5 Environm", "6 Ecotoxic", "7 Toxicolo", and sub-items like "7.1 Tox", "7.2 Acu", "7.3 Irrit", "7.4 Sen". The main content area shows the following details:

- Endpoint conclusion:** Adverse effect observed
- Endpoint selection:** Repeated dose toxicity: oral.002; Blake et al. 2004
- Justification for selection:** The study with the longest duration (90-days) and lowest NOAEL was chosen (key study).
- Effect level:** NOAEL, 700 mg/kg bw/day
- Test type:** subchronic
- Species:** rat
- Quality of whole database:** The key study is GLP compliant is of high quality (Klimisch score=1).
- Target organ:** digestive: liver

4.5.1 Įverčio išvada

Įverčio išvadą galima pasirinkti iš tokio pasirenkamojo sąrašo:

13 pav. IUCLID kartotinės dozės toksiškumo įverčio išvados pasirenkamasis sąrašas

The screenshot shows a "Pick list" dialog box with the following content:

- Header: "Pick list" (with a close button)
- Text: "Select a value" (with a search icon)
- List of options:
 - Adverse effect observed (highlighted)
 - No adverse effect observed
 - No study available
 - No study available (further information necessary)
- Buttons: "OK" and "Cancel"

Toliau lentelėje trumpai aprašomi IUCLID pateikiami įverčio išvados variantai.

Įverčio išvados variantas	Kada variantas tinkamas
Pastebėtas neigiamas poveikis	Pastebėtas neigiamas poveikis esant ribiniam arba mažesniajam dozės lygiui.
Neigiamo poveikio nepastebėta	Nepastebėta neigiamo poveikio esant ribiniam ar mažesniajam dozės lygiui.
Nėra tyrimų	Pateikite pagrindimą.
Nėra tyrimų (reikia išsamesnės informacijos)	Su dokumentacija pateikiamas pasiūlymas atlikti bandymą dėl kartotinės dozės toksiškumo (90 dienų tyrimas).

4.5.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimo santraukos pasirinkimas)

Čia galima pasirinkti sąsają su išsamia tyrimo santrauka, kuria grindžiama įverčio santraukos išvada. Atliekant vėlesnį vertinimą ir teikiant ataskaitas, pagal šią sąsają galima atsekti pradinę informacijos šaltinį. Reikia pasirinkti tą tyrimą, kuriame nagrinėjama didžiausią susirūpinimą kelianti problema. Iš esmės, jei įmanoma, tam naudotini žmonių duomenys. Vis dėlto pagal žmonių duomenis retai galima rasti patikimą dozės deskriptorių.

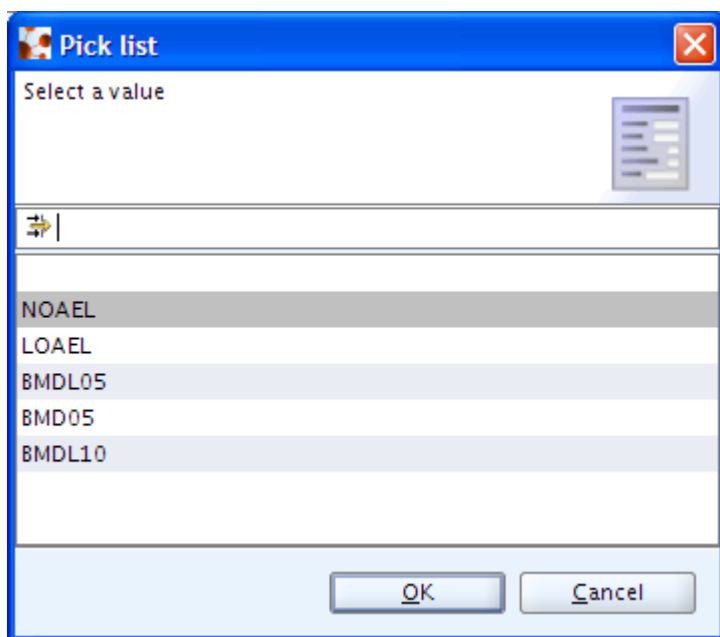
Renkantis išsamią tyrimo santrauką būtina atsižvelgti, be kita ko, į šiuos veiksnius: 1) tyrimo kokybę, pvz., Klimišo balą, 2) tyrimo trukmę ir 3) ar tyrimas atitinka GLP reikalavimus. Pirmenybė teikiama turimiems epidemiologiniams duomenims, jei jie patikimi ir reikšmingi.

4.5.3 Pasirinkimo pagrindimas

Jei vietoje ilgalaikio (pvz., 90 dienų) tyrimo pasirenkamas trumpalaikis (pvz., 28 dienų) tyrimas arba vietoje kokybiško pasirenkamas nekokybiškas tyrimas arba vietoje GLP reikalavimus atitinkančio pasirenkamas jų neatitinkantis tyrimas, tai reikia pagrįsti atskirai.

4.5.4 Poveikio lygis

14 pav. IUCLID kartotinės dozės toksiškumo poveikio lygio pasirenkamasis sąrašas

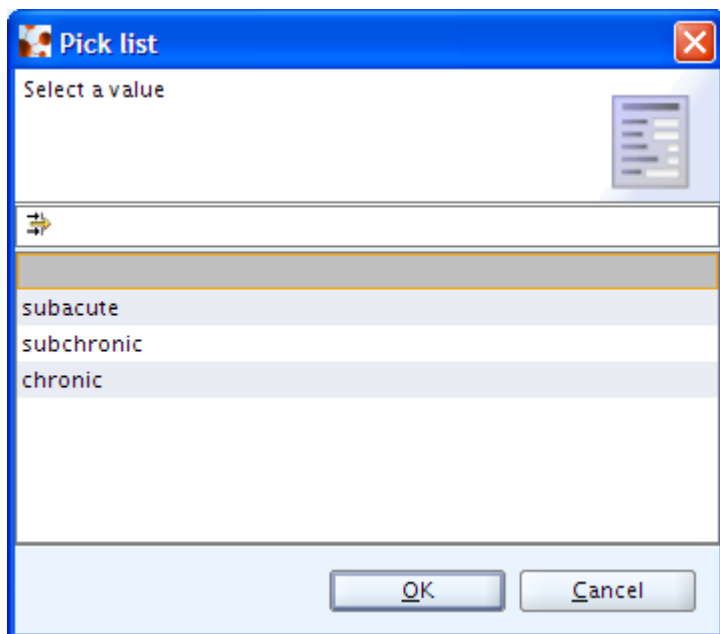


Svarbiausias dozės deskriptorius šioje įverčio santraukoje – NOAEL (nepastebėto neigiamo poveikio riba) arba NOAEC (nepastebėto neigiamo poveikio koncentracija), o kai kurių tyrimų – ir BMDL (santykinės dozės vertė). LOAEL (žemiausia pastebėta neigiamo poveikio riba) arba

LOAEC (mažiausia pastebėta neigiamo poveikio koncentracija) galima nurodyti tik nesant NOAEL ar NOAEC. Jei dozės deskriptorius išsamioje tyrimo santraukoje išreikštas ppm/ppb, jis pirmiausia turėtų būti paverstas ng/m^3 , $\mu\text{g}/\text{m}^3$ arba mg/m^3 . Jei poveikis patiriamas įkvėpus ar per odą, taip pat galima nurodyti vietinio poveikio duomenis.

4.5.5 Bandyto tipas

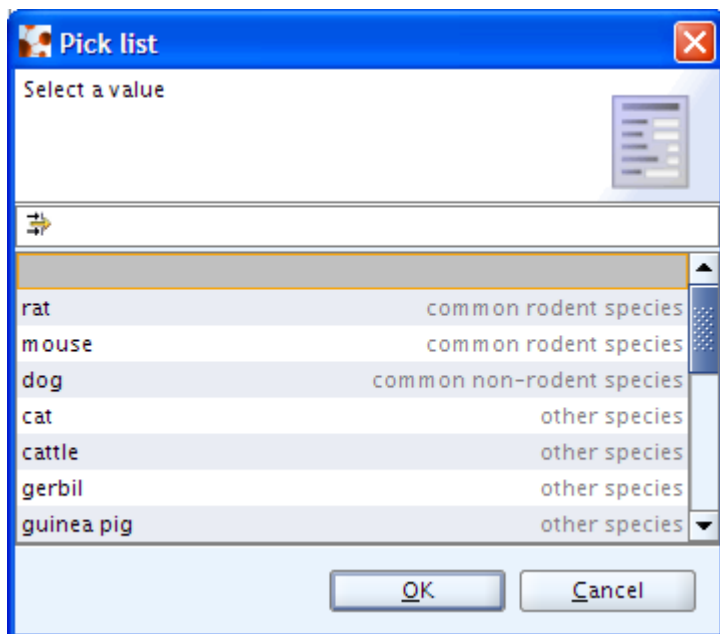
15 pav. IUCLID kartotinės dozės toksiškumo bandymo tipo pasirenkamasis sąrašas



Bandyto tipas turi sutapti su pasirinktoje išsamioje tyrimo santraukoje nurodytuoju. Ši informacija naudojama DNEL nustatyti.

4.5.6 Rūšis

16 pav. IUCLID kartotinės dozės toksiškumo rūšies pasirenkamasis sąrašas



Pasirinkta rūšis turi sutapti su pasirinktoje išsamioje tyrimo santraukoje nurodytąja.

4.5.7 Visos duomenų bazės kokybė

Reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius, nes jie gali turėti įtakos pavojingumo vertinimui:

- kiek turima informacija apskritai atitinka pagal kiekio tonomis lygį taikomus reikalavimus duomenims, nustatytus REACH (duomenų bazės išsamumas);
- įvairių tyrimų patikimumas ir nuoseklumas. Reikia atsižvelgti į bandymo metodo kokybę, tyrimo projekto dydį ir statistinę reikšmę, biologinį patikimumą, dozės ir reakcijos santykį ir statistinius bandymus.

4.5.8 Veikiamas organas

Jei veikiami keli organai, reikia pasirinkti veikiamą organą, dėl kurio patiriamas poveikio kyla didžiausias susirūpinimas, t. y. organą, siejamą su dozės deskriptoriumi.

4.5.9 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas

Čia reikia pateikti svarbiausias išvadas.

4.5.10 Aptarimas

Šiame skirsnyje paaiškinami rezultatai. Pavyzdžiui:

- aptariami trūkstami duomenys ir
- rizikos vertinimo rezultatų reikšmingumas, pavyzdžiui, kiek bandymų su gyvūnais rezultatai reikšmingi žmonių sveikatai.

4.5.11 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas

Šiame skirsnyje įverčio išvadas reikia sugretinti su klasifikavimo kriterijais ir pateikti kriterijų atitikimo ar neatitikimo priežastis. Atminkite, kad apie pati klasifikacija nurodoma IUCLID 2 skirsnyje.

4.6 Genetinis toksiškumas (7.6)

Šio IUCLID įverčio santrauką sudaro tokie elementai:

- pasirenkamasis sąrašas įverčio išvadai nurodyti;
- sąsaja su pasirinktais tyrimo įrašais (išsamiomis tyrimo santraukomis), patvirtinančiais išvadą;
- laisvos formos teksto laukas tyrimo pasirinkimui pagrįsti;
- laisvos formos teksto laukas svarbiausiai informacijai iš išsamių tyrimų santraukų trumpai apibūdinti;
- laisvos formos teksto laukas išsamesniems šio įverčio išvadų paaiškinimams ir argumentams pridėti (aptarti);
- laisvos formos teksto laukas įverčio santraukai ir klasifikavimo ir ženklavimo kriterijams palyginti, siekiant pagrįsti sprendimą klasifikuoti arba neklasifikuoti.

17 pav. IUCLID genetinio toksiškumo įverčio santraukos pavyzdys

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main content area is divided into three sections:

- Administrative Data:**
 - Endpoint conclusion: No adverse effect observed (negative)
 - Endpoint selection: [Empty field]
 - Justification for selection: No study was selected, since all three in vitro studies were negative.
- Short description of key information:**
 - Clearly negative in vitro studies - both with and without metabolic activation.
- Discussion:**
 - The substance has no structural alerts for mutagenicity. Furthermore, in vitro studies were GLP compliant and of high quality (Klimisch score=1). Therefore, there is no reason to believe that these results would not be applicable to humans.

4.6.1 Įverčio išvada

Įverčio išvadą galima pasirinkti iš tokio pasirenkamojo sąrašo:

18 pav. IUCLID genetinio toksiškumo įverčio išvados pasirenkamasis sąrašas

The 'Pick list' dialog box contains the following options for selection:

- Adverse effect observed (positive)
- No adverse effect observed (negative)
- No study available
- No study available (further information necessary)

The dialog box includes 'OK' and 'Cancel' buttons at the bottom.

Toliau lentelėje trumpai aprašomi IUCLID pateikiami įverčio išvados variantai..

Įverčio išvados variantas	Kada variantas tinkamas
Pastebėtas neigiamas poveikis	Cheminė medžiaga yra mutageninė, pvz., esant bet kurio įverčio teigiamam <i>in vivo</i> tyrimui (genų mutacija ar chromosomų aberacija).
Neigiamo poveikio nepastebėta	Cheminė medžiaga nėra mutageninė. Bendra išvada: cheminė medžiaga nėra mutageninė.
Nėra tyrimų	Pateikite pagrindimą.
Nėra tyrimų (reikia išsamesnės informacijos)	Dokumentacijoje pateiktas pasiūlymas atlikti bandymą dėl <i>in vivo</i> genotoksiškumo.

4.6.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimo santraukos pasirinkimas)

Išsamią tyrimo santrauką reikia pasirinkti esant tik vienam *in vitro* tyrimui (VII priede nurodytos cheminės medžiagos) arba esant tik vienam teigiamam tyrimui (*in vitro* arba *in vivo*). Visais kitais atvejais išsamios tyrimo santraukos rinktis nereikia.

4.6.3 Pasirinkimo pagrindimas

Jei vietoje ilgalaikio tyrimo pasirenkamas trumpalaikis tyrimas arba vietoje kokybiško pasirenkamas nekokybiškas tyrimas arba vietoje GLP reikalavimus atitinkančio pasirenkamas jų neatitinkantis tyrimas, tai reikia pagrįsti.

4.6.4 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas

Čia turi būti pateikiamos svarbiausios pasirinktų tyrimų išvados.

4.6.5 Aptarimas

Šiame skirsnyje paaiškinami rezultatai. Pavyzdžiui:

- aptariami trūkstami duomenys ir
- rizikos vertinimo rezultatų reikšmingumas, pavyzdžiui, kiek bandymų su gyvūnais rezultatai reikšmingi žmonių sveikatai.

4.6.6 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas

Šiame skirsnyje įverčio išvadas reikia sugretinti su klasifikavimo kriterijais ir pateikti kriterijų atitikimo ar neatitikimo priežastis. Atminkite, kad pati klasifikacija nurodoma IUCLID 2 skirsnyje.

4.7 Kancerogeniškumas (7.7)

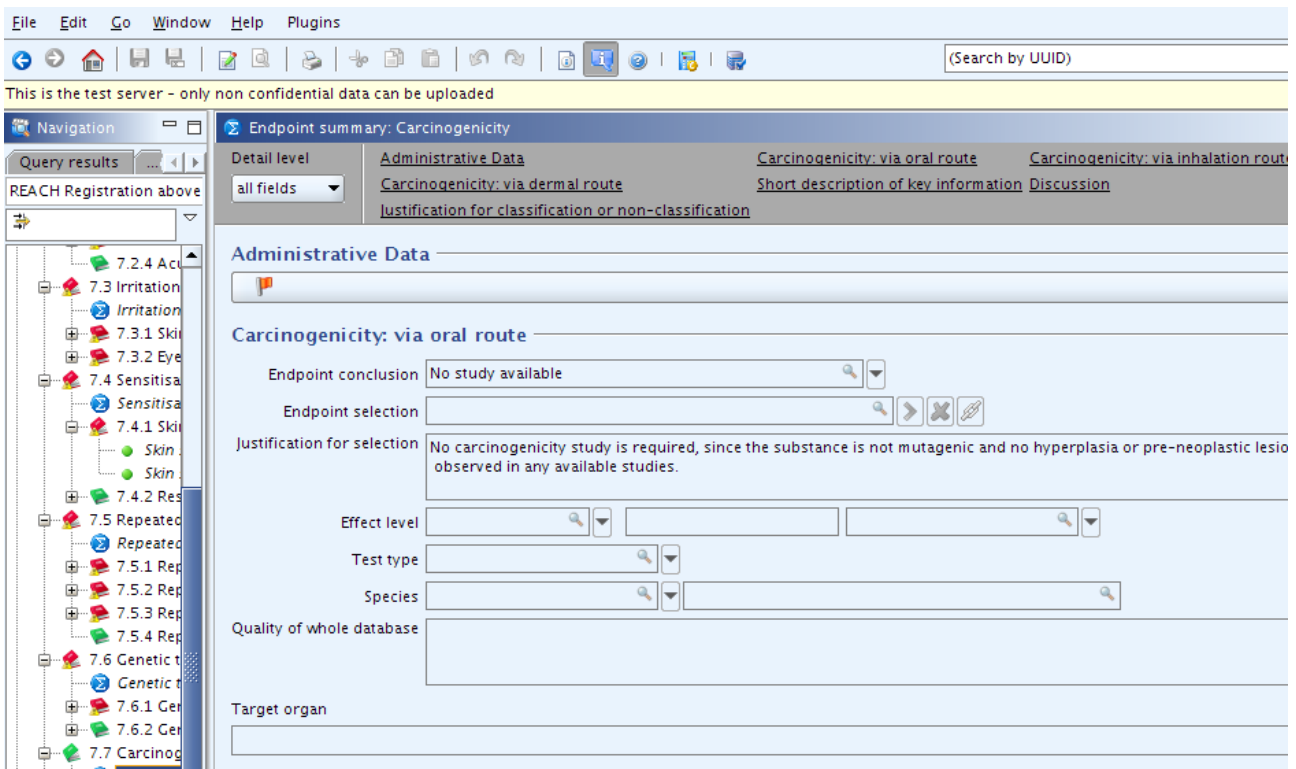
Kiekvieno poveikio būdo IUCLID įverčio santrauką sudaro šie elementai:

- pasirenkamasis sąrašas įverčio išvadai nurodyti;
- sąsaja su pasirinktais tyrimo įrašais (išsamiomis tyrimo santraukomis), patvirtinančiais išvadą;
- laisvos formos teksto laukas tyrimo pasirinkimui pagrįsti;
- dozės deskriptoriaus tipas (iš pasirenkamojo sąrašo) ir šiame tyrime nustatyta poveikį sukianti vertė;
- bandymo tipo pasirenkamasis sąrašas ir šiame tyrime naudotų rūšių pasirenkamasis sąrašas;
- laisvos formos teksto laukas visos įverčio duomenų bazės kokybei apibūdinti;
- pasirenkamasis sąrašas organui, dėl kurio patiriamas poveikio kyla didžiausias susirūpinimas, nurodyti.

Bendros informacijos apie visus tris poveikio būdus (oralinį, per odą ir įkvėpus) teksto laukai:

- laisvos formos teksto laukas svarbiausiai informacijai iš išsamių tyrimų santraukų apibūdinti;
- laisvos formos teksto laukas išsamesniems šio įverčio išvadų paaiškinimams ir argumentams pridėti (aptarti);
- laisvos formos teksto laukas įverčio santraukai ir klasifikavimo ir ženklavimo kriterijams palyginti, siekiant pagrįsti sprendimą klasifikuoti arba neklasifikuoti.

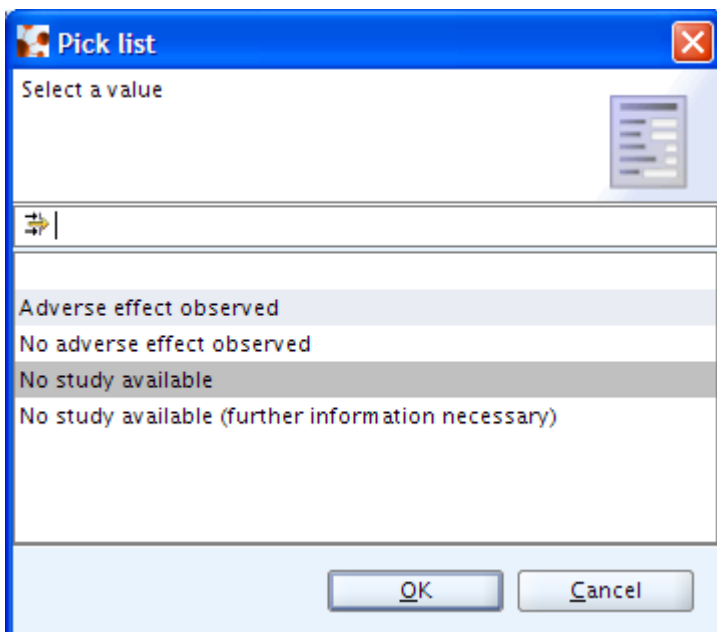
19 pav. IUCLID kancerogeniškumo įverčio santraukos, nesant tyrimų, pavyzdys



4.7.1 Įverčio išvada

Įverčio išvadą galima pasirinkti iš tokio pasirenkamojo sąrašo:

20 pav. IUCLID kancerogeniškumo įverčio išvados pasirenkamasis sąrašas



Toliau lentelėje trumpai aprašomi IUCLID pateikiami įverčio išvados variantai.

Įverčio išvados variantas	Kada variantas tinkamas
Pastebėtas neigiamas poveikis	Cheminė medžiaga yra kancerogeninė.
Neigiamo poveikio nepastebėta	Atliktame (-uose) tyrime (-uose) nenustatyta, kad cheminė medžiaga kancerogeninė.
Nėra tyrimų	Pateikite pagrindimą.
Nėra tyrimų (reikia išsamesnės informacijos)	Dokumentacijoje pateikiamas pasiūlymas atlikti bandymą dėl kancerogeniškumo.

4.7.2 Įverčio pasirinkimas (išsamios tyrimų santraukos pasirinkimas)

Čia galima pasirinkti sąsają su išsamia tyrimo santrauka, kuria grindžiama įverčio santraukos išvada. Atliekant vėlesnį vertinimą ir teikiant ataskaitas, pagal šią sąsają galima atsekti pradinį informacijos šaltinį. Reikia pasirinkti tą tyrimą, kuriame nagrinėjama didžiausią susirūpinimą kelianti problema. Iš esmės, jei įmanoma, tam naudotini žmonių duomenys. Vis dėlto pagal žmonių duomenis retai galima rasti patikimą dozės deskriptorių.

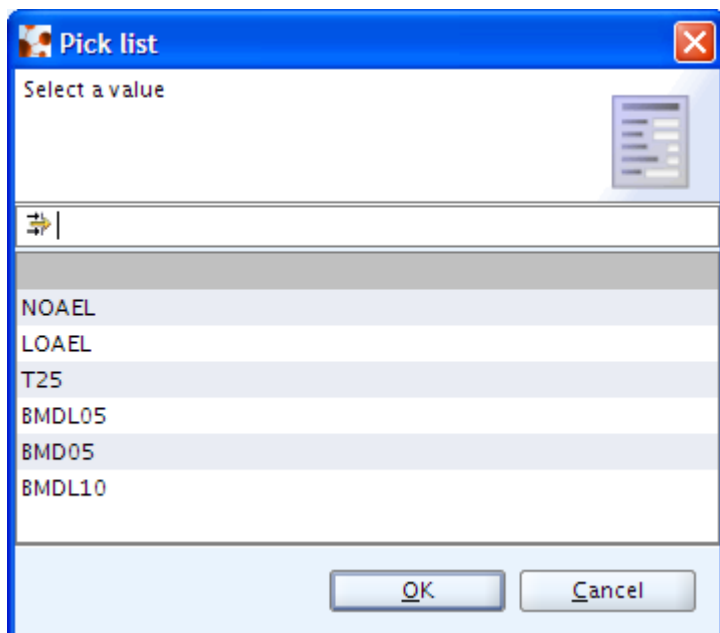
Renkantis išsamią tyrimo santrauką būtina atsižvelgti, be kita ko, į šiuos veiksnius: 1) tyrimo kokybę, pvz., Klimišo balą, 2) tyrimo trukmę ir 3) ar tyrimas atitinka GLP reikalavimus. Pirmenybė teikiama turimiems epidemiologiniams duomenims, jei jie patikimi ir reikšmingi.

4.7.3 Pasirinkimo pagrindimas

Jei vietoje ilgalaikio tyrimo pasirenkamas trumpalaikis tyrimas arba vietoje kokybiško pasirenkamas nekokybiškas tyrimas arba vietoje GLP reikalavimus atitinkančio pasirenkamas jų neatitinkantis tyrimas, tai reikia pagrįsti.

4.7.4 Poveikio lygis

21 pav. IUCLID kancerogeniškumo poveikio lygio pasirenkamas sąrašas



Pasirinktas dozės deskriptorius nurodo tik kancerogeninį poveikį. Kitokį poveikį ir dozės deskriptorių reikia nurodyti skirsnyje „Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas“ (*Short description of key information*).

Reikšmę T25 reikia rinktis tuomet, kai daroma prielaida, kad ribinį kancerogeniškumo lygį nėra. Jei ribinis kancerogeniškumo lygis nustatytas, reikia rinktis kitą dozės deskriptorių.

4.7.5 Bandymo tipas

Didžioji dalis kancerogeniškumo tyrimų *in vivo* skirti lėtiniam poveikiui iširti.

4.7.6 Rūšis

Nurodoma rūšis turi sutapti su pasirinktoje išsamioje tyrimo santraukoje nurodytąja.

4.7.7 Visos duomenų bazės kokybė

Reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius, nes jie gali turėti įtakos pavojingumo vertinimui:

- kiek turima informacija apskritai atitinka pagal kiekio tonomis lygį taikomus reikalavimus duomenims, nustatytus REACH (duomenų bazės išsamumas);
- įvairių tyrimų patikimumas ir nuoseklumas. Reikia atsižvelgti į bandymo metodo kokybę, tyrimo projekto dydį ir statistinę reikšmę, biologinį patikimumą, dozės ir reakcijos santykį ir statistinius bandymus.

4.7.8 Veikiamas organas

Reikia nurodyti organą, kuriame pastebėtas vėžys. Jei vėžys pastebėtas keliuose organuose, reikia pasirinkti veikiamą organą, kurio patiriamas neigiamas poveikis kelia didžiausią susirūpinimą, t. y. organą, siejamą su dozės deskriptoriumi.

4.7.9 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas

Čia reikia pateikti svarbiausias išvadas.

4.7.10 Aptarimas

Šiame skirsnyje paaiškinami rezultatai. Pavyzdžiui:

- aptariamais trūkstami duomenys ir
- rizikos vertinimo rezultatų reikšmingumas, pavyzdžiui, kiek bandymų su gyvūnais rezultatai reikšmingi žmonių sveikatai.

4.7.11 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas

Šiame skirsnyje įverčio išvadas reikia sugretinti su klasifikavimo kriterijais ir pateikti kriterijų atitikimo ar neatitikimo priežastis. Atminkite, kad pati klasifikacija nurodoma IUCLID 2 skirsnyje.

4.8 Toksiškumas reprodukcijai (7.8)

Kiekvieno poveikio būdo ir atskirai vaisingumo ir toksiškumo vystymuisi IUCLID įverčio santrauką sudaro šie elementai:

- šio įverčio išvados nurodymo pasirenkamasis sąrašas;
- sąsaja su pasirinktais tyrimo įrašais (išsamiomis tyrimo santraukomis), patvirtinančiais išvadą;
- laisvos formos teksto laukas tyrimo pasirinkimui pagrįsti;

- dozės deskriptoriaus tipas (iš pasirenkamojo sąrašo) ir šiame tyrime nustatytos poveikį sukeliančios vertės dydis;
- bandymo tipo pasirenkamasis sąrašas ir šiame tyrime naudotų rūšių pasirenkamasis sąrašas;
- laisvos formos teksto laukas visos šio įverčio duomenų bazės kokybei apibūdinti.

Atskiri bendros visų trijų poveikio būdų ir vaisingumo bei toksiškumo vystymuisi informacijos teksto laukai:

- laisvos formos teksto laukas svarbiausiai informacijai iš išsamių tyrimų santraukų apibūdinti;
- laisvos formos teksto laukas išsamesniems šių įverčių išvadų paaiškinimams ir argumentams pridėti (aptarti);
- laisvos formos teksto laukas įverčio santraukai ir klasifikavimo ir ženklinimo kriterijams pridėti, siekiant pagrįsti sprendimą klasifikuoti arba neklasifikuoti.

22 pav. IUCLID toksiškumo reprodukcijai įverčio santraukos pavyzdys

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled 'Endpoint summary: Toxicity to reproduction'. It features a navigation pane on the left with a tree view of the data structure. The main content area is divided into several sections:

- Administrative Data:** Contains a search bar and a list of administrative information.
- Effects on fertility:** Contains a search bar and a list of fertility-related information.
- Effect on fertility: via oral route:** This section is expanded and contains the following fields:
 - Endpoint conclusion:** Adverse effect observed
 - Endpoint selection:** Two-generation study in rats; Smith et al. 2006
 - Justification for selection:** Only one two-generation study available
 - Effect level:** NOAEL, 700 mg/kg bw/day
 - Test type:** subchronic
 - Species:** rat
- Quality of whole database:** Two studies available (screening study and two-generation study), of which screening study has Klimisch score=2 and the two-generation study score=1. The overall quality of the database is therefore high.

4.8.1 Įverčio išvada

Įverčio išvadą galima pasirinkti iš pasirenkamojo sąrašo.

Toliau lentelėje trumpai aprašomi IUCLID pateikiami įverčio išvados variantai.

Įverčio išvados variantas	Kada variantas tinkamas
Pastebėtas neigiamas poveikis	Neigiamas poveikis reprodukcijai pastebėtas esant ribiniam arba mažesniai dozės lygiui.
Neigiamo poveikio nepastebėta	Neigiamo poveikio reprodukcijai nepastebėta esant ribiniam arba mažesniai dozės lygiui.
Nėra tyrimų	Pateikite pagrindimą.
Nėra tyrimų (reikia išsamesnės informacijos)	Dokumentacijoje pateikiamas pasiūlymas atlikti bandymą dėl toksiškumo reprodukcijai (tik dėl IX ir X priede numatytų tyrimų).

4.8.2 Įverčio pasirinkimas

Čia galima pasirinkti sąsają su išsamia tyrimo santrauka, kuria grindžiama įverčio santraukos išvada. Atliekant vėlesnį vertinimą ir teikiant ataskaitas, pagal šią sąsają galima atsekti pradinę informacijos šaltinį. Reikia pasirinkti tą tyrimą, kuriame nagrinėjama didžiausią susirūpinimą kelianti problema. Iš esmės, jei įmanoma, tam naudotini žmonių duomenys. Vis dėlto pagal žmonių duomenis retai galima rasti patikimą dozės deskriptorių.

Renkantis išsamią tyrimo santrauką būtina atsižvelgti, be kita ko, į šiuos veiksnius: 1) tyrimo kokybę, pvz., Klimišo balą, 2) tyrimo trukmę ir 3) ar tyrimas atitinka GLP reikalavimus. Pirmenybė teikiama turimiems epidemiologiniams duomenims, jei jie patikimi ir reikšmingi.

4.8.3 Pasirinkimo pagrindimas

Jei vietoje ilgalaikio tyrimo pasirenkamas trumpalaikis tyrimas arba vietoje kokybiško pasirenkamas nekokybiškas tyrimas arba vietoje GLP reikalavimus atitinkančio pasirenkamas jų neatitinkantis tyrimas, tai reikia pagrįsti.

4.8.4 Poveikio lygis

Čia reikia nurodyti konkretaus poveikio reprodukcijai dozės deskriptorių. Kitokio poveikio (pvz., toksiškumo motinai) dozės deskriptorių reikia nurodyti skirsnyje „Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas“ (*Short description of key information*).

4.8.5 Bandymo tipas

Dviejų kartų tyrimą (OECD 416) ir išplėstinį vienos kartos tyrimą (OECD 443) reikia nurodyti kaip subchroninio toksiškumo tyrimus. Toksinio poveikio prenataliniam vystymuisi tyrimą ir toksiškumo reprodukcijai tyrimą (OECD 421/422) reikia nurodyti kaip poūmio toksiškumo tyrimus.

4.8.6 Rūšis

Rūšis turi sutapti su pasirinktoje išsamioje tyrimo santraukoje nurodytąja.

4.8.7 Visos duomenų bazės kokybė

Reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius, nes jie gali turėti įtakos pavojingumo vertinimui:

- kiek turima informacija apskritai atitinka pagal kiekio tonomis lygį taikomus reikalavimus duomenims, nustatytus REACH (duomenų bazės išsamumas);
- įvairių tyrimų patikimumas ir nuoseklumas. Reikia atsižvelgti į bandymo metodo kokybę, tyrimo projekto dydį ir statistinę reikšmę, biologinį patikimumą, dozės ir reakcijos santykį ir statistinius bandymus.

4.8.8 Trumpas svarbiausios informacijos aprašymas

Kadangi nėra atskirų laukų poveikio lygio tėvų ir palikuonių dozės deskriptoriams nurodyti, šiame skirsnyje reikia nurodyti abu dozės deskriptorius. Tai taikoma vaisingumo ir vystymosi įverčiams.

4.8.9 Aptarimas

Šiame skirsnyje paaiškinami rezultatai. Pavyzdžiui:

- aptariami trūkstami duomenys ir
- rizikos vertinimo rezultatų reikšmingumas, pavyzdžiui, kiek bandymų su gyvūnais rezultatai reikšmingi žmonių sveikatai.

4.8.10 Klasifikavimo ir neklasifikavimo pagrindimas

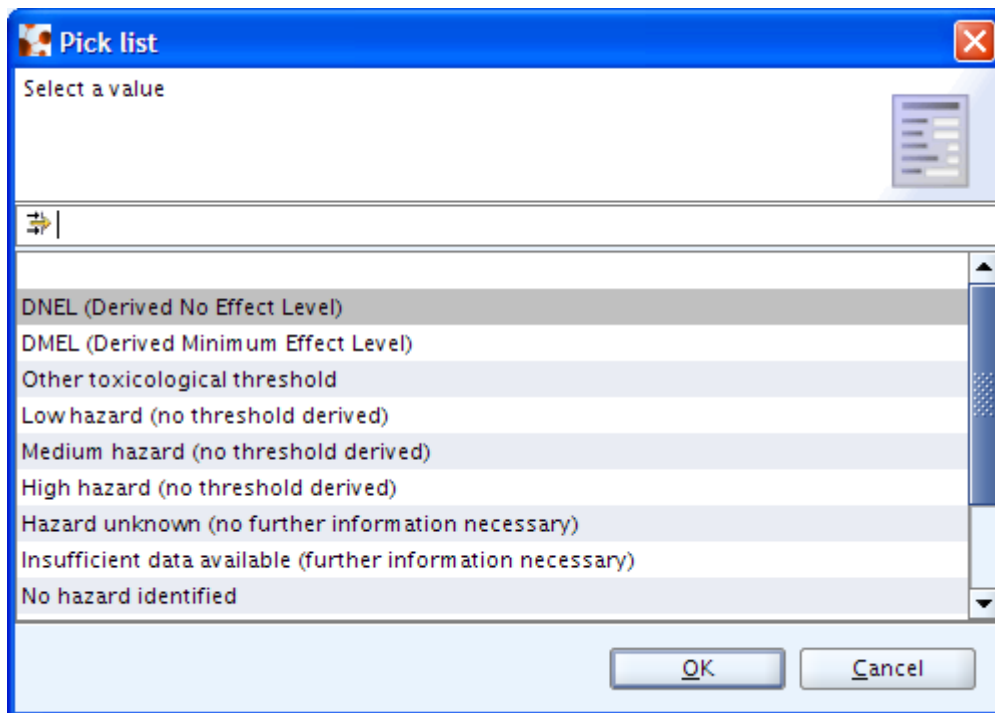
Čia įverčio išvadas reikia sugretinti su klasifikavimo kriterijais ir pateikti kriterijų atitikimo ar neatitikimo priežastis. Atminkite, kad pati klasifikacija nurodoma IUCLID 2 skirsnyje.

5. NUO ĮVERČIO SANTRAUKŲ IKI TOKSIKOLOGINĖS INFORMACIJOS SANTRAUKOS

IUCLID 7 skirsnyje numatytoje toksikologinės informacijos santraukoje apibendrinama visa įverčio santraukų informacija, siekiant gauti visų įverčių išvadas. Šios išvados daromos apie pavojingumą konkrečioms grupėms (darbuotojams ir visiems gyventojams), poveikio būdus (oralinis, įkvėpus, per odą, akis) ir poveikio tipą (ūmus, lėtinis, vietinis, sisteminis). Išvados priskiriama:

- kiekvieno poveikio būdo ir poveikio tipo **DNEL ar DMEL nustatymas** iš dozės deskriptorių, keliančių didžiausią susirūpinimą (paprastai – iš mažiausios NOAEL / LOAEL);
- ribinio poveikio lygio, pavyzdžiui, dirginimo ar jautrinimo pavojingumo lygio ir tipo (**mažas, vidutinis arba didelis pavojus**) kokybinio aprašymo gavimas neturint dozės deskriptorių. Tai taikoma ir su ribiniu lygiu nesusijusiam poveikiui, kurio DMEL nustatyti negalima (pvz., mutageniškumas);
- teiginys „**no hazard identified**“ (**pavojaus nenustatyta**) poveikio būdai ir poveikio tipai, jei nurodytuose tyrimuose esant ribinei dozei neigiamo poveikio nepastebėta;
- teiginiai, susiję su išvada, kad turima informacija nepatvirtina išvados dėl tam tikro poveikio būdo ar poveikio tipo cheminės medžiagos pavojų. Galimi du vertinimo atvejai:
 - **pavojus nežinomas (išsamesnės informacija nereikia)**: reikia pagrįsti, pvz., bandymai techniškai neįmanomi ir poveikio vertinime aprašomos naudojimo sąlygos, kuriomis užkertamas kelias poveikiui,
 - **turimi duomenys nepakankami (reikia išsamesnės informacijos)**: pvz., pasiūlomas bandymas.

23 pav. IUCLID pavojingumo vertinimo išvados pasirenkamasis sąrašas



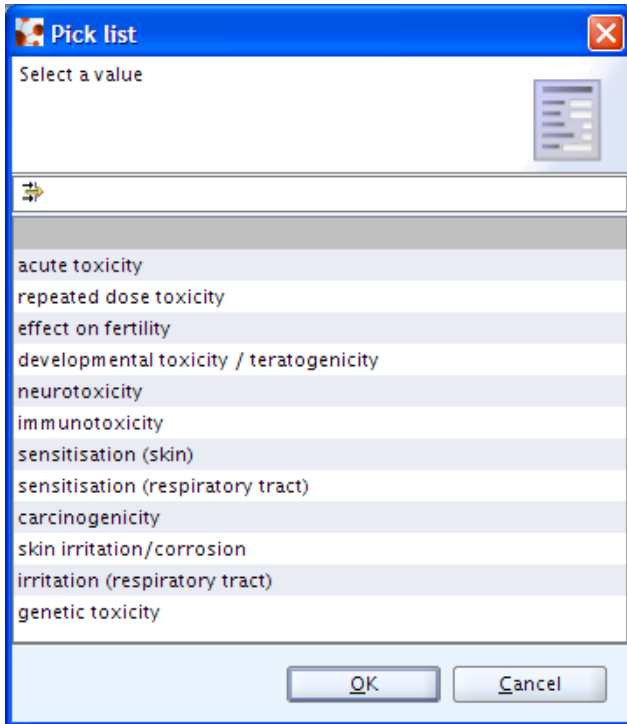
5.1 Jautriausias įvertis

Gali pasitaikyti atveju, kai vienam poveikio būdai (ir tipai) bus taikytinos ir kiekybinės, ir

kokybinės įvertio išvados dėl pavojingumo. Kartais neaišku, kuris įvertis jautriausias. Vertintojas, siekdamas užtikrinti pavojingumo ir poveikio vertinimų nuoseklumą (įskaitant rizikos valdymo priemones), turi pateikti aiškią argumentaciją, ar rizikos valdymas grįstinas kokybine, ar kiekybine išvada dėl pavojingumo.

Toliau pateikiamas IUCLID pasirenkamojo sąrašo pavyzdys.

24 pav. IUCLID jautriausio įvertio pasirenkamas sąrašas



5.2 DNEL nustatymas

DNEL (išvestinė ribinė poveikio nesukelianti vertė) – tai vertė, kurios negalima viršyti poveikio žmonėms atveju. Rizika žmonėms valdoma tinkamai, jei nustatytas poveikio lygis neviršija atitinkamos DNEL. Instrukcijos, kaip nustatyti DNEL, pateiktos **Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų R.8 skyriuje „Dozės [koncentracijos] ir reakcijos apibūdinimas žmonių sveikatos atžvilgiu“**.

Šiame skirsnyje pateikiami patarimai ir pavyzdžiai, kaip nurodyti DNEL dažniausiais atvejais (kai kartotinės dozės toksiškumo ar toksiškumo reprodukcijai tyrimuose nustatytas dozės deskriptorius). Šis skirsnis neapima:

- pagal žmonių duomenis nustatytos DNEL nurodymo;
- DNEL nustatymo esant ūmiam sisteminiam toksiškumui;
- Vietinio poveikio odai DNEL nustatymo.

5.2.1 Įverčiai, reikalingi DNEL nustatyti

Kaip nurodyta minėtų rekomendacijų R.8 skyriuje, atliekant pavojingumo vertinimą reikia nustatyti šias DNEL (pagal numatytąją nuostatą), išskyrus atvejus, kai nenustatyti DNEL yra pagrįsta. Lentelėje apžvelgiamos DNEL, kurias gali reikėti nustatyti.

1 lentelė. DNEL, kurias gali reikėti nustatyti

Poveikio modelis	Darbuotojas	Visi gyventojai
Ūmus – įkvėpus, sisteminis poveikis	X	X
Ūmus – per odą, vietinis poveikis	X	X
Ūmus – įkvėpus, vietinis poveikis	X	X
Ilgalaikis – per odą, sisteminis poveikis	X	X
Ilgalaikis – įkvėpus, sisteminis poveikis	X	X
Ilgalaikis – oralinis, sisteminis poveikis	Nereikšmingas	X
Ilgalaikis – per odą, vietinis poveikis	X	X
Ilgalaikis – įkvėpus, vietinis poveikis	X	X

Sisteminio poveikio DNEL reiškiamos mg/kg kūno masės ir per odą, ir oraliniu būdu. Poveikis įkvėpus (sisteminis ir vietinis) reiškiamas mg/m³.

Laikoma, kad kartotinės dozės toksiškumo ir toksiškumo reprodukcijai DNEL galima nustatyti, jei įvykdyti informacijai keliami reikalavimai, nustatyti VIII–XI priede. Nepastebėjus neigiamo poveikio esant ribiniam dozės lygiui, galima pasirinkti „No hazard identified“ (pavojaus nenustatyta).

Jei kartotinės dozės toksiškumo tyrime pastebėtas vietinis poveikis įkvėpus, reikia nustatyti tokio poveikio DNEL.

Jei nustatytas kancerogeniškumas ir neigiamas poveikis neturi ribinio lygio (genotoksiniai kancerogenai), reikia nustatyti DMEL. Esant ribiniam poveikio lygiui (kai kancerogenai negenotoksiniai) reikia nustatyti DNEL.

Esant genetiniam toksiškumui, paprastai neįmanoma nustatyti DNEL.

Esant ūmiam (sisteminiam) toksiškumui, iš ūmaus toksiškumo tyrimų DNEL galima nustatyti tik tam tikrais atvejais.

5.2.2 IUCLID pateiktinos DNEL informacija

Norint skaidriai nustatyti DNEL, IUCLID galima pateikti informaciją apie kiekvieno poveikio būdo ir poveikio tipo DNEL. Tai apima:

- DNEL nustatymo metodo pasirenkamąjį sąrašą ir laisvos formos teksto lauką pasirinkimui pagrįsti, jei nukrypstama nuo ECHA rekomendacijose nustatyto metodo;
- bendro vertinimo koeficientą, konkrečių vertinimų koeficientus ir laisvos formos teksto laukus taikytiems vertinimo koeficientams pagrįsti;
- dozės deskriptoriaus atspirties taško vertes (ekstrapoliavus vieno poveikio būdo duomenis kitam, jei taikytina, žr. 5.2.3.1) ir laisvos formos teksto lauką poveikio būdų tarpusavio ekstrapoliacijai paaiškinti;
- laisvos formos teksto lauką papildomam pagrindimui ir pastaboms pateikti.

25 pav. IUCLID toksikologinės informacijos santraukos DNEL nustatymo pavyzdys

Workers - Hazard via inhalation route

Systemic effects

Long term exposure

Hazard assessment conclusion: DNEL (Derived No Effect Level) 24.7 mg/m³

Most sensitive endpoint: repeated dose toxicity Route of original study: Oral

DN(M)EL related information

DNEL derivation method	ECHA REACH Guidance
Overall assessment factor (AF)	25
Dose descriptor starting point (after route to route extrapolation)	NOAEC 617 mg/m ³
Justification for route to route extrapolation	No route-to-route-extrapolation needed
AF for dose response relationship	1 Justification
AF for differences in duration of exposure	2 Justification: DNEL is based on oral 90-day study.
AF for interspecies differences (allometric scaling)	1 Justification: AF not used for inhalation route
AF for other interspecies differences	2.5 Justification
AF for intraspecies differences	5 Justification
AF for the quality of the whole database	1 Justification

5.2.3 DNEL nustatymo metodas

Jei pasirinktas kitas nei ECHA REACH rekomendacijose nurodytas metodas, tai reikia pagrįsti skirsnyje „Pagrindimas ir pastabos“ („Justification and comments“).

5.2.3.1 Dozės deskriptoriaus atspirties taškas

Nustatyti įvertio DNEL pradedama nuo dozės deskriptoriaus, keliančio didžiausią susirūpinimą. Norint nustatyti tinkamą metodo, kurio tyrimų neatlikta (poveikio būdų tarpusavio ekstrapoliacija), atspirties tašką, gali reikėti modifikuoti dozės deskriptorių. Taip galima nustatyti ilgalaikio sisteminio poveikio, patiriamo įkvėpus / per odą, DNEL iš oralinio poveikio tyrimo NOAEL. Vietiniam poveikiui poveikio būdų tarpusavio ekstrapoliacija netaikoma.

Poveikio būdų tarpusavio ekstrapoliacija paprastai atliekama pasitelkiant 2 lentelėje pateiktas lygtis.

2 lentelė. Dažniausiai taikomos poveikio būdų tarpusavio ekstrapoliacijos lygtys

Visi gyventojai	Oralinis – įkvėpus	Įkvėpus N(L)OAEC = oralinis N(L)OAEL x (1/1,15 m ³ /kg/d.) x (ABS _{oral.} /ABS _{įkv.})
	Oralinis – per odą	Per odą N(L)OAEC = oralinis (N(L)OAEL x (ABS _{oral.} /ABS _{per odą}))
	Įkvėpus – oralinis	Oralinis NOAEL = įkvėpus N(L)OAEC / ((1 / 1,15 m ³ /kg/d.) x (ABS _{oral.} /ABS _{įkv.}))
	Įkvėpus – per odą	Oralinis NOAEL = įkvėpus N(L)OAEC / ((1 / 1,15 m ³ /kg/d.) x (ABS _{per odą} /ABS _{įkv.}))
Darbuotojai	Oralinis – įkvėpus	Įkvėpus N(L)OAEC = oralinis N(L)OAEL x (1 / 0,38 m ³ /kg/d.) x 0,67 x (ABS _{oral.} /ABS _{įkv.})

$$\text{Per odą N(L)OAEC} = \text{oralinis (N(L)OAEL x (ABS}_{\text{oral.}} / \text{ABS}_{\text{per odą}}))$$

$$\text{Per odą N(L)OAEL} = \text{įkvėpus N(L)OAEC} / ((1 / 0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d.}) \times 0,67 \times (\text{ABS}_{\text{per odą}} / \text{ABS}_{\text{įkv.}}))$$

ABS – absorbcijos koeficientas

Parengtas pavyzdys: oralinio 90 dienų tyrimo NOAEL yra 700 mg/kg kūno masės per dieną →

Darbuotojų NOAEC įkvėpus: $\text{NOAEC}_{\text{nust.}} = \text{NOAEL}_{\text{įkv.}} \times (1 / 0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d.}) \times (\text{ABS}_{\text{įkv. žiurk.}} / \text{ABS}_{\text{įkv. žmon.}}) \times (6,7 \text{ m}^3 (8 \text{ val.}) / 10 \text{ m}^3 (8 \text{ val.})) = 700 \text{ mg/kg/d.} \times (1 / 0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d.}) \times (0,5 \times 1) \times 0,67 = \mathbf{617 \text{ mg/m}^3}$

Daroma prielaida, kad oralinė absorbcija lygi 50 proc. absorbcijos įkvėpus. ABS_{oral. žiurk.} – žiurkių oralinės absorbcijos koeficientas, ABS_{įkv. žmon.} – žmonių absorbcijos įkvėpus koeficientas.

Visų gyventojų NOAEC įkvėpus: $\text{NOAEC}_{\text{nust.}} = \text{NOAEL}_{\text{oral.}} \times (1 / 1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d.}) \times (\text{ABS}_{\text{oral. žiurk.}} / \text{ABS}_{\text{įkv. žmon.}}) = 700 \text{ mg/kg/d.} \times (1 / 1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d.}) \times (0,5 \times 1) = \mathbf{304 \text{ mg/m}^3}$

Daroma prielaida, kad oralinė absorbcija lygi 50 proc. absorbcijos įkvėpus. ABS_{oral. žiurk.} yra žiurkių oralinės absorbcijos koeficientas, ABS_{įkv. žmon.} yra žmonių absorbcijos įkvėpus koeficientas.

Poveikio būdų tarpusavio ekstrapoliacijos pagrindimas

Pagrindimo reikia išimtiniais atvejais, pvz., turint konkretaus poveikio būdo dozės deskriptorių (pvz., poveikio įkvėpus DNEL nustatyti turima 90 dienų tyrime nustatyta poveikio įkvėpus NOAEC), tačiau registruotojas pasirenka būdų tarpusavio ekstrapoliaciją arba nepasirenka dozės deskriptoriaus su mažiausia DNEL.

5.2.4 Vertinimo koeficientų nurodymas

Vertinimo koeficientai taikomi pagal dozės deskriptorių nustatant DNEL. Tokie vertinimo koeficientai paaiškinti ECHA rekomendacijų R.8 skyriuje. 3 lentelėje pateikiama ECHA numatytųjų vertinimo koeficientų santrauka.

3 lentelė. Numatytieji vertinimo koeficientai DNEL nustatyti

Vertinimo koeficientas		Numatytoji vertė	Numatytoji vertė
		Sisteminis poveikis	Vietinis poveikis
Tarp rūšių	Medžiagų apytakos greičio ir kūno masės skirtumai	Alometrinis santykis ¹	-
	Kiti skirtumai	2,5	2,5
Rūšies viduje	Darbuotojai	5	5
	Visi gyventojai	10	10
Poveikio trukmė	Nuo poūmio iki lėtinio poveikio	6	6
	Nuo poūmio iki lėtinio poveikio	2	2
Dozė ir reakcija	LOAEL / LOAEC atspirties taškas	≥ 3	≥ 3
		≥ 1	≥ 1

PASTABA: alometrinis santykis paprastai netaikomas nustatant poveikio įkvėpus DNEL. Šiuo atveju daroma prielaida, kad alometrinius skirtumus kompensuoja kvėpavimo dažnio skirtumai.

Toliau paaiškinami įvairūs vertinimo koeficientai:

- norint atsižvelgti į tarprūšinius skirtumus, dažniausiai (išimtytys – poveikio įkvėpus ir vietinio poveikio įkvėpus DNEL) taikytini alometrinio santykio ir kitų skirtumų vertinimo koeficientai. Su alometrinio santykiu susijęs vertinimo koeficientas priklauso nuo bandomųjų gyvūnų rūšies. Poveikiui įkvėpus DNEL alometrinis santykis paprastai netaikomas;
- norint atsižvelgti į svyravimus rūšies viduje (tarp žmonių) nustatant darbuotojų DNEL taikomas vertinimo koeficientas 5, visų gyventojų – 10;
- bandymo, iš kurio nustatomas dozės deskriptorius, poveikio trukmė lemia vertinimo koeficientą 2 arba 6;
- jei nustatant DNEL kaip atspirties taškas naudojama LOAEL / LOAEC, taikytinas vertinimo koeficientas, kurio vertė ne mažesnė kaip 3. Tačiau jei pastebėtas su šia doze susijęs neigiamas poveikis sunkus, reikia taikyti didesnį vertinimo koeficientą;
- jei nustatant DNEL kaip atspirties taškas naudojama NOAEL / NOAEC, numatytasis šio parametro vertinimo koeficientas – 1. Jei esant didesnei dozei (LOAEL / LOAEC) pastebimas poveikis sunkus, reikia taikyti didesnį vertinimo koeficientą. Be to, galima pasitelkti papildomus vertinimo koeficientus, pavyzdžiui, analogijai;
- bendras vertinimo koeficientas yra visų vertinimo koeficientų sandauga (žr. pavyzdį toliau).

Parengtas pavyzdys: DNEL pagrindas – oralinio poveikio NOAEL (700 mg/kg kūno masės per dieną) iš oralinio poveikio 90 dienų tyrimo (subchroninio poveikio) su žiurkėmis. Darbuotojų įkvėpimo NOAEC_{nust.} – 617 mg/m³, visų gyventojų – 304 mg/m³ (žr. anksčiau nurodytą

¹ Žiurkės – 4, pelės – 7, žiurkėnai – 5, jūrų kiaulytės – 3, triušiai – 2,4, beždžionės – 2, šunys – 1,4.

poveikio būdų tarpusavio ekstrapoliacija).

4a ir 4b lentelėse pateikiami vertinimo koeficientų, taikytinų pagal ECHA metodiką, pavyzdžiai.

4a lentelė. DNEL nustatymo (visų gyventojų) vertinimo koeficientų taikymo pavyzdžiai

Poveikio būdas ir Darbuotojai tipas	
Įkvėpus Ilgalaikis sisteminis	Poveikio trukmės skirtumo vertinimo koeficientas: 2 (<i>DNEL pagrįsta 90 dienų tyrimu</i>) Kitų tarprūšinių skirtumų vertinimo koeficientas (poveikio įkvėpus alometrinis santykis netaikomas): 2,5 Rūšies vidaus skirtumų vertinimo koeficientas: 5 (darbuotojų) Bendras vertinimo koeficientas: $2 \times 2,5 \times 5 = 25$ DNEL: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$
Per odą Ilgalaikis sisteminis	Poveikio trukmės skirtumo vertinimo koeficientas: 2 (<i>pagrįsta 90 dienų tyrimu</i>) Tarprūšinių skirtumų vertinimo koeficientas: 4 (<i>žiurkių</i>) Kitų tarprūšinių skirtumų vertinimo koeficientas: 2,5 Rūšies vidaus skirtumų vertinimo koeficientas: 5 (<i>darbuotojų</i>) Bendras vertinimo koeficientas: $2 \times 4 \times 2,5 \times 5 = 100$ DNEL: $700 \text{ mg/kg KM/d.} / 100 = 7 \text{ mg/kg KM/d.}$
Oralinis Ilgalaikis sisteminis	Nereikšmingas

4b lentelė. DNEL nustatymo (vartotojų) vertinimo koeficientų taikymo pavyzdžiai

Poveikio būdas ir tipas	Gyventojai
Įkvėpus ilgalaikis sisteminis	Poveikio trukmės skirtumo vertinimo koeficientas: 2 (<i>DNEL pagrįsta 90 dienų tyrimu</i>) Kitų tarprūšinių skirtumų vertinimo koeficientas (poveikio įkvėpus alometrinis santykis netaikomas): 2,5 Rūšies vidaus skirtumų vertinimo koeficientas: 10 (gyventojų) Bendras vertinimo koeficientas: $2 \times 2,5 \times 10 = 50$ DNEL: $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3$
Per odą ilgalaikis sisteminis	Poveikio trukmės skirtumo vertinimo koeficientas: 2 (<i>pagrįsta 90 dienų tyrimu</i>) Tarprūšinių skirtumų vertinimo koeficientas: 4 (<i>žiurkių</i>) Kitų tarprūšinių skirtumų vertinimo koeficientas: 2,5 Rūšies vidaus skirtumų vertinimo koeficientas: 10 (<i>gyventojų</i>) Bendras vertinimo veiksnys: $2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200$ DNEL: $700 \text{ mg/kg KM/d.} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg KM/d.}$
Oralinis ilgalaikis sisteminis	Poveikio trukmės skirtumo vertinimo koeficientas: 2 (<i>pagrįsta 90 dienų oraliniu tyrimu</i>) Tarprūšinių skirtumų vertinimo koeficientas: 4 (<i>žiurkių</i>) Kitų tarprūšinių skirtumų vertinimo koeficientas: 2,5 Rūšies vidaus skirtumų vertinimo koeficientas: 10 (<i>gyventojų</i>) Likusių neaiškumų vertinimo koeficientas: Bendras vertinimo koeficientas: $2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200$ DNEL: $700 \text{ mg/kg KM/d.} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg KM/d.}$

6. NUO TOKSIKOLOGINĖS INFORMACIJOS SANTRAUKOS IKI POVEIKIO IR RIZIKOS VERTINIMO

Šiame skirsnyje trumpai paaiškinama, kaip nuo pavojingumo vertinimo, kurio rezultatai nurodomi IUCLID 7 skirsnyje, išvadų priklauso poveikio vertinimo apimtis ir rizikos apibūdinimo tipas.

6.1 Cheminės saugos vertinimo tipai

Jei atlikus toksikologinį vertinimą nustatoma pavojų, reikia parengti poveikio scenarijų. Atsižvelgiant į pavojingumo vertinimo išvadas, skiriami trys rizikos apibūdinimo ir atitinkamo poveikio nustatymo tipai.

5 lentelėje apibendrinami visų trijų saugos vertinimo tipų elementai. Atitinkamą poveikio ir rizikos informaciją reikia pateikti cheminės saugos ataskaitos (CSR) 9 ir 10 skirsniuose.

5 lentelė. Saugos vertinimo tipai

Rizikos apibūdinimo tipas	Poveikio scenarijus (naudojimo sąlygos)	Poveikio nustatymas	Poveikio apibūdinimas
Kiekybinis	Taip	Taip	Rizikos apibūdinimo santykis < 1
Pusiau kiekybinis	Taip	Taip	Poveikis < ribinis lygis + papildomi argumentai, pagrindžiantys, kad poveikis gana nedidelis
Kokybinis	Taip	Gali būti reikalaujama įrodyti, kad poveikis sumažinamas iki minimalaus.	Rizikos valdymo strategija atitinka pavojingumą

6 lentelėje įvairūs pagrindinio vertinimo atvejai skirstomi pagal visus tris vertinimo tipus.

6 lentelė. Poveikio vertinimo išvados tipas ir atitinkamas rizikos apibūdinimo tipas

IUCLID nurodytos pavojingumo išvados tipas	Atitinkamas rizikos apibūdinimo tipas
DNEL (išvestinė ribinė poveikio nesukelianti vertė)	Kiekybinis
DMEL (išvestinė minimali poveikį sukianti vertė)	Pusiau kiekybinis
Kita toksikologinė ribinė vertė	Pusiau kiekybinis
Mažas pavojingumas (ribinė vertė nenustatyta)	Kokybinis
Vidutinis pavojingumas (ribinė vertė nenustatyta)	Kokybinis
Didelis pavojingumas (ribinė vertė nenustatyta)	Kokybinis
Pavojus nežinomas (išsamesnės informacijos nereikia)	Kokybinis
Turimi duomenys nepakankami: reikia išsamesnės informacijos	Kokybinis – pasiūlymas atlikti bandymą
Pavojaus nenustatyta	Nereikalaujama
DNEL nereikalaujama; trumpalaikis poveikis valdomas ilgalaikėmis sąlygomis	Nereikalaujama

6.2 Atvejai, kai rizikos apibūdinimo nereikalaujama

Jei remiantis atitinkamomis įverčio santraukomis galima daryti išvadą, kad konkretaus poveikio būdo ir poveikio tipo pavojų nenustatyta, poveikio vertinimo atlikti nereikia. Pavyzdžiui, kai esant ūmiam sisteminiam toksiškumui visa turima informacija rodo, kad atitinkamuose bandymuose neigiamo poveikio nepastebėta. Todėl atskiro didžiausio poveikio vertinimo atlikti nereikia.

Tas pats rezultatas gali būti taikytinas pastebėjus vietinį poveikį po trumpalaikio poveikio ir kai yra vietinio ilgalaikio (ar kartotinio) poveikio DNEL. Tokiu atveju daroma prielaida, kad jei poveikis yra mažesnis už ilgalaikės DNEL, ūmiam poveikiui užkertamas kelias. Todėl esant trumpalaikiam poveikiui rizikos apibūdinimo nereikalaujama.

6.3 Kiekybinis rizikos apibūdinimas

Kai nustatyti DNEL galima, cheminės saugos vertinime (CSA) reikia pateikti kiekybinį rizikos apibūdinimą. Remiantis poveikio scenarijuose aprašytais sąlygomis, reikia apskaičiuoti atitinkamo poveikio būdo poveikį. Gautus rezultatus reikia palyginti su DNEL. Poveikio vertes gali reikėti nustatyti: i) esant pavienio įvykio poveikiui ar didžiausiam poveikiui (atitinkamai) arba ii) ilgalaikiam poveikiui (pvz., kasdieniam vidutiniam poveikiui). Rizikos valdymas laikomas įrodytu, jei rizikos apibūdinimo santykis mažesnis už 1.

6.4 Pusiau kiekybinis rizikos apibūdinimas

Jei vietoje DNEL nustatyta DMEL, cheminės saugos vertinime reikia pateikti pusiau kiekybinį rizikos apibūdinimą. Remiantis poveikio scenarijuose aprašytais sąlygomis, reikia apskaičiuoti atitinkamo poveikio būdo poveikį. Rizikos valdymo įrodymas apima du elementus: i) įrodoma, kad prognozuojamas poveikis mažesnis už DMEL; ii) pateikiama papildomų argumentų, kad poveikio scenarijuose aprašytos kontrolės priemonės yra tinkamos poveikiui sumažinti.

Tas pats rizikos apibūdinimo tipas taikomas nustačius kitas toksikologines ribines vertes, pavyzdžiui, DNEL, taikant XI priedo 3 dalies a punkte nustatytą būdą (pritaikymas pagal poveikį). Šiais atvejais taip pat reikia palyginimo su apskaičiuotu poveikiu ir kiekvieno konkretaus pagrindimo, kodėl poveikis yra toks menkas, kad nereikia įrodyti, jog rizika valdoma.

6.5 Kokybinis rizikos apibūdinimas

Nesant kiekybinės ribinės vertės, cheminės saugos vertinime reikia pateikti kokybinį rizikos apibūdinimą. Jame reikia argumentuoti, kodėl poveikio scenarijuose aprašytų veiklos sąlygų ir rizikos valdymo priemonių pakanka norint išvengti poveikio tikimybės. Norint parodyti tikėtiną poveikio lygį poveikio scenarijuje aprašytais sąlygomis, poveikį gali tekti apskaičiuoti.

Skiriamos trys svarbiausios vertinimo situacijos:

- cheminė medžiaga atitinka klasifikavimo pagal vietinį poveikį kriterijus ir, remiantis klasifikacija, galima nustatyti pavojingumo lygį ir atitinkamą poveikio valdymo strategiją pagal ECHA informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų E dalies E-3.1 lentelę;
- turimos informacijos nepakanka išvadai dėl pavojingumo padaryti. Vis dėlto išsamesnės informacijos apie cheminės medžiagos savybes nereikia, nes poveikis, įgyvendinus poveikio scenarijuose nurodytas sąlygas, mažai tikėtinas. Pavyzdžiui, toks vertinimas taikomas:
 - jei informacijai keliami reikalavimai pritaikomi pagal XI priedo 3 dalies a punktą (b ir c būdai), arba

- jei daroma prielaida, kad poveikio įkvėpus nėra dėl mažo cheminės medžiagos garų slėgio ar naudojimo sąlygomis nesusidarant dulkių;
- pavojingumui įvertinti reikia išsamesnės informacijos ir pasiūlomi bandymai. Tikimasi, kad taikant poveikio scenarijuose aprašomas preliminarias priemones poveikis bus valdomas tinkamai, nesant siūlomų bandymų rezultatų. Tai reikia pagrįsti rizikos apibūdinime.

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLAND
ECHA.EUROPA.EU