

Hogyan készítsünk IUCLID-ban
toxikológiai összefoglalásokat és hogyan
kell DNEL-eket származtatni

14. Gyakorlati útmutató

ABC

JOGI KÖZLEMÉNY

Ez a dokumentum tájékoztatást nyújt a REACH-rendeletéről, ismertette a rendeletben előírt kötelezettségeket és azok betartásának módját. Felhívjuk azonban a felhasználók figyelmét arra, hogy a REACH-rendelet szövege jelenti az egyetlen hiteles jogi hivatkozást, továbbá az e dokumentumban foglalt információk nem minősülnek jogi tanácsadásnak. Az Európai Vegyianyag-ügynökség nem vállal semmilyen felelősséget a dokumentum tartalmáért.

Változat	Változások
1. változat	Első kiadás – 2012. július

14. Gyakorlati útmutató:**Hogyan készítsünk IUCLID-ban toxikológiai összefoglalásokat és hogyan kell DNEL-eket származtatni**

Hivatkozási szám: ECHA-12-B-15-HU
ISBN-13: 978-92-9217-736-2
ISSN: 1831-6611
Közzététel dátuma: 2012. július
Nyelv: HU

© Európai Vegyianyag-ügynökség, 2012
 Fedőlap © Európai Vegyianyag-ügynökség

Nyilatkozat: Ez egy eredetileg angol nyelven közzétett dokumentum fordítása. Az eredeti dokumentum az ECHA weboldalán érhető el.

A sokszorosítás a forrás teljes körű feltüntetése mellett - ennek formátuma: „Forrás: Európai Vegyianyag-ügynökség, <http://echa.europa.eu/>”, valamint az ECHA Kommunikációs Osztályának (publications@echa.europa.eu) írásbeli értesítése esetén engedélyezett.

Jelen dokumentum a következő 22 nyelven lesz elérhető:

angol, bolgár, cseh, dán, észt, finn, francia, görög, holland, lengyel, lett, litván, magyar, máltai, német, olasz, portugál, román, spanyol, svéd, szlovák és szlovén

Ha kérdései vagy észrevételei vannak ezzel a dokumentummal kapcsolatban, kérjük, (a hivatkozási szám és a közzététel dátumának feltüntetésével) az információigénylő lapon nyújtsa be azokat. Az információigénylő lap az ECHA Kapcsolatfelvétel honlapján keresztül, a következő címen érhető el: <http://echa.europa.eu/hu/contact>.

Európai Vegyianyag-ügynökség

Levelezési cím: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finnország
 Elérhetőség: Annankatu 18, Helsinki, Finnország

Tartalomjegyzék

1. 1. BEVEZETÉS	8
2. A REACH 1. MELLÉKLETÉBEN FOGLALT KÖVETELMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	9
3. A MUNKAFOLYAMAT	10
4. AZ ÁTFOGÓ VIZSGÁLATI ÖSSZEFOGLALÁSOKTÓL A VÉGPONT- ÖSSZEFOGLALÁSIG	12
4.1. Toxikokinetika, anyagcsere és eloszlás (7.1.)	12
4.1.1. A legfontosabb információk röviden (Short description of key information)	12
4.1.2. A legfontosabb értékek a kémiai biztonsági jelentéshez	13
4.1.2.1. Bioakkumulációs potenciál	13
4.1.2.2. A felszívódási arányok	13
4.1.3. Diskusszió (Discussion)	13
4.2. Akut toxicitás (Acute toxicity) (7.2.)	13
4.2.1. Végontra vonatkozó következtetés	14
4.2.2. A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztása)	15
4.2.3. A választás indoklása	15
4.2.4. Hatásszint	16
4.2.5. A teljes adatbázis minősége	16
4.2.6. A legfontosabb információk röviden	16
4.2.7. Diskusszió	16
4.2.8. Az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása	17
4.3. Irritáció/korrózió (7.3.)	17
4.3.1. Végontra vonatkozó következtetés	18
4.3.2. A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztása)	18
4.3.3. A választás indoklása	18
4.3.4. Hatásszint	19
4.3.5. A legfontosabb információk röviden	19
4.3.6. Diskusszió	19
4.3.7. Az osztályozás vagy annak elmaradásának indoklása	19
4.4. Szenzibilizáció (7.4.)	20
4.4.1. Végontra vonatkozó következtetés	21
4.4.2. A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás)	21
4.4.3. A választás indoklása	21
4.4.4. A legfontosabb információk röviden	22
4.4.5. Diskusszió	22
4.4.6. Az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása	22
4.5. Ismételt adagolású toxicitás (7.5.)	22
4.5.1. Végontra vonatkozó következtetés	23
4.5.2. A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás)	24
4.5.3. A választás indoklása	24
4.5.4. Hatásszint	24

4.5.5.	A vizsgálat típusa	25
4.5.6.	Fajok	25
4.5.7.	A teljes adatbázis minősége	26
4.5.8.	Célszerv	26
4.5.9.	A legfontosabb információk röviden	26
4.5.10.	Diszkusszió	26
4.5.11.	Az osztályozás és az osztályozás elmaradásának indoklása	26
4.6.	Genetikai toxicitás (7.6.)	26
4.6.1.	Végpontra vonatkozó következtetés	27
4.6.2.	A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztása)	28
4.6.3.	A választás indoklása	29
4.6.4.	A legfontosabb információk röviden	29
4.6.5.	Diszkusszió	29
4.6.6.	Az osztályozás és az osztályozás elmaradásának indoklása	29
4.7.	Rákkeltő hatás (7.7.)	29
4.7.1.	Végpontra vonatkozó következtetés	30
4.7.2.	A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztása)	31
4.7.3.	A választás indoklása	31
4.7.4.	Hatásszint	31
4.7.5.	A vizsgálat típusa	32
4.7.6.	Fajok	32
4.7.7.	A teljes adatbázis minősége	32
4.7.8.	Célszerv	32
4.7.9.	A legfontosabb információk röviden	32
4.7.10.	Diszkusszió	32
4.7.11.	Az osztályozás és az osztályozás elmaradásának indoklása	32
4.8.	A reprodukcióra vonatkozó toxicitás (7.8.)	32
4.8.1.	Végpontra vonatkozó következtetés	33
4.8.2.	A végpont kiválasztása	34
4.8.3.	A választás indoklása	34
4.8.4.	Hatásszint	34
4.8.5.	A vizsgálat típusa	34
4.8.6.	Fajok	34
4.8.7.	A teljes adatbázis minősége	34
4.8.8.	A legfontosabb információk röviden	35
4.8.9.	Diszkusszió	35
4.8.10.	Az osztályozás és az osztályozás elmaradásának indoklása	35
5.	A VÉGPONT-ÖSSZEFOGLÁSOKTÓL A TOXIKOLÓGIAI INFORMÁCIÓK ÖSSZEFOGLALÁSÁIG	36
5.1.	A legérzékenyebb végpont	37
5.2.	A DNEL származtatása	38

5.2.1.	A DNEL-ek származtatásához vezető végpontok	38
5.2.2.	Az IUCLID-ban bejelentendő DNEL-információk áttekintése.....	39
5.2.3.	DNEL származtatási módszer	40
5.2.3.1.	Dózis deskriptor kezdőpont	40
5.2.4.	Értékelési tényezők bejelentése.....	41
6.	A TOXIKOLÓGIAI ÖSSZEFOGLALÁSTÓL AZ EXPOZÍCIÓS ÉS KOCKÁZATÉRTÉKELÉSIG	45
6.1.	A kémiai biztonsági értékelés típusok áttekintése	45
6.2.	Nincs szükség kockázatjellemezésre	46
6.3.	Kvantitatív kockázatjellemezés	46
6.4.	Félkvantitatív kockázatjellemezés	46
6.5.	Kvalitatív kockázatjellemezés.....	46

Ábrajegyzék

1. ábra:	A toxikológiai összefoglalások elkészítésének munkafolyamata.....	10
2. ábra:	Példa az IUCLID végpont-összefoglalás toxikokinetikával kapcsolatos részére	12
3. ábra:	A bioakkumulációval kapcsolatos választólista az IUCLID-ban	13
4. ábra:	Példa az IUCLID végpont-összefoglalás akut toxicitással kapcsolatos részére	14
5. ábra:	IUCLID - végpontra vonatkozó következtetés az akut toxicitás tekintetében	15
6. ábra:	IUCLID választólista az akut toxicitás hatásszintjéről	16
7. ábra:	Példa az IUCLID végpont-összefoglalás irritációval kapcsolatos részére	17
8. ábra:	IUCLID választólista a végpontra vonatkozó következtetésről.....	18
9. ábra:	IUCLID választólista a bőr-/szemirritáció/korrózió hatásszintjéről	19
10. ábra:	Példa az IUCLID végpont-összefoglalás bőrszenzibilizációval kapcsolatos részére.....	20
11. ábra:	IUCLID választólista a szenzibilizáció tekintetében a végpontra vonatkozó következtetésről.....	21
12. ábra:	Példa a IUCLID végpont-összefoglalás ismételt adagolású toxicitással kapcsolatos részére.....	23
13. ábra:	IUCLID választólista az ismételt adagolású toxicitás tekintetében a végpontra vonatkozó következtetésről.....	23
14. ábra:	IUCLID választólista az ismételt adagolású toxicitás hatásszintjéről.....	24
15. ábra:	IUCLID választólista az ismételt adagolású toxicitásra vonatkozó vizsgálat típusáról.....	25
16. ábra:	IUCLID választólista a fajok tekintetében ismételt adagolású toxicitáshoz	25
17. ábra:	Példa az IUCLID végpont-összefoglalás genetikai toxicitással kapcsolatos részére	27
18. ábra:	IUCLID választólista a genetikai toxicitás tekintetében a végpontra vonatkozó következtetésről.....	27
19. ábra:	Példa az IUCLID végpont-összefoglalás rákkeltő hatással kapcsolatos részére, amennyiben nem áll rendelkezésre vizsgálat.....	30
20. ábra:	IUCLID választólista a rákkeltő hatás tekintetében a végpontra vonatkozó következtetésről.....	30
21. ábra:	IUCLID választólista a rákkeltő hatás hatásszintjéről	31
22. ábra:	Példa az IUCLID végpont-összefoglalás reprodukciós toxicitással kapcsolatos részére.....	33
23. ábra:	IUCLID választólista a veszélyértékelésre vonatkozó következtetésről	37

24. ábra: IUCLID választólista a legérzékenyebb végpontról	38
25. ábra: Példa a DNEL származtatására egy IUCLID toxikológiai összefoglalásból („Toxicológiai információk”)	40

1. BEVEZETÉS

A vegyi anyagok biztonságos felhasználása érdekében a regisztrálóknak teljesíteniük kell az 1907/2006/EK (REACH) rendelet 10. és 12. cikkében, valamint az I., VI., VII-X. és XI. mellékleteiben meghatározott tájékoztatási követelményeket.

Jelen dokumentum azt mutatja be, hogyan kell az IUCLID 7. adatmezőcsoportjában toxikológiai összefoglalásokat készíteni, valamint hogyan kell DNEL-eket származtatni. A DNEL (származtatott hatásmentes szint) az expozíció azon szintje, amely feletti szintnek az emberek nem tehetők ki. Az IUCLID-ban a toxikológiai összefoglalások két szintje található meg:

- Egyéni végpontok összefoglalásai: Az IUCLID végpont-összefoglalás (EPS) egy adott toxikológiai végpont tekintetében mutatja be azon információkat, amelyek kiválasztásra kerültek a veszélyértékelésbe történő átvitel céljából. Ennek alapját az adott végpont vonatkozásában benyújtott (átfogó) vizsgálati összefoglalások adják (lásd a 7.1.-7.12. adatmezőcsoportokat).
- Toxikológiai információk összefoglalása: A toxikológiai információk összefoglalása (IUCLID végpont-összefoglalás „Toxicological information” (toxikológiai információk)) a 7. adatmezőcsoportban tartalmazza a végpont-specifikus összefoglalásokat és bemutatja a veszélyértékelésből az egyes célcsoportok (alkalmazottak, általános népesség), expozíciós utak (szájon át, belélegzés útján, bőrön keresztül, szemmel érintkezve) és a hatás jellege (hosszú távú vagy rövid távú, helyi vagy szisztémás) tekintetében levonható következtetéseket. A végeredmény a veszély kvantitatív küszöbeként (pl. DNEL vagy DMEL) vagy kvalitatív jelzőjeként fejezhető ki.

Jelen dokumentum azt is ismerteti továbbá, hogyan befolyásolják a veszélyértékelésből levont következtetések az expozíciós értékelés hatályát és a kockázatjellemzés típusát.

Meg kell jegyezni, hogy jelen gyakorlati útmutató nem terjed ki az átfogó vizsgálati összefoglalások és vizsgálati összefoglalások IUCLID-ban történő elkészítésére. Ezzel kapcsolatos további információkért kérjük, tekintse át a 3. Gyakorlati útmutatót, melynek címe: „Átfogó vizsgálati összefoglalások benyújtása”.

Jelen gyakorlati útmutató nem terjed ki a következő értékelésekre:

- A helyi, bőrön keresztüli DNEL származtatása
- DMEL származtatása
- Humán adatok bejelentése, valamint végponti következtetések céljából történő felhasználása
- Végpont-összefoglalás a légzőszervi szenzibilizáció vonatkozásában
- DNEL-ek származtatása az akut szisztémás toxicitás tekintetében

A DNEL-ek származtatására vonatkozó átfogó iránymutatásért kérjük, tekintse át az **Útmutató a tájékoztatási követelményekhez és a kémiai biztonsági értékeléshez** című dokumentum **R.8. fejezetét: Dózis/koncentráció-válasz jellemzése az emberi egészség tekintetében**.

2. A REACH 1. MELLÉKLETÉBEN FOGLALT KÖVETELMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A REACH-rendelet I. melléklete írja elő az emberi egészség tekintetében fennálló veszély értékelésének módját. Ez a folyamat négy lépést foglal magában 1) A nem humán információk értékelése, 2) A humán információk értékelése, 3) Osztályozás és címkézés és 4) A DNEL-ek levezetése.

A nem humán információk értékelése az alábbiakat tartalmazza:

- Az adott hatás veszélyének azonosítása az összes rendelkezésre álló nem humán információ alapján.
- A dózis (koncentráció) – válasz (hatás) összefüggés kvantitatív megállapítása.

Ha nem lehet meghatározni a kvantitatív dózis (koncentráció) – válasz (hatás) kapcsolatát, akkor kvalitatív elemzést kell végezni.

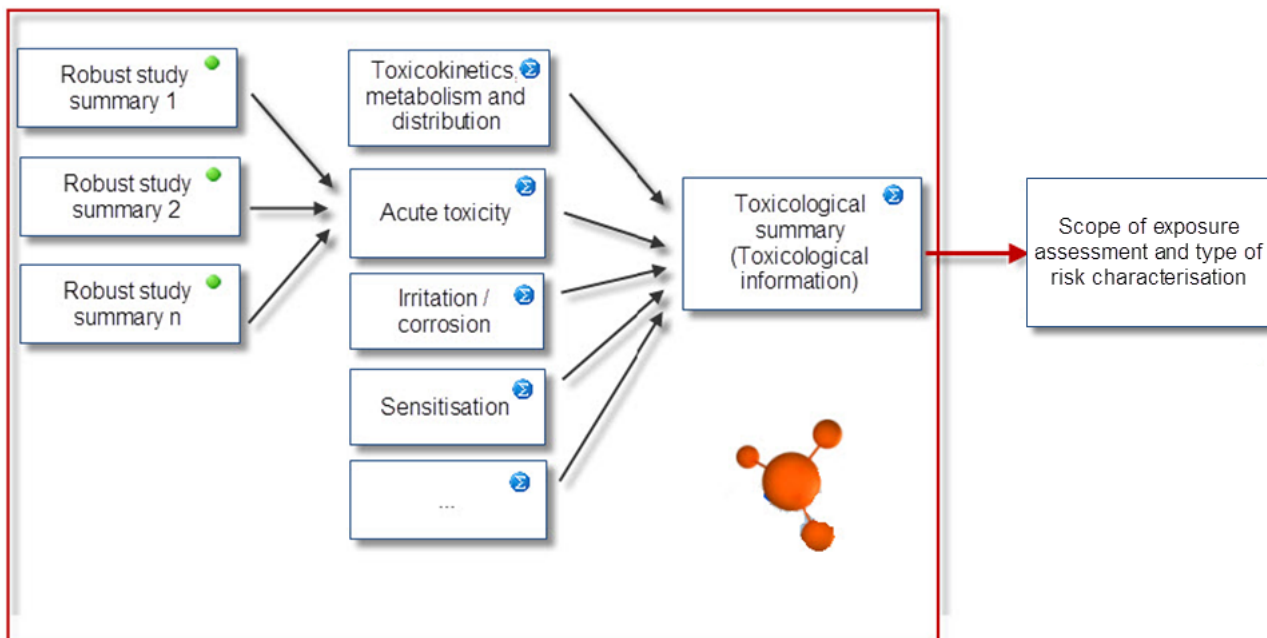
A veszélyértékelésbe továbbvivendő vizsgálat és dózis deskriptor kiválasztását az alábbi szabályok alapján kell végrehajtani:

- A legalacsonyabb dózis deskriptorral rendelkező vizsgálatot kell általában választani. Számos egyéb tényezőt is figyelembe kell azonban venni, pl. a vizsgálat módját, megfelelőségét, a vizsgált fajok relevanciáját, az eredmények minőségét, a vizsgálat érvényességét.
- Amennyiben nem a legalacsonyabb dózis deskriptorral rendelkező vizsgálat kerül kiválasztásra, akkor ezt teljes mértékben indokolni kell.
- A DNEL(ek) azonosításakor a következőket kell figyelembe venni:
- A DNEL-nek az expozíció valószínű útját (útjait), időtartamát és gyakoriságát kell tükröznie.
- Bizonyos végpontok (pl. mutagenitás) tekintetében előfordulhat, hogy a rendelkezésre álló információk nem teszik lehetővé DNEL származtatását.
- Az azonosított felhasználásoktól (és a várható expozíciótól) függően szükség lehet külön DNEL megállapítására minden érintett emberi populációra vonatkozóan.
- A DNEL-ek megállapításához a következő tényezőket kell figyelembe venni:
- a kísérleti információk különbözőségéből, valamint a fajokon belüli és a fajok közötti eltérésekből adódó bizonytalanság.
- a hatás természete és súlyossága.
- annak az (al-)populációnak az érzékenysége, amelyre az expozícióra vonatkozó mennyiségi és/vagy minőségi információk vonatkoznak.
- Ha a DNEL nem állapítható meg, akkor ezt egyértelműen jelezni, és teljes mértékben indokolni kell.

3. A MUNKAFOLYAMAT

Az 1. ábra bemutatja a rendelkezésre álló vizsgálatok végpontonként történő bejelentésétől az évi 10 tonnát elérő vagy azt meghaladó mennyiségű anyagokra vonatkozó, a későbbiek folyamán az expozíciós értékeléshez és a kockázatjellemzéshez felhasznált toxikológiai összefoglalások IUCLID-ban történő elkészítéséig terjedő alapfolyamatot.

1. ábra: A toxikológiai összefoglalások elkészítésének munkafolyamata



Robust study summary 1	1. Átfogó vizsgálati összefoglalás
Robust study summary 2	2. Átfogó vizsgálati összefoglalás
Robust study summary n	n. Átfogó vizsgálati összefoglalás
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Toxikokinetika, anyagcsere és eloszlás
Acute toxicity	Akut toxicitás
Irritation/corrosion	Irritáció/korrózió
Toxicological summary (Toxicological information)	Toxikológiai összefoglalás (Toxikológiai információk)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Az expozíciós értékelés hatálya és a kockázatjellemzés típusa

1. A folyamat az átfogó vizsgálati összefoglalások IUCLID végpontvizsgálat-rekordokba történő bejelentésével kezdődik. Ezt a lépést az átfogó vizsgálati összefoglalások benyújtásának módjáról szóló 3. Gyakorlati útmutató ismerteti.
2. Ezt követően – amennyiben lehetséges – ki kell választani egy átfogó vizsgálati összefoglalást (azaz egy IUCLID végpontvizsgálat-rekordot) annak a végpont-összefoglalásban referenciaként történő felhasználása céljából. Amennyiben szükséges, akkor azonban minden, egy adott végpontra vonatkozó átfogó vizsgálati összefoglalás figyelembe vehető, valamint hivatkozni lehet rá a végpont-összefoglalásban. A végpont-összefoglalásnak tartalmaznia kell továbbá a teljes adatkészlet értékelését, a megállapítások megvitatását, valamint az osztályozás, illetve az osztályozás elmaradásának indoklását is.
3. Végül, az összes, a végpont-összefoglalásokban található információ összesítésre kerül a(z átfogó) toxikológiai összefoglalásban. A veszélyesség tekintetében levont

következtetések tartalmaznak DNEL vagy DMEL származtatásokat vagy kvalitatív veszélyre vonatkozó következtetéseket. A veszélyre vonatkozó következtetésektől függően kerül meghatározásra az expozíciós értékelés hatálya és a kockázatjellemezés típusa.

4. AZ ÁTFOGÓ VIZSGÁLATI ÖSSZEFOGLALÁSOKTÓL A VÉGPONT-ÖSSZEFOGLALÁSIG

A következő pontokban a regisztráló arra vonatkozóan kap iránymutatást, hogy töltheti ki az egyes toxikológiai végpont-összefoglalásokhoz kapcsolódó mezőket, amelyek a veszélyre vonatkozó következtetés megállapítására szolgálnak.

4.1. Toxikokinetika, anyagcsere és eloszlás (7.1.)

Ez az IUCLID végpont-összefoglalás a következőket tartalmazza:

- egy kötetlen szövegű mezőt a legfontosabb, rendelkezésre álló információk rövid bemutatása céljából;
- a potenciális bioakkumuláció szintjére vonatkozó legfontosabb értékeket, valamint a kémiai biztonsági értékelés (CSA)-hez kapcsolódó, felszívódásra vonatkozó legfontosabb értékeket;
- egy diszkusszió mezőt, amelyben lehetősége van a legfontosabb értékek kiválasztására vonatkozó további magyarázatok és indoklások megadására.

2. ábra: Példa az IUCLID végpont-összefoglalás toxikokinetikával kapcsolatos részére

A végpont-összefoglalás Toxikokinetika, anyagcsere és eloszlás részében található különböző mezők az alábbiakban kerülnek bemutatásra:

4.1.1. A legfontosabb információk röviden (Short description of key information)

Ebben a szöveges mezőben kell megadni a felszívódással, az eloszlással, anyagcserével és kiválasztással kapcsolatos legfontosabb vizsgálatokból származó információkat, vagy a fiziko-kémiai tulajdonságokon alapuló megfigyeléseket.

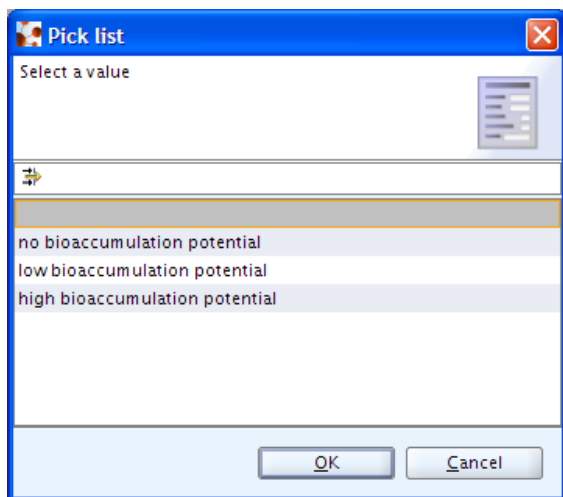
4.1.2. A legfontosabb értékek a kémiai biztonsági jelentéshez

Ebben az adatmezőcsoportban kell megadni a bioakkumuláció arányára és a felszívódás arányára vonatkozó legfontosabb értékeket. Ez az információ például az egyik útról a másikra való extrapolálás kapcsán vagy a CSA-ban szereplő potenciális belső dózis megvitatásának céljából kerül felhasználásra.

4.1.2.1. Bioakkumulációs potenciál

A bioakkumulációs potenciálra vonatkozó záró bejegyzést a listában rendelkezésre álló bejegyzések közül választás útján lehet megadni (lásd a lenti ábrát).

3. ábra: A bioakkumulációval kapcsolatos választólista az IUCLID-ban



Az információ alapját általában a fiziko-kémiai tulajdonságok (log Kow, molekulaképlet és molekulasúly), valamint (amennyiben az információ rendelkezésre áll) az anyagcsere jelentik.

A feltüntetett érték magyarázatára az alábbi, diszkusszió mező nyújt lehetőséget.

4.1.2.2. A felszívódási arányok

Az információ alapját általában a fiziko-kémiai tulajdonságok (log Kow, összegképlet és molekulasúly) jelentik.

4.1.3. Diszkusszió (Discussion)

Ez az adatmezőcsoport az eredmények értelmezésére szolgál. Ez például a következőket jelenti:

- a lehetséges adathiányok megvitatását;
- az eredmények relevanciáját a kockázatértékelés tekintetében. Például azt, hogy egy állatkísérletből származó eredmények milyen mértékben relevánsak az emberi egészség szempontjából.

4.2. Akut toxicitás (Acute toxicity) (7.2.)

Ez az IUCLID végpont-összefoglalás minden egyes expozíciós útra vonatkozóan a következő elemeket tartalmazza:

- egy választólistát az e végpontra vonatkozó következtetés bejelentéséhez;

- egy linket a következtetést alátámasztó, kiválasztott vizsgálati rekordokhoz (átfogó vizsgálati összefoglalásokhoz);
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott vizsgálat kiválasztásának indoklása érdekében;
- a dózis deszkriptor típusát (választólistából), illetve az adott vizsgálatban megállapított hatásszinhez tartozó értéket;
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott végpontra vonatkozó teljes adatbázis minőségének jellemzése céljából.

A három útra vonatkozó összevont információk megadása céljából a következő szöveges mezők állnak rendelkezésre:

- egy kötetlen szövegű mező az átfogó vizsgálati összefoglalásokból kivonásra került legfontosabb információk rövid ismertetése céljából;
- egy kötetlen szövegű mező az adott végpontra vonatkozó következtetéssel kapcsolatos további magyarázatok és érvek számára (Diskusszió);
- egy kötetlen szövegű mező a végpont-összefoglalás osztályozási és címkézési kritériumaival történő összevetésére az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása érdekében.

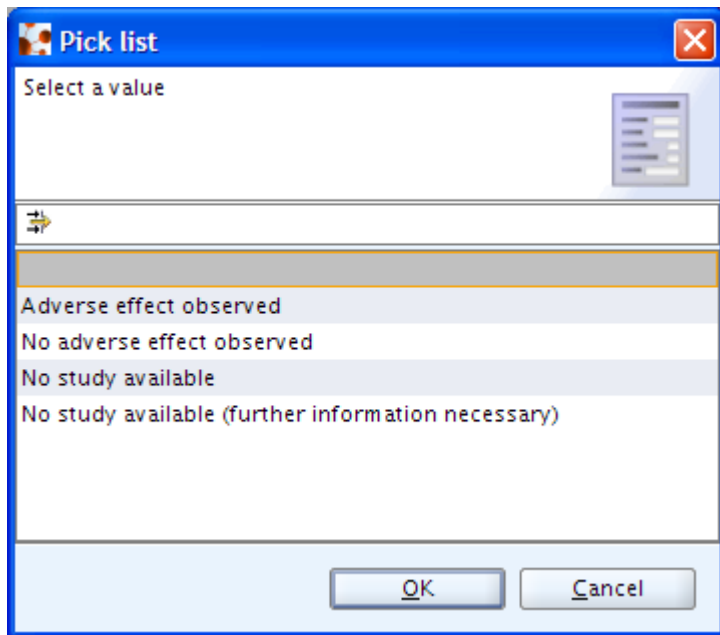
4. ábra: Példa az IUCLID végpont-összefoglalás akut toxicitással kapcsolatos részére

Mindhárom (szájon át, belélegzéssel és bőrön keresztüli akut toxicitás) végpont tekintetében „endpoint conclusion”-t (végpontra vonatkozó következtetés) kell kiválasztani. A végpontra vonatkozó következtetés alapjául az állatok elpusztulási aránya szolgál. Az elpusztulási arányon kívüli egyéb, súlyos hatások jellegét és visszafordíthatóságát figyelembe kell venni.

4.2.1. Végpontra vonatkozó következtetés

A végpontra vonatkozó következtetést tartalmazó választólista a következő:

5. ábra: IUCLID - végpontra vonatkozó következtetés az akut toxicitás tekintetében



A következő táblázat áttekintést nyújt az IUCLID-ban rendelkezésre álló, különböző lehetőségekről:

Végpontra vonatkozó következtetés lehetőségei	Amennyiben ez a következtetés vonható le
Adverse effects observed (Káros hatások figyelhetők meg)	Amennyiben halálos eset vagy súlyos hatások figyelhetők meg valamely vizsgálat során. (Meg kell jegyezni, hogy a vegyülettel összefüggő gyötrellem és fájdalom miatt irgalomból elpusztított állatokat vegyülettel összefüggő halálként kell feljegyezni).
No adverse effects observed (Káros hatások nem figyelhetők meg)	Amennyiben rendelkezésre áll valamilyen vizsgálat, és a határdózis szintjén nem pusztult(ak) el állat(ok), illetve káros hatások sem voltak megfigyelhetők.
No study available (Nem áll rendelkezésre vizsgálat)	Adjon meg indoklást.
No study available (further information necessary) (Nem áll rendelkezésre vizsgálat, további információ szükséges)	Az akut toxicitás szempontjából nem releváns, mivel a VII. vagy VIII. melléklet szerinti vizsgálatok elvégzéséhez nincs szükség vizsgálati javaslatra.

4.2.2. A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztása)

A végpont-összefoglalás következtetésének alapjául szolgáló átfogó vizsgálati összefoglalás linkje kerülhet itt kiválasztásra. Ez a link biztosítja az információ eredeti forrásának nyomonkövethetőségét a későbbi értékelési és bejelentési lépések során. A legnagyobb aggodalomra okot adó vizsgálatot kell kiválasztani. Elvileg humán adatokat kell használni, azonban humán adatokon alapuló megbízható dózis deskriptor ritkán áll rendelkezésre.

Az átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztásánál többek között a következő tényezőket kell figyelembe venni: 1) a vizsgálat minősége, pl. Klimisch-pontszám, 2) a vizsgálat időtartama, 3) megfelel-e a vizsgálat a GLP-nek. A rendelkezésre álló járványügyi adatok előnyben részesülnek, amennyiben megbízhatóak és relevánsak.

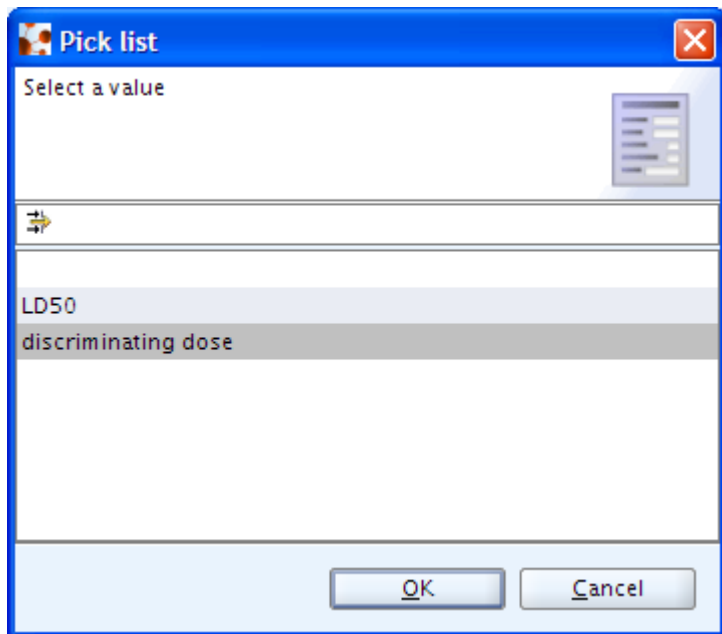
4.2.3. A választás indoklása

A választás indoklására főként akkor van szükség, ha nem a legalacsonyabb dózis deskriptorral rendelkező vizsgálat (átfogó vizsgálati összefoglalás) kerül kiválasztásra. Az

indoklás tartalmazhatja például, hogy a legalacsonyabb dózis deskriptorral rendelkező vizsgálat minősége alacsony, vagy azt, hogy a megfigyelt hatás az emberek szempontjából nem releváns. Minden olyan esetben szükséges indoklást megadni, amikor egy végpont-összefoglalás vonatkozásában nem kerül átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztásra.

4.2.4. Hatásszint

6. ábra: IUCLID választólista az akut toxicitás hatásszintjéről



LD50 (LC50 a belélegzéshez) – általában ezt kell választani. Amennyiben káros hatások nem figyelhetők meg, akkor a hatásszint megegyezik a határdózissal.

4.2.5. A teljes adatbázis minősége

A következő tényezőket kell figyelembe venni, mivel azok hatással lehetnek a veszélyértékelésre:

- A rendelkezésre álló információk összességében milyen mértékben felelnek meg a REACH-rendelet mennyiségtől függő adatkövetelményeinek (az adatbázis teljessége)?
- Megbízhatóság és következetesség a különböző vizsgálatok során: a vizsgálati módszer minőségét, a vizsgálati terv méretét és statisztikai jelentőségét, a biológiai valószínűséget, dózis-válasz összefüggéseket és statisztikai vizsgálatokat kell figyelembe venni.

4.2.6. A legfontosabb információk röviden

A főbb megállapításokat kell itt ismertetni.

4.2.7. Diskusszió

Ez az adatmezőcsoport az eredmények értelmezésére szolgál. Ez például a következőket jelenti:

- a lehetséges adathiányok megvitatását;
- az eredmények relevanciáját a kockázatértékelés tekintetében. Például azt, hogy egy állatkísérletből származó eredmények milyen mértékben relevánsak az emberi egészség szempontjából.

4.2.8. Az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása

A végpont-összefoglalást össze kell vetni az osztályozási kritériumokkal. Az osztályozási kritériumoknak való megfelelés vagy nem megfelelés indokait kell itt ismertetni.

Kérjük, vegye figyelembe, hogy magának az osztályozásnak a bejelentésére az IUCLID 2. adatmezőcsoportjában kerül sor.

4.3. Irritáció/korrózió (7.3.)

Ez az IUCLID végpont-összefoglalás minden egyes expozíciós útra vonatkozóan a következő elemeket tartalmazza:

- egy választólistát az e végpontra vonatkozó következtetés bejelentéséhez;
- egy választólistát a hatásszint kvalitatív módszerrel történő megadásához.
- A bőr- és szemirritáció/korrózió vonatkozásában ezen kívül a következő elemek állnak rendelkezésre:
- egy link a következtetéseket alátámasztó, kiválasztott vizsgálati rekordokhoz (átfogó vizsgálati összefoglalásokhoz);
- egy kötetlen szövegű mező az adott vizsgálat kiválasztásának indoklása érdekében.

A három útra vonatkozó összevont információk megadása céljából a következő szöveges mezők állnak rendelkezésre:

- egy kötetlen szövegű mező az átfogó vizsgálati összefoglalásokból kivonásra került legfontosabb információk rövid ismertetése céljából;
- egy kötetlen szövegű mező az adott végpontra vonatkozó következtetéssel kapcsolatos további magyarázatok és érvek számára (Diskusszió);
- egy kötetlen szövegű mező a végpont-összefoglalás osztályozási és címkézési kritériumaival történő összevetésére az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása érdekében.

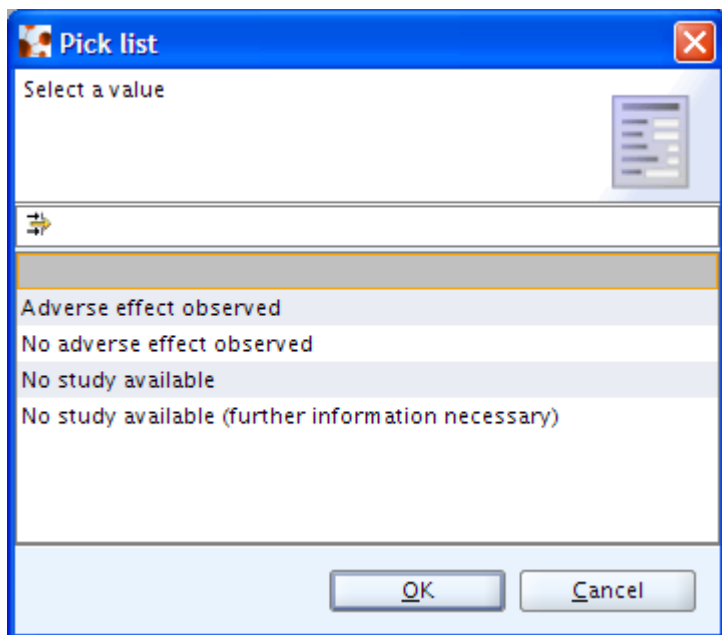
Fontos: a belégzés útján történő irritációt ez az adatmezőcsoport nem tartalmazza.

7. ábra: Példa az IUCLID végpont-összefoglalás irritációval kapcsolatos részére

4.3.1. Végpontra vonatkozó következtetés

A végpontra vonatkozó következtetést tartalmazó választólista a következő:

8. ábra: IUCLID választólista a végpontra vonatkozó következtetésről



A következő táblázat áttekintést nyújt a rendelkezésre álló, különböző lehetőségekről.

Végpontra vonatkozó következtetés lehetőségei	Amennyiben ez a következtetés vonható le
Káros hatások figyelhetők meg	Az anyag megfelel az irritációra/korrózióra/súlyos szemkárosodásra vonatkozó osztályozási kritériumoknak.
Káros hatások nem figyelhetők meg	Az anyag a vonatkozó végpont tekintetében nem felel meg az osztályozási kritériumoknak.
Nem áll rendelkezésre vizsgálat	Adjon meg indoklást.
Nem áll rendelkezésre vizsgálat (további információ szükséges)	A bőr-/szemirritáció/korrózió szempontjából nem releváns, mivel a VII. vagy VIII. melléklet szerinti vizsgálatok elvégzéséhez nincs szükség vizsgálati javaslatra.

4.3.2. A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztása)

A végpont-összefoglalás következtetésének alapjául szolgáló átfogó vizsgálati összefoglalás linkje kerülhet itt kiválasztásra. Ez a link biztosítja az információ eredeti forrásának nyomonkövethetőségét a későbbi értékelési és bejelentési lépések során. A legnagyobb aggodalomra okot adó vizsgálatot kell kiválasztani. Elvileg humán adatokat kell használni, azonban humán adatokon alapuló megbízható dózis deskriptor ritkán áll rendelkezésre.

Az átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztásánál többek között a következő tényezőket kell figyelembe venni: 1) a vizsgálat minősége, pl. Klimisch-pontszám, 2) a vizsgálat időtartama, 3) megfelel-e a vizsgálat a GLP-nek. A rendelkezésre álló járványügyi adatok előnyben részesülnek, amennyiben megbízhatóak és relevánsak.

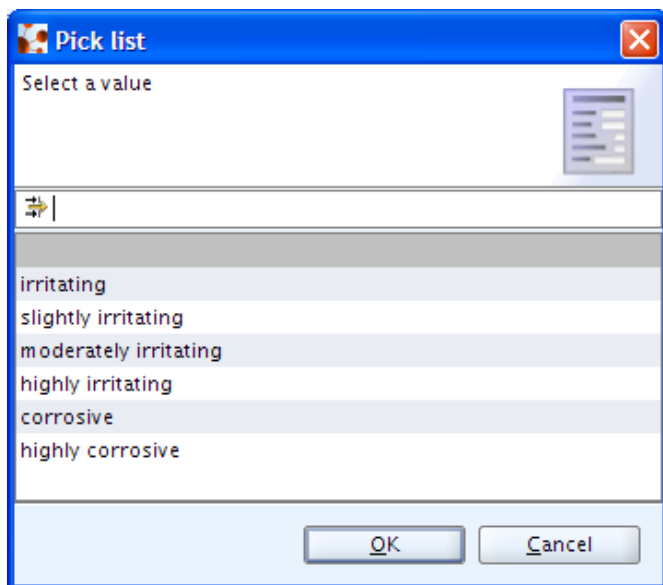
4.3.3. A választás indoklása

A választás indoklására főként akkor van szükség, ha nem a legalacsonyabb dózis deskriptorral rendelkező vizsgálat (átfogó vizsgálati összefoglalás) kerül kiválasztásra. Az

indoklás tartalmazhatja például, hogy a legalacsonyabb dózis deszkriptorral rendelkező vizsgálat minősége alacsony, vagy azt, hogy a megfigyelt hatás az emberek szempontjából nem releváns. Minden olyan esetben szükséges indoklást megadni, amikor egy végpont-összefoglalás vonatkozásában nem kerül átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztásra.

4.3.4. Hatásszint

9. ábra: IUCLID választólista a bőr-/szemirritáció/korrózió hatásszintjéről



A hatásszintet kizárólag akkor kell kiválasztani, ha az anyag megfelel a korrózióra/irritációra vonatkozó osztályozási kritériumoknak. Amennyiben az anyag a bőr tekintetében az 1A., 1B. vagy 1C., illetve a szemek tekintetében az 1. kategóriába sorolandó, akkor a „corrosive” (korrozív hatású) hatásszintet kell választani. Amennyiben az anyag a 2. kategóriába került besorolásra (mind a bőr, mind a szemek tekintetében), akkor az „irritating” (irritáló hatású) hatásszintet kell választani.

4.3.5. A legfontosabb információk röviden

A főbb megállapításokat kell itt ismertetni.

4.3.6. Diszkusszió

Ez az adatmezőcsoport az eredmények értelmezésére szolgál. Ez például a következőket jelenti:

- a lehetséges adathiányok megvitatását;
- az eredmények relevanciáját a kockázatértékelés tekintetében. Például azt, hogy egy állatkísérletből származó eredmények milyen mértékben relevánsak az emberi egészség szempontjából.

4.3.7. Az osztályozás vagy annak elmaradásának indoklása

A végpont-összefoglalást össze kell vetni az osztályozási kritériumokkal. Az osztályozási kritériumoknak való megfelelés vagy nem megfelelés indokait kell itt ismertetni.

Kérjük, vegye figyelembe, hogy magának az osztályozásnak a bejelentésére az IUCLID 2. adatmezőcsoportjában kerül sor. Kérjük, vegye figyelembe azt is, hogy az irritációra/korrózióra vonatkozó végpont tekintetében a következtetések alapja az osztályozás. Adott esetben magyarázat szükséges arra vonatkozóan, hogy az átfogó vizsgálati összefoglalásokban

bejelentett káros hatások miatt nem vezetnek a vegyi anyag osztályozásához (és eredményezik ezáltal a „no hazard identified” (nincs veszély azonosítva) kiválasztását).

4.4. Szenzibilizáció (7.4.)

Ez az IUCLID végpont-összefoglalás minden egyes expozíciós útra vonatkozóan a következő elemeket tartalmazza:

- egy választólistát az e végpontra vonatkozó következtetés bejelentéséhez;
- egy linket a következtetéseket alátámasztó, kiválasztott vizsgálati rekordokhoz (átfogó vizsgálati összefoglalásokhoz);
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott vizsgálat kiválasztásának indoklása érdekében;
- egy kötetlen szövegű mezőt az átfogó vizsgálati összefoglalásokból kivonásra került legfontosabb információk rövid ismertetése céljából;
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott végpontra vonatkozó következtetéssel kapcsolatos további magyarázatok és érvek számára (Diskusszió);

A két útra vonatkozó összevont információk megadása céljából a következő szöveges mező áll rendelkezésre:

- egy kötetlen szövegű mező a végpont-összefoglalás osztályozási és címkézési kritériumaival történő összevetésére az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása érdekében.

Fontos: a belégzés útján történő szenzibilizációt ez az adatmezőcsoport nem tartalmazza

10. ábra: Példa az IUCLID végpont-összefoglalás bőrszenzibilizációval kapcsolatos részére

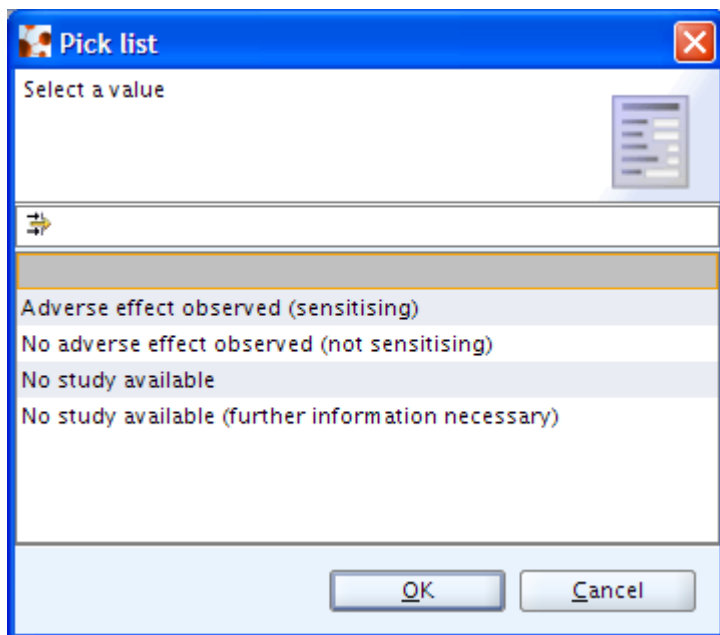
The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled "Endpoint summary: Sensitisation". It has a menu bar (Edit, Go, Window, Help, Plugins) and a toolbar with various icons. A search bar on the right says "(Search by UUID)". The left sidebar shows a tree view of the project structure, with "7.4 Sensitisation" selected. The main content area is divided into several sections:

- Administrative Data:** Includes a "Detail level" dropdown set to "all fields" and a "Justification for classification or non-classification" field.
- Skin sensitisation:** Contains an "Endpoint conclusion" dropdown set to "No adverse effect observed (not sensitising)", an "Endpoint selection" dropdown set to "Skin sensitisation.001; Smith & Jones 2004", and a "Justification for selection" text area containing "Only one study available".
- Short description of key information:** A text area containing "No positive reactions were observed in the Guinea pig maximisation test for the test substance."
- Discussion:** A text area containing "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. Végpontra vonatkozó következtetés

A végpontra vonatkozó következtetést tartalmazó választólista a következő:

11. ábra: IUCLID választólista a szenzibilizáció tekintetében a végpontra vonatkozó következtetésről



A következő táblázat áttekintést nyújt a rendelkezésre álló, különböző lehetőségekről.

Végpontra vonatkozó következtetés lehetőségei	Amennyiben ez a következtetés vonható le
Káros hatások figyelhetők meg	Az anyag szenzibilizáció tekintetében besorolásra kerül.
Káros hatások nem figyelhetők meg	Az anyag szenzibilizáció tekintetében nem kerül besorolásra.
Nem áll rendelkezésre vizsgálat	Adjon meg indoklást.
Nem áll rendelkezésre vizsgálat (további információ szükséges)	A szenzibilizáció szempontjából nem releváns, mivel a VII. vagy VIII. melléklet szerinti vizsgálatok elvégzéséhez nincs szükség vizsgálati javaslatra

4.4.2. A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás)

A végpont-összefoglalás következtetésének alapjául szolgáló átfogó vizsgálati összefoglalás linkje kerülhet itt kiválasztásra. Ez a link biztosítja az információ eredeti forrásának nyomonkövethetőségét a későbbi értékelési és bejelentési lépések során. A legnagyobb aggodalomra okot adó vizsgálatot kell kiválasztani. Elvileg humán adatokat kell használni, azonban humán adatokon alapuló megbízható dózis deskriptor ritkán áll rendelkezésre.

Az átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztásánál többek között a következő tényezőket kell figyelembe venni: 1) a vizsgálat minősége, pl. Klimisch-pontszám, 2) a vizsgálat időtartama, 3) megfelel-e a vizsgálat a GLP-nek. A rendelkezésre álló járványügyi adatok előnyben részesülnek, amennyiben megbízhatóak és relevánsak.

4.4.3. A választás indoklása

A választás indoklására főként akkor van szükség, ha nem a legalacsonyabb dózis deskriptorral rendelkező vizsgálat (átfogó vizsgálati összefoglalás) kerül kiválasztásra. Az indoklás tartalmazhatja például, hogy a legalacsonyabb dózis deskriptorral rendelkező

vizsgálat minősége alacsony, vagy azt, hogy a megfigyelt hatás az emberek szempontjából nem releváns. Minden olyan esetben szükséges indoklást megadni, amikor egy végpont-összefoglalás vonatkozásában nem kerül átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztásra.

4.4.4. A legfontosabb információk röviden

A főbb megállapításokat kell itt ismertetni.

4.4.5. Diskusszió

Ez az adatmezőcsoport az eredmények értelmezésére szolgál. Ez például a következőket jelenti:

- a lehetséges adathiányok megvitatását;
- az eredmények relevanciáját a kockázatértékelés tekintetében. Például azt, hogy egy állatkísérletből származó eredmények milyen mértékben relevánsak az emberi egészség szempontjából.

4.4.6. Az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása

A végpont-összefoglalást össze kell vetni az osztályozási kritériumokkal. Az osztályozási kritériumoknak való megfelelés vagy nem megfelelés indokait kell itt ismertetni. Kérjük, vegye figyelembe, hogy magának az osztályozásnak a bejelentésére az IUCLID 2. adatmezőcsoportjában kerül sor.

4.5. Ismételt adagolású toxicitás (7.5.)

Ez az adatmezőcsoport vonatkozik a 7.9.1. Neurotoxicitás és a 7.9.2. Immunotoxicitás végpontokra is. Ez az IUCLID végpont-összefoglalás minden egyes expozíciós útra vonatkozóan a következő elemeket tartalmazza:

- egy választólistát az e végpontra vonatkozó következtetés bejelentéséhez;
- egy linket a következtetéseket alátámasztó, kiválasztott vizsgálati rekordokhoz (átfogó vizsgálati összefoglalásokhoz);
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott vizsgálat kiválasztásának indoklása érdekében;
- a dózis deskriptor típusát (választólistából), illetve az adott vizsgálatban megállapított hatásszinthez tartozó értéket;
- egy-egy választólistát a vizsgálat típusához és az abban szereplő fajokhoz;
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott végpontra vonatkozó teljes adatbázis minőségének jellemzése céljából;
- egy választólistát a legnagyobb aggodalomra okot adó célszerv megjelölése céljából.

A három út (szájon át, bőrön keresztül vagy belélegzéssel) vonatkozásában összevont információk biztosítására a következő szöveges mezők állnak rendelkezésre:

- egy kötetlen szövegű mező az átfogó vizsgálati összefoglalásokból kivonásra került legfontosabb információk rövid ismertetése céljából;
- egy kötetlen szövegű mező az adott végpontra vonatkozó következtetéssel kapcsolatos további magyarázatok és érvek számára (Diskusszió);
- egy kötetlen szövegű mező a végpont-összefoglalás osztályozási és címkézési kritériumaival történő összevetésére az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása érdekében.

12. ábra: Példa a IUCLID végpont-összefoglalás ismételt adagolású toxicitással kapcsolatos részére

The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled 'Endpoint summary: Repeated dose toxicity'. The left sidebar shows a navigation tree with categories like '3 Manufact...', '4 Physical', '5 Environm', '6 Ecotoxic', '7 Toxicolo', and sub-categories like '7.1 Tox', '7.2 Acu', '7.3 Irrit', and '7.4 Sen'. The main content area is divided into sections: 'Administrative Data', 'Repeated dose toxicity: via oral route - systemic effects', 'Repeated dose toxicity: inhalation - local effects', 'Repeated dose toxicity: dermal - systemic effects', and 'Short description of key information'. The 'Repeated dose toxicity: via oral route - systemic effects' section is expanded, showing 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. Végpontra vonatkozó következtetés

A végpontra vonatkozó következtetést tartalmazó választólista a következő:

13. ábra: IUCLID választólista az ismételt adagolású toxicitás tekintetében a végpontra vonatkozó következtetésről

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

Select a value

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

Buttons: OK, Cancel

A következő táblázat áttekintést nyújt a rendelkezésre álló, különböző lehetőségekről.

Végpontra vonatkozó következtetés lehetőségei	Amennyiben ezt a lehetőséget választja
Káros hatások figyelhetőek meg	Káros hatások figyelhetőek meg a határdózis szintjén vagy az alatt.
Káros hatások nem figyelhetőek meg	Káros hatások nem figyelhetőek meg a határdózis szintjén vagy az alatt.
Nem áll rendelkezésre vizsgálat	Adjon meg indoklást.
Nem áll rendelkezésre vizsgálat (további információ szükséges)	A dokumentáció ismételt adagolású toxicitásra vonatkozó vizsgálati javaslatot tartalmaz (90 napos vizsgálat).

4.5.2. A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás)

A végpont-összefoglalás következtetésének alapjául szolgáló átfogó vizsgálati összefoglalás linkje kerülhet itt kiválasztásra. Ez a link biztosítja az információ eredeti forrásának nyomonkövethetőségét a későbbi értékelési és bejelentési lépések során. A legnagyobb aggodalomra okot adó vizsgálatot kell kiválasztani. Elvileg humán adatokat kell használni, azonban humán adatokon alapuló megbízható dózis deskriptor ritkán áll rendelkezésre.

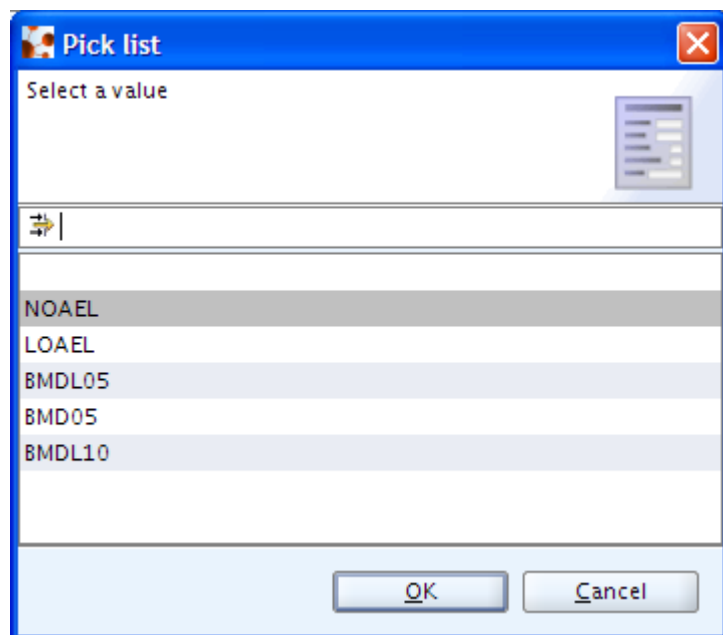
Az átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztásánál többek között a következő tényezőket kell figyelembe venni: 1) a vizsgálat minősége, pl. Klimisch-pontszám, 2) a vizsgálat időtartama, 3) megfelel-e a vizsgálat a GLP-nek. A rendelkezésre álló járványügyi adatok előnyben részesülnek, amennyiben megbízhatóak és relevánsak.

4.5.3. A választás indoklása

A választás indoklására főként akkor van szükség, ha a hosszú-távú (azaz 90 napos) vizsgálat helyett rövid távú (azaz 28 napos), a magas minőségű helyett alacsony minőségű vagy GLP szerinti helyett nem GLP szerinti vizsgálat kerül kiválasztásra.

4.5.4. Hatásszint

14. ábra: IUCLID választólista az ismételt adagolású toxicitás hatásszintjéről

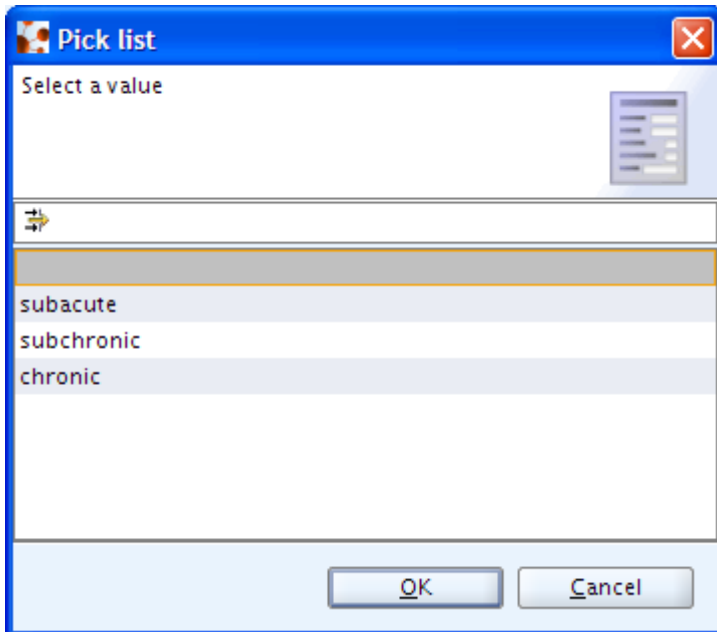


E végpont-összefoglalás tekintetében az elsődleges dózis deskriptor a NOAEL vagy NOAEC – néhány tanulmányban még a BMDL (benchmark dose level – benchmark dózisszint) is. A

LOAEL vagy LOAEC kizárólag akkor használható, ha NOAEL/NOAEC nem áll rendelkezésre. Amennyiben az átfogó vizsgálati összefoglalásban szereplő dózis deskriptor ppm/ppb-ben kerül kifejezésre, akkor azt először át kell váltani ng/m³-re vagy µg/m³-re vagy mg/m³-re. A belélegzéssel vagy a bőrön keresztüli utak esetén a helyi hatásra vonatkozóan is lehet eredményeket bejelenteni.

4.5.5. A vizsgálat típusa

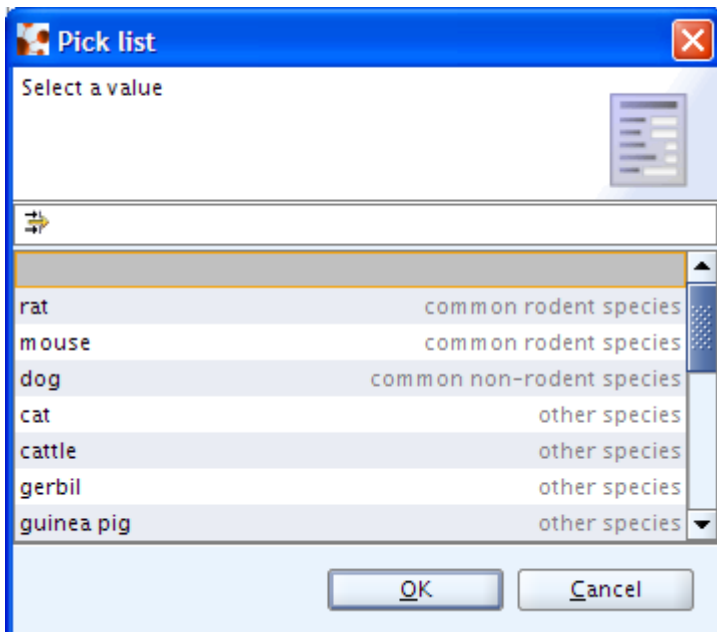
15. ábra: IUCLID választólista az ismételt adagolású toxicitásra vonatkozó vizsgálat típusáról



A vizsgálat típusának meg kell egyeznie a kiválasztott átfogó vizsgálati összefoglalásban szereplővel. Ez az információ felhasználásra kerül a DNEL származtatásakor.

4.5.6. Fajok

16. ábra: IUCLID választólista a fajok tekintetében ismételt adagolású toxicitáshoz



A választott fajoknak meg kell egyezniük a választott átfogó vizsgálati összefoglalásban szereplőkkel.

4.5.7. A teljes adatbázis minősége

A következő tényezőket kell figyelembe venni, mivel azok hatással lehetnek a veszélyértékelésre:

- A rendelkezésre álló információk összességében milyen mértékben felelnek meg a REACH-rendelet mennyiségtől függő adatkövetelményeinek (az adatbázis teljessége).
- Megbízhatóság és következetesség a különböző vizsgálatok során. Itt a vizsgálati módszer minőségét, a vizsgálati terv méretét és statisztikai jelentőségét, biológiai valószínűségét, dózis-válasz összefüggéseket és statisztikai vizsgálatot kell figyelembe venni.

4.5.8. Célszerv

Több célszerv esetén azt a célszervet kell választani, amelyikben a káros hatások a legnagyobb aggodalomra adnak okot, azaz azt a szervet, amelyhez a dózis deskriptor társul.

4.5.9. A legfontosabb információk röviden

A főbb megállapításokat kell itt ismertetni.

4.5.10. Diszkusszió

Ez az adatmezőcsoport az eredmények értelmezésére szolgál. Ez például a következőket jelenti:

- A lehetséges adathiányok megvitatását.
- Az eredmények relevanciáját a kockázatértékelés tekintetében. Például azt, hogy egy állatkísérletből származó eredmények milyen mértékben relevánsak az emberi egészség szempontjából.

4.5.11. Az osztályozás és az osztályozás elmaradásának indoklása

Ebben az adatmezőcsoportban a végpontra vonatkozó következtetéseket össze kell vetni az osztályozási kritériumokkal. A feltételeknek való megfelelés vagy meg nem felelés okait kell ismertetni. Kérjük, vegye figyelembe, hogy magának az osztályozásnak a bejelentésére az IUCLID 2. adatmezőcsoportjában kerül sor.

4.6. Genetikai toxicitás (7.6.)

Ez az IUCLID végpont-összefoglalás a következő elemeket tartalmazza:

- egy választólistát az e végpontra vonatkozó következtetés bejelentéséhez;
- egy linket a következtetést alátámasztó, kiválasztott vizsgálati rekordokhoz (átfogó vizsgálati összefoglalásokhoz);
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott vizsgálat kiválasztásának indoklása érdekében;
- egy kötetlen szövegű mezőt az átfogó vizsgálati összefoglalásokból kivonásra került legfontosabb információk ismertetése céljából;
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott végpontra vonatkozó következtetésekkel kapcsolatos további magyarázatok és érvek számára (Diszkusszió);
- egy kötetlen szövegű mezőt a végpont-összefoglalás osztályozási és címkézési kritériumaival történő összevetésére az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása érdekében.

17. ábra: Példa az IUCLID végpont-összefoglalás genetikai toxicitással kapcsolatos részére

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled "Endpoint summary: Genetic toxicity". On the left, there is a navigation tree showing a hierarchy of endpoints, including "7.2 Ac", "7.3 Irr", "7.4 Ser", "7.5 Re", and "7.6 Ce". The main content area is divided into three sections:

- Administrative Data:** This section contains a dropdown for "Endpoint conclusion" set to "No adverse effect observed (negative)", a field for "Endpoint selection", and a text box for "Justification for selection" containing the text: "No study was selected, since all three in vitro studies were negative."
- Short description of key information:** This section contains a text box with the text: "Clearly negative in vitro studies - both with and without metabolic activation."
- Discussion:** This section contains a text box with the text: "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. Végpontra vonatkozó következtetés

A végpontra vonatkozó következtetéssel kapcsolatban rendelkezésre álló választólista a következő:

18. ábra: IUCLID választólista a genetikai toxicitás tekintetében a végpontra vonatkozó következtetésről

The screenshot shows a "Pick list" dialog box. The title bar reads "Pick list". Below the title bar, there is a label "Select a value" and a small icon of a list. The main area of the dialog box contains a list of four options:

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

At the bottom of the dialog box, there are two buttons: "OK" and "Cancel".

A következő táblázat áttekintést nyújt a különböző, rendelkezésre álló lehetőségekről:

A végpontra vonatkozó következtetés lehetőségei	Amennyiben ez a következtetés vonható le
Káros hatások figyelhetőek meg	Az anyag mutagén, pl. bármely végpontra vonatkozóan pozitív az <i>in vivo</i> vizsgálat (génmutáció/ kromoszóma-rendellenesség).
Káros hatások nem figyelhetőek meg	Az anyag nem mutagén. Általános következtetés: az anyag nem mutagén
Nem áll rendelkezésre vizsgálat	Adjon meg indoklást
Nem áll rendelkezésre vizsgálat (további információ szükséges)	A dokumentáció az <i>in vivo</i> genotoxicitás tekintetében vizsgálati javaslatot tartalmaz

4.6.2. A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztása)

Átfogó vizsgálati összefoglalást olyan esetekben kell kiválasztani, ahol a dokumentációban csak egy *in vitro* vizsgálat (a VII. mellékletben szereplő anyagok esetén), vagy csak egy pozitív (*in vitro* vagy *in vivo*) vizsgálat áll rendelkezésre. Egyéb esetben nincs szükség átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztására.

4.6.3. A választás indoklása

A választás indoklása akkor szükséges, ha hosszú távú helyett rövid távú vizsgálat, magas minőségű helyett alacsony minőségű vizsgálat vagy a GLP-nek megfelelő helyett a GLP-nek nem megfelelő vizsgálat került kiválasztásra.

4.6.4. A legfontosabb információk röviden

A főbb megállapításokat kell itt ismertetni.

4.6.5. Diskusszió

Ez az adatmezőcsoport az eredmények értelmezésére szolgál. Ez például a következőket jelenti:

- A lehetséges adathiányok megvitatását.
- Az eredmények relevanciáját a kockázatértékelés tekintetében. Például azt, hogy egy állatkísérletből származó eredmények milyen mértékben relevánsak az emberi egészség szempontjából.

4.6.6. Az osztályozás és az osztályozás elmaradásának indoklása

Ebben az adatmezőcsoportban a végpontra vonatkozó következtetéseket össze kell vetni az osztályozási kritériumokkal. A feltételeknek való megfelelés vagy meg nem felelés okait kell ismertetni. Kérjük, vegye figyelembe, hogy magának az osztályozásnak a bejelentésére az IUCLID 2. adatmezőcsoportjában kerül sor.

4.7. Rákkeltő hatás (7.7.)

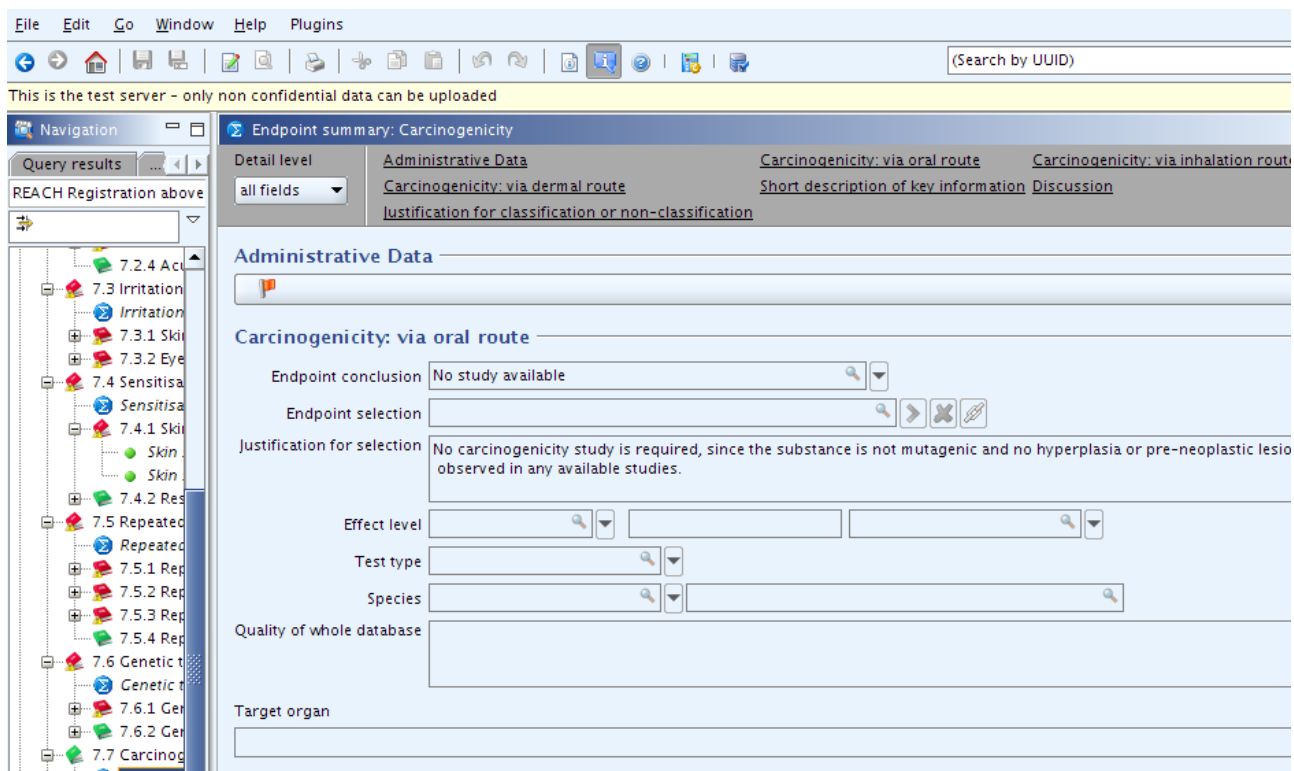
Ez az IUCLID végpont-összefoglalás minden egyes expozíciós útra vonatkozóan a következő elemeket tartalmazza:

- egy választólistát az e végpontra vonatkozó következtetés bejelentéséhez;
- egy linket a következtetést alátámasztó, kiválasztott vizsgálati rekordokhoz (átfogó vizsgálati összefoglalásokhoz);
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott vizsgálat kiválasztásának indoklása érdekében;
- a dózis deskriptor típusát (választólistából), illetve az adott vizsgálatban megállapított hatásszinthez tartozó értéket;
- egy-egy választólistát a vizsgálat típusához és az abban szereplő fajokhoz;
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott végpontra vonatkozó teljes adatbázis minőségének jellemzése céljából;
- egy választólistát a legnagyobb aggodalomra okot adó célszerv megjelölése érdekében.

A három út (szájon át, bőrön keresztül vagy belélegzéssel) vonatkozásában összevont információk megadására a következő szöveges mezők állnak rendelkezésre:

- egy kötetlen szövegű mező az átfogó vizsgálati összefoglalásokból kivonásra került legfontosabb információk ismertetése céljából;
- egy kötetlen szövegű mező az adott végpontra vonatkozó következtetésekkel kapcsolatos további magyarázatok és érvek számára (Diskusszió);
- egy kötetlen szövegű mező a végpont-összefoglalás osztályozási és címkézési kritériumaival történő összevetésére az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása érdekében.

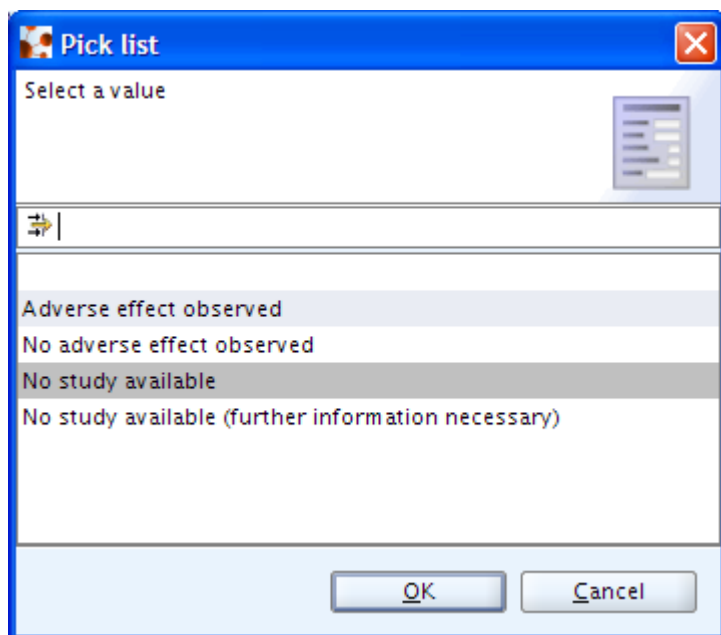
19. ábra: Példa az IUCLID végpont-összefoglalás rákkeltő hatással kapcsolatos részére, amennyiben nem áll rendelkezésre vizsgálat



4.7.1. Végpontra vonatkozó következtetés

A végpontra vonatkozó következtetéssel kapcsolatban rendelkezésre álló választólista a következő:

20. ábra: IUCLID választólista a rákkeltő hatás tekintetében a végpontra vonatkozó következtetésről



A következő táblázat mutatja be a különböző, rendelkezésre álló lehetőségeket.

A végpontra vonatkozó következtetés lehetőségei	Amennyiben ez a következtetés vonható le
Káros hatások figyelhetőek meg	Az anyag rákkeltő hatású
Káros hatások nem figyelhetőek meg	A rendelkezésre álló vizsgálat(ok) során az anyag nem bizonyult rákkeltő hatásúnak
Nem áll rendelkezésre vizsgálat	Adjon meg indoklást
Nem áll rendelkezésre vizsgálat (további információ szükséges)	A dokumentáció a rákkeltő hatás tekintetében vizsgálati javaslatot tartalmaz

4.7.2. A végpont kiválasztása (átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztása)

A végpont-összefoglalás következtetésének alapjául szolgáló átfogó vizsgálati összefoglalás linkje kerülhet itt kiválasztásra. Ez a link biztosítja az információ eredeti forrásának nyomonkövethetőségét a későbbi értékelési és bejelentési lépések során. A legnagyobb aggodalomra okot adó vizsgálatot kell kiválasztani. Elvileg humán adatokat kell használni, azonban humán adatokon alapuló megbízható dózis deskriptor ritkán áll rendelkezésre.

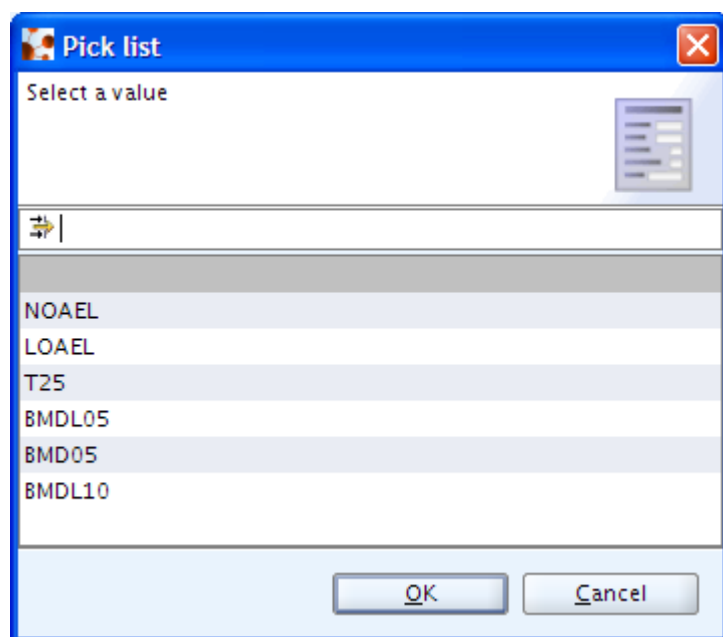
Az átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztásánál többek között a következő tényezőket kell figyelembe venni: 1) a vizsgálat minősége, pl. Klimisch-pontszám, 2) a vizsgálat időtartama, 3) megfelel-e a vizsgálat a GLP-nek. A rendelkezésre álló járványügyi adatok előnyben részesülnek, amennyiben megbízhatóak és relevánsak.

4.7.3. A választás indoklása

A választás indoklása akkor szükséges, ha hosszú távú helyett rövid távú vizsgálat, magas minőségű helyett alacsony minőségű vizsgálat vagy a GLP-nek megfelelő helyett a GLP-nek nem megfelelő vizsgálat került kiválasztásra.

4.7.4. Hatásszint

21. ábra: IUCLID választólista a rákkeltő hatás hatásszintjéről



A dózis deskriptor kiválasztásának csak a rákkeltő hatásokra kell vonatkoznia. Egyéb hatásokat és dózis deskriptorokat a „Short description of key information” (A legfontosabb

információk röviden) adatmezőcsoportban kell megjeleníteni.

A T25-öt kell kiválasztani, ha azt feltételezzük, hogy a rákkeltő hatás tekintetében nincs küszöbérték. Egyéb dózis deskriptorokat kell kiválasztani, ha a rákkeltő hatás tekintetében küszöbérték került megállapításra.

4.7.5. A vizsgálat típusa

A legtöbb *in vivo* rákkeltő hatás-vizsgálat krónikus.

4.7.6. Fajok

A fajoknak meg kell egyezniük a választott átfogó vizsgálati összefoglalásban bejelentettekkel.

4.7.7. A teljes adatbázis minősége

A következő tényezőket kell figyelembe venni, mivel azok hatással lehetnek a veszélyértékelésre:

- A rendelkezésre álló információk összességében milyen mértékben felelnek meg a REACH-rendelet mennyiségtől függő adatkövetelményeinek (az adatbázis teljessége).
- Megbízhatóság és következetesség a különböző vizsgálatok során. Itt a vizsgálati módszer minőségét, a vizsgálati terv méretét és statisztikai jelentőségét, biológiai valószínűségét, dózis-válasz összefüggéseket és statisztikai vizsgálatot kell figyelembe venni.

4.7.8. Célszerv

Meg kell határozni azt a szervet, amelyben rák volt megfigyelhető. Amennyiben több szervben észlelhető rák, azt a célszervet kell kiválasztani, amelyben a káros hatások a legnagyobb aggodalomra adnak okot, azaz a dózis deskriptorral kapcsolatban álló szervet.

4.7.9. A legfontosabb információk röviden

A főbb megállapításokat kell itt ismertetni.

4.7.10. Diskusszió

Ez az adatmezőcsoport az eredmények értelmezésére szolgál. Ez például a következőket jelenti:

- A lehetséges adathiányok megvitatását
- Az eredmények relevanciáját a kockázatértékelés tekintetében. Például azt, hogy egy állatkísérletből származó eredmények milyen mértékben relevánsak az emberi egészség szempontjából.

4.7.11. Az osztályozás és az osztályozás elmaradásának indoklása

Ebben az adatmezőcsoportban a végpontra vonatkozó következtetéseket össze kell vetni az osztályozási kritériumokkal. A feltételeknek való megfelelés vagy meg nem felelés okait kell ismertetni. Kérjük, vegye figyelembe, hogy magának az osztályozásnak a bejelentésére az IUCLID 2. adatmezőcsoportjában kerül sor.

4.8. A reprodukcióra vonatkozó toxicitás (7.8.)

Ez az IUCLID végpont-összefoglalás minden egyes expozíciós útra, illetve külön a termékenységre és a fejlődési toxicitásra vonatkozóan a következő elemeket tartalmazza:

- egy választólistát az e végpontra vonatkozó következtetés bejelentéséhez;
- egy linket a következtetést alátámasztó, kiválasztott vizsgálati rekordokhoz (átfogó vizsgálati összefoglalásokhoz);
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott vizsgálat kiválasztásának indoklása érdekében;
- a dózis deskriptor típusát (választólistából), illetve az adott vizsgálatban megállapított hatásszinthez tartozó értéket;
- egy-egy választólistát a vizsgálat típusához és az abban szereplő fajokhoz;
- egy kötetlen szövegű mezőt az adott végpontra vonatkozó teljes adatbázis minőségének jellemzése céljából.

A három út vonatkozásában külön a termékenység és a fejlődési toxicitás tekintetében az összevont információk megadására a következő szöveges mezők állnak rendelkezésre:

- egy kötetlen szövegű mező az átfogó vizsgálati összefoglalásokból kivonásra került legfontosabb információk ismertetése céljából;
- egy kötetlen szövegű mező az adott végpontra vonatkozó következtetésekkel kapcsolatos további magyarázatok és érvek számára (Diskusszió);
- egy kötetlen szövegű mező a végpont-összefoglalás osztályozási és címkézési kritériumaival történő összevetésére az osztályozás vagy az osztályozás elmaradásának indoklása érdekében.

22. ábra: Példa az IUCLID végpont-összefoglalás reprodukciós toxicitással kapcsolatos részére

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled "Endpoint summary: Toxicity to reproduction". The interface is organized into several sections:

- Administrative Data:** This section is currently empty.
- Effects on fertility:** This section is active and shows details for a specific endpoint.
 - 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. Végpontra vonatkozó következtetés

A végpontra vonatkozó következtetéssel kapcsolatban rendelkezésre álló választólista a következő:

A következő táblázat mutatja be a különböző, rendelkezésre álló lehetőségeket.

A végpontra vonatkozó következtetés lehetőségei	Amennyiben ez a következtetés vonható le
Káros hatások figyelhetők meg	Káros reprodukív hatások figyelhetők meg a határdózis szintjén vagy az alatt
Káros hatások nem figyelhetők meg	Káros reprodukív hatások nem figyelhetők meg a határdózis szintjén vagy az alatt
Nem áll rendelkezésre vizsgálat	Adjon meg indoklást
Nem áll rendelkezésre vizsgálat (további információ szükséges)	A dokumentáció a reprodukciós toxicitás tekintetében vizsgálati javaslatot tartalmaz (kizárólag a IX. és X. melléklet szerinti vizsgálatok esetén)

4.8.2. A végpont kiválasztása

A végpont-összefoglalás következtetésének alapjául szolgáló átfogó vizsgálati összefoglalás linkje kerülhet itt kiválasztásra. Ez a link biztosítja az információ eredeti forrásának nyomonkövethetőségét a későbbi értékelési és bejelentési lépések során. A legnagyobb aggodalomra okot adó vizsgálatot kell kiválasztani. Elvileg humán adatokat kell használni, azonban humán adatokon alapuló megbízható dózis deskriptor ritkán áll rendelkezésre.

Az átfogó vizsgálati összefoglalás kiválasztásánál többek között a következő tényezőket kell figyelembe venni: 1) a vizsgálat minősége, pl. Klimisch-pontszám, 2) a vizsgálat időtartama, 3) megfelel-e a vizsgálat a GLP-nek. A rendelkezésre álló járványügyi adatok előnyben részesülnek, amennyiben megbízhatóak és relevánsak.

4.8.3. A választás indoklása

A választás indoklása akkor szükséges, ha hosszú távú helyett rövid távú vizsgálat, magas minőségű helyett alacsony minőségű vizsgálat vagy a GLP-nek megfelelő helyett a GLP-nek nem megfelelő vizsgálat került kiválasztásra.

4.8.4. Hatásszint

A szaporodásra vonatkozó konkrét hatás dózis deskriptorát kell itt bejelenteni. Az egyéb hatások dózis deskriptorát (pl. anyai toxicitás) a Legfontosabb információk röviden adatmezőcsoportban kell feltüntetni.

4.8.5. A vizsgálat típusa

A kétgenerációs vizsgálatot (OECD 416) és a kiterjesztett egygenerációs vizsgálatot (OECD 443) „subchronic” (szubkrónikus) vizsgálatként kell bejelenteni. A reprodukciós toxicitásra végzett szülés előtti fejlődés-toxicológiai vizsgálatot és szűrővizsgálatot (OECD 421/422) szubakut vizsgálatként kell feltüntetni.

4.8.6. Fajok

A fajoknak meg kell egyezniük a választott átfogó vizsgálati összefoglalásban bejelentettekkel.

4.8.7. A teljes adatbázis minősége

A következő tényezőket kell figyelembe venni, mivel azok hatással lehetnek a veszélyértékelésre:

- A rendelkezésre álló információk összességében milyen mértékben felelnek meg a REACH-rendelet mennyiségtől függő adatkövetelményeinek (az adatbázis teljessége).
- Megbízhatóság és következetesség a különböző vizsgálatok során. Itt a vizsgálati módszer minőségét, a vizsgálati terv méretét és statisztikai jelentőségét, biológiai valószínűségét, dózis-válasz összefüggéseket és statisztikai vizsgálatot kell figyelembe venni.

4.8.8. A legfontosabb információk röviden

Mivel hatásszint tekintetében a szülők és az utódok dózis deskriptoraira vonatkozóan nem állnak rendelkezésre külön mezők, mindkettő dózis deskriptorait ebben az adatmezőcsoportban kell feltüntetni. Ez vonatkozik a termékenységre és a fejlődési végpontokra is.

4.8.9. Diskusszió

Ez az adatmezőcsoport az eredmények értelmezésére szolgál. Ez például a következőket jelenti:

- A lehetséges adathiányok megvitatását.
- Az eredmények relevanciáját a kockázatértékelés tekintetében. Például azt, hogy egy állatkísérletből származó eredmények milyen mértékben relevánsak az emberi egészség szempontjából.

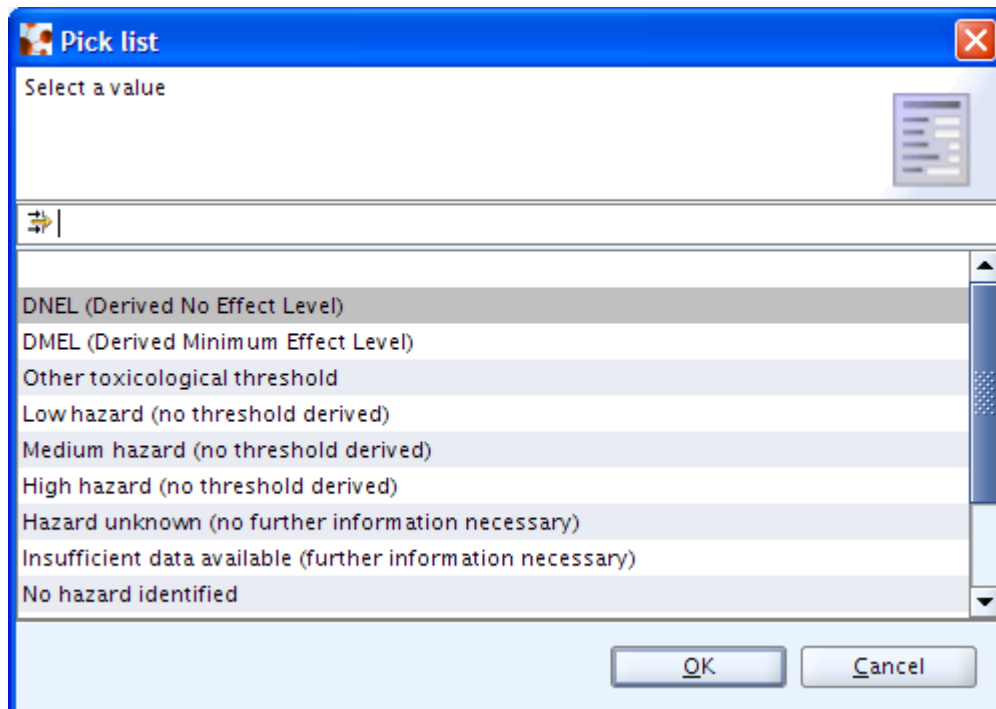
4.8.10. Az osztályozás és az osztályozás elmaradásának indoklása

Ebben az adatmezőcsoportban a végpontra vonatkozó következtetéseket össze kell vetni az osztályozási kritériumokkal. A feltételeknek való megfelelés vagy meg nem felelés okait kell ismertetni. Kérjük, vegye figyelembe, hogy magának az osztályozásnak a bejelentésére az IUCLID 2. adatmezőcsoportjában kerül sor.

5. A VÉGPONT-ÖSSZEFOGLÁSOKTÓL A TOXIKOLÓGIAI INFORMÁCIÓK ÖSSZEFOGLALÁSÁIG

Az IUCLID 7. adatmezőcsoportjában található „Toxicological information” (Toxicológiai információk) összefoglalásában a végpont-összefoglalásokból származó valamennyi információ egyesítésre kerül az összes végpontra vonatkozó következtetések levonása érdekében. Ezen következtetések az adott célcsoport (alkalmazottak és általános népesség) veszélyeire, az expozíció útjára (szájon át, belélegzéssel, bőrön keresztül, szemmel érintkezve) és a hatások típusára (akut, krónikus, helyi, szisztémás) vonatkoznak. A következtetések magukban foglalják:

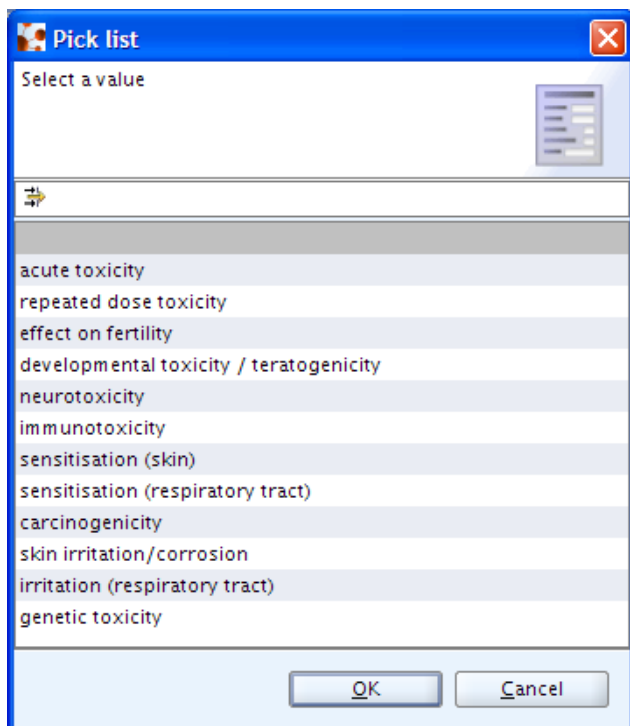
- A legnagyobb aggodalomra okot adó dózis deskriptorokból történő **DNEL-ek vagy DMEL-ek** származtatását (általában a legkisebb NOEL/LOEL) expozíciós utanként és hatástípusonként.
- Az olyan küszöbérték hatásoknak a veszély szintjére és típusára (**alacsony, közepes vagy nagy**) vonatkozó kvalitatív leírás származtatását, mint az irritáció vagy szenzibilizáció, amennyiben dózis deskriptor nem áll rendelkezésre. Ez vonatkozik a küszöbérték nélküli hatásokra is, amelyek esetén DMEL nem származtatható (pl. mutagenitás).
- A „**no hazard identified**” (**nincs veszély azonosítva**) mondatot egy-egy expozíciós útra és hatástípusra vonatkozóan, amennyiben a bejelentett vizsgálatok során a határdózis szintjén káros hatások nem figyelhetők meg.
- A következtetésre vonatkozó azon megállapításokat, mely szerint a rendelkezésre álló információk nem támasztják alá az anyag veszélyeivel kapcsolatos következtetést egy adott expozíciós út vagy hatástípus tekintetében. Ez két értékelési esetet foglalhat magában:
 - **ismeretlen veszély (nincs szükség további információkra)**: indokolni kell, pl. a vizsgálat technikailag nem megvalósítható és az expozíciós értékelés meghatározza azon használati feltételeket, amelyek betartása esetén az expozíció megelőzhető.
 - **nem áll rendelkezésre elegendő adat (további információkra van szükség)**: pl. vizsgálat javasolt.

23. ábra: IUCLID választólista a veszélyértékelésre vonatkozó következtetésről**5.1. A legérzékenyebb végpont**

Előfordulhatnak olyan esetek, ahol ugyanazon útra (és hatástípusra) vonatkozóan mind kvantitatív, mind kvalitatív végpont-veszélyre vonatkozó következtetés rendelkezésre áll. A legérzékenyebb végpont kiválasztása nem mindig egyértelmű. A veszélyértékelés és az expozíciós értékelés (illetve a kockázatkezelési intézkedések) közötti következtetésbiztosítás érdekében az értékelőnek megfelelő magyarázatot kell adnia arra vonatkozóan, hogy a kvalitatív vagy a kvantitatív veszélyre vonatkozó következtetés alapján történjen-e a kockázatértékelés.

Az alábbiakban egy példa szerepel az IUCLID-ban található választólistára:

24. ábra: IUCLID választólista a legérzékenyebb végpontról



5.2. A DNEL származtatása

A DNEL (származtatott hatásmentes szint) az expozíció azon szintje, amely feletti szintnek az emberek nem tehetők ki. Az emberekre vonatkozó kockázat megfelelően ellenőrzöttnek tekinthető, amennyiben a becsült expozíciós szintek nem haladják meg az adott DNEL-t. A DNEL származtatására vonatkozó iránymutatás az **Útmutató az információs követelményekhez és a kémiai biztonsági értékeléshez R.8. fejezetében, a Dózis [koncentráció]-válasz jellemzése az emberi egészség tekintetében** című dokumentumban található.

Ez a rész szemlélteti és tanácsot ad arra vonatkozóan, hogyan jelentsük be a DNEL-eket alapesetben (az ismételt adagolású toxicitás vagy reprodukciós toxicitás vizsgálatok során megállapított dózis deskriptor). Nem tér ki külön a következő esetekre:

- Humán adatokon alapuló DNEL-ek bejelentése
- Akut rendszeres toxicitásra vonatkozó DNEL-ek származtatása
- Helyi, bőrön keresztüli DNEL-ek származtatása

5.2.1. A DNEL-ek származtatásához vezető végpontok

Az Útmutató R.8. fejezete szerint (alapértelmezésben) a következő DNEL-ek származtatása szükséges a veszélyértékelés során, kivéve a DNEL hiányának indoklása esetén. Az alábbi táblázat áttekintést nyújt a lehetséges, meghatározandó DNEL-ek tekintetében:

1. táblázat: Azon DNEL-ek, amelyek származtatására szükség lehet

Expozíciós minta	Alkalmazottak	Általános népesség
Akut – belélegzéssel, szisztémás hatások	X	X
Akut – bőrön keresztül, helyi hatások	X	X
Akut – belélegzéssel, helyi hatások	X	X
Hosszú távú – bőrön keresztül, szisztémás hatások	X	X
Hosszú távú – belélegzéssel, helyi hatások	X	X
Hosszú távú – szájon át, szisztémás hatások	Nem releváns	X
Hosszú távú – bőrön keresztül, helyi hatások	X	X
Hosszú távú – belélegzéssel, helyi hatások	X	X

A szisztémás hatások esetén a DNEL-ek mind a bőrön keresztüli, mind a szájon át történő beadási utak esetén mg/testtömegkilogrammban kerülnek megállapításra. A belélegzéssel történő beadási utak esetén a (szisztémás és helyi) hatások mg/m³-ben kerülnek meghatározásra.

Ismételt adagolású toxicitás és reprodukciós toxicitás esetén várhatóan lehetőség van DNEL származtatására, amennyiben teljesülnek a VIII-XI. melléklet szerinti tájékoztatási követelmények. Amennyiben e végpontok egyike esetén sem figyelhető meg káros hatás a határdózis szintjén, akkor a „No hazard identified” (Nincs veszély azonosítva) mondat választható.

Amennyiben helyi légzőszervi hatások figyelhetők meg az ismételt adagolású toxicitás vizsgálatban a belélegzéssel történő beadási út esetén, akkor helyi DNEL-t kell származtatni.

Rákkeltő hatásra vonatkozó DMEL meghatározása várható, amennyiben a káros hatásoknak nincs küszöbértéke (genotoxikus rákkeltő anyagok). Küszöbérték-hatások esetén (nem-genotoxikus rákkeltő anyagok) DNEL-eket kell származtatni.

Genetikai toxicitásra vonatkozó DNEL származtatása általában nem lehetséges.

Akut (szisztémás) toxicitásra vonatkozóan kizárólag néhány esetben lehetséges az akut vizsgálatokból DNEL-t származtatni.

5.2.2. Az IUCLID-ban bejelentendő DNEL-információk áttekintése

A DNEL származtatása során az áttekinthetőség biztosítása érdekében az IUCLID a DNEL-ekkel együtt bizonyos információk bejelentését is lehetővé teszi az egyes expozíciós utak és hatástípusok esetén. Ez a következőket foglalja magában:

- a DNEL származtatási módszerére vonatkozó listát és egy kötetlen szövegű mezőt az indoklás számára, amennyiben az eltér az ECHA útmutatójában meghatározott módszertől;
- az átfogó értékelési tényező értékét, a speciális értékelési tényezők értékét és az alkalmazott értékelési tényezők indoklása számára kialakított kötetlen szövegű mezőket;
- a dózis deskriptor kezdőpontjának értékeit (adott esetben az egyik útról a másikra való extrapolálás után, lásd az 5.2.3.1-es pontot) és az egyik útról a másikra való extrapolálással kapcsolatos magyarázatok megadására szolgáló kötetlen szövegű mezőt;
- további indoklások vagy megjegyzések számára egy kötetlen szövegű mezőt.

25. ábra: Példa a DNEL származtatására egy IUCLID toxikológiai összefoglalásból („Toxicológiai információk”)

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/m³

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 származtatási módszer

Amennyiben az ECHA REACH-rendelet szerinti útmutatójában használt helyett más megközelítés kerül alkalmazásra, azt az Indoklás és megjegyzések adatmezőcsoportban kell megindokolni.

5.2.3.1. Dózis deskriptor kezdőpont

Egy végpont tekintetében a DNEL származtatása a legnagyobb aggodalomra okot adó dózis deskriptornál kezdődik. Az eredeti dózis deskriptor módosítására lehet szükség a megfelelő kezdőpont származtatásához azon útvonal esetén, amely vonatkozásában vizsgálat elvégzésére nem került sor (egyik útról a másikra való extrapolálás). Ez a megközelítés alkalmazható egy szájon át végzett vizsgálat NOAEL-jéből hosszú távú, szisztémás, belélegzéssel/bőrön keresztüli DNEL-ek származtatása érdekében. Az egyik útról a másikra való extrapolálás a helyi hatások esetén nem kerül alkalmazásra.

Az egyik útról a másikra való extrapolálás általában a 2. táblázatban található egyenleteken alapul.

2. táblázat: A leggyakoribb egyenletek az egyik útról a másikra való extrapolálás esetén

Általános népesség	Szájon át történő a belélegzésre	Belélegzéssel N(L)OAEC = szájon át N(L)OAEL * (1/1,15 m ³ /kg/d) * (ABS _{szájon át} / ABS _{belélegzéssel})
	Szájon át történő a bőrön keresztülre	Bőrön keresztül N(L)OAEC = szájon át (N(L)OAEL * (ABS _{szájon át} / ABS _{bőrön keresztül}))
	Belélegzéstől a szájon át történőre	Szájon át NOAEL = Belélegzéssel N(L)OAEC / ((1/1,15 m ³ /kg/d) * (ABS _{szájon át} / ABS _{belélegzéssel}))
	Belélegzéstől a bőrön keresztülre	Szájon át NOAEL = Belélegzéssel N(L)OAEC / ((1/1,15 m ³ /kg/d) * (ABS _{bőrön keresztül} / ABS _{belélegzéssel}))
Alkalmazottak	Szájon át történő a belélegzésre	Belélegzéssel N(L)OAEC = szájon át N(L)OAEL * (1/0,38 m ³ /kg/d) * 0,67 * (ABS _{szájon át} / ABS _{belélegzéssel})

Szájon átról bőrön keresztülre	Bőrön keresztül N(L)OAEC = szájon át (N(L)OAEL * (ABS _{szájon át} / ABS _{bőrön keresztül}))
--------------------------------	---

Belélegzésről bőrön keresztülre	Bőrön keresztül N(L)OAEL = Belélegzéssel N(L)OAEC / ((1/0,38 m ³ /kg/d) * 0,67 * (ABS _{bőrön keresztül} / ABS _{belélegzéssel}))
---------------------------------	--

ABS = felszívódás aránya

Kidolgozott példa: Egy orális 90 napos vizsgálat alapján a NOAEL 700 mg/testtömegkilogramm/nap →

Az alkalmazottak esetén a NOAEC belélegzéssel: $NOAEC_{korr.} = NOAEL_{szájon\ át} * (1/0,38\ m^3/kg/d) * (ABS_{szájon\ át-patkány} / ABS_{belélegzéssel-ember}) * (6,7\ m^3(8h) / 10\ m^3(8h)) = 700\ mg/kg/d * (1/0,38\ m^3/kg/d) * (0,5 * 1) * 0,67 = 617\ mg/m^3$

Feltételezzük, hogy a szájon át történő felszívódás aránya a belélegzéssel történő felszívódás arányának 50%-a. $ABS_{szájon\ át-patkány} = szájon\ át\ történő\ felszívódás\ aránya\ a\ patkányokban,$
 $ABS_{belélegzéssel/ember} = belélegzéssel\ történő\ felszívódás\ aránya\ az\ emberekben.$

Az általános népesség esetén a NOAEC belélegzéssel: $NOAEC_{korr.} = NOAEL_{szájon\ át} * (1/1,15\ m^3/kg/d) * (ABS_{szájon\ át-patkány} / ABS_{belélegzéssel-ember}) = 700\ mg/kg/d * (1/1,15\ m^3/kg/d) * (0,5 * 1) = 304\ mg/m^3$

Feltételezzük, hogy a szájon át történő felszívódás aránya a belélegzéssel történő felszívódás arányának 50%-a. $AB\ ABS_{szájon\ át-patkány} = szájon\ át\ történő\ felszívódás\ aránya\ a\ patkányokban,$
 $ABS_{belélegzéssel/ember} = belélegzéssel\ történő\ felszívódás\ aránya\ az\ emberekben.$

Az egyik útról a másikra történő extrapolálás indoklása

Kivételes esetekben indoklásra van szükség, pl. ha egy útspecifikus dózis deskriptor áll rendelkezésre (pl. a belélegzés útján történő 90 napos vizsgálatból származó NOAEC áll rendelkezésre a belélegzéses DNEL esetén), viszont a regisztráló az egyik útról a másikra való extrapolálás módszerét, vagy nem a legalacsonyabb DNEL-t eredményező dózis deskriptort választja.

5.2.4. Értékelési tényezők bejelentése

Több értékelési tényezőt kell alkalmazni a dózis deskriptor DNEL-é történő átalakítása érdekében. Ezen értékelési tényezők háttérének magyarázatához, kérjük, tekintse át az ECHA R.8. útmutatóját. Az alábbiakban található 3. táblázat mutatja be az ECHA módszertanán alapuló, alapértelmezett értékelési tényezők összefoglalását.

3. táblázat: A DNEL származtatásának alapértelmezett értékelési tényezői

Az értékelési tényező típusa	Alapértelmezett érték	
	Szisztémás hatások	Helyi hatások
Fajok közötti	Anyagcsere/testtömeg eltérések	Allometrikus skálázás ¹
	Fennmaradó eltérések	2,5
Fajokon belüli	Alkalmazottak	5
	Általános népesség	10
Az expozíció időtartama	Szubakuttól a krónikusig	6
	Szubkrónikustól a krónikusig	2
Dózis-válasz	Kezdőpont LOEL/LOAEC	≥3

Kezdőpont NOAEL/NOAEC	≥1	≥1
------------------------------	----	----

Kérjük, VEGYE FIGYELEMBE, hogy az allometrikus skálázás általában nem kerül alkalmazásra a belélegzéses DNEL származtatása esetén. Abban az esetben azt feltételezzük, hogy a légszűrő eltérései kompenzálják az allometriai eltéréseket.

Az alábbiakban az értékelési tényezők különböző típusaira vonatkozó magyarázatok kerülnek kifejtésre:

- A fajok között eltéréseket figyelembe véve, a legtöbb esetben (kivéve a belélegzéses és a belélegzéses út helyi hatásaira vonatkozó DNEL-ek esetén) az allometrikus skálázás és a fennmaradó eltérésekre vonatkozóan is értékelési tényezőket kell használni. Az allometrikus skálázásra vonatkozó értékelési tényező a vizsgálat során használt fajoktól függ. Belélegzéskor a DNEL-ek allometrikus skálázása általában nem kerül alkalmazásra.
- A DNEL-ek tekintetében a fajokon belüli eltéréseket figyelembe véve (az emberek között), az alkalmazottakra vonatkozó értékelési tényező 5-ös, az általános népességre vonatkozó pedig 10-es.
- A vizsgálat expozíciós időtartama, amelyből a dózis deskriptor származik, 2-es vagy 6-os értékelési tényezőt eredményez.
- Amennyiben a DNEL származtatása során kezdőpontként LOAEL/LOAEC kerül használatra, legalább egy 3-as értékelési tényezőt kell használni. Ha az ezen a dózisszinten tapasztalható káros hatások azonban komolyan bizonyulnak, magasabb értékelési tényező használatára van szükség.
- Amennyiben a DNEL származtatása során kezdőpontként NOAEL/NOAEC kerül alkalmazásra, e paraméter tekintetében az alapértelmezett értékelési tényező 1-es. Mindazonáltal, amennyiben a magasabb dózisszinten tapasztalható hatás komolyan bizonyul, magasabb értékelési tényező használatára van szükség. Ezenkívül további értékelési tényezők is használhatók, pl. keresztivatközés esetén.
- Az átfogó értékelési tényező az összes értékelési tényezőtől származó érték (kérjük, tekintse meg az alábbi példát).

Kidolgozott példa: A DNEL alapja egy patkány 90 napos szájon át történő vizsgálatából származó (szubkrónikus) NOAEL szájon át (700 mg/testtömeg/nap). A belélegzési útra

¹ Patkány: 4, egér: 7, hörcsög: 5, tengerimalac: 3, nyúl: 2,4, majom: 2, kutya: 1,4

vonatkozó $NOAEC_{kor}$ alkalmazottak esetén 617 mg/m^3 , az általános népesség tekintetében pedig 304 mg/m^3 (tekintse meg fentebb az egyik útról a másikra történő extrapolálást).

A 4. a) és 4. b) táblázat szemlélteti az ECHA módszertana szerint alkalmazandó értékelési tényezőket:

4. a) táblázat: Példák a DNEL származtatása során használt értékelési tényezőkre (alkalmazottak)

A hatás útja és típusa	Alkalmazottak
Belélegzéssel Hosszú távú szisztémás	<p>Az expozíció időtartamának eltérésére vonatkozó értékelési tényező: 2 (<i>A DNEL 90 napos vizsgálaton alapul</i>) Az egyéb fajok közötti eltérésekre vonatkozó értékelési tényező (a belélegzés során allometrikus skálázás nem került alkalmazásra): 2,5 A fajokon belüli eltérésekre vonatkozó értékelési tényező: 5 (munkavállalók esetén)</p> <p>Átfogó értékelési tényező: $2 \cdot 2,5 \cdot 5 = 25$ A DNEL: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$</p>
Bőrön keresztül Hosszú távú szisztémás	<p>Az expozíció időtartamának eltérésére vonatkozó értékelési tényező: 2 (<i>90 napos vizsgálat alapján</i>) A fajok közötti eltérésekre vonatkozó értékelési tényező: 4 (<i>patkány</i>) Az egyéb fajok közötti eltérésekre vonatkozó értékelési tényező: 2,5 A fajokon belüli eltérésekre vonatkozó értékelési tényező: 5 (munkavállalók esetén)</p> <p>Átfogó értékelési tényező: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 5 = 100$ A DNEL: $700 \text{ mg/testtömegkilogramm/nap} / 100 = 7 \text{ mg/testtömegkilogramm/nap}$</p>
Szájon át Hosszú távú szisztémás	Nem releváns

4. b) táblázat: **Példák a DNEL származtatása során használt értékelési tényezőkre (fogyasztók)**

A hatás útja és típusa	Általános népesség
Belélegzéssel Hosszú távú szisztémás	<p>Az expozíció időtartamának eltérésére vonatkozó értékelési tényező: 2 (<i>A DNEL 90 napos vizsgálaton alapul</i>) Az egyéb fajok közötti eltérésekre vonatkozó értékelési tényező (a belélegzés során allometrikus skálázás nem került alkalmazásra): 2,5 A fajokon belüli eltérésekre vonatkozó értékelési tényező: 10 (általános népesség esetén)</p> <p>Átfogó értékelési tényező: $2 * 2,5 * 10 = 50$ A DNEL: $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3$</p>
Bőrön keresztül Hosszú távú szisztémás	<p>Az expozíció időtartamának eltérésére vonatkozó értékelési tényező: 2 (<i>90 napos vizsgálat alapján</i>) A fajok közötti eltérésekre vonatkozó értékelési tényező: 4 (<i>patkány</i>) Az egyéb fajok közötti eltérésekre vonatkozó értékelési tényező: 2,5 A fajokon belüli eltérésekre vonatkozó értékelési tényező: 10 (<i>általános népesség esetén</i>)</p> <p>Átfogó értékelési tényező: $2 * 4 * 2,5 * 10 = 200$ A DNEL: $700 \text{ mg/testtömegkilogramm/nap} / 200 = 3,5 \text{ mg/testtömegkilogramm/nap}$</p>
Szájon át Hosszú távú szisztémás	<p>Az expozíció időtartamának eltérésére vonatkozó értékelési tényező: 2 (<i>90 napos orális vizsgálat alapján</i>) A fajok közötti eltérésekre vonatkozó értékelési tényező: 4 (<i>patkány</i>) Az egyéb fajok közötti eltérésekre vonatkozó értékelési tényező: 2,5 A fajokon belüli eltérésekre vonatkozó: 10 (<i>általános népesség esetén</i>) A fennmaradó bizonytalanságokra vonatkozó értékelési tényező:</p> <p>Átfogó értékelési tényező: $2 * 4 * 2,5 * 10 = 200$ A DNEL: $700 \text{ mg/testtömegkilogramm/nap} / 200 = 3,5 \text{ mg/testtömegkilogramm/nap}$</p>

6. A TOXIKOLÓGIAI ÖSSZEFOGLALÁSTÓL AZ EXPOZÍCIÓS ÉS KOCKÁZATÉRTÉKELÉSIG

A következő rész röviden azt mutatja be, hogy az IUCLID 7. adatmezőcsoportjában bejelentett veszélyértékelés következtetései milyen hatással vannak az expozíciós értékelésre és a kockázatjellemezés típusára.

6.1. A kémiai biztonsági értékelés típusok áttekintése

Expozíciós forgatókönyv elkészítésére akkor van szükség, ha bármely toxikológiai végpont esetén veszélyek kerültek azonosításra. A veszélyértékelés következtetéseitől függően három kockázatjellemezés típus és annak megfelelő expozíciós becslés különböztethető meg.

Az 5. táblázat foglalja össze a három biztonsági értékelés típus elemeit. Az expozícióra és kockázatra vonatkozó megfelelő információkat a kémiai biztonsági jelentés (CSR) 9. és 10. fejezeteiben kell bejelenteni.

5. táblázat: Biztonsági értékelés típusok

A kockázatjellemezés típusa	Expozíciós forgatókönyv (felhasználási feltételek)	Az expozíció becslése	Kockázatjellemezés
Kvantitatív	Igen	Igen	RCR < 1
Félkvantitatív	Igen	Igen	expozíció < küszöbérték + további érvék a megfelelően alacsony expozíció indoklása érdekében
Kvalitatív	Igen	szükséges lehet a minimalizálás bizonyítása érdekében	a veszélynek megfelelő szabályozási stratégia

A 6. táblázat további megkülönböztetéseket tartalmaz az értékelés három típusán belül, bemutatva a legfontosabb értékelési eseteket.

6. táblázat: A veszélyértékelés következtetése és az annak megfelelő kockázatjellemezés típusa

Az IUCLID-ban bejelentett veszély típusa	Vonatkozó kockázatjellemezés típusa
DNEL (származtatott hatásmentes szint)	Kvantitatív
DMEL (származtatott minimális hatást okozó szint)	Félkvantitatív
Egyéb toxikológiai küszöbérték	Félkvantitatív
Alacsony kockázat (nincs származtatott küszöbérték)	Kvalitatív
Közepes kockázat (nincs származtatott küszöbérték)	Kvalitatív
Magas kockázat (nincs származtatott küszöbérték)	Kvalitatív
Ismeretlen veszély (nem szükséges további információ)	Kvalitatív
Nem áll rendelkezésre elegendő információ: további információ szükséges	Kvalitatív – vizsgálati javaslat
Nincs veszély azonosítva	Nem szükséges
Nincs szükség DNEL-re; a rövid távú expozíció a hosszú távú feltételek által kerül szabályozásra	Nem szükséges

6.2. Nincs szükség kockázatjellemezésre

Releváns végpont-összefoglalások alapján az a következtetés is levonható, hogy adott expozíciós út és hatástípus esetén veszélyek nem kerültek azonosításra, ezért nincs szükség expozíciós értékelésre. Például az akut szisztémás toxicitásra vonatkozóan rendelkezésre álló információk arra utalnak, hogy a releváns vizsgálatokban káros hatások nem észlelhetők. Következésképpen, a csúcsexpozíció tekintetében részletes értékelés nem szükséges.

Ugyanez a kimenetel vonatkozhat azokra az esetekre, amikor rövid távú expozíciót követően helyi hatások figyelhetők meg, és hosszú távú (vagy ismételt) expozíciót követő helyi hatásokra vonatkozó DNEL-ek szintén rendelkezésre állnak. Ebben az esetben azt feltételezzük, hogy az akut hatások megelőzhetők, ha az expozíció a hosszú távú DNEL-ek alatt marad. Ennek következtében a helyi rövid távú hatások tekintetében nincs szükség kockázatjellemezésre.

6.3. Kvantitatív kockázatjellemezés

Ahol DNEL származtatható, a kémiai biztonsági értékelésben (CSA) kvantitatív kockázatjellemezésre van szükség. Az expozíciós forgatókönyvekben meghatározott feltételek szerint megfelelő expozíciós becsléseket kell végezni a releváns expozíciós útvonalakra vonatkozóan. Ezt követően ezeket a becsléseket össze kell hasonlítani a DNEL-ekkel. Az expozíciós értékeket kell származtatni i) egyszeri expozícióra vagy (amennyiben releváns) csúcsexpozícióra, vagy ii) hosszú távú expozícióra (pl. napi átlagos expozíció) vonatkozóan. A kockázat ellenőrzése akkor kerül feltüntetésre, ha a kockázatjellemezési arány 1 alatt van.

6.4. Félkvantitatív kockázatjellemezés

Ahol DNEL helyett DMEL származtatására került sor, a CSA-ban félkvantitatív kockázatjellemezésre van szükség. Az expozíciós forgatókönyvekben meghatározott feltételek szerint megfelelő expozíciós becsléseket kell származtatni, illetve a DMEL-lel összevetni. A kockázatellenőrzés bemutatása két elemet tartalmaz: (i) a várható expozíció a DMEL alatt van, és (ii) további érveket, amennyiben az expozíciós forgatókönyvekben meghatározott ellenőrző intézkedések alkalmasak az expozíció minimalizálására.

Ugyanez a kockázatjellemezési típus alkalmazandó, amennyiben egyéb toxikológiai küszöbértékek kerültek származtatásra, például a XI. melléklet 3. szakaszának a) útvonala szerinti DNEL-ek esetén (expozíció alapú kiigazítás). Ezekben az esetekben a becsült expozícióval történő összehasonlítás, valamint az esetenkénti érvelés is szükséges arra vonatkozóan, hogy az expozíció miért kellően alacsony a kockázat ellenőrzöttségének bizonyításához.

6.5. Kvalitatív kockázatjellemezés

Ahol kvantitatív küszöbérték nem áll rendelkezésre, a CSA-ban kvalitatív kockázatjellemezésre van szükség. Ez egy érvelésből áll arra vonatkozóan, hogy az expozíciós forgatókönyvekben meghatározott üzemi feltételek és kockázatkezelési intézkedések miatt megfelelőek a hatások valószínűségének elkerüléséhez. Expozíciós becslések lehetnek szükségesek annak érdekében, hogy megmutassák az expozíciós forgatókönyvben meghatározott feltételek szerint várható expozíció szintjét.

Három fő értékelési helyzet különböztethető meg:

- Az anyag megfelel a helyi hatások miatti besorolás feltételeinek, illetve az osztályozás alapján a veszély szintje és a megfelelő expozíció ellenőrzési stratégia az ECHA Utmutató az információs követelményekhez és a kémiai biztonsági értékeléshez című dokumentumának E részében található E-3.1-es táblázata alapján származtatható.

- A rendelkezésre álló információ nem megfelelő a veszélyekre vonatkozó következtetés levonásához. Mindazonáltal nincs szükség az anyag tulajdonságaira vonatkozó további információkra, mivel az expozíció valószínűleg nem fordul elő, amennyiben az expozíciós forgatókönyvekben meghatározott feltételek megvalósulnak. Ezen értékelési típus kerül alkalmazásra például:
 - ha a tájékoztatási követelmények a XI. melléklet 3. szakaszának b) és c) útvonala) szerint kerültek kiigazításra, vagy
 - amennyiben az anyag alacsony gőznyomása vagy a felhasználási feltételek alapján, a por hiánya következtében a belélegzési útvonalon át történő expozícióról azt feltételezik, hogy nem következik be.
- A veszélyértékelésre vonatkozóan további információra van szükség és vizsgálat javasolt. Az expozíciós forgatókönyvekben meghatározott előzetes intézkedések várhatóan megfelelően ellenőrzik az expozíciót a javasolt vizsgálatok eredményeinek hiányában. Ezt a kockázatjellemezésben indokolni kell.

EURÓPAI VEGYIANYAG-ÜGYNÖKSÉG
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINNORSZÁG
ECHA.EUROPA.EU