

Kako pripraviti toksikološke povzetke v
IUCLID in kako izpeljati DNEL
Praktični vodnik 14

ABC

PRAVNO OBVESTILO

Ta dokument vsebuje smernice o obveznostih v skladu z uredbo REACH in razlaga, kako te obveznosti izpolniti. Vendar pa uporabnike opozarjamo, da je edini verodostojni pravni referenčni dokument besedilo uredbe REACH ter da informacije v pričujočem dokumentu ne predstavljajo pravnega nasveta. Evropska agencija za kemikalije ne prevzema nobene odgovornosti za vsebino tega dokumenta.

Različica	Spremembe
Različica 1	Prva izdaja – julij 2012

Praktični vodnik 14:

Kako pripraviti toksikološke povzetke v IUCLID in kako izpeljati DNEL

Referenčna št.: ECHA-12-B-15-SL

ISBN-13: 978-92-9217-746-1

ISSN: 1831-6670

Datum objave: julij 2012

Jezik: SL

© Evropska agencija za kemikalije, 2012

Naslovnica © Evropska agencija za kemikalije

Izjava o omejitvi odgovornosti: To je delovni prevod dokumenta, ki je bil v izvirniku objavljen v angleščini. Izvirni dokument je na voljo na spletni strani ECHA.

Razmnoževanje je dovoljeno le ob polni navedbi vira v obliki „Vir: Evropska agencija za kemikalije, <http://echa.europa.eu/>“ in če se ob tem pisno obvesti enota za komunikacije pri agenciji ECHA (publications@echa.europa.eu).

Ta dokument bo na voljo v naslednjih 22 jezikih:

angleščini, bolgarščini, češčini, danščini, estonščini, finščini, francoščini, grščini, italijanščini, latvijščini, litovščini, madžarščini, malteščini, nemščini, nizozemščini, poljščini, portugalščini, romunščini, slovaščini, slovenščini, španščini in švedščini

Če imate vprašanja ali pripombe v zvezi s tem dokumentom, jih pošljite na obrazcu za zahtevek po informacijah (navedite referenčno številko in datum izdaje). Obrazec za zahtevek po informacijah je na voljo pod zavihkom Kontakt na spletišču agencije ECHA na naslovu: http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp

Evropska agencija za kemikalije

Poštni naslov: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finska

Naslov za obiskovalce: Annankatu 18, Helsinki, Finska

Kazalo

1. UVOD	7
2. POVZETEK ZAHTEV IZ PRILOGE 1 K UREDBI REACH	8
3. POTEK DELA	9
4. OD GROBIH POVZETKOV ŠTUDIJ DO POVZETKA KONČNE TOČKE	10
4.1 Toksikokinetika, metabolizem in porazdelitev (7.1)	10
4.1.1 Kratek opis ključnih podatkov	10
4.1.2 Ključna vrednost za oceno kemijske varnosti	11
4.1.2.1 Zmožnost kopičenja v organizmih	11
4.1.2.2 Stopnje absorpcije	11
4.1.3 Razprava	11
4.2 Akutna strupenost (7.2)	11
4.2.1 Povzetek končne točke	12
4.2.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)	13
4.2.3 Utemeljitev izbire	13
4.2.4 Raven učinka	14
4.2.5 Kakovost celotne zbirke podatkov	14
4.2.6 Kratek opis ključnih podatkov	14
4.2.7 Razprava	14
4.2.8 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve	15
4.3 Draženje/jedkost (7.3)	15
4.3.1 Zaključek o končni točki	16
4.3.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)	16
4.3.3 Utemeljitev izbire	16
4.3.4 Raven učinka	17
4.3.5 Kratek opis ključnih podatkov	17
4.3.6 Razprava	17
4.3.7 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve	17
4.4 Preobčutljivost (7.4)	17
4.4.1 Povzetek končne točke	18
4.4.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)	19
4.4.3 Utemeljitev izbire	19
4.4.4 Kratek opis ključnih podatkov	19
4.4.5 Razprava	20
4.4.6 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve	20
4.5 Strupenost pri ponovljenih odmerkih (7.5)	20
4.5.1 Povzetek končne točke	21
4.5.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)	22
4.5.3 Utemeljitev izbire	22
4.5.4 Raven učinka	22

4.5.5 Vrsta testiranja	23
4.5.6 Vrsta	23
4.5.7 Kakovost celotne zbirke podatkov	24
4.5.8 Ciljni organ	24
4.5.9 Kratek opis ključnih podatkov	24
4.5.10 Razprava	24
4.5.11 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve	24
4.6 Genotoksičnost (7.6)	24
4.6.1 Povzetek končne točke	25
4.6.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)	26
4.6.3 Utemeljitev izbire	27
4.6.4 Kratek opis ključnih podatkov	27
4.6.5 Razprava	27
4.6.6 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve	27
4.7 Rakotvornost (7.7)	27
4.7.1 Povzetek končne točke	28
4.7.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)	29
4.7.3 Utemeljitev izbire	29
4.7.4 Raven učinka	29
4.7.5 Vrsta testiranja	30
4.7.6 Vrsta	30
4.7.7 Kakovost celotne zbirke podatkov	30
4.7.8 Ciljni organ	30
4.7.9 Kratek opis ključnih podatkov	30
4.7.10 Razprava	30
4.7.11 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve	30
4.8 Strupenost za razmnoževanje (7.8)	30
4.8.1 Povzetek končne točke	31
4.8.2 Izbira končne točke	32
4.8.3 Utemeljitev izbire	32
4.8.4 Raven učinka	32
4.8.5 Vrsta testiranja	32
4.8.6 Vrsta	32
4.8.7 Kakovost celotne zbirke podatkov	32
4.8.8 Kratek opis ključnih podatkov	32
4.8.9 Razprava	33
4.8.10 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve	33
5. OD POVZETKOV KONČNIH TOČK DO POVZETKA TOKSIKOLOŠKIH INFORMACIJ 34	
5.1 Najobčutljivejša končna točka	35
5.2 Izpeljava DNEL	35
5.2.1 Končne točke, ki prispevajo k izpeljavi DNEL	35

5.2.2 Pregled podatkov o DNEL, ki jih je treba navesti v IUCLID	36
5.2.3 Metoda za izpeljavo DNEL.....	37
5.2.3.1 Začetna točka za deskriptor odmerka.....	37
5.2.4 Navajanje faktorjev ocenjevanja	38
6. OD TOKSIKOLOŠKEGA POVZETKA DO OCENE IZPOSTAVLJENOSTI IN TVEGANJA.....	42
6.1 Pregled vrst ocen kemijske varnosti	42
6.2 Opredelitev tveganja ni potrebna	43
6.3 Kvantitativna opredelitev tveganja.....	43
6.4 Delno kvantitativna opredelitev tveganja	43
6.5 Kvalitativna opredelitev tveganja	43

Kazalo slik

Slika 1: Potek dela za toksikološke povzetke	9
Slika 2: Primer povzetka končne točke v IUCLID za toksikokinetiko	10
Slika 3: Izbirni seznam IUCLID za kopičenje v organizmih	11
Slika 4: Primer povzetka končne točke v IUCLID za akutno strupenost	12
Slika 5: IUCLID za zaključek o končni točki za akutno strupenost	13
Slika 6: Izbirni seznam IUCLID za raven učinka akutne strupenosti.....	14
Slika 7: Primer povzetka končne točke v IUCLID za draženje	15
Slika 8: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o končni točki	16
Slika 9: Izbirni seznam IUCLID za raven učinka draženje kože/oči ali jedkosti za kožo/oči	17
Slika 10: Primer povzetka končne točke v IUCLID za preobčutljivost kože.....	18
Slika 11: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o končni točki za preobčutljivost.....	19
Slika 12: Primer povzetka končne točke v IUCLID za strupenost pri ponovljenih odmerkih	21
Slika 13: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o končni točki za strupenost pri ponovljenih odmerkih.....	21
Slika 14: Izbirni seznam IUCLID za raven učinka za strupenost pri ponovljenih odmerkih	22
Slika 15: Izbirni seznam IUCLID za vrsto testiranja za strupenost pri ponovljenih odmerkih.....	23
Slika 16: Izbirni seznam IUCLID za vrste za strupenost pri ponovljenih odmerkih	23
Slika 17: Primer povzetka končne točke v IUCLID za genotoksičnost.....	25
Slika 18: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o končni točki za genotoksičnost.....	25
Slika 19: Primer povzetka končne točke v IUCLID za rakotvornost, kadar študija ni na voljo	28
Slika 20: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o končni točki za rakotvornost.....	28
Slika 21: Izbirni seznam IUCLID za raven učinka za rakotvornost	29
Slika 22: Primer povzetka končne točke v IUCLID za strupenost za razmnoževanje.....	31
Slika 23: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o oceni nevarnosti	34
Slika 24: Izbirni seznam IUCLID za najobčutljivejšo končno točko.....	35
Slika 25: Primer iz toksikološkega povzetka v IUCLID („Toxicological information“ (toksikološke informacije)) za izpeljavo DNEL	37

1. UVOD

Da bi dokazali varno uporabo snovi, morajo registracijski zavezanci izpolniti zahteve po informacijah, kakor določata člena 10 in 12 uredbe REACH 1907/2006 v povezavi s prilogami I, VI, VII-X in XI k tej uredbi.

Dokument navaja informacije o tem, kako se izpolnijo toksikološki povzetki v razdelku 7 IUCLID in kako se izpeljejo DNEL. DNEL (izpeljana raven brez učinka) je raven izpostavljenosti, ki se pri ljudeh ne bi smela preseči. Program IUCLID vsebuje dve ravni toksikoloških povzetkov:

- Povzetki za posamezne končne točke: povzetek končne točke (EPS) v IUCLID prikazuje informacije, ki so bile za posamezno toksikološko končno točko izbrane za prenos v oceno nevarnosti. Temelji na (grobih) povzetkih študij, navedenih za to končno točko (glejte razdelke od 7.1 do 7.12).
- Povzetek toksikoloških informacij: povzetek toksikoloških informacij (povzetek končne točke „Toxicological information“ (toksikološke informacije) v IUCLID) v okviru razdelka 7 združuje povzetke za določeno končno točko ter prikazuje zaključke iz ocene nevarnosti za posamezno ciljno skupino (delavec, prebivalstvo), način izpostavljenosti (oralna, vdihavanje, dermalna, oči) in vrsto učinka (dolgodobni ali kratkodobni, lokalni ali sistemski). Zaključek je lahko izražen kot količinska mejna vrednost (npr. DNEL oziroma DMEL) ali kot kvalitativni kazalnik nevarnosti.

Poleg tega ta dokument pojasnjuje tudi, kako zaključki iz ocene nevarnosti vplivajo na oceno obsega izpostavljenosti in vrsto opredelitve tveganja.

Opozoriti bi bilo treba, da ta praktični vodnik ne zajema priprave grobih povzetkov študij in povzetkov študij v sistemu IUCLID. Dodatne informacije so na voljo v Praktičnem vodniku 3: Kako sporočiti grobe povzetke študij.

Ta praktični vodnik ne zajema naslednjih ocen:

- izpeljave lokalnega dermalnega DNEL
- izpeljave DMEL
- navajanja in uporabe podatkov o ljudeh za zaključke o končnih točkah
- povzetka končne točke za preobčutljivost dihal
- izpeljave DNEL za akutno sistemsko strupenost

Celovitejša navodila o izpeljavi DNEL so na voljo v **Smernicah za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti, poglavje R.8: Opredelitev razmerja med odmerkom [koncentracijo] in učinkom za zdravje ljudi**

2. POVZETEK ZAHTEV IZ PRILOGE 1 K UREDBI REACH

Priloga I k uredbi REACH opredeljuje, kako bi bilo treba pripraviti oceno nevarnosti za zdravje ljudi. Zajema štiri korake: 1) evalvacija informacij, ki se ne nanašajo na človeka 2) evalvacija informacij, ki se nanašajo na človeka 3) razvrščanje in označevanje ter 4) izpeljava(-ve) DNEL.

Evalvacija informacij, ki se ne nanašajo na človeka, zajema:

- Opredelitev nevarnosti za učinke na podlagi vseh razpoložljivih informacij, ki ne veljajo za ljudi.
- Določitev odziva (učinka) v odvisnosti od količinskega odmerka (koncentracije).

Kadar ni mogoče določiti odziva (učinka) v odvisnosti od količinskega odmerka (koncentracije), je treba to utemeljiti in nato vključiti kvalitativno analizo.

Izbira študije in deskriptorja odmerka, ki se preneseta v oceno nevarnosti, bi morala temeljiti na naslednjih pravilih:

- Običajno bi bilo treba izbrati študijo z najnižjim deskriptorjem odmerka. Vendar bi bilo treba upoštevati več drugih dejavnikov, npr. izvedbo študije, primernost, ustreznost testnih vrst, kakovost rezultatov, veljavnost testa itd.
- Če se ne izbere študija z najnižjim deskriptorjem odmerka, bi bilo treba to v celoti utemeljiti.

Za identifikacijo DNEL bi bilo treba upoštevati:

- DNEL upošteva verjetni(-ne) način(-e), trajanje in pogostost izpostavljenosti.
- Za nekatere končne točke (npr. mutagenost) morda razpoložljivi podatki ne omogočajo izpeljave DNEL.
- Morda je treba – glede na opredeljene uporabe (in predvideno izpostavljenost) opredeliti različne DNEL za vsako ustrezno populacijo ljudi.

Pri izpeljavi DNEL bi bilo treba upoštevati naslednje dejavnike:

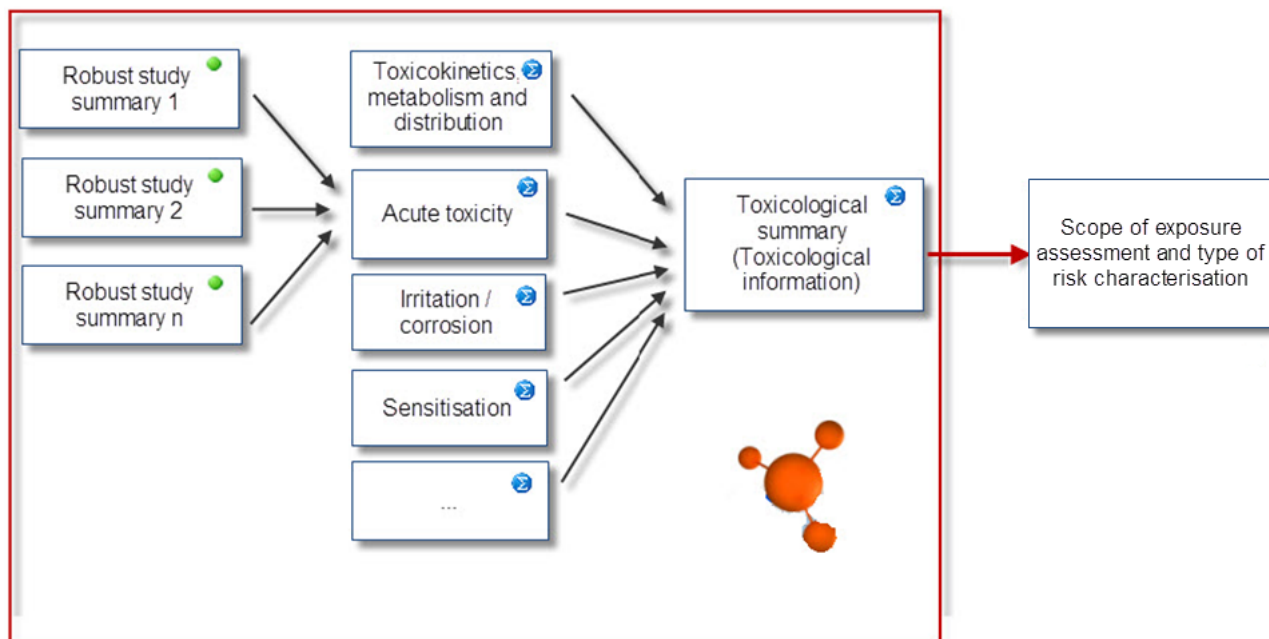
- Negotovost, ki jo povzročajo preskusni podatki ter razlike znotraj vrst in med vrstami.
- Naravo in resnosti učinkov.
- Občutljivost človeške populacije, za katero veljajo podatki o izpostavljenosti.

Če DNEL ni mogoče izpeljati, se to jasno navede in v celoti utemelji.

3. POTEK DELA

Slika 1 prikazuje glavne elemente poteka dela od navajanja razpoložljivih študij za končno točko po končnih točkah do izpeljave toksikološkega povzetka v sistemu IUCLID za snovi v količinah do 10 ton ali več na leto, ki se nato prenese v oceno izpostavljenosti in opredelitev tveganja.

Slika 1: Potek dela za toksikološke povzetke



English	Slovensko
Robust study summary 1	Grobi povzetek študije 1
Robust study summary 2	Grobi povzetek študije 2
Robust study summary 3	Grobi povzetek študije 3
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Toksikokinetika, metabolizem in porazdelitev
Acute toxicity	Akutna strupenost
Irritation / corrosion	Draženje / jedkost
Sensitisation	Povzročanje preobčutljivosti
Toxicological summary (Toxicological information)	Toksikološki povzetek (toksikološke informacije)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Ocena obsega izpostavljenosti in vrsta opredelitve tveganja

1. Postopek se začne z navedbo grobih povzetkov študije v zapisih o študijah končnih točk v IUCLID. Ta korak je bil opisan v Praktičnem vodniku 3: Kako sporočiti grobe povzetke študij.
2. Nato se, če je mogoče, izbere en grobi povzetek študije (tj. en zapis o študiji končne točke v IUCLID), da se v povzetku končne točke uporabi kot referenca. Če je potrebno, se lahko seveda za določeno končno točko upoštevajo vsi grobi povzetki študij in navedejo v povzetku končne točke. Povzetek končne bi moral vključevati tudi oceno celotne zbirke podatkov, razpravo o ugotovitvah in razlog za razvrstitev ali nerazvrstitev.
3. Na koncu se zberejo podatki iz vseh povzetkov končnih točk v (celotni) toksikološki povzetek. Pripravijo se zaključki glede nevarnosti, ki vključujejo izpeljave DNEL oziroma DMEL ali kvalitativne zaključke glede nevarnosti. Glede na zaključke o nevarnosti se določita ocena obsega izpostavljenosti in vrsta opredelitev tveganja.

4. OD GROBIH POVZETKOV ŠTUDIJ DO POVZETKA KONČNE TOČKE

Naslednji oddelki vsebujejo navodila, namenjena registracijskemu zavezancu, za izpolnjevanje polj, povezanih s toksikološkim povzetkom za posamezno končno točko, ki se lahko uporabijo za izpeljavo zaključkov o nevarnosti.

4.1 Toksikokinetika, metabolizem in porazdelitev (7.1)

Ta povzetek končne točke v IUCLID vključuje:

- polje za poljubno besedilo za navedbo kratkega opisa ključnih razpoložljivih podatkov;
- ključne vrednosti za raven morebitnega kopičenja v organizmih in ključne vrednosti za absorpcijo za oceno kemijske varnosti (CSA);
- polje za razpravo, namenjeno dodatnim pojasnilom in utemeljitvam izbire ključnih vrednosti.

Slika 2: Primer povzetka končne točke v IUCLID za toksikokinetiko

Opis različnih polj, ki so na voljo v povzetku končne točke: toksikokinetika, metabolizem in porazdelitev je naveden v nadaljevanju:

4.1.1 Kratek opis ključnih podatkov

V tem polju za besedilo bi bilo treba opisati najpomembnejše podatke o absorpciji, porazdelitvi, metabolizmu in izločanju ali ugotovitve na podlagi fizikalno-kemijskih lastnosti.

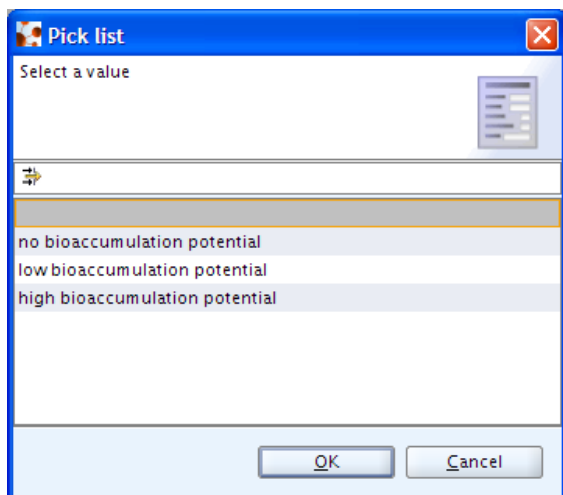
4.1.2 Ključna vrednost za oceno kemijske varnosti

V tem razdelku je treba navesti ključne vrednosti stopenj kopičenja v organizmih in absorpcije. Ti podatki se na primer uporabljajo v okviru ekstrapolacije od načina do načina izpostavljenosti ali za razpravo o morebitnem notranjem odmerku v oceni kemijske varnosti.

4.1.2.1 Zmožnost kopičenja v organizmih

Vpis z zaključki o zmožnosti kopičenja v organizmih se lahko vnese z izbiro enega od razpoložljivih vpisov v izbirnem seznamu (glejte sliko v nadaljevanju).

Slika 3: Izbirni seznam IUCLID za kopičenje v organizmih



Podatki običajno temeljijo na fizikalno-kemijskih lastnostih (log Kow, molekulska struktura in molekulska masa) ter metabolizmu (če so podatki na voljo).

Utemeljitev navedene vrednosti se lahko pojasni v polju za razpravo, ki je spodaj.

4.1.2.2 Stopnje absorpcije

Podatki običajno temeljijo na fizikalno-kemijskih lastnostih (log Kow, molekulska struktura in molekulska masa).

4.1.3 Razprava

V tem razdelku je treba navesti razlago rezultatov. To na primer zajema:

- razpravo o morebitnih vrzelih v podatkih;
- ustreznost rezultatov za oceno tveganja. Na primer, do kakšne mere so rezultati študije o živalih ustrezni za zdravje ljudi.

4.2 Akutna strupenost (7.2)

Ta povzetek končne točke IUCLID za vsak način izpostavljenosti vključuje naslednje elemente:

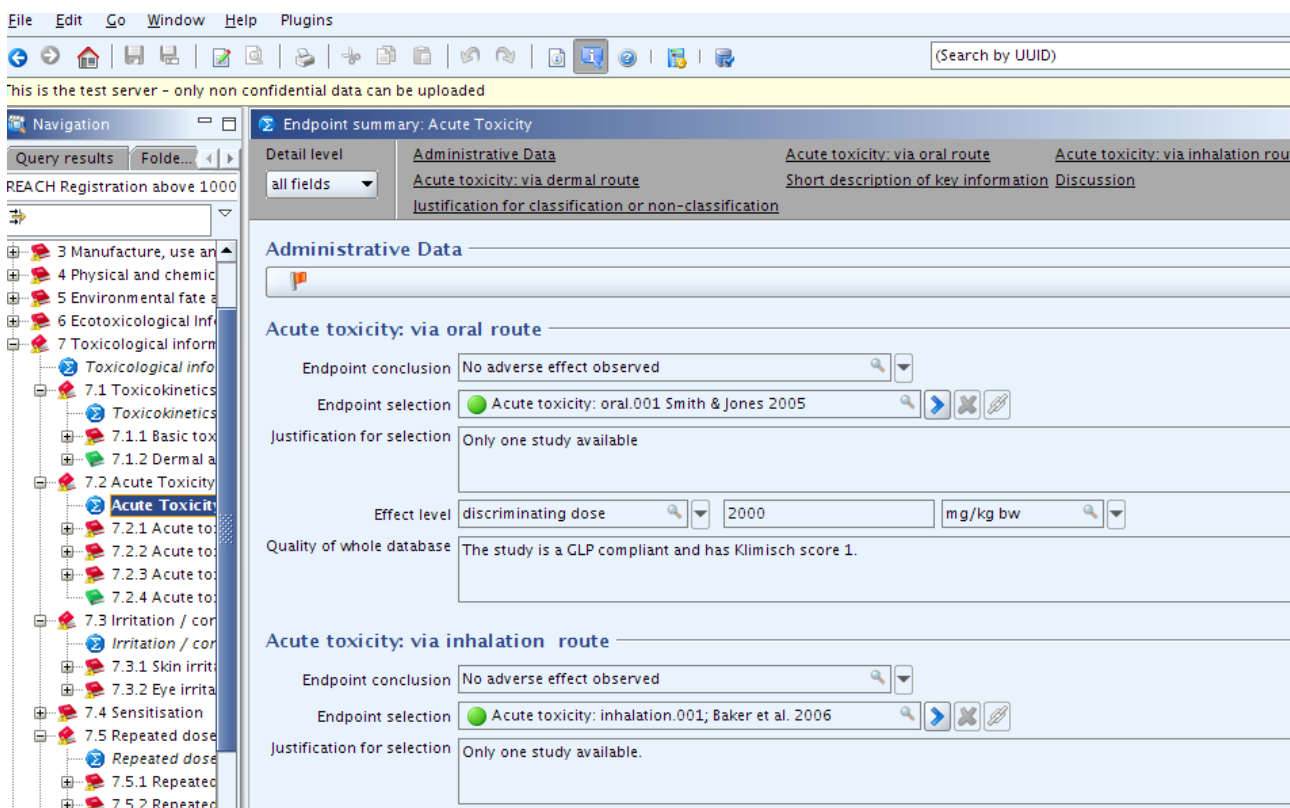
- izbirni seznam za navedbo zaključka o tej končni točki;
- povezavo do izbranih zapisov o študijah (grobih povzetkov študij), ki podpirajo zaključek;
- polje za poljubno besedilo za utemeljitev izbire te študije;
- vrsto deskriptorja odmerka (iz izbirnega seznama) in vrednost za raven učinka, ugotovljeno v navedeni študiji;

- polje za poljubno besedilo za označitev kakovosti celotne zbirke podatkov za to končno točko.

Za navedbo združenih podatkov za tri načine izpostavljenosti so na voljo naslednja polja za besedilo:

- polje za poljubno besedilo za opis ključnih podatkov iz grobih povzetkov študij;
- polje za poljubno besedilo za vključitev dodatne razlage in utemeljitve zaključkov, pripravljenih za to končno točko (razprava);
- polje za poljubno besedilo za primerjavo povzetka končne točke s kriteriji za razvrščanje in označevanje, da se utemelji razvrstitev ali nerazvrstitev.

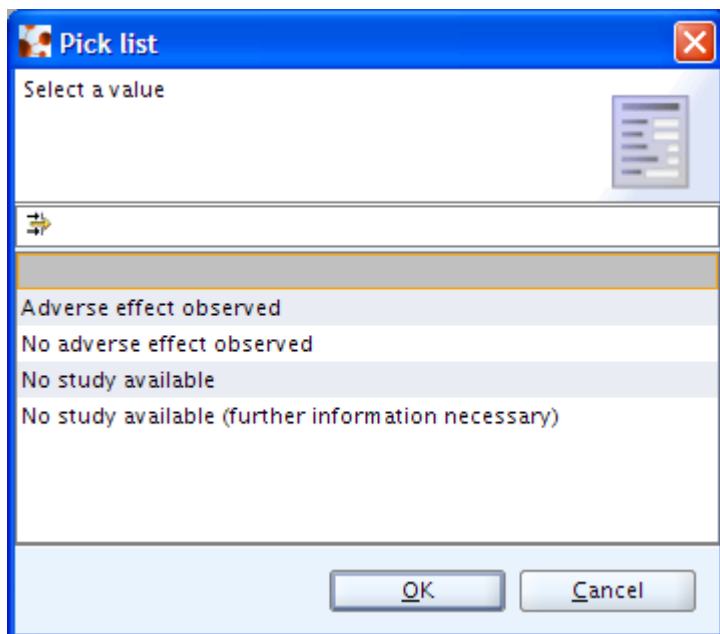
Slika 4: Primer povzetka končne točke v IUCLID za akutno strupenost



Za vse tri končne točke (akutna oralna strupenost, akutna strupenost pri vdihavanju in akutna dermalna strupenost) bi bilo treba izbrati „endpoint conclusion“ (zaključek o končni točki). Zaključek o končni točki bi moral temeljiti na smrtnosti živali. Upoštevati bi bilo treba vrsto in popravljivost hudih učinkov, ki se ne nanašajo na smrtnost.

4.2.1 Povzetek končne točke

Izbirni seznam, ki je na voljo za zaključke o končni točki, je:

Slika 5: IUCLID za zaključek o končni točki za akutno strupenost

Preglednica v nadaljevanju prikazuje pregled različnih možnosti, ki so na voljo v IUCLID.

Možnosti za zaključek o končni točki	Kdaj je možnost ustrezna
Ugotovljeni škodljivi učinki	Če so bili v kateri koli študiji ugotovljeni smrtnost ali hudi učinki. (Opozarjamo, da bi bilo treba živali, ki se humano usmrtijo zaradi s snovjo povezanih stresa in bolečine, zapisati kot s snovjo povezane smrti).
Škodljivi učinki niso bili ugotovljeni	Če je na voljo študija in če nobena žival ni poginila ali če niso bili ugotovljeni škodljivi učinki na ravni mejnega odmerka
Študija ni na voljo	Navedite utemeljitev
Študija ni na voljo (potrebne so dodatne informacije)	Ni ustrezna za akutno strupenost, ker za izvedbo študij iz Priloge VII ali VIII predlog za testiranje ni potreben

4.2.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)

Tu se lahko izbere povezava na grobi povzetek študije, na katerem temelji zaključek iz povzetka končne točke. Na podlagi te povezave se ohrani sledljivost prvotnega vira informacij za poznejše korake ocenjevanja in poročanja. Izbrati bi bilo treba študijo, katere rezultati so vzrok za največjo zaskrbljenost. Praviloma bi bilo treba uporabljati podatke o ljudeh, kadar so na voljo. Vendar je zanesljiv deskriptor odmerka na podlagi podatkov o ljudeh le redko na voljo.

Pri izbiri grobega povzetka študije je treba, med drugim, upoštevati naslednje dejavnike: 1) kakovost študije, npr. točka po Klimischu, 2) trajanje študije, 3) ali je študija skladna z dobro laboratorijsko prakso (GLP) ali ne. Prednost imajo razpoložljivi epidemiološki podatki, če so zanesljivi in ustrezni.

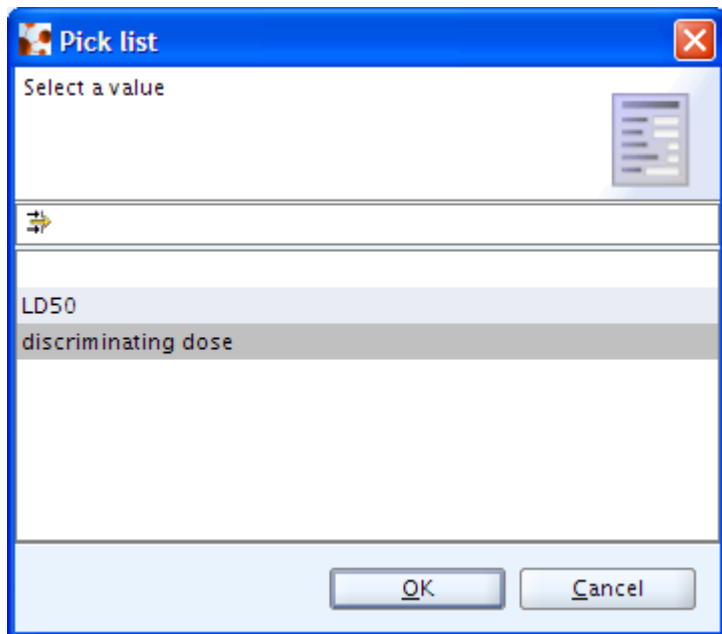
4.2.3 Utemeljitev izbire

Utemeljitev izbire je potrebna zlasti, če ni bila izbrana študija (grobi povzetek študije) z najnižjim deskriptorjem odmerka. V utemeljitvi se lahko na primer navede, da je študija z najnižjim deskriptorjem odmerka slabe kakovosti ali da ugotovljeni učinek ni ustrezen za ljudi.

Utemeljitev je treba navesti vedno, če za povzetek končne točke ni bil izbran grobi povzetek študije.

4.2.4 Raven učinka

Slika 6: Izbirni seznam IUCLID za raven učinka akutne strupenosti



Običajno bi bilo treba izbrati LD50 (LC50 za vdihavanje). Če škodljivi učinki niso ugotovljeni, je raven učinka enaka mejnemu odmerku.

4.2.5 Kakovost celotne zbirke podatkov

Upoštevati bi bilo treba naslednje dejavnike, ker lahko vplivajo na oceno nevarnosti:

- Do kakšne mere razpoložljivi podatki kot celota izpolnjujejo zahteve po podatkih iz uredbe REACH, ki izhajajo iz tonaže (popolnost zbirke podatkov)?
- Zanesljivost in skladnost med različnimi študijami: upoštevati bi bilo treba kakovost testne metode, velikost in statistično vrednost zasnove študije, biološko verodostojnost, razmerja med odmerkom in učinkom ter statistično testiranje.

4.2.6 Kratek opis ključnih podatkov

Tu bi bilo treba prikazati najpomembnejše ugotovitve.

4.2.7 Razprava

V tem razdelku je treba navesti razlago rezultatov. To na primer zajema:

- razpravo o morebitnih vrzelih v podatkih
- ustreznost rezultatov za oceno tveganja. Na primer, do kakšne mere so rezultati študije o živalih ustrezni za zdravje ljudi.

4.2.8 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve

Povzetek končne točke bi bilo treba primerjati s kriteriji za razvrščanje. Prikazati bi bilo treba razloge za izpolnjevanje ali neizpolnjevanje kriterijev za razvrščanje.

Upoštevajte, da se razvrstitev navede v razdelku 2 IUCLID.

4.3 Draženje/jedkost (7.3)

Ta povzetek končne točke IUCLID za vsak način izpostavljenosti vključuje naslednje elemente:

- izbirni seznam za navedbo zaključka o tej končni točki;
- izbirni seznam za navedbo ravni učinka na kvalitativni način.
- Za draženje kože in oči / jedkost za kožo in oči so dodatno na voljo naslednji elementi:
- povezava do izbranih zapisov o študijah (grobih povzetkov študij), ki podpirajo zaključek;
- polje za poljubno besedilo za utemeljitev izbire študije.

Za navedbo združenih podatkov za tri načine izpostavljenosti so na voljo naslednja polja za besedilo:

- polje za poljubno besedilo za kratek opis ključnih podatkov iz grobih povzetkov študij
- polje za poljubno besedilo za vključitev dodatne razlage in utemeljitve zaključkov, pripravljenih za to končno točko (razprava)
- polje za poljubno besedilo za primerjavo povzetka končne točke s kriteriji za razvrščanje in označevanje, da se utemelji razvrstitev ali nerazvrstitev.

Upoštevajte: ta razdelek ne zajema draženja dihal.

Slika 7: Primer povzetka končne točke v IUCLID za draženje

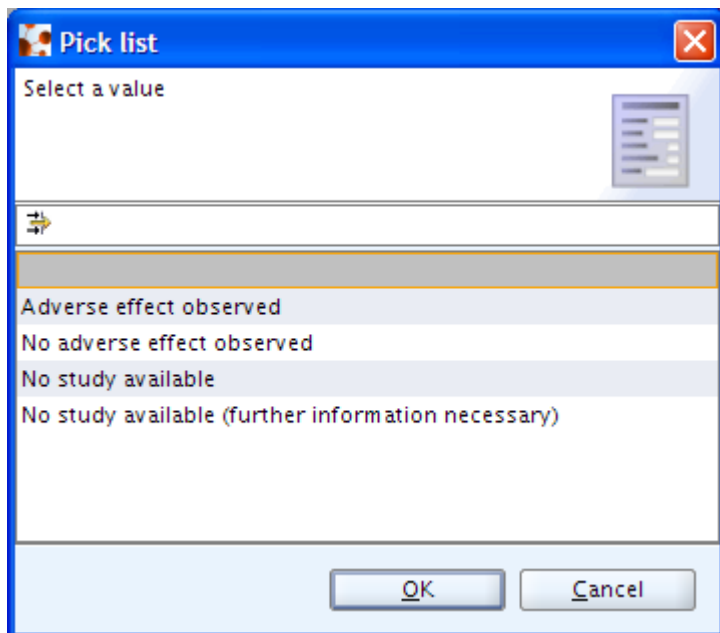
The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The left pane shows a navigation tree with 'Irritation / corrosion' selected. The main area is titled 'Endpoint summary: Irritation / corrosion' and contains the following sections:

- Administrative Data:** Includes tabs for 'Administrative Data', 'Skin irritation / corrosion', and 'Eye irritation'. Below these are links for 'Respiratory irritation', 'Short description of key information', and 'Discussion'.
- Skin irritation / corrosion:**
 - Endpoint conclusion: Adverse effect observed
 - Endpoint selection: Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006
 - Justification for selection: Only one study available.
 - Effect level: slightly irritating
- Eye irritation:**
 - Endpoint conclusion: Adverse effect observed
 - Endpoint selection: Eye irritation.001; Watt et al. 2003
 - Justification for selection: Only one study available.
 - Effect level: slightly irritating

4.3.1 Zaključek o končni točki

Izbirni seznam, ki je na voljo za zaključke o končni točki, je:

Slika 8: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o končni točki



Preglednica v nadaljevanju prikazuje pregled različnih možnosti, ki so na voljo.

Možnosti za zaključek o končni točki	Kdaj je možnost ustrezna
Ugotovljeni škodljivi učinki	Snov izpolnjuje kriterije za razvrstitev zaradi jedkosti/draženja/resne okvare oči
Škodljivi učinki niso bili ugotovljeni	Snov ne izpolnjuje kriterijev za razvrstitev za zadevno končno točko.
Študija ni na voljo	Navedite utemeljitev
Študija ni na voljo (potrebne so dodatne informacije)	Ni ustrezna za draženje kože/oči ali jedkost za kožo/oči, ker za izvedbo študij iz Priloge VII ali VIII predlog za testiranje ni potreben

4.3.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)

Tu se lahko izbere povezava na grobi povzetek študije, na katerem temelji zaključek iz povzetka končne točke. Na podlagi te povezave se ohrani sledljivost prvotnega vira informacij za poznejše korake ocenjevanja in poročanja. Izbrati bi bilo treba študijo, katere rezultati so vzrok za največjo zaskrbljenost. Praviloma bi bilo treba uporabljati podatke o ljudeh, kadar so na voljo. Vendar je zanesljiv deskriptor odmerka na podlagi podatkov o ljudeh le redko na voljo.

Pri izbiri grobega povzetka študije je treba, med drugim, upoštevati naslednje dejavnike: 1) kakovost študije, npr. točka po Klimischu, 2) trajanje študije, 3) ali je študija skladna z dobro laboratorijsko prakso (GLP) ali ne. Prednost imajo razpoložljivi epidemiološki podatki, če so zanesljivi in ustrezni.

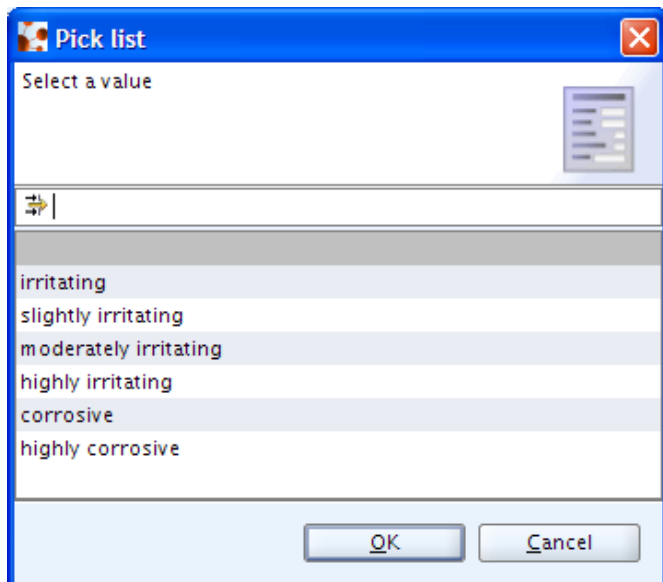
4.3.3 Utemeljitev izbire

Utemeljitev izbire je potrebna zlasti, če ni bila izbrana študija (grobi povzetek študije) z najnižjim deskriptorjem odmerka. V utemeljitvi se lahko navede na primer, da je študija z najnižjim deskriptorjem odmerka slabe kakovosti ali da ugotovljeni učinek ni ustrezen za ljudi.

Utemeljitev je treba navesti vedno, če za povzetek končne točke ni bil izbran grobi povzetek študije.

4.3.4 Raven učinka

Slika 9: Izbirni seznam IUCLID za raven učinka draženje kože/oči ali jedkosti za kožo/oči



Raven učinka bi bilo treba izbrati le, če snov izpolnjuje kriterije za razvrstitev zaradi jedkosti/draženja. Če bi bilo treba snov razvrstiti v kategorijo 1A, 1B ali 1C za kožo in kategorijo 1 za oči, bi bilo treba izbrati raven učinka „corrosive“ (jedko). Če bi bilo treba snov razvrstiti v kategorijo 2 (za kožo in oči), bi bilo treba izbrati raven učinka „irritating“ (draženje).

4.3.5 Kratek opis ključnih podatkov

Tu bi bilo treba prikazati najpomembnejše ugotovitve iz izbranih študij.

4.3.6 Razprava

V tem razdelku je treba navesti razlago rezultatov. To na primer zajema:

- Razpravo o morebitnih vrzelih v podatkih.
- Ustreznost rezultatov za oceno tveganja. Na primer, do kakšne mere so rezultati študije o živalih ustrezni za zdravje ljudi.

4.3.7 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve

Tu bi bilo treba primerjati zaključke o končni točki s kriteriji za razvrščanje. Prikazati bi bilo treba razloge za izpolnjevanje ali neizpolnjevanje kriterijev. Upoštevajte, da se razvrstitev navede v razdelku 2 IUCLID. Upoštevajte tudi, da so zaključki za končno točko draženje/jedkost odvisni od razvrstitve. Če je ustrezno, bi bilo treba pojasniti razloge, zakaj škodljivi učinki, ki so navedeni v grobih povzetkih študij, ne privedejo do razvrstitve snovi (in tako „no hazard identified“ (ni ugotovljenih nevarnosti)).

4.4 Preobčutljivost (7.4)

Ta povzetek končne točke IUCLID za vsak način izpostavljenosti vključuje naslednje elemente:

- izbirni seznam za navedbo zaključka o tej končni točki;
- povezavo do izbranega zapisa o študiji (grobega povzetka študije), ki podpira zaključek;
- polje za poljubno besedilo za utemeljitev izbire študije;
- polje za poljubno besedilo za kratek opis ključnih podatkov iz grobih povzetkov študij;
- polje za poljubno besedilo za vključitev dodatne razlage in utemeljitve zaključkov, pripravljenih za to končno točko (razprava).

Za navedbo združenih podatkov za dva načina izpostavljenosti je na voljo naslednje polje za besedilo:

- polje za poljubno besedilo za primerjavo povzetka končne točke s kriteriji za razvrščanje in označevanje, da se utemelji razvrstitev ali nerazvrstitev.

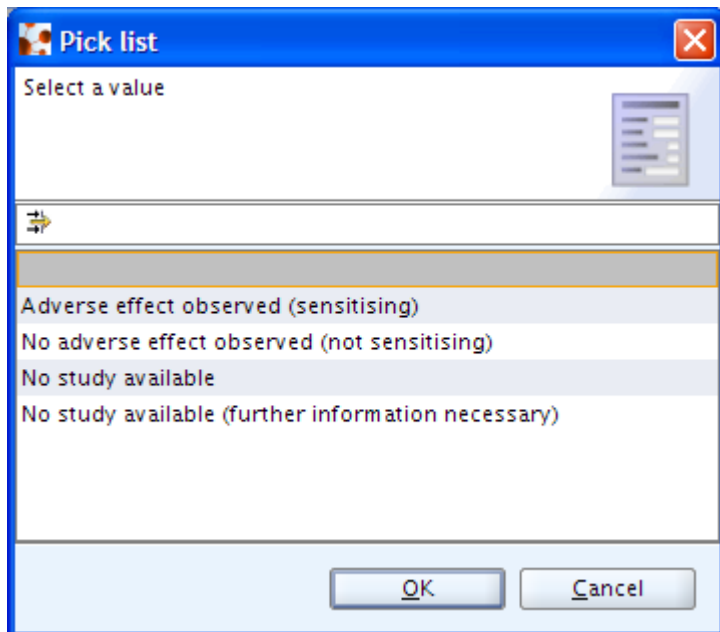
Upoštevajte: ta razdelek ne zajema preobčutljivosti dihal

Slika 10: Primer povzetka končne točke v IUCLID za preobčutljivost kože

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled 'Endpoint summary: Sensitisation'. On the left, there is a navigation tree with categories like '3 Manufactur...', '4 Physical and...', '5 Environmen...', '6 Ecotoxicolog...', '7 Toxicologic...', and sub-items like '7.1 Toxic...', '7.1.1', '7.1.2', '7.2 Acute...', '7.2.1', '7.2.2', '7.2.3', '7.2.4', '7.3 Irritat...', '7.3.1', '7.3.2', '7.4 Sensit...', '7.4.1', and '7.4.2'. The main content area is divided into sections: 'Administrative Data', 'Skin sensitisation', 'Short description of key information', and 'Discussion'. The 'Skin sensitisation' section includes fields for 'Endpoint conclusion' (No adverse effect observed (not sensitising)), 'Endpoint selection' (Skin sensitisation.001; Smith & Jones 2004), and 'Justification for selection' (Only one study availbale). The 'Short description of key information' section contains the text: 'No positive reactions were observed in the Guinea pig maximisation test for the test substance.' The 'Discussion' 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 Povzetek končne točke

Izbirni seznam, ki je na voljo za zaključke o končni točki, je:

Slika 11: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o končni točki za preobčutljivost

Preglednica v nadaljevanju prikazuje pregled različnih možnosti, ki so na voljo.

Možnosti za zaključek o končni točki	Kdaj je možnost ustrezna
Ugotovljeni škodljivi učinki	Snov je razvrščena kot povzročitelj preobčutljivosti
Škodljivi učinki niso bili ugotovljeni	Snov ni razvrščena kot povzročitelj preobčutljivosti
Študija ni na voljo	Navedite utemeljitev
Študija ni na voljo (potrebne so dodatne informacije)	Ni ustrezna za preobčutljivost, ker za izvedbo študij iz Priloge VII ali VIII predlog za testiranje ni potreben

4.4.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)

Tu se lahko izbere povezava na grobi povzetek študije, na katerem temelji zaključek iz povzetka končne točke. Na podlagi te povezave se ohrani sledljivost prvotnega vira informacij za poznejše korake ocenjevanja in poročanja. Izbrati bi bilo treba študijo, katere rezultati so vzrok za največjo zaskrbljenost. Praviloma bi bilo treba uporabljati podatke o ljudeh, kadar so na voljo. Vendar je zanesljiv deskriptor odmerka na podlagi podatkov o ljudeh le redko na voljo.

Pri izbiri grobega povzetka študije je treba, med drugim, upoštevati naslednje dejavnike: 1) kakovost študije, npr. točka po Klimischu, 2) trajanje študije, 3) ali je študija skladna z dobro laboratorijsko prakso (GLP) ali ne. Prednost imajo razpoložljivi epidemiološki podatki in drugi podatki o ljudeh, če so zanesljivi in ustrezni.

4.4.3 Utemeljitev izbire

Utemeljitev izbire je potrebna zlasti, če ni bila izbrana študija (grobi povzetek študije) z najnižjim deskriptorjem odmerka. V utemeljitvi se lahko navede na primer, da je študija z najnižjim deskriptorjem odmerka slabe kakovosti ali da ugotovljeni učinek ni ustrezen za ljudi. Utemeljitev je treba navesti vedno, če za povzetek končne točke ni bil izbran grobi povzetek študije.

4.4.4 Kratek opis ključnih podatkov

Tu bi bilo treba prikazati najpomembnejše ugotovitve.

4.4.5 Razprava

V tem razdelku je treba navesti razlago rezultatov. To na primer zajema:

- Razpravo o morebitnih vrzelih v podatkih.
- Ustreznost rezultatov za oceno tveganja. Na primer, do kakšne mere so rezultati študije o živalih ustrezni za zdravje ljudi.

4.4.6 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve

V tem razdelku bi bilo treba primerjati zaključke o končni točki s kriteriji za razvrščanje. Prikazati bi bilo treba razloge za izpolnjevanje ali neizpolnjevanje kriterijev. Upoštevajte, da se razvrstitev navede v razdelku 2 IUCLID.

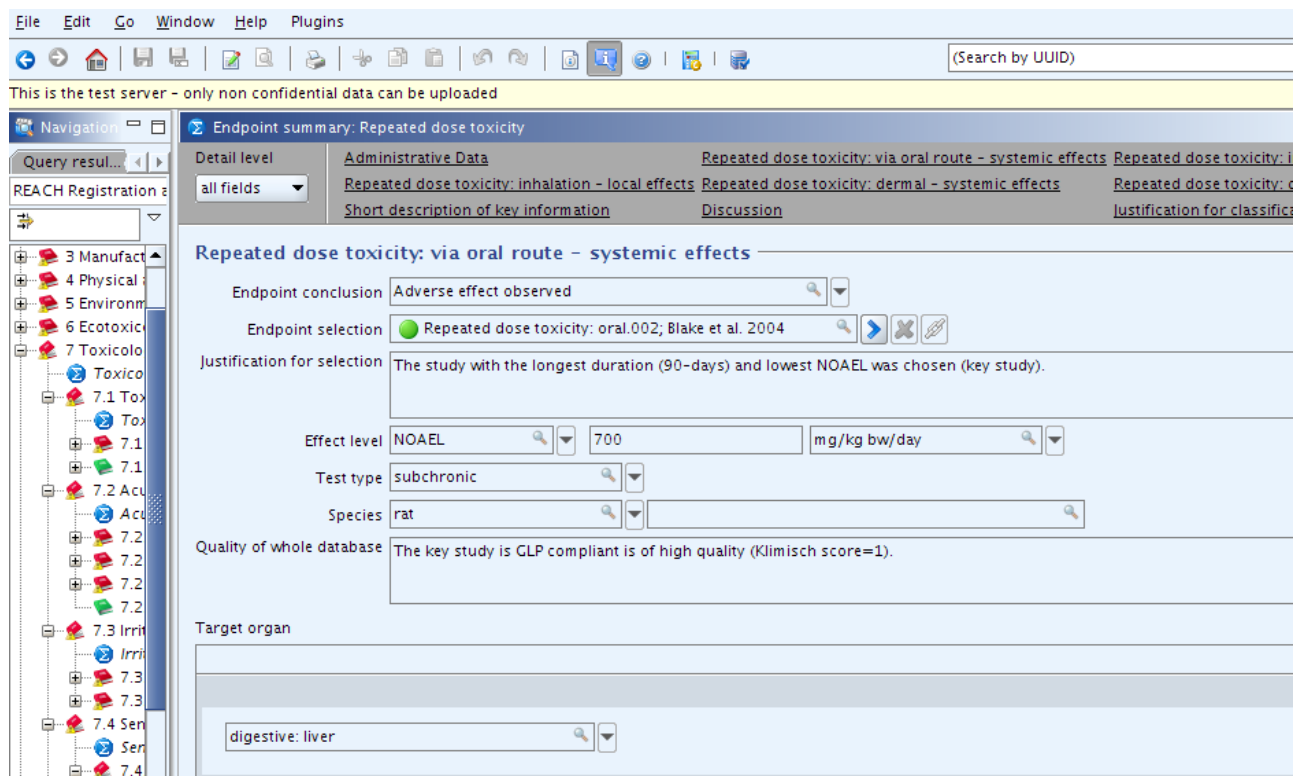
4.5 Strupenost pri ponovljenih odmerkih (7.5)

Ta razdelek se uporablja tudi za končni točki 7.9.1 Nevrotoksičnost in 7.9.2 Imunotoksičnost. Ta povzetek končne točke IUCLID za vsak način izpostavljenosti vključuje naslednje elemente:

- izbirni seznam za navedbo zaključka o tej končni točki;
- povezavo do izbranih zapisov o študijah (grobih povzetkov študij), ki podpirajo zaključek;
- polje za poljubno besedilo za utemeljitev izbire študije;
- vrsto deskriptorja odmerka (iz izbirnega seznama) in vrednost za raven učinka, ugotovljeno v navedeni študiji;
- izbirni seznam za vrsto testiranja in izbirni seznam za vrste v navedeni študiji;
- polje za poljubno besedilo za označitev kakovosti celotne zbirke podatkov za to končno točko;
- izbirni seznam za označitev ciljnega organa, za katerega je zaskrbljenost največja.

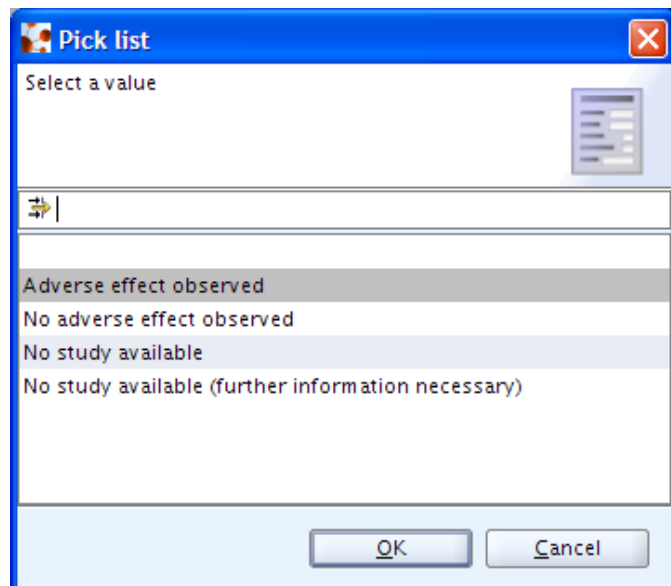
Za navedbo združenih informacij za tri načine izpostavljenosti (oralni, dermalni in z vdihavanjem) so na voljo naslednja polja za besedilo:

- polje za poljubno besedilo za kratek opis ključnih podatkov iz grobih povzetkov študij
- polje za poljubno besedilo za vključitev dodatne razlage in utemeljitve zaključkov, pripravljenih za to končno točko (razprava)
- polje za poljubno besedilo za primerjavo povzetka končne točke s kriteriji za razvrščanje in označevanje, da se utemelji razvrstitev ali nerazvrstitev.

Slika 12: Primer povzetka končne točke v IUCLID za strupenost pri ponovljenih odmerkih

4.5.1 Povzetek končne točke

Izbirni seznam, ki je na voljo za zaključke o končni točki, je:

Slika 13: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o končni točki za strupenost pri ponovljenih odmerkih

Preglednica v nadaljevanju prikazuje pregled različnih možnosti, ki so na voljo.

Možnosti za zaključek o končni točki	Kdaj je možnost ustrezna
Ugotovljeni škodljivi učinki	Ugotovljeni škodljivi učinki so na ravni mejnega odmerka ali pod njo
Škodljivi učinki niso bili ugotovljeni	Na ravni mejnega odmerka ali pod njo škodljivi učinki niso bili ugotovljeni
Študija ni na voljo	Navedite utemeljitev
Študija ni na voljo (potrebne so dodatne informacije)	Dokumentacija vsebuje predlog za testiranje strupenosti pri ponovljenih odmerkih (90-dnevna študija)

4.5.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)

Tu se lahko izbere povezava na grobi povzetek študije, na katerem temelji zaključek iz povzetka končne točke. Na podlagi te povezave se ohrani sledljivost prvotnega vira informacij za poznejše korake ocenjevanja in poročanja. Izbrati bi bilo treba študijo, katere rezultati so vzrok za največjo zaskrbljenost. Praviloma bi bilo treba uporabljati podatke o ljudeh, kadar so na voljo. Vendar je zanesljiv deskriptor odmerka na podlagi podatkov o ljudeh le redko na voljo.

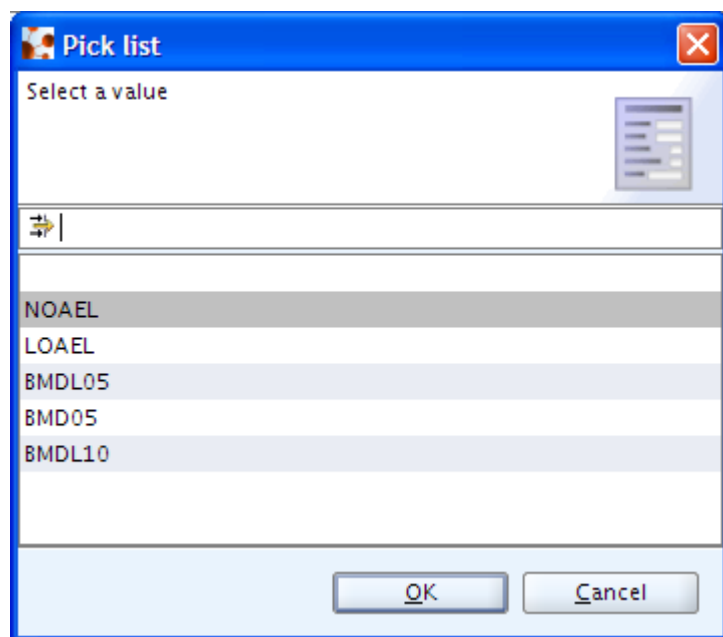
Pri izbiri grobega povzetka študije je treba, med drugim, upoštevati naslednje dejavnike: 1) kakovost študije, npr. točka po Klimischu, 2) trajanje študije, 3) ali je študija skladna z dobro laboratorijsko prakso (GLP) ali ne. Prednost imajo razpoložljivi epidemiološki podatki, če so zanesljivi in ustrezni.

4.5.3 Utemeljitev izbire

Za izbiro je potrebna posebna utemeljitev, če je namesto študije dolgodobne strupenosti (npr. 90-dnevna študija) izbrana študija kratkodobne strupenosti (npr. 28-dnevna študija), študija slabe kakovosti namesto študije visoke kakovosti ali študija, ki ni skladna z dobro laboratorijsko prakso, namesto študije, skladne z dobro laboratorijsko prakso.

4.5.4 Raven učinka

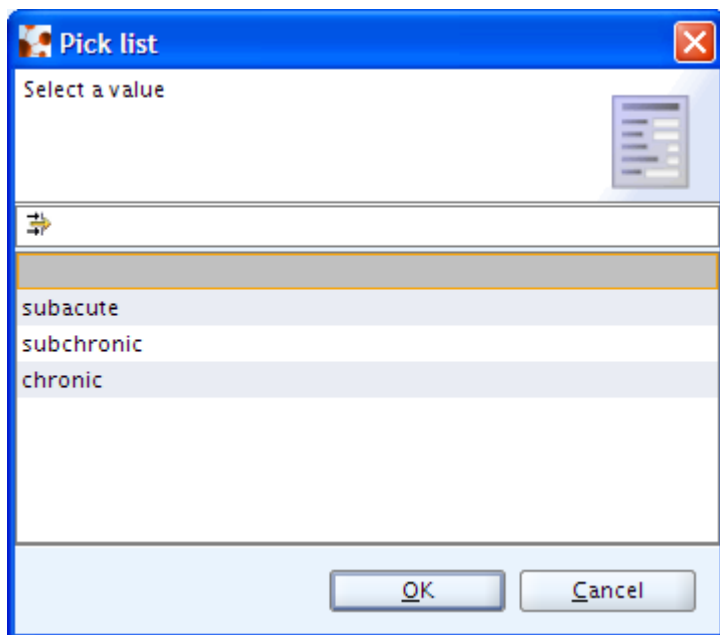
Slika 14: Izbirni seznam IUCLID za raven učinka za strupenost pri ponovljenih odmerkih



Primerni deskriptor odmerka v tem povzetku končne točke je NOAEL ali NOAEC – v nekaterih študijah tudi BMDL (raven primerjalnega odmerka). LOAEL ali LOAEC bi se smela uporabiti le, če NOAEL ali NOAEC ni na voljo. Če je deskriptor odmerka v grobem povzetku študije izražen v ppm/ppb, bi ga bilo treba najprej pretvoriti v ng/m³ ali µg/m³ ali mg/m³. Za način izpostavljenosti prek vdihavanja in dermalni način se lahko navedejo tudi rezultati o lokalnih učinkih.

4.5.5 Vrsta testiranja

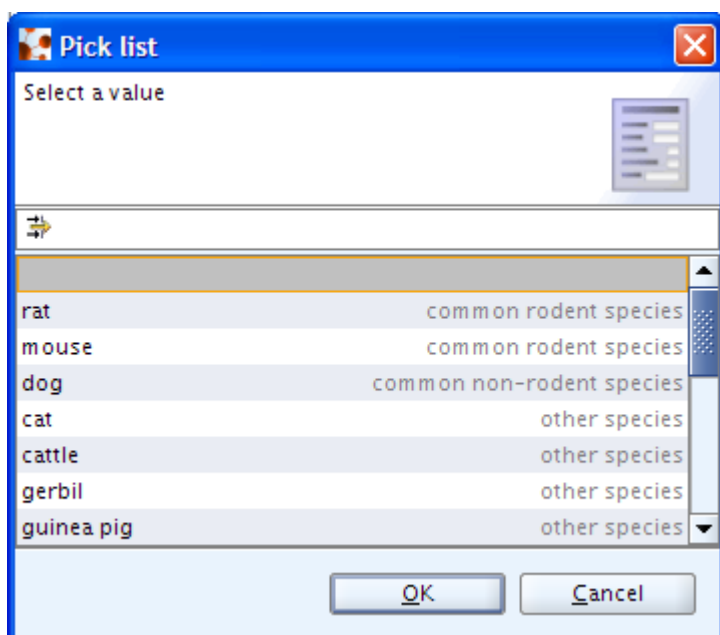
Slika 15: Izbirni seznam IUCLID za vrsto testiranja za strupenost pri ponovljenih odmerkih



Vrsta testiranja bi morala biti enaka, kakor v izbranem grobem povzetku študije. Ti podatki se uporabljajo pri izpeljavi DNEL.

4.5.6 Vrsta

Slika 16: Izbirni seznam IUCLID za vrste za strupenost pri ponovljenih odmerkih



Izbrana vrsta bi morala biti enaka, kakor v izbranem grobem povzetku študije.

4.5.7 Kakovost celotne zbirke podatkov

Upoštevati bi bilo treba naslednje dejavnike, ker lahko vplivajo na oceno nevarnosti:

- Obseg, v katerem razpoložljivi podatki kot celota izpolnjujejo zahteve po podatkih iz uredbe REACH, ki izhajajo iz tonaže (popolnost zbirke podatkov).
- Zanesljivost in skladnost med različnimi študijami. Tu bi bilo treba upoštevati kakovost testne metode, velikost in statistično vrednost zasnove študije, biološko verodostojnost, razmerja med odmerkom in učinkom ter statistično testiranje.

4.5.8 Ciljni organ

Če je ciljnih organov več, bi bilo treba izbrati ciljni organ, pri katerem škodljivi učinki povzročajo največjo zaskrbljenost, tj. organ, ki je povezan z deskriptorjem odmerka.

4.5.9 Kratek opis ključnih podatkov

Tu bi bilo treba prikazati najpomembnejše ugotovitve.

4.5.10 Razprava

V tem razdelku je treba navesti razlago rezultatov. To na primer zajema:

- Razpravo o morebitnih vrzelih v podatkih.
- Ustreznost rezultatov za oceno tveganja. Na primer, do kakšne mere so rezultati študije o živalih ustrezni za zdravje ljudi.

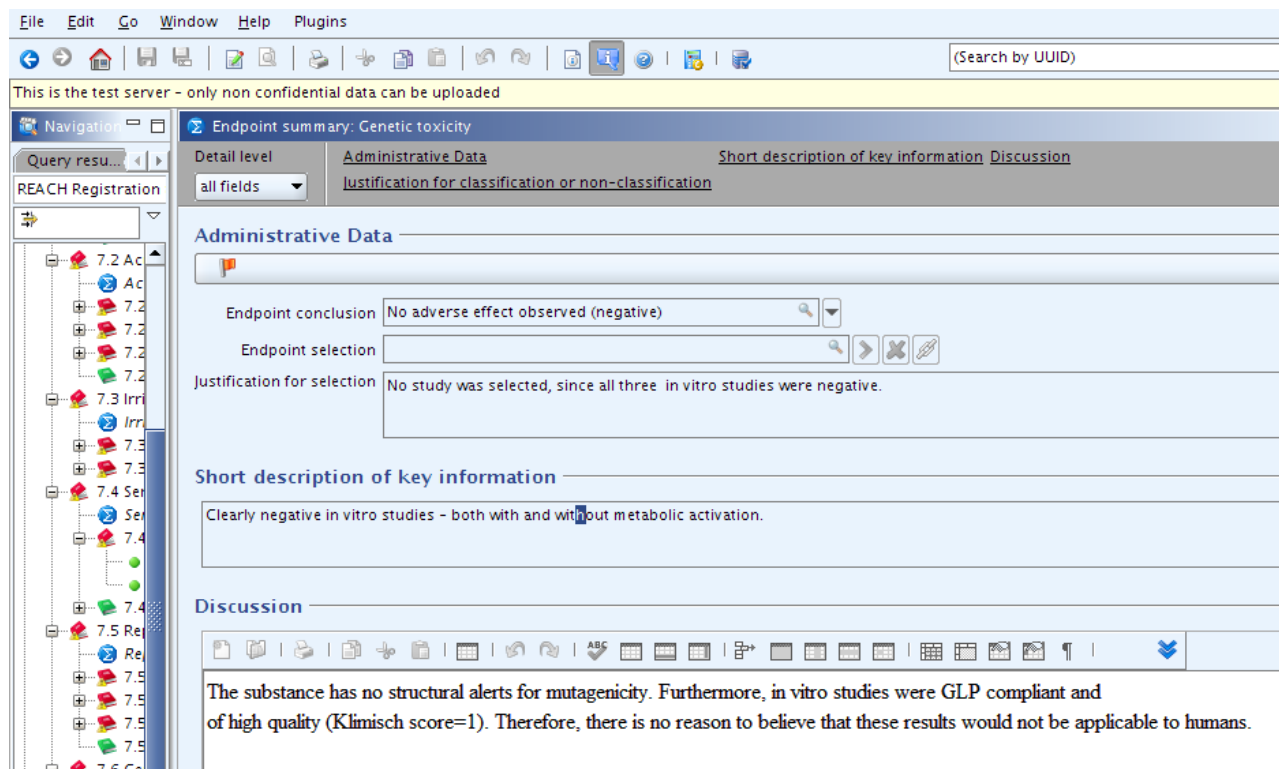
4.5.11 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve

V tem razdelku bi bilo treba primerjati zaključke o končni točki s kriteriji za razvrščanje. Prikazati bi bilo treba razloge za izpolnjevanje ali neizpolnjevanje kriterijev. Upoštevajte, da se razvrstitev navede v razdelku 2 IUCLID.

4.6 Genotoksičnost (7.6)

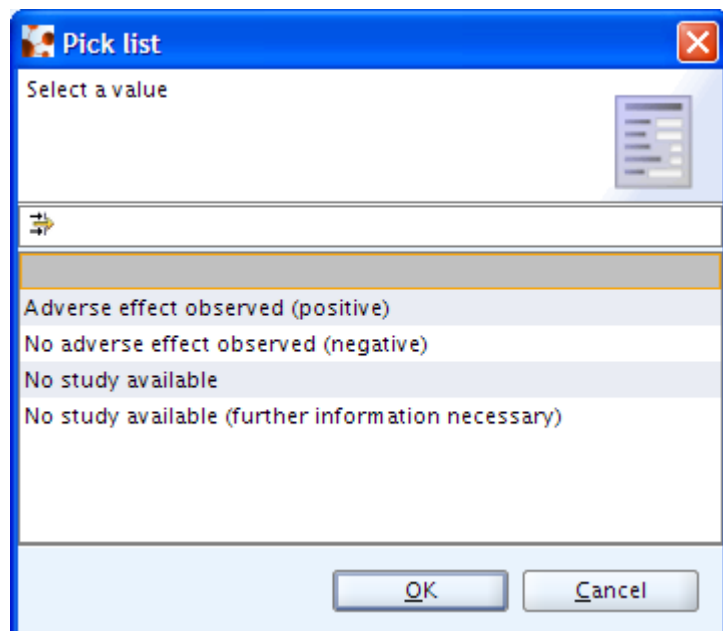
Ta povzetek končne točke v IUCLID vključuje naslednje elemente:

- izbirni seznam za navedbo zaključka o tej končni točki;
- povezavo do izbranih zapisov o študijah (grobih povzetkov študij), ki podpirajo zaključek;
- polje za poljubno besedilo za utemeljitev izbire študije;
- polje za poljubno besedilo za kratek opis ključnih podatkov iz grobih povzetkov študij;
- polje za poljubno besedilo za vključitev dodatne razlage in utemeljitve zaključkov, pripravljenih za to končno točko (razprava);
- polje za poljubno besedilo za primerjavo povzetka končne točke s kriteriji za razvrščanje in označevanje, da se utemelji razvrstitev ali nerazvrstitev.

Slika 17: Primer povzetka končne točke v IUCLID za genotoksičnost

4.6.1 Povzetek končne točke

Izbirni seznam, ki je na voljo za zaključke o končni točki, je:

Slika 18: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o končni točki za genotoksičnost

Preglednica v nadaljevanju prikazuje pregled različnih možnosti, ki so na voljo:

Možnosti za zaključek o končni točki	Kdaj je možnost ustrezna
Ugotovljeni škodljivi učinki	Snov je mutagena, npr. pozitivna študija <i>in vivo</i> za katero koli končno točko (genska mutacija/kromosomska aberacija).
Škodljivi učinki niso bili ugotovljeni	Snov ni mutagena. Splošni zaključek: snov ni mutagena.
Študija ni na voljo	Navedite utemeljitev
Študija ni na voljo (potrebne so dodatne informacije)	Dokumentacija vsebuje predlog za testiranje genotoksičnosti <i>in vivo</i>

4.6.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)

Grobi povzetek študije bi bilo treba izbrati v primerih, ko je na voljo le ena študija *in vitro* (snovi iz Priloge VII) ali je v dokumentaciji le ena pozitivna študija (*in vitro* ali *in vivo*). V vseh drugih primerih grobega povzetka študije ni treba izbrati.

4.6.3 Utemeljitev izbire

Za izbiro je potrebna utemeljitev, če je namesto dolgodobne študije izbrana kratkodobna študija, študija slabe kakovosti namesto študije visoke kakovosti ali študija, ki ni skladna z dobro laboratorijsko prakso, namesto študije, skladne z dobro laboratorijsko prakso.

4.6.4 Kratek opis ključnih podatkov

Tu bi bilo treba prikazati najpomembnejše ugotovitve.

4.6.5 Razprava

V tem razdelku je treba navesti razlago rezultatov. To na primer zajema:

- Razpravo o morebitnih vrzelih v podatkih.
- Ustreznost rezultatov za oceno tveganja. Na primer, do kakšne mere so rezultati študije o živalih ustrezni za zdravje ljudi.

4.6.6 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve

V tem razdelku bi bilo treba primerjati zaključke o končni točki s kriteriji za razvrščanje. Prikazati bi bilo treba razloge za izpolnjevanje ali neizpolnjevanje kriterijev. Upoštevajte, da bi bilo treba razvrstitev navesti v razdelku 2 IUCLID.

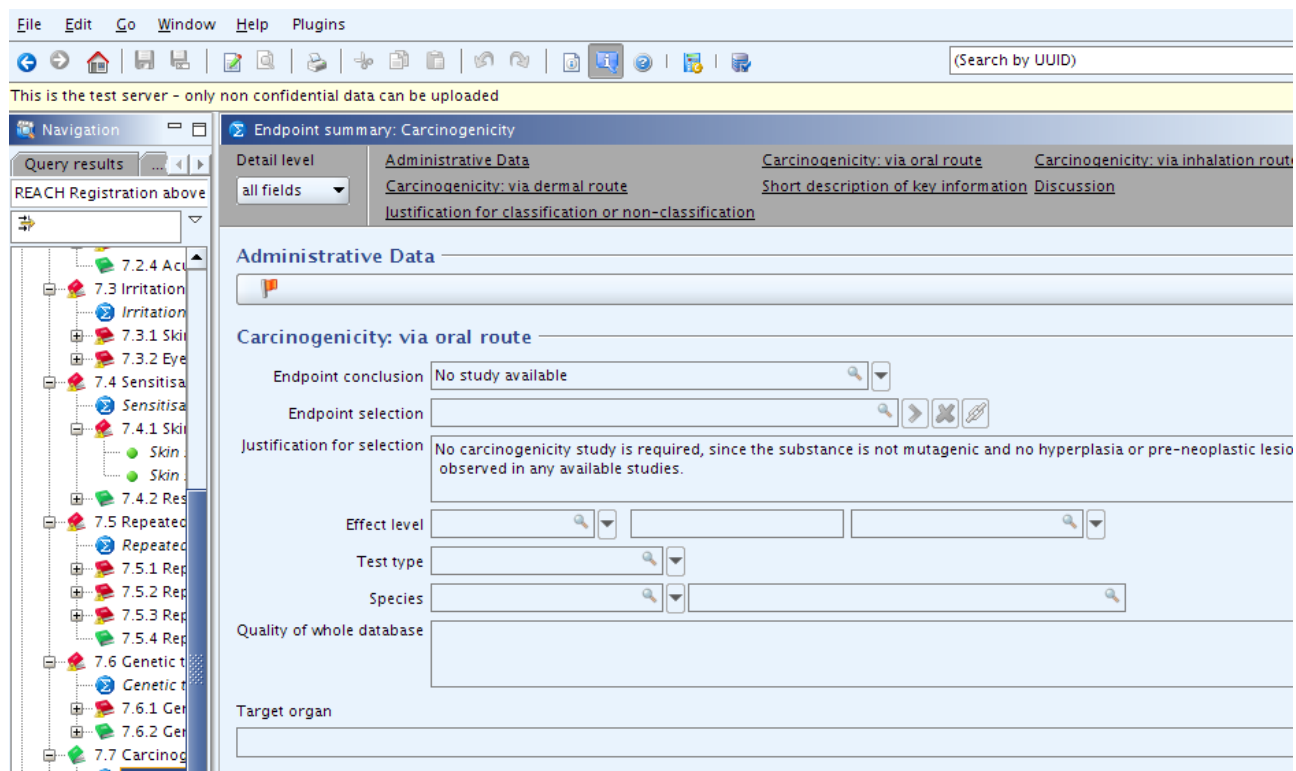
4.7 Rakotvornost (7.7)

Ta povzetek končne točke IUCLID za vsak način izpostavljenosti vključuje naslednje elemente:

- izbirni seznam za navedbo zaključka o tej končni točki;
- povezavo do izbranih zapisov o študijah (grobih povzetkov študij), ki podpirajo zaključek;
- polje za poljubno besedilo za utemeljitev izbire študije;
- vrsto deskriptorja odmerka (iz izbirnega seznama) in vrednost za raven učinka, ugotovljeno v navedeni študiji;
- izbirni seznam za vrsto testiranja in izbirni seznam za vrste v navedeni študiji;
- polje za poljubno besedilo za označitev kakovosti celotne zbirke podatkov za to končno točko;
- izbirni seznam za označitev ciljnega organa, za katerega je zaskrbljenost največja.

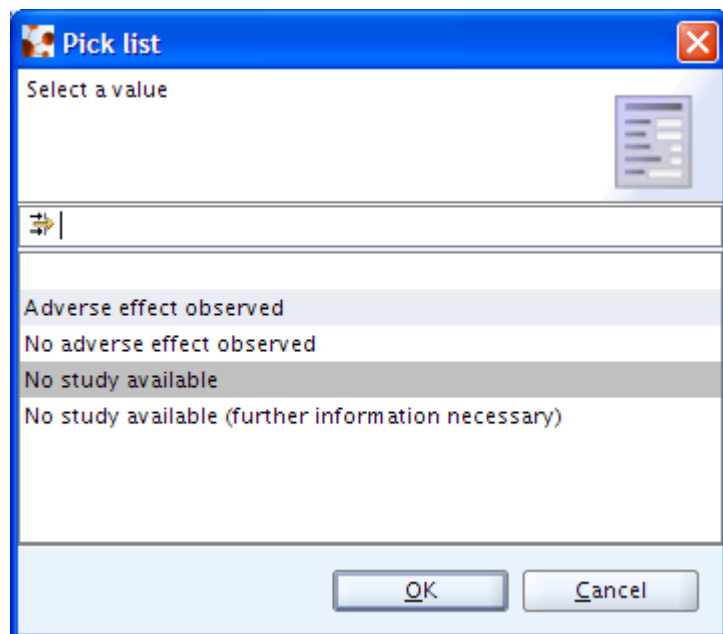
Za navedbo združenih informacij za tri načine izpostavljenosti (oralni, dermalni in z vdihavanjem) so na voljo naslednja polja za besedilo:

- polje za poljubno besedilo za opis ključnih podatkov iz grobih povzetkov študij;
- polje za poljubno besedilo za vključitev dodatne razlage in utemeljitve zaključkov, pripravljenih za to končno točko (razprava);
- polje za poljubno besedilo za primerjavo povzetka končne točke s kriteriji za razvrščanje in označevanje, da se utemelji razvrstitev ali nerazvrstitev.

Slika 19: Primer povzetka končne točke v IUCLID za rakotvornost, kadar študija ni na voljo

4.7.1 Povzetek končne točke

Izbirni seznam, ki je na voljo za zaključke o končni točki, je:

Slika 20: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o končni točki za rakotvornost

Preglednica v nadaljevanju razlaga različne možnosti, ki so na voljo.

Možnosti za zaključek o končni točki	Kdaj je možnost ustrezna
Ugotovljeni škodljivi učinki	Snov je rakotvorna
Škodljivi učinki niso bili ugotovljeni	V razpoložljivi(-h) študiji (študijah) ni ugotovljeno, da bi bila snov rakotvorna
Študija ni na voljo	Navedite utemeljitev
Študija ni na voljo (potrebne so dodatne informacije)	Dokumentacija vsebuje predlog za testiranje glede rakotvornosti

4.7.2 Izbira končne točke (izbira grobega povzetka študije)

Tu se lahko izbere povezava na grobi povzetek študije, na katerem temelji zaključek iz povzetka končne točke. Na podlagi te povezave se ohrani sledljivost prvotnega vira informacij za poznejše korake ocenjevanja in poročanja. Izbrati bi bilo treba študijo, katere rezultati so vzrok za največjo zaskrbljenost. Praviloma bi bilo treba uporabljati podatke o ljudeh, kadar so na voljo. Vendar je zanesljiv deskriptor odmerka na podlagi podatkov o ljudeh le redko na voljo.

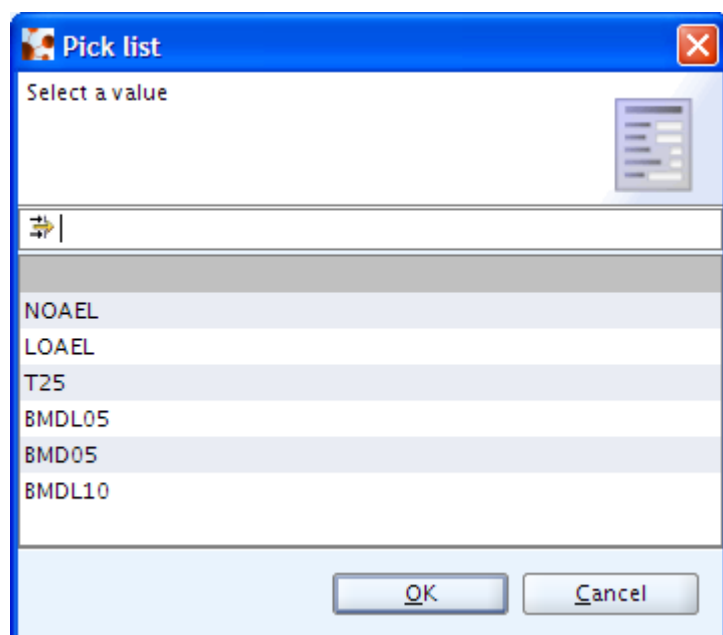
Pri izbiri grobega povzetka študije je treba, med drugim, upoštevati naslednje dejavnike: 1) kakovost študije, npr. točka po Klimischu, 2) trajanje študije, 3) ali je študija skladna z dobro laboratorijsko prakso (GLP) ali ne. Prednost imajo razpoložljivi epidemiološki podatki, če so zanesljivi in ustrezni.

4.7.3 Utemeljitev izbire

Za izbiro je potrebna utemeljitev, če je namesto dolgodobne študije izbrana kratkodobna študija, študija slabe kakovosti namesto študije visoke kakovosti ali študija, ki ni skladna z dobro laboratorijsko prakso, namesto študije, skladne z dobro laboratorijsko prakso.

4.7.4 Raven učinka

Slika 21: Izbirni seznam IUCLID za raven učinka za rakotvornost



Ta izbira deskriptorja odmerka bi se smela nanašati le na rakotvorne učinke. Druge učinke in deskriptorje odmerka je treba navesti v razdelku „Short description of key information“ (kratek opis ključnih podatkov).

T25 bi bilo treba izbrati, če se predpostavlja, da za rakotvornost ni mejne vrednosti. Druge deskriptorje odmerka je treba izbrati, če je bila ugotovljena mejna vrednost za rakotvornost.

4.7.5 Vrsta testiranja

Večina študij rakotvornosti *in vivo* je kroničnih študij.

4.7.6 Vrsta

Izbrana vrsta bi morala biti enaka vrsti, ki je navedena v izbranem grobem povzetku študije.

4.7.7 Kakovost celotne zbirke podatkov

Upoštevati bi bilo treba naslednje dejavnike, ker lahko vplivajo na oceno nevarnosti:

- Obseg, v katerem razpoložljivi podatki kot celota izpolnjujejo zahteve po podatkih iz uredbe REACH, ki izhajajo iz tonaže (popolnost zbirke podatkov).
- Zanesljivost in skladnost med različnimi študijami. Tu bi bilo treba upoštevati kakovost testne metode, velikost in statistično vrednost zasnove študije, biološko verodostojnost, razmerja med odmerkom in učinkom ter statistično testiranje.

4.7.8 Ciljni organ

Navesti bi bilo treba organ, na katerem je bil ugotovljen rak. Če je bil rak ugotovljen na več organih, bi bilo treba izbrati ciljni organ, pri katerem škodljivi učinki povzročajo največjo zaskrbljenost, tj. organ, ki je povezan z deskriptorjem odmerka.

4.7.9 Kratek opis ključnih podatkov

Tu bi bilo treba prikazati najpomembnejše ugotovitve.

4.7.10 Razprava

V tem razdelku je treba navesti razlago rezultatov. To na primer zajema:

- razpravo o morebitnih vrzelih v podatkih;
- ustreznost rezultatov za oceno tveganja. Na primer, do kakšne mere so rezultati študije o živalih ustrezni za zdravje ljudi.

4.7.11 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve

V tem razdelku bi bilo treba primerjati zaključke o končni točki s kriteriji za razvrščanje. Prikazati bi bilo treba razloge za izpolnjevanje ali neizpolnjevanje kriterijev za razvrščanje. Upoštevajte, da se razvrstitev navede v razdelku 2 IUCLID.

4.8 Strupenost za razmnoževanje (7.8)

Ta povzetek končne točke IUCLID vključuje naslednje elemente za vsak način izpostavljenosti ter ločeno za plodnost in za strupenost za razvoj:

- izbirni seznam za navedbo zaključka o tej končni točki;
- povezavo do izbranih zapisov o študijah (grobih povzetkov študij), ki podpirajo zaključek;

- polje za poljubno besedilo za utemeljitev izbire študije;
- vrsto deskriptorja odmerka (iz izbirnega seznama) in vrednost za raven učinka, ugotovljeno v navedeni študiji;
- izbirni seznam za vrsto testiranja in izbirni seznam za vrste v navedeni študiji;
- polje za poljubno besedilo za označitev kakovosti celotne zbirke podatkov za to končno točko.

Za navedbo združenih podatkov za tri načine izpostavljenosti so na voljo naslednja polja za besedilo, ločeno za plodnost in strupenost za razvoj:

- polje za poljubno besedilo za opis ključnih podatkov iz grobih povzetkov študij;
- polje za poljubno besedilo za vključitev dodatne razlage in utemeljitve zaključkov, pripravljenih za to končno točko (razprava);
- polje za poljubno besedilo za primerjavo povzetka končne točke s kriteriji za razvrščanje in označevanje, da se utemelji razvrstitev ali nerazvrstitev.

Slika 22: Primer povzetka končne točke v IUCLID za strupenost za razmnoževanje

Second test message

Endpoint summary: Toxicity to reproduction

Detail level: Administrative Data | Effects on fertility | Effects on developmental toxicity

REACH Regi: all fields | Toxicity to reproduction: other studies | Justification for classification or non-classification

Administrative Data

Effects on fertility

Effect on fertility: via oral route

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 has score=1. The overall quality of the database is therefore high.

4.8.1 Povzetek končne točke

Izbirni seznam, ki je na voljo za zaključke o končni točki, je:

V preglednici v nadaljevanju so razložene različne možnosti, ki so na voljo.

Možnosti za zaključek o končni točki	Kdaj je možnost ustrezna
Ugotovljeni škodljivi učinki	Ugotovljeni učinki na razmnoževanje so na ravni mejnega odmerka ali pod njo
Škodljivi učinki niso bili ugotovljeni	Na ravni mejnega odmerka ali pod njo niso bili ugotovljeni učinki na razmnoževanje
Študija ni na voljo	Navedite utemeljitev

Študija ni na voljo (potrebne so dodatne informacije)	Dokumentacija vsebuje predlog za testiranje strupenosti za razmnoževanje (samo za študije iz prilog IX in X)
---	--

4.8.2 Izbira končne točke

Tu se lahko izbere povezava na grobi povzetek študije, na katerem temelji zaključek iz povzetka končne točke. Na podlagi te povezave se ohrani sledljivost prvotnega vira informacij za poznejše korake ocenjevanja in poročanja. Izbrati bi bilo treba študijo, katere rezultati so vzrok za največjo zaskrbljenost. Praviloma bi bilo treba uporabljati podatke o ljudeh, kadar so na voljo. Vendar je zanesljiv deskriptor odmerka na podlagi podatkov o ljudeh le redko na voljo.

Pri izbiri grobega povzetka študije je treba, med drugim, upoštevati naslednje dejavnike: 1) kakovost študije, npr. točka po Klimischu, 2) trajanje študije, 3) ali je študija skladna z dobro laboratorijsko prakso (GLP) ali ne. Prednost imajo razpoložljivi epidemiološki podatki, če so zanesljivi in ustrezni.

4.8.3 Utemeljitev izbire

Za izbiro je potrebna utemeljitev, če je namesto dolgodobne študije izbrana kratkodobna študija, študija slabe kakovosti namesto študije visoke kakovosti ali študija, ki ni skladna z dobro laboratorijsko prakso, namesto študije, skladne z dobro laboratorijsko prakso.

4.8.4 Raven učinka

Tu je treba navesti deskriptor odmerka za posebni učinek na razmnoževanje. Deskriptor odmerka za druge učinke (npr. strupenost pri materi) je treba navesti v razdelku: Kratek opis ključnih podatkov.

4.8.5 Vrsta testiranja

Dvogeneracijsko študijo (OECD 416) in razširjeno študijo pri eni generaciji (Oecd 443) je treba navesti kot „subchronic“ (subkronični) študiji. Študijo strupenosti za prenatalni razvoj in presejalno študijo strupenosti za razmnoževanje (OECD 421/422) je treba navesti kot subakutni študiji.

4.8.6 Vrsta

Izbrana vrsta bi morala biti enaka vrsti, ki je navedena v izbranem grobem povzetku študije.

4.8.7 Kakovost celotne zbirke podatkov

Tu bi bilo treba upoštevati naslednje dejavnike, ker lahko vplivajo na oceno nevarnosti:

- Obseg, v katerem razpoložljivi podatki kot celota izpolnjujejo zahteve po podatkih iz uredbe REACH, ki izhajajo iz tonaže (popolnost zbirke podatkov).
- Zanesljivost in skladnost med različnimi študijami. Tu bi bilo treba upoštevati kakovost testne metode, velikost in statistično vrednost zasnove študije, biološko verodostojnost, razmerja med odmerkom in učinkom ter statistično testiranje.

4.8.8 Kratek opis ključnih podatkov

Ker za raven učinka niso na voljo ločena polja za deskriptorje odmerka za starše in potomce, bi bilo treba v tem razdelku navesti oba deskriptorja odmerka. To velja za končno točko za plodnost in razvojno končno točko.

4.8.9 Razprava

V tem razdelku je treba navesti razlago rezultatov. To na primer zajema:

- razpravo o morebitnih vrzelih v podatkih;
- ustreznost rezultatov za oceno tveganja. Na primer, do kakšne mere so rezultati študije o živalih ustrezni za zdravje ljudi.

4.8.10 Utemeljitev razvrstitve ali nerazvrstitve

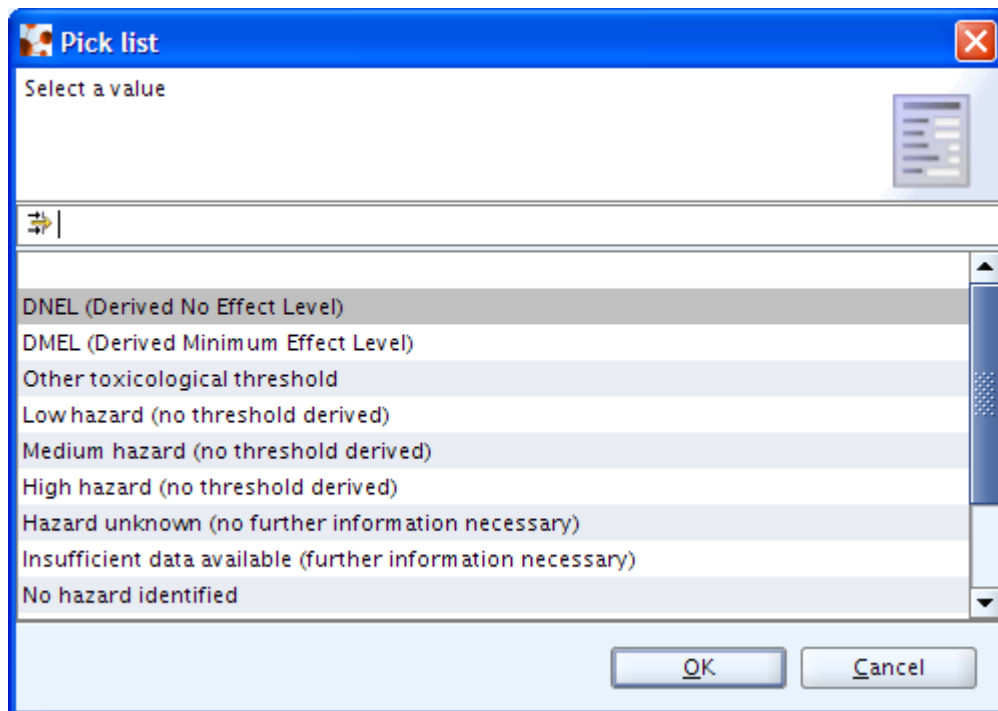
Tu bi bilo treba primerjati zaključke o končni točki s kriteriji za razvrščanje. Prikazati bi bilo treba razloge za izpolnjevanje ali neizpolnjevanje kriterijev. Upoštevajte, da se razvrstitev navede v razdelku 2.

5. OD POVZETKOV KONČNIH TOČK DO POVZETKA TOKSIKOLOŠKIH INFORMACIJ

V povzetku „Toxicological information“ (toksikološke informacije) v okviru razdelka 7 IUCLID se zberejo vsi podatki iz povzetkov končnih točk, da se izpeljejo zaključki za vse končne točke. Ti zaključki se nanašajo na nevarnosti za določene ciljne skupine (delavec in populacija prebivalcev), načine izpostavljenosti (oralni, z vdihavanjem, dermalni) in vrste učinkov (akutni, kronični, lokalni, sistemski). Zaključki zajemajo:

- Izpeljave **DNEL ali DMEL** iz deskriptorjev odmerkov, ki povzročajo največjo zaskrbljenost (običajno najnižji NOAEL/LOAEL), za posamezni način izpostavljenosti in vrsto učinka.
- Izpeljavo kvalitativnega opisa ravni in vrste nevarnosti (**majhna, srednja ali velika nevarnost**) za učinke z mejnimi ravnmi, kot je na primer draženje ali povzročanje preobčutljivosti, če deskriptor odmerka ni na voljo. To velja tudi za učinke brez mejne ravni, za katere DMEL ni mogoče izpeljati (npr. mutagenost).
- Izjavo „**no hazard identified**“ (ni ugotovljenih nevarnosti) za način izpostavljenosti in vrsto učinka, če v navedenih študijah škodljivi učinki pri mejnem odmerku niso bili ugotovljeni.
- Izjave, ki se nanašajo na zaključek, da razpoložljivi podatki ne podpirajo zaključka o nevarnosti snovi za določen način izpostavljenosti ali vrsto učinka. To lahko vključuje dva primera ocen:
 - **neznana nevarnost (dodatni podatki niso potrebni)**: kar je treba utemeljiti, npr. testiranje ni tehnično izvedljivo, in ocena izpostavljenosti opisuje pogoje, pod katerimi je izpostavljenost preprečena
 - **zadostni podatki niso na voljo (potrebne so dodatne informacije)**: npr. predlagano je testiranje.

Slika 23: Izbirni seznam IUCLID za zaključek o oceni nevarnosti

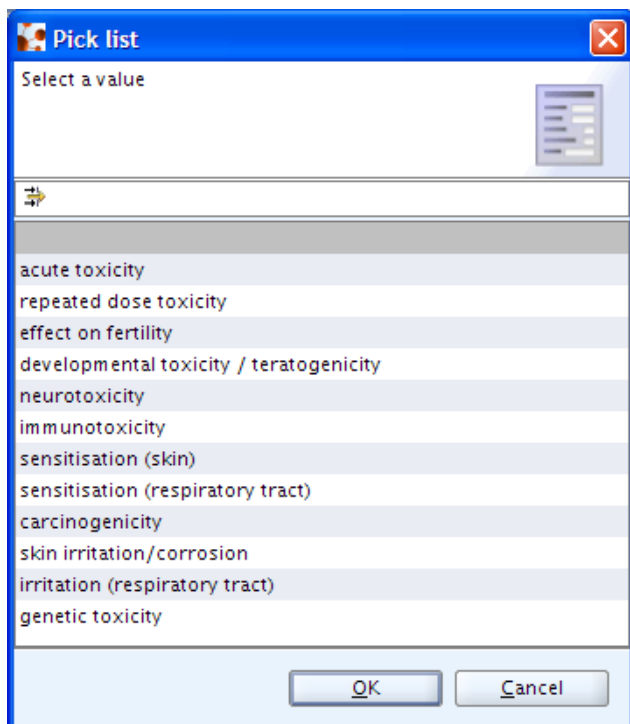


5.1 Najobčutljivejša končna točka

Lahko obstajajo primeri, ko so za isti način (in vrsto učinka) na voljo kvantitativni in kvalitativni zaključki o nevarnosti za končno točko. Izbira najobčutljivejše končne točke morda ni očitna. Da se zagotovi skladnost med oceno nevarnosti in oceno izpostavljenosti (vključno z ukrepi za obvladovanje tveganja), bi moral ocenjevalec pregledno utemeljiti, ali bi moralo obvladovanje tveganj temeljiti na kvalitativnem zaključku o nevarnosti ali kvantitativnem zaključku o nevarnosti.

V nadaljevanju je primer izbirnega seznama, ki je na voljo v IUCLID:

Slika 24: Izbirni seznam IUCLID za najobčutljivejšo končno točko



5.2 Izpeljava DNEL

DNEL (izpeljana raven brez učinka) je raven izpostavljenosti, ki se pri ljudeh ne bi smela preseči. Lahko se upošteva, da je tveganje za ljudi ustrezno nadzorovano, če ocenjene ravni izpostavljenosti ne presegajo ustreznega DNEL. Smernice za izpeljavo DNEL so na voljo v **Smernicah o zahtevah po informacijah in oceni kemijske varnosti, poglavje R.8: Opredelitev razmerja med odmerkom [koncentracijo] in učinkom za zdravje ljudi**

Ta razdelek zagotavlja nasvete in ponazarja, kako se navajajo DNEL v najpogostejših primerih (deskriptor odmerka je ugotovljen v študijah o strupenosti pri ponovljenih odmerkih ali strupenosti za razmnoževanje). Ne obravnava posebej naslednjih primerov:

- navajanja DNEL na podlagi podatkov o ljudeh
- izpeljave DNEL za akutno sistemsko strupenost
- izpeljave lokalnih dermalnih DNEL

5.2.1 Končne točke, ki prispevajo k izpeljavi DNEL

V skladu s poglavjem R.8 Smernic se v oceni nevarnosti (po privzeti nastavitvi) predvideva izpeljava naslednjih DNEL, če ni utemeljena odsotnost DNEL. Preglednica v nadaljevanju vsebuje pregled potencialnih DNEL, ki jih je treba določiti:

Preglednica 1: DNEL, ki jih je morda treba izpeljati

Vzorec izpostavljenosti	Delavec	Prebivalstvo
Akutna – vdihavanje, sistemski učinki	X	X
Akutna – dermalna, lokalni učinki	X	X
Akutna – vdihavanje, lokalni učinki	X	X
Dolgotrajna – dermalna, sistemski učinki	X	X
Dolgotrajna – vdihavanje, sistemski učinki	X	X
Dolgotrajna – oralna, sistemski učinki	Ni relevantno	X
Dolgotrajna – dermalna, lokalni učinki	X	X
Dolgotrajna – vdihavanje, lokalni učinki	X	X

DNEL za sistemske učinke so izraženi kot mg/kg telesne mase za dermalni in oralni način. Za načine z vdihavanjem (sistemske in lokalne) so učinki izraženi kot mg/m³.

Za strupenost pri ponovljenih odmerkih in strupenost za razmnoževanje je predvideno, da se DNEL lahko izpeljejo, če so izpolnjene zahteve po informacijah iz prilog od VIII do XI. Če za katero koli od teh končnih točk škodljivi učinki na ravni mejnega odmerka niso bili ugotovljeni, se lahko izbere „No hazard identified“ (ni ugotovljenih nevarnosti).

Če so v študiji strupenosti pri izpostavljenosti z vdihavanjem pri ponovljenih odmerkih ugotovljeni lokalni učinki na dihala, bi bilo treba izpeljati lokalni DNEL.

Za rakotvornost se predvideva določitev DMEL, če škodljivi učinki nimajo mejne ravni (genotoksične rakotvorne snovi). Za učinke z mejnimi ravnmi (negenotoksične rakotvorne snovi) bi bilo treba izpeljati DNEL.

Za genotoksičnost DNEL običajno ni mogoče izpeljati.

Za akutno strupenost (sistemsko) se lahko DNEL izpeljejo samo v nekaterih primerih iz študij akutne strupenosti.

5.2.2 Pregled podatkov o DNEL, ki jih je treba navesti v IUCLID

Da se zagotovi preglednost pri izpeljavi DNEL, sistem IUCLID omogoča navajanje sklopa podatkov, skupaj z DNEL, za vsak način izpostavljenosti in vrsto učinka. To vključuje:

- izbirni seznam za metodo izpeljave DNEL in polje za poljubno besedilo za utemeljitev, če metoda odstopa od metode iz smernic agencije ECHA;
- vrednost splošnega faktorja ocenjevanja, vrednosti posebnih faktorjev ocenjevanja in polja za poljubno besedilo za utemeljitev uporabljenih faktorjev ocenjevanja;
- vrednosti začetne točke za deskriptor odmerka (po ekstrapolaciji od načina do načina izpostavljenosti, če je ustrezno; glejte 5.2.3.1) in polje za poljubno besedilo za razlago ekstrapolacije od načina do načina izpostavljenosti;
- polje za poljubno vsebino za vse dodatne utemeljitve in pripombe.

Slika 25: Primer iz toksikološkega povzetka v IUCLID („Toxicological information“ (toksikološke informacije)) za izpeljavo DNEL

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 Metoda za izpeljavo DNEL

Če se uporabi pristop, ki se razlikuje od metode, uporabljene v smernicah agencije ECHA o uredbi REACH, bi bilo treba to utemeljiti v razdelku: Justification and comments (utemeljitve in pripombe).

5.2.3.1 Začetka točka za deskriptor odmerka

Izpeljava DNEL za končno točko se začne pri deskriptorju odmerka, ki povzroča največjo zaskrbljenost. Za izpeljavo pravilne začetne točke za način izpostavljenosti, za katerega študija ni bila izvedena (ekstrapolacija od načina do načina), bo morda potrebna sprememba prvotnega deskriptorja odmerka. Ta pristop se lahko uporabi za izpeljavo dolgodobnih sistemskih DNEL za vdihavanje/dermalnih DNEL iz NOAEL za študijo oralne strupenosti. Ekstrapolacija od načina do načina izpostavljenosti se ne uporablja za lokalne učinke.

Ekstrapolacija od načina do načina izpostavljenosti običajno temelji na enačbah, ki so prikazane v preglednici 2.

Preglednica 2: Najobičajnejše enačbe za ekstrapolacijo od načina do načina izpostavljenosti

Prebivalstvo	Od oralnega načina do vdihavanja	$N(L)OAEC \text{ za vdihavanje} = \text{oralni } N(L)OAEL * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inh.}})$
	Od oralnega do dermalnega načina	$\text{Dermalni } N(L)OAEC = \text{oralni } (N(L)OAEL * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{dermal}}))$
	Od vdihavanja do oralnega načina	$\text{Oralni } NOAEL = N(L)OAEC \text{ pri vdihavanju} / ((1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inh.}}))$
	Od vdihavanja do dermalnega načina	$\text{Oralni } NOAEL = N(L)OAEC \text{ za vdihavanje} / ((1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{dermal}}/ABS_{\text{inh.}}))$
Delavci	Od oralnega načina do vdihavanja	$N(L)OAEC \text{ za vdihavanje} = \text{oralni } N(L)OAEL * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * 0,67 * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inh.}})$

Od oralnega do dermalnega načina	$\text{Dermalni } N(L)OAEC = \text{oralni } (N(L)OAEL * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{dermal}}))$
----------------------------------	---

Od vdihavanja do dermalnega načina	$\text{Dermalni } N(L)OAEL = N(L)OAEC \text{ za vdihavanje} / ((1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * 0,67 * (ABS_{\text{dermal}}/ABS_{\text{inh.}}))$
------------------------------------	---

ABS = stopnja absorpcije

Izdelani primer: NOAEL iz oralne 90-dnevne študije je 700 mg/kg telesne mase/dan

NOAEC za vdihavanje za delavce: $NOAEC_{\text{corr}} = NOAEL_{\text{oral}} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral-rat}}/ABS_{\text{inh-human}}) * (6,7 \text{ m}^3 (8\text{h})/10 \text{ m}^3 (8\text{h})) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (0,5 * 1) * 0,67 = 617 \text{ mg}/\text{m}^3$

Predpostavlja se, da je oralna stopnja absorpcije 50 % stopnje absorpcije pri vdihavanju. $ABS_{\text{oral/rat}}$ = stopnja oralne absorpcije pri podganah, $ABS_{\text{inh./human}}$ = stopnja absorpcije pri vdihavanju za ljudi.

NOAEC pri vdihavanju za prebivalstvo: $NOAEC_{\text{corr}} = NOAEL_{\text{oral}} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral-rat}}/ABS_{\text{inh-human}}) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (0,5 * 1) = 304 \text{ mg}/\text{m}^3$

Predpostavlja se, da je oralna stopnja absorpcije 50 % stopnje absorpcije pri vdihavanju. $ABS_{\text{oral/rat}}$ = stopnja oralne absorpcije pri podganah, $ABS_{\text{inh./human}}$ = stopnja absorpcije pri vdihavanju za ljudi.

Utemeljitev ekstrapolacije od načina do načina izpostavljenosti

Utemeljitev je potrebna v izjemnih primerih, npr. kadar je na voljo deskriptor odmerka za posamezni način izpostavljenosti (npr. na voljo je NOAEC iz 90-dnevne študije načina izpostavljenosti pri vdihavanju za DNEL za vdihavanje), vendar se registracijski zavezanec odloči za ekstrapolacijo od načina do načina izpostavljenosti, ali kadar deskriptor odmerka, ki zagotavlja najnižji DNEL, ni bil izbran.

5.2.4 Navajanje faktorjev ocenjevanja

Za pretvorbo deskriptorja odmerka v DNEL bi bilo treba uporabiti faktorje ocenjevanja. Razlaga ozadja teh faktorjev ocenjevanja je na voljo v smernicah agencije ECHA, poglavje R.8. Preglednica 3 v nadaljevanju vsebuje povzetek privzetih faktorjev ocenjevanja na podlagi metodologije agencije ECHA.

Preglednica 3: Privzeti faktorji ocenjevanja za izpeljavo DNEL

Vrsta faktorjev ocenjevanja		Privzeta vrednost sistemski učinki	Privzeta vrednost lokalni učinki
Med vrstami	Razlike v stopnji metabolizma/telesni masi	Alometrično razmerje ¹	-
	Ostale razlike	2,5	2,5
Znotraj vrst	Delavec	5	5
	Prebivalstvo	10	10
Trajanje izpostavljenosti	Subakutna do kronična	6	6
	Sukronična do kronična	2	2
Odziv v odvisnosti od odmerka	Začetna točka	≥3	≥3
	LOAEL/LOAEC		
Začetna točka NOAEL/NOAEC		≥1	≥1

Upoštevajte: Alometrično razmerje se običajno pri izpeljavi DNEL za vdihavanje ne uporablja. V tem primeru se predpostavlja, da se alometrično razmerje nadomesti z razlikami v stopnji respiracije.

V razlagi v nadaljevanju so na voljo nasveti o različnih vrstah faktorjev ocenjevanja:

- Da se upoštevajo razlike med vrstami, bi bilo treba največkrat (izjeme: DNEL za vdihavanje in za lokalne učinke pri vdihavanju) uporabiti faktorje ocenjevanja za alometrično razmerje in ostale razlike. Faktor ocenjevanja, ki je povezan z alometričnim razmerjem, je odvisen od vrste, uporabljene za testiranje. Za DNEL za vdihavanje se alometrično razmerje običajno ne uporablja.
- Da se upoštevajo razlike znotraj vrste (med ljudmi), je pri DNEL za delavce faktor ocenjevanja 5, za prebivalstvo pa 10.
- Rezultat trajanja izpostavljenosti pri testu, iz katerega se upošteva deskriptor odmerka, je faktor ocenjevanja 2 ali 6.
- Če se kot začetna točka za izpeljavo DNEL uporabi LOAEL/LOAEC, bi bilo treba uporabiti vsaj faktor ocenjevanja 3. Če so pri tej ravni odmerka ugotovljeni resni učinki, bi bilo treba uporabiti višji faktor ocenjevanja.
- Če se kot začetna točka za izpeljavo DNEL uporabi NOAEL/NOAEC, je privzeti faktor ocenjevanja za ta parameter 1. Če pa je pri višji ravni odmerka (LOAEL/LOAEC) ugotovljen resen učinek, bi bilo treba uporabiti višji faktor ocenjevanja. Poleg tega se lahko uporabljajo dodatni faktorji ocenjevanja, na primer za navzkrižno branje.
- Skupni faktor ocenjevanja je zmnožek vseh faktorjev ocenjevanja (glejte primer v nadaljevanju).

Izdelani primer: Podlaga za DNEL je oralni NOAEL (700 mg/kg telesne mase/dan) iz 90-dnevne oralne študije (subkronične) pri podgani. NOAEC_{corr} za način izpostavljenosti z vdihavanjem za delavce je 617 mg/m³, za prebivalstvo pa 304 mg/m³ (glejte zgornji primer ekstrapolacije od načina do načina izpostavljenosti).

Preglednici 4a in 4b prikazujeta faktorje ocenjevanja, ki jih je treba uporabiti na podlagi metodologije agencije ECHA:

¹ Podgana:4, miš:7, hrček:5, morski prašiček:3, zajec: 2,4, opica:2, pes: 1,4

Preglednica 4a: Primeri uporabe faktorjev ocenjevanja pri izpeljavi DNEL (delavec)

Način izpostavljenosti in vrsta učinka	Delavci
Vdihavanje dolgotrajni sistemski	Faktorji ocenjevanja (AF) za razlike v trajanju izpostavljenosti: 2 (<i>DNEL temelji na 90-dnevni študiji</i>) AF za druge razlike med vrstami (alometrično razmerje se za vdihavanje ne uporablja): 2,5 AF za razlike znotraj vrste: 5 (za delavce) Skupni faktor ocenjevanja: $2 * 2,5 * 5 = 25$ DNEL je: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$
Dermalna dolgotrajni sistemski	AF za razlike v trajanju izpostavljenosti: 2 (<i>na podlagi 90-dnevne študije</i>) AF za razlike med vrstami: 4 (<i>podgana</i>) AF za druge razlike med vrstami: 2,5 AF za razlike znotraj vrste: 5 (<i>za delavce</i>) Skupni faktor ocenjevanja: $2 * 4 * 2,5 * 5 = 100$ DNEL je: $700 \text{ mg/kg telesne mase/dan} / 100 = 7 \text{ mg/kg telesne mase/dan}$
Oralna dolgotrajni sistemski	Ni relevantno

Tabela 4b: Primeri uporabe faktorjev ocenjevanja pri izpeljavi DNEL (potrošnik)

Način izpostavljenosti in vrsta učinka	Prebivalstvo
Vdihavanje dolgotrajni sistemski	<p>AF za razlike v trajanju izpostavljenosti: 2 (<i>DNEL temelji na 90-dnevni študiji</i>) AF za druge razlike med vrstami (alometrično razmerje se za vdihavanje ne uporablja): 2,5 AF za razlike znotraj vrste: 10 (za prebivalstvo)</p> <p>Skupni faktor ocenjevanja: $2 \cdot 2,5 \cdot 10 = 50$ DNEL je: $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3$</p>
Dermalna dolgotrajni sistemski	<p>AF za razlike v trajanju izpostavljenosti: 2 (<i>na podlagi 90-dnevne študije</i>) AF za razlike med vrstami: 4 (<i>podgana</i>) AF za druge razlike med vrstami: 2,5 AF za razlike znotraj vrste: 10 (za prebivalstvo)</p> <p>Skupni faktor ocenjevanja: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200$ DNEL je: $700 \text{ mg/kg telesne mase/dan} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg telesne mase/dan}$</p>
Oralna dolgotrajni sistemski	<p>AF za razlike v trajanju izpostavljenosti: 2 (<i>na podlagi 90-dnevne študije</i>) AF za razlike med vrstami: 4 (<i>podgana</i>) AF za druge razlike med vrstami: 2,5 AF za razlike znotraj vrste: 10 (<i>prebivalstvo</i>) AF za ostale negotovosti:</p> <p>Skupni faktor ocenjevanja: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200$ DNEL je: $700 \text{ mg/kg telesne mase/dan} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg telesne mase/dan}$</p>

6. OD TOKSIKOLOŠKEGA POVZETKA DO OCENE IZPOSTAVLJENOSTI IN TVEGANJA

Naslednji oddelek na kratko razlaga, kako zaključki iz ocene nevarnosti, ki se navede v razdelku 7 sistema IUCLID, vplivajo na oceno obsega izpostavljenosti in vrsto opredelitve tveganja.

6.1 Pregled vrst ocen kemijske varnosti

Priprava scenarija izpostavljenosti se zahteva, kadar so bile za katero koli toksikološko končno točko ugotovljene nevarnosti. Glede na zaključke o oceni nevarnosti je mogoče razlikovati med tremi vrstami opredelitev tveganja in ustrezno oceno izpostavljenosti.

Preglednica 5 prikazuje povzetek elementov treh vrst ocene varnosti. Ustrezne podatke o izpostavljenosti in tveganju je treba navesti v poglavjih 9 in 10 poročila o kemijski varnosti (CSR).

Preglednica 5: Vrste ocene varnosti

Vrsta opredelitve tveganja	Scenarij izpostavljenosti (pogoji uporabe)	Ocena izpostavljenosti	Opredelitev tveganja
Kvantitativna	Da	Da	RCR < 1
Delno kvantitativna	Da	Da	izpostavljenost < mejna raven + dodatni argumenti za utemeljitev, da je izpostavljenost dovolj nizka
Kvalitativni	Da	se lahko zahtevajo, da se dokaže zmanjšanje	strategija nadzora ustreza nevarnosti

Preglednica 6 prikazuje dodatne razlike pri več glavnih primerih ocenjevanja za tri vrste ocenjevanj.

Preglednica 6: Vrsta zaključka o oceni nevarnosti in ustreza vrsta opredelitve tveganja

Vrsta zaključka o nevarnosti, navedena v IUCLID	Povezana vrsta opredelitve tveganja
DNEL (izpeljana raven brez učinka)	Kvantitativna
DMEL (izpeljana raven z minimalnim učinkom)	Delno kvantitativna
Druga toksikološka mejna raven	Delno kvantitativna
Majhna nevarnost (mejna raven ni izpeljana)	Kvalitativna
Srednja nevarnost (mejna raven ni izpeljana)	Kvalitativna
Velika nevarnost (mejna raven ni izpeljana)	Kvalitativna
Neznana nevarnost (dodatni podatki niso potrebni)	Kvalitativna
Zadostni podatki niso na voljo: potrebni so dodatni podatki	Kvalitativna – predlog za testiranje
Nevarnost ni bila ugotovljena	Ni potrebno
DNEL ni potreben; kratkodobna izpostavljenost je nadzorovana s pogoji za dolgodobno	Ni potrebno

6.2 Opredelitev tveganja ni potrebna

Na podlagi ustreznih povzetkov končnih točk se lahko zaključi, da nevarnosti za določen način izpostavljenosti in vrsto učinka niso bile ugotovljene in zato ocena izpostavljenosti ni potrebna. Na primer za akutno sistemsko strupenost vsi razpoložljivi podatki navajajo, da v ustreznih testih škodljivi učinki niso bili ugotovljeni. Zato posebna ocena najvišje ravni izpostavljenosti ni potrebna.

Enak rezultat lahko velja za primere, v katerih so ugotovljeni lokalni učinki po kratkodobni izpostavljenosti in so na voljo tudi DNEL za lokalne učinke po dolgodobni (ali ponavljajoči se) izpostavljenosti. V takšnem primeru se predpostavlja, da se akutni učinki preprečijo, če izpostavljenost ostaja pod dolgodobnim DNEL. Zato za lokalne kratkodobne učinke opredelitev tveganja ni potrebna.

6.3 Kvantitativna opredelitev tveganja

Kadar se lahko izpelje DNEL, je v oceni kemijske varnosti (CSA) zahtevana kvantitativna opredelitev tveganja. Na podlagi pogojev, opisanih v scenarijih izpostavljenosti, je treba izpeljati ustrezne ocene izpostavljenosti za ustrezne načine izpostavljenosti. Te ocene je treba nato primerjati z DNEL. Vrednosti izpostavljenosti je morda treba izpeljati za i) enkratno izpostavljenost ali najvišjo raven izpostavljenosti (če je ustrezno) ali ii) za dolgodobno izpostavljenost (npr. povprečna dnevna izpostavljenost). Nadzor tveganja je dokazan, če je količnik opredelitve tveganja manjši od 1.

6.4 Delno kvantitativna opredelitev tveganja

Če je bil namesto DNEL izpeljan DMEL, se v oceni kemijske varnosti zahteva delno kvantitativna opredelitev tveganja. Na podlagi pogojev, opisanih v scenarijih izpostavljenosti, bi bilo treba izpeljati ustrezne ocene izpostavljenosti in jih primerjati z DMEL. Dokazovanje nadzora tveganja zajema dva elementa: (i) predvidena izpostavljenost je pod DMEL in (ii) zagotovljeni so dodatni argumenti, ki navajajo da so nadzorni ukrepi, opisani v scenarijih izpostavljenosti, primerni za zmanjšanje izpostavljenosti.

Ista vrsta opredelitve tveganja se uporablja, če so bile izpeljane druge toksikološke mejne ravni, na primer DNEL v okviru načina izpostavljenosti a) iz Priloge XI.3 (prilagoditev na podlagi izpostavljenosti). V teh primerih se zahteva tudi primerjava z ocenjeno izpostavljenostjo, skupaj z utemeljitvijo, zakaj je izpostavljenost dovolj nizka, da dokazuje nadzor tveganja, in sicer za vsak primer posebej.

6.5 Kvalitativna opredelitev tveganja

Kadar kvantitativna mejna raven ni na voljo, se v oceni kemijske varnosti zahteva kvalitativna opredelitev tveganja. Vsebuje utemeljitev, zakaj so delovni pogoji in ukrepi za obvladovanje tveganja, ki so opisani v scenarijih izpostavljenosti, zadostni za preprečitev verjetnosti nastanka učinkov. Da se prikaže raven izpostavljenosti, ki se pričakuje v okviru pogojev, opisanih v scenariju izpostavljenosti, bodo morda potrebne ocene izpostavljenosti.

Razlikovati je možno tri glavne primere ocen:

- Snov izpolnjuje kriterije za razvrstitev zaradi lokalnih učinkov in na podlagi razvrstitve se lahko na z uporabo tabele E-3.1 v delu E smernic agencije ECHA o zahtevah po informacijah in oceni kemijske varnosti izpeljeta raven nevarnosti in ustrezna strategija nadzora izpostavljenosti.
- Razpoložljivi podatki o končni točki ne zadoščajo za pripravo zaključkov o nevarnostih. Vendar dodatni podatki o lastnostih snovi niso potrebni, ker nastanek izpostavljenosti ni

verjeten, če se izvajajo pogoji, navedeni v scenarijih izpostavljenosti. Ta vrsta ocene se uporablja na primer:

- če so zahteve po informacijah prilagojene v skladu s Prilogo XI.3 (način izpostavljenosti b in c) ali
 - če se predpostavlja, da zaradi nizkega parnega tlaka snovi ali odsotnosti prahu v okviru pogojev uporabe ni izpostavljenosti pri vdihavanju.
- Potrebne so dodatne informacije za oceno nevarnosti in predlog za testiranje. Če ni rezultatov iz predlaganih testov, se pričakuje, da predhodni ukrepi, opisani v scenarijih izpostavljenosti, dovolj nadzorujejo izpostavljenost. To bi bilo treba utemeljiti v opredelitvi tveganja.

EVROPSKA AGENCIJA ZA KEMIKALE
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINSKA
ECHA.EUROPA.EU