

Kuidas koostada IUCLIDis ainete  
toksilisusandmete kokkuvõtteid ja tuletada  
mittetoimivaid tasemeid (DNEL)

**14. praktiline juhend**

**ABC**



## ÕIGUSTEAVE

Käesolev dokument on REACH-määruse juhend, mis selgitab REACH-määrusest tulenevaid kohustusi ja nende täitmist. NB! Ainus autentne õiguslik alus on REACH-määrus ja käesolev dokument ei ole õiguslikult samaväärne teave. Euroopa Kemikaaliamet ei võta mingit vastutust seoses käesoleva dokumendi sisuga.

Version	Muudatused
Version 1	Esmaväljaanne – juuli 2012

## 14. praktiline juhend

### Kuidas koostada IUCLIDis ainete toksilisusandmete kokkuvõtteid ja tuletada mittetoimivaid tasemeid (DNEL)

**Viide:** ECHA-12-B-15-ET  
**ISBN-13:** 978-92-9217-733-1  
**ISSN:** 1831-6565  
**Avaldamisaeg:** juuli 2012  
**Keel:** ET

© Euroopa Kemikaaliamet 2012  
Esikaas © Euroopa Kemikaaliamet

Vastutamatusesäte. See on algselt inglise keeles avaldatud dokumendi tõlke töövariant. Algdokument on ECHA veebilehel.

Reprodutseerimine on lubatud allikale viitamisel, lisades viite „Allikas: Euroopa Kemikaaliamet, <http://echa.europa.eu/>” ja saates avaldamise kohta kirjaliku teate ECHA teabetalitusele ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Dokument avaldatakse 22 keeles:

*bulgaaria, eesti, hispaania, hollandi, inglise, itaalia, kreeka, leedu, läti, malta, poola, portugali, prantsuse, rootsi, rumeenia, saksa, slovaki, sloveeni, soome, taani, tšehhi ja ungari keeles.*

Kui teil tekib käesoleva dokumendiga seoses küsimusi või tähelepanekuid, saate need esitada teabenõude vormil (märkige ülalesitatud viide ja väljaandmise kuupäev). Teabenõude vorm on ECHA veebilehel kontaktandmete jaotises:  
<http://echa.europa.eu/et/contact>

## Euroopa Kemikaaliamet

Postiaadress: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Soome  
Külastusaadress: Annankatu 18, Helsinki, Soome

## Sisukord

<b>1. SISSEJUHATUS</b> .....	<b>7</b>
<b>2. REACH-MÄÄRUSE I LISA NÕUETE KOKKUVÕTE</b> .....	<b>8</b>
<b>3. MENETLUS</b> .....	<b>9</b>
<b>4. UURINGUARUANDE KOKKUVÕTETEST NÄITAJA KOKKUVÕTTENI</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1 Toksikokineetika, ainevahetus ja jaotumine (7.1)</b> .....	<b>10</b>
4.1.1 Põhiteabe lühikirjeldus .....	10
4.1.2 Kemikaaliohutuse hindamise jaoks vajalikud põhiväärtused .....	10
4.1.2.1 Bioakumuleeruvus .....	11
4.1.2.2 Absorbeeruvus .....	11
4.1.3 Arutelu.....	11
<b>4.2 Akuutne toksilisus (7.2)</b> .....	<b>11</b>
4.2.1 Näitajakohane järeldus.....	12
4.2.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine) .....	13
4.2.3 Valiku põhjendus .....	13
4.2.4 Toime tase .....	14
4.2.5 Kogu andmestiku kvaliteet .....	14
4.2.6 Põhiteabe lühikirjeldus .....	14
4.2.7 Arutelu.....	14
4.2.8 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus .....	14
<b>4.3 Ärritavus/söövitavus (7.3)</b> .....	<b>15</b>
4.3.1 Näitajakohane järeldus.....	16
4.3.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine) .....	16
4.3.3 Valiku põhjendus.....	16
4.3.4 Toime tase .....	17
4.3.5 Põhiteabe lühikirjeldus .....	17
4.3.6 Arutelu.....	17
4.3.7 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus .....	17
<b>4.4 Sensibiliseerimine (7.4)</b> .....	<b>17</b>
4.4.1 Näitajakohane järeldus.....	18
4.4.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine) .....	19
4.4.3 Valiku põhjendus.....	19
4.4.4 Põhiteabe lühikirjeldus .....	19
4.4.5 Arutelu.....	20
4.4.6 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus .....	20
<b>4.5 Korduvannuse toksilisus (7.5)</b> .....	<b>20</b>
4.5.1 Näitajakohane järeldus.....	21
4.5.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine) .....	22
4.5.3 Valiku põhjendus.....	22

4.5.4 Toime tase .....	22
4.5.5 Katsetüüp.....	23
4.5.6 Katselooma liik.....	23
4.5.7 Kogu andmestiku kvaliteet .....	24
4.5.8 Sihtelund.....	24
4.5.9 Põhiteabe lühikirjeldus .....	24
4.5.10 Arutelu.....	24
4.5.11 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus.....	24
<b>4.6 Genotoksilisus (7.6) .....</b>	<b>24</b>
4.6.1 Näitajakohane järeldus.....	25
4.6.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine) .....	26
4.6.3 Valiku põhjendus.....	27
4.6.4 Põhiteabe lühikirjeldus .....	27
4.6.5 Arutelu.....	27
4.6.6 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus .....	27
<b>4.7 Kantserogeensus (7.7) .....</b>	<b>27</b>
4.7.1 Näitajakohane järeldus.....	28
4.7.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine) .....	29
4.7.3 Valiku põhjendus.....	29
4.7.4 Toime tase .....	29
4.7.5 Katsetüüp.....	30
4.7.6 Katseloomaliik.....	30
4.7.7 Kogu andmestiku kvaliteet .....	30
4.7.8 Sihtelund.....	30
4.7.9 Põhiteabe lühikirjeldus .....	30
4.7.10 Arutelu.....	30
4.7.11 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus.....	30
<b>4.8 Reproductiivtoksilisus (7.8) .....</b>	<b>30</b>
4.8.1 Näitajakohane järeldus.....	31
4.8.2 Näitaja valimine .....	32
4.8.3 Valiku põhjendus.....	32
4.8.4 Toime tase .....	32
4.8.5 Katse tüüp.....	32
4.8.6 Katseloomaliik.....	32
4.8.7 Kogu andmestiku kvaliteet .....	32
4.8.8 Põhiteabe lühikirjeldus .....	32
4.8.9 Arutelu.....	32
4.8.10 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus.....	33
<b>5. NÄITAJA KOKKUVÕTETEST TOKSIKOLOOBIATEABE KOKKUVÕTTENI .....</b>	<b>34</b>
<b>5.1 Kõige tundlikum näitaja.....</b>	<b>34</b>
<b>5.2 DNEL-väärtuste tuletamine.....</b>	<b>35</b>

5.2.1 DNEL-väärtuse tuletamisel kasutatavad näitajad .....	35
5.2.2 Ülevaade IUCLIDis esitatavast DNEL-teabest .....	36
5.2.3 DNEL-väärtuse tuletusmeetod .....	37
5.2.3.1 Annusedeskriptori lähtepunkt .....	37
5.2.4 Hindamistegurite teatamine .....	38
<b>6. TOKSIKOLOOGIATEABE KOKKUVÕTTEST KOKKUPUUTE JA RISKI HINDAMISENI .....</b>	<b>42</b>
<b>6.1 Kemikaaliohutuse hindamise tüüpide ülevaade .....</b>	<b>42</b>
<b>6.2 Riskiiseloolestust ei ole vaja .....</b>	<b>43</b>
<b>6.3 Kvantitatiivne riskiiseloolestust .....</b>	<b>43</b>
<b>6.4 Poolkvantitatiivne riskiiseloolestust .....</b>	<b>43</b>
<b>6.5 Kvalitatiivne riskiiseloolestust .....</b>	<b>43</b>

## Joonised

Joonis 1. Toksilisusandmete kokkuvõtete koostamine .....	9
Joonis 2. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: toksikokineetika (näide) .....	10
Joonis 3. IUCLIDI valikuloetelu: bioakumuleeruvus .....	11
Joonis 4. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: akuutne toksilisus (näide) .....	12
Joonis 5. IUCLIDI valikuloetelu: akuutse toksilisuse näitajakohane järelendus .....	13
Joonis 6. IUCLIDI valikuloetelu: akuutse toksilisuse toime tase .....	14
Joonis 7. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: ärritavus/söövitavus (näide) .....	15
Joonis 8. IUCLIDI valikuloetelu: ärritavuse/söövitavuse näitajakohane järelendus .....	16
Joonis 9. IUCLIDI valikuloetelu: naha/silmade ärrituse/söövituse toime tase .....	17
Joonis 10. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: naha sensibiliseerimine (näide) .....	18
Joonis 11. IUCLIDI valikuloetelu: sensibiliseerimise näitajakohane järelendus .....	19
Joonis 12. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: korduvannuse toksilisus (näide) .....	21
Joonis 13. IUCLIDI valikuloetelu: korduvannuse toksilisuse näitajakohane järelendus .....	21
Joonis 14. IUCLIDI valikuloetelu: korduvannuse toksilisuse toime tase .....	22
Joonis 15. IUCLIDI valikuloetelu: korduvannuse toksilisuse katsetüüp .....	23
Joonis 16. IUCLIDI valikuloetelu: korduvannuse toksilisuse katselooma liik .....	23
Joonis 17. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: genotoksilisus (näide) .....	25
Joonis 18. IUCLIDI valikuloetelu: genotoksilisuse näitajakohane järelendus .....	25
Joonis 19. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: kantserogeensus, kui uuringud puuduvad (näide) .....	28
Joonis 20. IUCLIDI valikuloetelu: kantserogeensususe näitajakohane järelendus .....	28
Joonis 21. IUCLIDI valikuloetelu: kantserogeensususe toime tase .....	29
Joonis 22. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: reproduktiivtoksilisus (näide) .....	31
Joonis 23. IUCLIDI valikuloetelu: ohu hindamise järelendus .....	34
Joonis 24. IUCLIDI valikuloetelu: kõige tundlikum näitaja .....	35
Joonis 25. IUCLIDI toksikoloogiategabest DNEL-väärtuse tuletamine (näide) .....	37

## 1. SISSEJUHATUS

Ainete ohutu kasutamise tõendamiseks peavad registreerijad esitama nõutava teabe, mis on sätestatud REACH-määruse (määrus (EÜ) nr 1907/2006) artiklites 10 ja 12 ning määruse I, VI, VII–X ja XI lisas.

Dokument kirjeldab, kuidas täita IUCLIDI 7. jaotises toksikoloogilisi kokkuvõtteid ja kuidas tuletada DNEL-väärtusi (tuletatud mittetoimivad tasemed). DNEL on kokkupuute tase, millest aine suurema kogusega ei tohi inimesed kokku puutuda. IUCLIDis sisalduvatel toksikoloogilistel kokkuvõtetel on kaks taset.

- Konkreetsete näitajate kokkuvõtted: IUCLIDI näitaja kokkuvõttes esitatakse ühe toksikoloogilise näitaja teave, mida on vaja ohu hindamiseks. Näitaja kokkuvõtte põhineb näitaja kohta esitatud uuringute ja uuringuaruannete kokkuvõtetel (vt jaotised 7.1–7.12).
- Toksikoloogiasteabe kokkuvõte: 7. jaotises esitatud toksikoloogiasteabe kokkuvõte (IUCLIDI näitaja kokkuvõtte „Toksikoloogiasteave“) koondab konkreetsete näitajate kokkuvõtted ja selles esitatakse ohu hindamise järeldused iga sihtrühma (töötajad, elanikkond), kokkupuuteviisi (suukaudne; sissehingamise, naha, silmade kaudu) ja toime liigi kohta (akuutne (lühiajaline) või krooniline (pikaajaline), lokaalne (paikne) või süsteemne). Ohujäreldus võib olla väljendatud kvantitatiivse künnisväärtusena (nt DNEL- või DMEL-väärtusena) või kvalitatiivse näitajana.

Dokument selgitab ka, kuidas mõjutavad ohu hindamise järeldused kokkupuute hindamise ulatust ja riskiiseloostuse tüüpi.

NB! Käesolev praktiline juhend ei käsitle IUCLIDI uuringuaruannete kokkuvõtete ega uuringukokkuvõtete koostamist. Lisateave on 3. praktilises juhendis „Kuidas esitada uuringukokkuvõtteid“.

Käesolev praktiline juhend ei kirjelda järgmisi hindamisi:

- lokaalse nahakaudse kokkupuute DNEL-väärtuse tuletamine
- DMEL-väärtuste tuletamine
- inimandmete esitamine ja nende kasutamine näitajate kohta järelduste tegemiseks
- hingamisteede sensibiliseerimise näitaja kokkuvõtte
- akuutse süsteemse toksilisuse DNEL-väärtuse tuletamine

DNEL-väärtuste tuletamise üksikasjalikud juhised on **teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R.8 „Annuse [kontsentratsiooni] inimtervisele avalduva toime kirjeldus“**.

## 2. REACH-MÄÄRUSE I LISA NÕUETE KOKKUVÕTE

REACH-määruse I lisa sätestab aine inimtervisele tuleneva ohu hindamise korra. Hindamine koosneb neljast etapist: 1) mitteinimpäritolu teabe hindamine, 2) inimpäritolu teabe hindamine, 3) klassifitseerimine ja märgistus ning 4) DNEL-väärtuste tuletamine.

Mitteinimpäritolu teabe hindamine hõlmab järgmist.

- Kogu olemasoleva mitteinimpäritolu teabe põhjal toime ohu tuvastamine.
- Kvantitatiivse annuse (kontsentratsiooni) ja reaktsiooni (toime) seose leidmine.

Kui kvantitatiivse annuse (kontsentratsiooni) ja reaktsiooni (toime) seost ei ole võimalik leida, esitatakse kvalitatiivne hinnang.

Ohu hindamisel kasutatava uuringu ja annusedeskriptori valikul tuleb lähtuda järgmistest eeskirjadest:

- Tavaliselt tuleb valida vähima annuse deskriptoriga uuring. Arvestada tuleb siiski ka muid tegureid (nt uuringukorraldus, adekvaatsus, katseloomaliikide asjakohasus, tulemuste kvaliteet ja katse valiidsus).
- Kui vähima annuse deskriptoriga uuringut ei valita, peab see olema täielikult põhjendatud.

DNEL-väärtuste leidmisel tuleb arvestada järgmist:

- DNEL-väärtus peab kajastama kokkupuute tõenäolist viisi, kestust ja sagedust.
- Mõne näitaja korral (nt mutageensus) ei pruugi olemasoleva teabe alusel olla võimalik tuletada DNEL-väärtust.
- Olenevalt kindlaksmääratud kasutusalaadest (ja eeldatavast kokkupuutest) võib olla vaja tuletada igale asjakohasele elanikkonnarühmale eri DNEL-väärtus.

DNEL-väärtuste tuletamisel tuleb arvestada järgmisi tegureid:

- katseandmete varieeruvuse ning liikidevahelise ja liigisisese mitmekesisuse põhjustatud määramatus
- toimete laad ja raskus
- kokkupuuteteabe suhtes asjakohase elanikkonnarühma tundlikkus

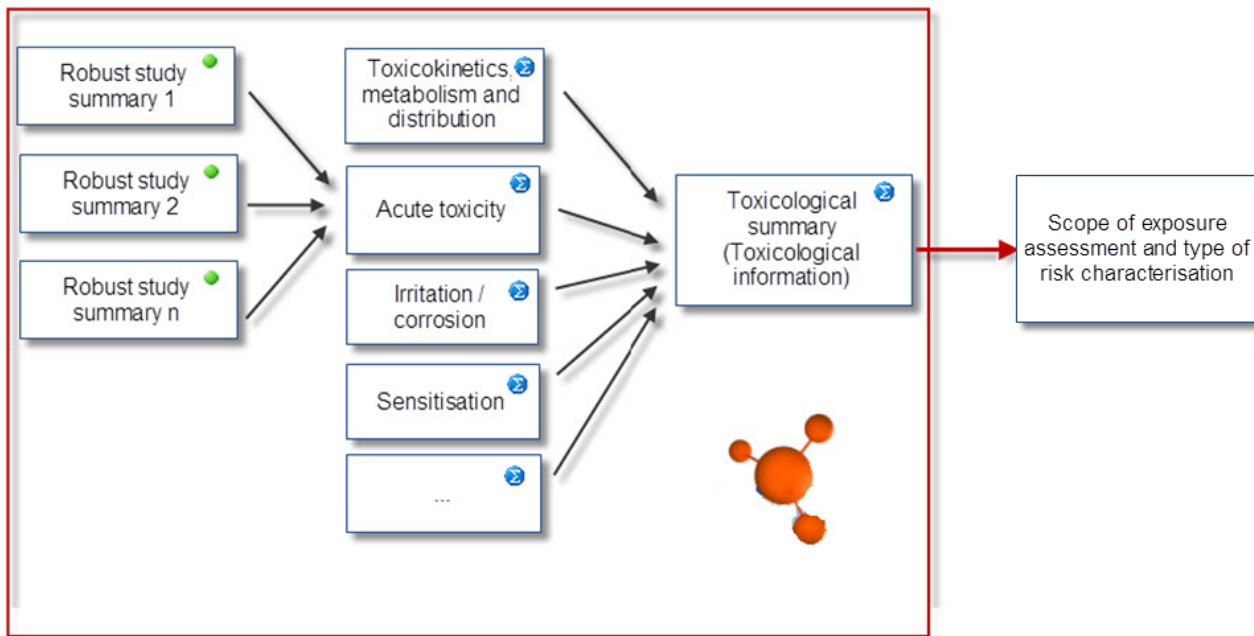
Kui DNEL-väärtust ei saa tuletada, tuleb sellest selge sõnaga teatada ja esitada täielik põhjendus.



### 3. MENETLUS

Joonisel 1 on kujutatud põhimenetlus alates olemasolevate uuringute näitajate kaupa esitamisest kuni IUCLIDI toksilisusandmete kokkuvõtte tuletamiseni ainete kohta, mida toodetakse või imporditakse koguses vähemalt 10 t/a, mida seejärel kasutatakse kokkupuute hindamisel ja riski iseloomustamisel.

**Joonis 1. Toksilisusandmete kokkuvõtete koostamine**



Robust study summary 1	Uuringuaruande kokkuvõte 1
Robust study summary 2	Uuringuaruande kokkuvõte 2
Robust study summary 3	Uuringuaruande kokkuvõte 3
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Toksikokineetika, ainevahetus ja jaotumine
Acute toxicity	Akuutne toksilisus
Irritation / corrosion	Ärritavus / söövitavus
Sensitisation	Sensibiliseerimine
Toxicological summary (Toxicological information)	Toksilisusandmete kokkuvõtte (teave toksilisuse kohta)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Kokkupuutehinnangu ulatus ja riskiiseloostuse liik

1. Menetlus algab IUCLIDI näitaja uuringu kirjetes olevate uuringuaruande kokkuvõtete esitamisega. Seda etappi kirjeldatakse 3. praktilises juhendis „Kuidas esitada uuringukokkuvõtteid“.
2. Kui võimalik, valitakse seejärel näitaja kokkuvõtte aluseks üks uuringuaruande kokkuvõtte (nt üks IUCLIDI näitaja uuringu kirje). Vajaduse korral saab arvestada konkreetse näitaja kõiki uuringuaruande kokkuvõtteid ja viidata neile näitaja kokkuvõttes. Näitaja kokkuvõttes peab olema ka kogu andmebaasi hinnang, leidude arutelu ja klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus.
3. Viimaseks koondatakse (üldisesse) toksilisusandmete kokkuvõttesse kõigi näitaja kokkuvõtete teave. Ohujärelduste tegemisel kasutatakse kas tuletatud DNEL- või DMEL-väärtusi või kvalitatiivseid ohuhinnanguid. Ohujärelduste alusel leitakse kokkupuutehinnangu ulatus ja riskiiseloostuste liik.

## 4. UURINGUARUANDE KOKKUVÕTETEST NÄITAJA KOKKUVÕTTENI

Järgmistes punktides kirjeldatakse, kuidas täita IUCLIDis iga sellise toksikoloogilise näitaja kokkuvõttega seotud välju, mida võidakse kasutada ohujärelduste tegemiseks.

### 4.1 Toksikokineetika, ainevahetus ja jaotumine (7.1)

Selles IUCLIDi näitaja kokkuvõttes on järgmised elemendid:

- vabatekstiväli, kuhu saab märkida olemasoleva põhiteabe lühikirjelduse;
- kemikaaliohutuse hindamise jaoks vajalikud võimaliku bioakumuleeruvuse ja võimaliku absorbeerumise põhiväärtused;
- aruteluväli, kus saab selgitada ja põhjendada kasutatud põhiväärtusi.

#### Joonis 2. IUCLIDi näitaja kokkuvõte: toksikokineetika (näide)

Toksikokineetika, metabolismi ja jaotuse näitaja kokkuvõtte väljade üksikasjalik kirjeldus on järgmine.

#### 4.1.1 Põhiteabe lühikirjeldus

Tekstiväljal tuleb esitada absorptsiooni, jaotuse, ainevahetuse ja eritumise põhiline uuringuteave või asjakohaste füüsikalise-keemilise omaduste teave.

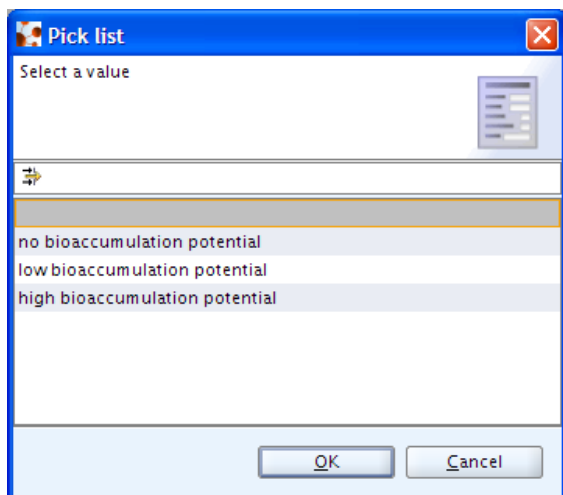
#### 4.1.2 Kemikaaliohutuse hindamise jaoks vajalikud põhiväärtused

Siin tuleb esitada bioakumuleerumise ja absorbeerumise põhiväärtused, mida saab kasutada kemikaaliohutuse hindamisel näiteks kokkupuuteviisi ekstrapoleerimisel teiseks või võimaliku omastatava annuse leidmisel.

#### 4.1.2.1 Bioakumuleeruvus

Bioakumuleeruvuse järelduse sisestamiseks valige valikuloetelust asjakohane suvand (vt järgmine joonis).

**Joonis 3. IUCLIDI valikuloetelu: bioakumuleeruvus**



Bioakumuleeruvuse teave põhineb tavaliselt füüsikalise-keemiliste omaduste ( $\log K_{ow}$ , molekulaarstruktuur ja molekulmass) ning ainevahetuse andmetel (kui andmed on olemas).

Esitatud väärtuse põhjenduse saab sisestada järgnevale aruteluväljale.

#### 4.1.2.2 Absorbeeruvus

Absorbeeruvuse teave põhineb tavaliselt füüsikalise-keemilistel omadustel ( $\log K_{ow}$ , molekulaarstruktuur ja molekulmass).

### 4.1.3 Arutelu

Siin tuleb esitada tulemuste tõlgendus, näiteks järgmine:

- võimalikud andmelüngad,
- tulemuste asjakohasus riskihindamise seisukohalt (näiteks kui asjakohased on inimtervise jaoks loomkatsed).

## 4.2 Akuutne toksilisus (7.2)

Selles IUCLIDI näitaja kokkuvõttes on iga kokkupuuteviisi kohta järgmised elemendid:

- näitajakohaste järelduste valikuloetelu;
- viide järeldust toetavatele valitud uuringukirjetele (uuringuaruannete kokkuvõtetele);
- uuringu valimise põhjenduse vabatekstiväli;
- annusedeskriptori liik (valikuloeteluna) ja uuringus tuvastatud toimet avaldava taseme väärtus;
- näitaja kogu andmestiku kvaliteedi iseloomustamise vabatekstiväli.

Kõigi kolme kokkupuuteviisi koondteabe saab esitada järgmistel tekstiväljadel:

- uuringuaruande kokkuvõtetest saadud põhiteabe kirjeldamise vabatekstiväli;

- näitajakohaste järelduste selgituste ja põhjenduste vabatekstiväli (arutelu);
- näitaja kokkuvõtte ning klassifitseerimise ja märgistuse kriteeriumide võrdlemise vabatekstiväli, kus põhjendada klassifitseerimist või klassifitseerimata jätmist.

#### Joonis 4. IUCLIDI näitaja kokkuvõtte: akuutne toksilisus (näide)

The screenshot displays the IUCLID software interface for an 'Acute Toxicity' endpoint summary. The interface is divided into several sections:

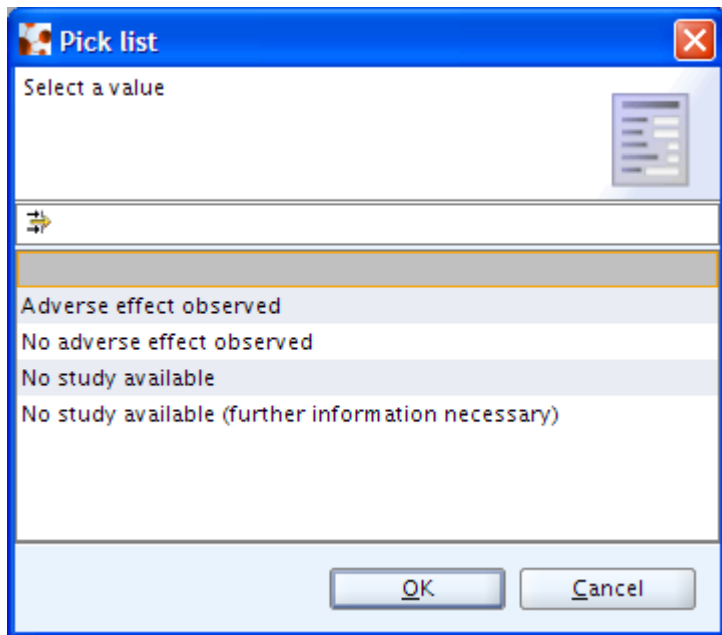
- Navigation:** A tree view on the left shows the hierarchy of data, with 'Acute Toxicity' selected under 'Toxicological info'.
- Endpoint summary:** The main content area shows the 'Acute Toxicity' endpoint with a 'Detail level' set to 'all fields'. It includes tabs for 'Administrative Data', 'Acute toxicity: via oral route', and 'Acute toxicity: via inhalation route'.
- Administrative Data:** This section contains a search bar and a list of administrative data items.
- Acute toxicity: via oral route:** This section is currently active and displays the following information:
  - Endpoint conclusion:** No adverse effect observed
  - Endpoint selection:** Acute toxicity: oral.001 Smith & Jones 2005
  - Justification for selection:** Only one study available
  - Effect level:** discriminating dose
  - Quality of whole database:** The study is a GLP compliant and has Klimisch score 1.
  - mg/kg bw:** 2000
- Acute toxicity: via inhalation route:** This section is also visible, showing:
  - Endpoint conclusion:** No adverse effect observed
  - Endpoint selection:** Acute toxicity: inhalation.001; Baker et al. 2006
  - Justification for selection:** Only one study available.

Akuutse toksilisuse kolme näitaja korral (suukaudne, sissehingamisel ja nahakaudne) tuleb valida näitajakohane järeldus, mis peab põhinema katseloomade suremusele. Peale suremuse tuleb arvestada ka muude tugevate toimete olemust ja pööratavust.

#### 4.2.1 Näitajakohane järeldus

Näitajakohase järelduse valikuloetelu on järgmine.

Joonis 5. IUCLIDi valikuloetelu: akuutse toksilisuse näitajakohane järelendus



Suvandite selgitus:

Näitajakohase järelduse suvandid	Suvandit saab kasutada, kui...
Täheldati kahjulikke toimeid	Mis tahes uuringus täheldati suuremat või tugevaid toimeid. (NB! Uuritud ainega kaasnenud kannatuste ja valu tõttu humaanselt surmatud katseloomad tuleb registreerida aine toimel surnutena.)
Kahjulikke toimeid ei täheldatud	Uuring on olemas, kuid selles ei surnud katseloomi või piirannuse korral ei täheldatud tugevaid toimeid.
Uuringud puuduvad	Põhjendage.
Uuringud puuduvad (vaja on lisateavet)	Ei ole akuutse toksilisuse korral asjakohane, sest VII või VIII lisa uuringute tegemiseks ei ole katsetamissetepanekut vaja.

#### 4.2.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine)

Siia saab lisada viite uuringuaruande kokkuvõttele, millel näitaja kokkuvõtte järelendus põhineb. Viite kaudu saab hindamise ja teatamise järgmistes etappides kontrollida teabe algallikat. Valida tuleb suurimat ohtu näitav uuring. Põhimõtteliselt tuleb valida inimpäritolu andmed, kui need on olemas. Samas on inimpäritolu andmetel põhinev usaldusväärne annusedeskriptor olemas kahjuks harva.

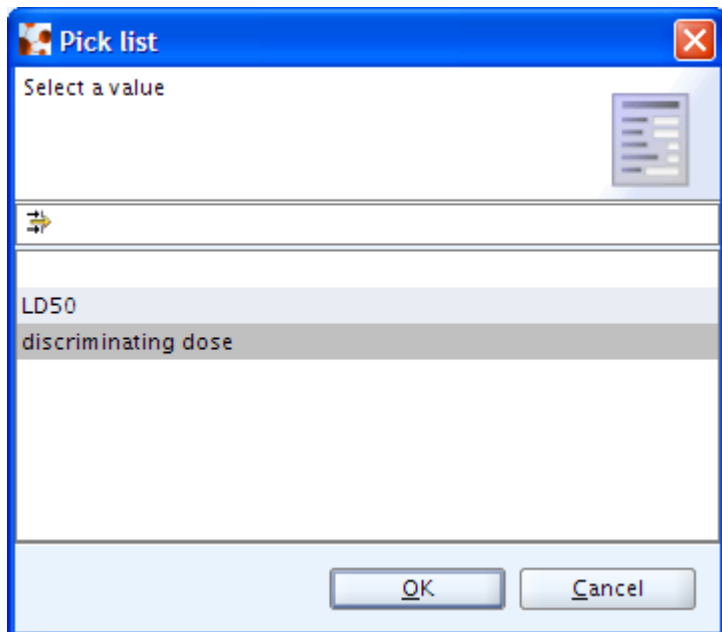
Uuringuaruande kokkuvõtte valimisel tuleb muu hulgas arvestada järgmisi tegureid: 1) uuringu kvaliteet (nt Klimischi hinne), 2) uuringu kestus, 3) kas uuring vastab hea laboritava nõuetele. Kui olemasolevad epidemioloogilised andmed on usaldusväärsed ja asjakohased, tuleb eelistada neid.

#### 4.2.3 Valiku põhjendus

Valiku põhjendust on vaja eriti siis, kui ei valita vähima annuse deskriptoriga uuringut (uuringuaruande kokkuvõtet). Põhjenduses võib näiteks kirjeldada, et vähima annuse deskriptoriga uuringu kvaliteet on madal või täheldatud toime ei ole inimestele asjakohane. Põhjendus tuleb esitada alati, kui näitajakohase järelduse jaoks uuringuaruande kokkuvõtet ei valita.

#### 4.2.4 Toime tase

Joonis 6. IUCLIDi valikuloetelu: akuutse toksilisuse toime tase



Tavaliselt tuleb valida LD50 (sissehingamise korral LC50). Kui kahjulikke toimeid ei täheldatud, võrdub toime tase piirannusega.

#### 4.2.5 Kogu andmestiku kvaliteet

Arvestada tuleb järgmisi tegureid, mis võivad mõjutada ohuhinnangut.

- Mis ulatuses vastab kogu olemasolev teave REACH-määruses asjaomase kogusevahemiku korral nõutavale teabele (andmestiku terviklikkus)?
- Uuringute usaldusväärsus ja järjepidevus: arvestada tuleb katsemeetodi kvaliteeti, katse ülesehituse suurust ja statistilist usaldusväärsust, bioloogilist põhjendatust, annuse ja reaktsiooni seoseid ning statistilisi teste.

#### 4.2.6 Põhiteabe lühikirjeldus

Siin tuleb esitada põhijäreldused.

#### 4.2.7 Arutelu

Siin tuleb esitada tulemuste tõlgendus, näiteks järgmine:

- võimalikud andmelüngad,
- tulemuste asjakohasus riskihindamise seisukohalt (näiteks kui asjakohased on inimtervise jaoks loomkatsed).

#### 4.2.8 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus

Näitaja kokkuvõtet tuleb hinnata klassifitseerimiskriteeriumide alusel. Klassifitseerimiskriteeriumide täitmist või mittetäitmist tuleb põhjendada.

NB! Klassifikatsiooni andmed esitatakse IUCLIDi 2. jaotises.

### 4.3 Ärritavus/söövitavus (7.3)

Selles IUCLIDI näitaja kokkuvõttes on iga kokkupuuteviisi kohta järgmised elemendid:

- näitajakohaste järelduste valikuloetelu;
- toime taseme kvalitatiivse esitamise valikuloetelu.
- Naha- ja silmäärrituse/-söövituse kohta on olemas ka järgmised elemendid:
- viide järeldust toetavatele valitud uuringukirjetele (uuringuaruannete kokkuvõtetele);
- uuringu valimise põhjenduse vabatekstiväli.

Kõigi kolme kokkupuuteviisi koondteabe saab esitada järgmistel tekstiväljadel:

- uuringuaruande kokkuvõtetest saadud põhiteabe kirjeldamise vabatekstiväli;
- näitajakohaste järelduste selgituste ja põhjenduste vabatekstiväli (arutelu);
- näitaja kokkuvõtte ning klassifitseerimise ja märgistuse kriteeriumide võrdlemise vabatekstiväli, kus põhjendada klassifitseerimist või klassifitseerimata jätmist.

**NB! Jaotis ei käsitle hingamisteede ärritust.**

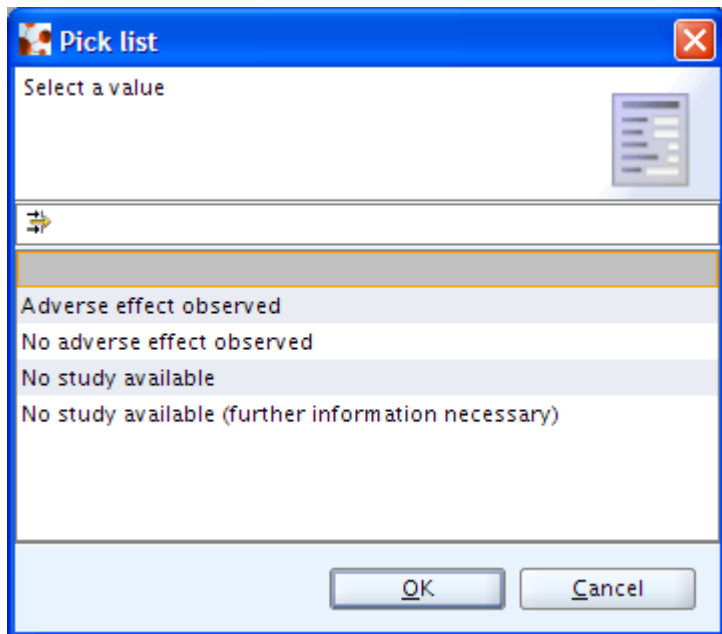
Joonis 7. IUCLIDI näitaja kokkuvõtte: ärritavus/söövitavus (näide)

The screenshot displays the IUCLID software interface for the 'Endpoint summary: Irritation / corrosion'. On the left, a navigation pane shows a tree structure of sections, with '7.3 Irritation / corrosion' expanded to show sub-sections like '7.3.1 Skin irritation / corrosion' and '7.3.2 Eye irritation'. The main content area is divided into three sections: 'Administrative Data', 'Skin irritation / corrosion', and 'Eye irritation'. Each section contains a 'Detail level' dropdown (set to 'all fields') and a list of links for 'Administrative Data', 'Respiratory irritation', 'Justification for classification or non-classification', 'Skin irritation / corrosion', 'Eye irritation', 'Short description of key information', and 'Discussion'. The 'Skin irritation / corrosion' section shows an endpoint conclusion of 'Adverse effect observed', an endpoint selection of 'Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006', and a justification for selection of 'Only one study available.' The 'Eye irritation' section shows an endpoint conclusion of 'Adverse effect observed', an endpoint selection of 'Eye irritation.001; Watt et al. 2003', and a justification for selection of 'Only one study available.'

### 4.3.1 Näitajakohane järelendus

Näitajakohase järelduse valikuloetelu on järgmine.

Joonis 8. IUCLIDi valikuloetelu: ärritavuse/söövitavuse näitajakohane järelendus



Suvandite selgitus:

Näitajakohase järelduse suvandid	Valiku asjakohasuse tingimused
Täheldati kahjulikke toimeid	Aine vastab ärritavuse/söövitavuse või raske silmakahjustuse klassifitseerimiskriteeriumidele.
Kahjulikke toimeid ei täheldatud	Aine ei vasta näitaja klassifitseerimiskriteeriumidele.
Uuringud puuduvad	Põhjendage.
Uuringud puuduvad (vaja on lisateavet)	Ei ole naha/silmade ärrituse/söövituse korral asjakohane, sest VII või VIII lisa uuringute tegemiseks ei ole katsetamissetpanekut vaja.

### 4.3.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine)

Siia saab lisada viite uuringuaruande kokkuvõttele, millel näitaja kokkuvõtte järelendus põhineb. Viite kaudu saab hindamise ja teatamise järgmistes etappides kontrollida teabe algallikat. Valida tuleb suurimat ohtu näitav uuring. Põhimõtteliselt tuleb valida inimpäritolu andmed, kui need on olemas. Samas on inimpäritolu andmetel põhinev usaldusväärne annusedeskriptor olemas kahjuks harva.

Uuringuaruande kokkuvõtte valimisel tuleb muu hulgas arvestada järgmisi tegureid: 1) uuringu kvaliteet (nt Klimischi hinne), 2) uuringu kestus, 3) kas uuring vastab hea laboritava nõuetele. Kui olemasolevad epidemioloogilised andmed on usaldusväärsed ja asjakohased, tuleb eelistada neid.

### 4.3.3 Valiku põhjendus

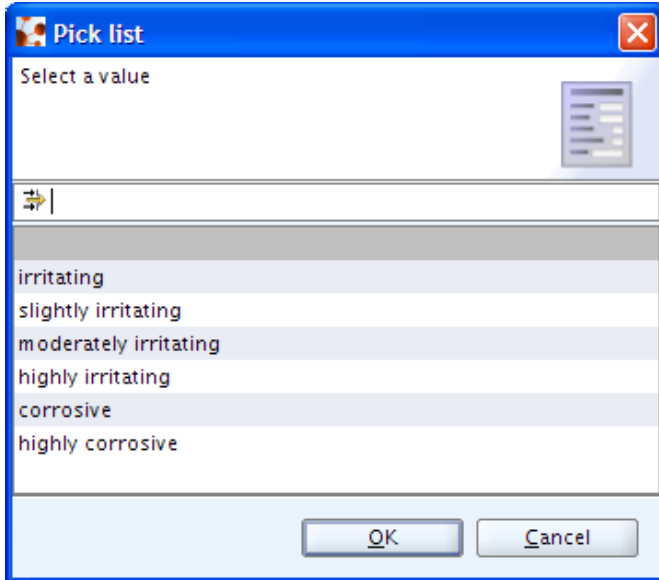
Valiku põhjendust on vaja eriti siis, kui ei valita vähima annuse deskriptoriga uuringut (uuringuaruande kokkuvõtet). Põhjenduses võib näiteks kirjeldada, et vähima annuse deskriptoriga uuringu kvaliteet on madal või täheldatud toime ei ole inimestele asjakohane.



Põhjendus tuleb esitada alati, kui näitajakohase järelduse jaoks uuringuaruande kokkuvõtet ei valita.

#### 4.3.4 Toime tase

Joonis 9. IUCLIDI valikuloetelu: naha/silmade ärrituse/söövituse toime tase



Toime tase tuleb valida ainult juhul, kui aine vastab ärrituse/söövituse klassifitseerimiskriteeriumidele. Kui aine tuleb naha korral klassifitseerida kategooriasse 1A, 1B või 1C ja silmade korral kategooriasse 1, tuleb valida toime tase „söövitav”. Kui aine tuleb klassifitseerida kategooriasse 2 (nii naha kui ka silmade korral), tuleb valida toime tase „ärritav”.

#### 4.3.5 Põhiteabe lühikirjeldus

Siin tuleb esitada valitud uuringute põhijäreldused.

#### 4.3.6 Arutelu

Siin tuleb esitada tulemuste tõlgendus, näiteks järgmine:

- võimalikud andmelüngad,
- tulemuste asjakohasus riskihindamise seisukohalt (näiteks kui asjakohased on inimtervise jaoks loomkatsed).

#### 4.3.7 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus

Näitaja kokkuvõtet tuleb hinnata klassifitseerimiskriteeriumide alusel.

Klassifitseerimiskriteeriumide täitmist või mittetäitmist tuleb põhjendada. NB! Klassifikatsiooni andmed esitatakse IUCLIDI 2. jaotises ja ärrituse/söövituse näitaja järeldused põhinevad klassifikatsioonil. Vajaduse korral tuleb selgitada, miks ei järeldu uuringuaruande kokkuvõttes esitatud kahjulikest mõjudest aine klassifitseerimist (ja seega miks teadaolev oht puudub).

### 4.4 Sensibiliseerimine (7.4)

Selles IUCLIDI näitaja kokkuvõttes on iga kokkupuuteviisi kohta järgmised elemendid:

- näitajakohaste järelduste valikuloetelu;

- viide järeldust toetavatele valitud uuringukirjetele (uuringuaruannete kokkuvõtetele);
- uuringu valimise põhjenduse vabatekstiväli;
- uuringuaruande kokkuvõtetest saadud põhiteabe kirjeldamise vabatekstiväli;
- näitajakohaste järelduste selgituste ja põhjenduste vabatekstiväli (arutelu).

Mõlema kokkupuuteviisi koondteabe saab esitada järgmisel tekstiväljal:

- näitaja kokkuvõtte ning klassifitseerimise ja märgistuse kriteeriumide võrdlemise vabatekstiväli, kus põhjendada klassifitseerimist või klassifitseerimata jätmist.

**NB! Jaotis ei käsitle hingamisteede sensibiliseerimist.**

#### Joonis 10. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: naha sensibiliseerimine (näide)

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

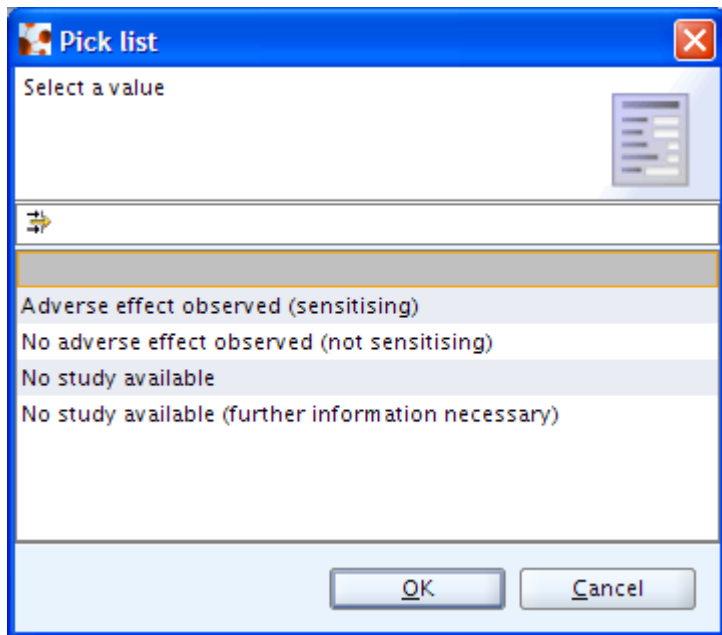
- Administrative Data:** This section is currently empty.
- Skin sensitisation:** This section contains the following information:
  - Endpoint conclusion: No adverse effect observed (not sensitising)
  - Endpoint selection: Skin sensitisation.001; Smith & Jones 2004
  - Justification for selection: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

The interface also features a navigation pane on the left with a tree view of test results, a toolbar at the top with various icons, and a search bar at the top right labeled '(Search by UUID)'.

#### 4.4.1 Näitajakohane järeldus

Näitajakohase järelduse valikuloetelu on järgmine.

Joonis 11. IUCLIDI valikuloetelu: sensibiliseerimise näitajakohane järelus



Suvandite selgitus:

Näitajakohase järeluse suvandid	Valiku asjakohasuse tingimused
Täheldati kahjulikke toimeid	Aine on klassifitseeritud sensibiliseerivaks.
Kahjulikke toimeid ei täheldatud	Aine ei ole klassifitseeritud sensibiliseerivaks.
Uuringud puuduvad	Põhjendage.
Uuringud puuduvad (vaja on lisateavet)	Ei ole sensibiliseerimise korral asjakohane, sest VII või VIII lisa uuringute tegemiseks ei ole katsetamisettepanekut vaja.

#### 4.4.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine)

Siia saab lisada viite uuringuaruande kokkuvõttele, millel näitaja kokkuvõtte järelus põhineb. Viite kaudu saab hindamise ja teatamise järgmistes etappides kontrollida teabe algallikat. Valida tuleb suurimat ohtu näitav uuring. Põhimõtteliselt tuleb valida inimpäritolu andmed, kui need on olemas. Samas on inimpäritolu andmetel põhinev usaldusväärne annusedeskriptor olemas kahjuks harva.

Uuringuaruande kokkuvõtte valimisel tuleb muu hulgas arvestada järgmisi tegureid: 1) uuringu kvaliteet (nt Klimischi hinne), 2) uuringu kestus, 3) kas uuring vastab hea laboritava nõuetele. Kui olemasolevad epidemioloogilised andmed on usaldusväärsed ja asjakohased, tuleb eelistada neid.

#### 4.4.3 Valiku põhjendus

Valiku põhjendust on vaja eriti siis, kui ei valita vähima annuse deskriptoriga uuringut (uuringuaruande kokkuvõtet). Põhjenduses võib näiteks kirjeldada, et vähima annuse deskriptoriga uuringu kvaliteet on madal või täheldatud toime ei ole inimestele asjakohane. Põhjendus tuleb esitada alati, kui näitajakohase järeluse jaoks uuringuaruande kokkuvõtet ei valita.

#### 4.4.4 Põhiteabe lühikirjeldus

Siin tuleb esitada põhijärelused.

#### 4.4.5 Arutelu

Siin tuleb esitada tulemuste tõlgendus, näiteks järgmine:

- võimalikud andmelüngad,
- tulemuste asjakohasus riskihindamise seisukohalt (näiteks kui asjakohased on inimtervise jaoks loomkatsed).

#### 4.4.6 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus

Siin tuleb hinnata näitaja kokkuvõtet klassifitseerimiskriteeriumide alusel.

Klassifitseerimiskriteeriumide täitmist või mittetäitmist tuleb põhjendada. NB! Klassifikatsiooni andmed esitatakse IUCLIDI 2. jaotises.

### 4.5 Korduvannuse toksilisus (7.5)

Jaotis kehtib ka näitajate 7.9.1 „Neurotoksilisus“ ja 7.9.2 „Immunotoksilisus“ kohta. Selles IUCLIDI näitaja kokkuvõttes on iga kokkupuuteviisi kohta järgmised elemendid:

- näitajakohaste järelduste valikuloetelu;
- viide järeldust toetavatele valitud uuringukirjetele (uuringuaruannete kokkuvõtetele);
- uuringu valimise põhjenduse vabatekstiväli;
- annusedeskriptori liik (valikuloeteluna) ja uuringus tuvastatud toimet avaldava taseme väärtus;
- katsetüüpide valikuloetelu ja katseloomaliikide valikuloetelu;
- näitaja kogu andmestiku kvaliteedi iseloomustamise vabatekstiväli;
- suurima ohuga sihtelundi tähistamise valikuloetelu.

Kõigi kolme kokkupuuteviisi (suukaudne, nahakaudne ja sissehingamine) koondteabe saab esitada järgmistel tekstiväljadel:

- uuringuaruande kokkuvõtetest saadud põhiteabe kirjeldamise vabatekstiväli;
- näitajakohaste järelduste selgituste ja põhjenduste vabatekstiväli (arutelu);
- näitaja kokkuvõtte ning klassifitseerimise ja märgistuse kriteeriumide võrdlemise vabatekstiväli, kus põhjendada klassifitseerimist või klassifitseerimata jätmist.

### Joonis 12. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: korduvannuse toksilisus (näide)

The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled 'Endpoint summary: Repeated dose toxicity'. On the left, there is a navigation tree with categories like '3 Manufact', '4 Physical', '5 Environm', '6 Ecotoxic', and '7 Toxicolo'. The main content area shows the following details:

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

#### 4.5.1 Näitajakohane järelendus

Näitajakohase järelduse valikuloetelu on järgmine.

### Joonis 13. IUCLIDI valikuloetelu: korduvannuse toksilisuse näitajakohane järelendus

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

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

Buttons for 'OK' and 'Cancel' are visible at the bottom.

Suvandite selgitus:

Näitajakohase järelduse suvandid	Valiku asjakohasuse tingimused
Täheldati kahjulikke toimeid	Kahjulikke toimeid täheldati piirannuse tasemel või alla selle.
Kahjulikke toimeid ei täheldatud	Kahjulikke toimeid ei täheldatud piirannuse tasemel ega alla selle.
Uuringud puuduvad	Põhjendage.
Uuringud puuduvad (vaja on lisateavet)	Toimik sisaldab korduvannuse toksilisuse katsetamissetpanekut (90-päevane uuring).

#### 4.5.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine)

Siia saab lisada viite uuringuaruande kokkuvõttele, millel näitaja kokkuvõtte järeldus põhineb. Viite kaudu saab hindamise ja teatamise järgmistes etappides kontrollida teabe algallikat. Valida tuleb suurimat ohtu näitav uuring. Põhimõtteliselt tuleb valida inimpäritolu andmed, kui need on olemas. Samas on inimpäritolu andmetel põhinev usaldusväärne annusedeskriptor olemas kahjuks harva.

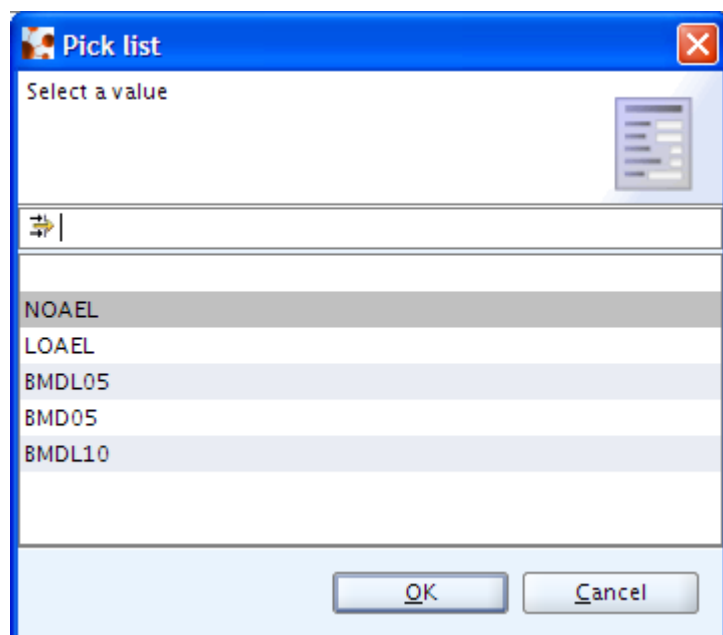
Uuringuaruande kokkuvõtte valimisel tuleb muu hulgas arvestada järgmisi tegureid: 1) uuringu kvaliteet (nt Klimischi hinne), 2) uuringu kestus, 3) kas uuring vastab hea laboritava nõuetele. Kui olemasolevad epidemioloogilised andmed on usaldusväärsed ja asjakohased, tuleb eelistada neid.

#### 4.5.3 Valiku põhjendus

Valikut on vaja põhjendada, kui pikaajalise (nt 90-päevase) uuringu asemel valitakse lühiajaline (nt 28-päevane) uuring, kvaliteetse uuringu asemel vähekvaliteetne uuring või hea laboritava nõuetele vastava uuringu asemel uuring, mis nendele ei vasta.

#### 4.5.4 Toime tase

Joonis 14. IUCLIDI valikuloetelu: korduvannuse toksilisuse toime tase

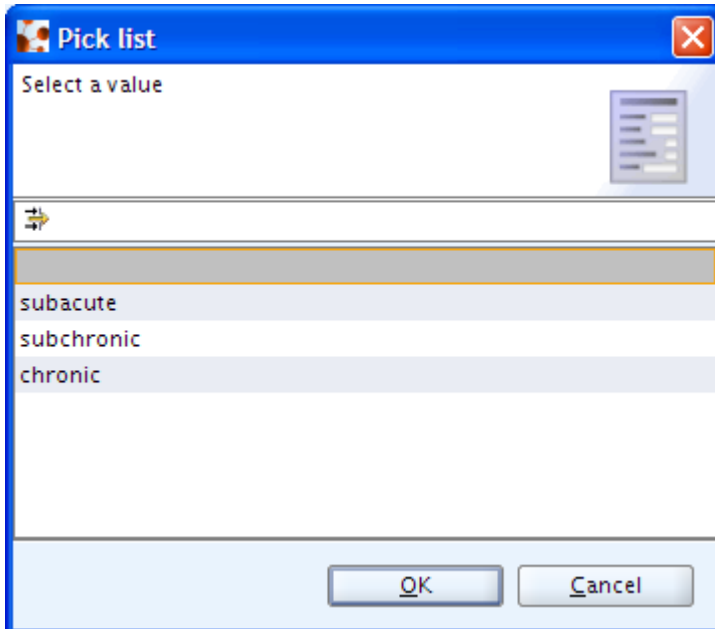


Näitaja kokkuvõtte peamine annusedeskriptor on NOAEL või NOAEC – teatud uuringute korral ka BMDL (võrdlusannuse tase). Deskriptorit LOAEL või LOAEC tohib kasutada üksnes juhul, kui

NOAEL/NOAEC puudub. Kui uuringuaruande kokkuvõttes väljendatakse annusedeskriptorit ühikuga ppm/ppb, tuleb see kõigepealt teisendada ühikuks  $\text{ng}/\text{m}^3$ ,  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  või  $\text{mg}/\text{m}^3$ . Sissehingamise ja nahakaudse kokkupuute korral saab esitada ka lokaalse toime tulemusi.

#### 4.5.5 Katsetüüp

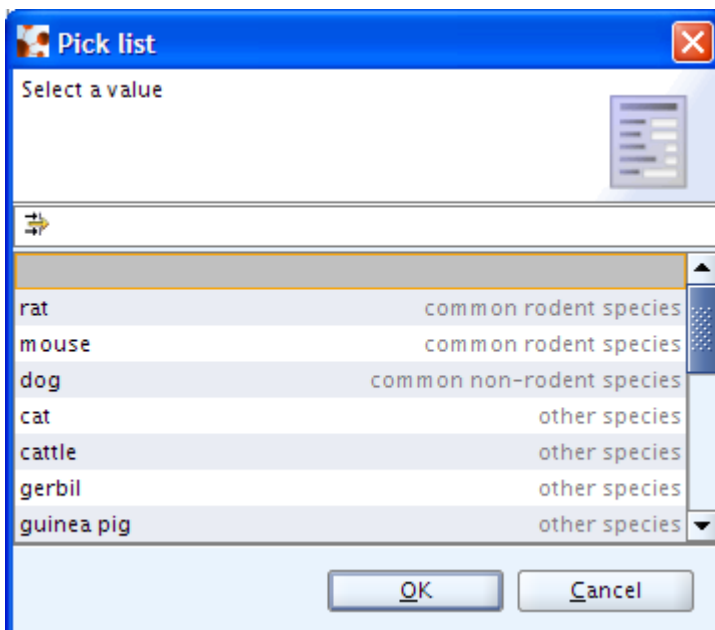
Joonis 15. IUCLIDI valikuloetelu: korduvannuse toksilisuse katsetüüp



Katsetüüp peab olema sama kui valitud uuringuaruande kokkuvõttes. Seda teavet kasutatakse DNEL-väärtuste tuletamisel.

#### 4.5.6 Katselooma liik

Joonis 16. IUCLIDI valikuloetelu: korduvannuse toksilisuse katselooma liik



Valitud loomaliik peab olema sama kui valitud uuringuaruande kokkuvõttes.

#### 4.5.7 Kogu andmestiku kvaliteet

Arvestada tuleb järgmisi tegureid, mis võivad mõjutada ohuhinnangut.

- Mis ulatuses vastab kogu olemasolev teave REACH-määruses asjaomase kogusevahemiku korral nõutavale teabele (andmestiku terviklikkus)?
- Uuringute usaldusväärsus ja järjepidevus: arvestada tuleb katsemeetodi kvaliteeti, katse ülesehituse suurust ja statistilist usaldusväärsust, bioloogilist põhjendatust, annuse ja reaktsiooni seoseid ning statistilisi teste.

#### 4.5.8 Sihtelund

Mitme sihtelundi korral tuleb valida sihtelund, milles kahjulikud toimed näitavad suurimat ohtu, st annusedeskriptoriga seotud elund.

#### 4.5.9 Põhiteabe lühikirjeldus

Siin tuleb esitada põhijäreldused.

#### 4.5.10 Arutelu

Siin tuleb esitada tulemuste tõlgendus, näiteks järgmine:

- võimalikud andmelüngad,
- tulemuste asjakohasus riskihindamise seisukohalt (näiteks kui asjakohased on inimtervise jaoks loomkatsed).

#### 4.5.11 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus

Siin tuleb hinnata näitaja kokkuvõtet klassifitseerimiskriteeriumide alusel.

Klassifitseerimiskriteeriumide täitmist või mittetäitmist tuleb põhjendada. NB! Klassifikatsiooni andmed esitatakse IUCLIDI 2. jaotises.

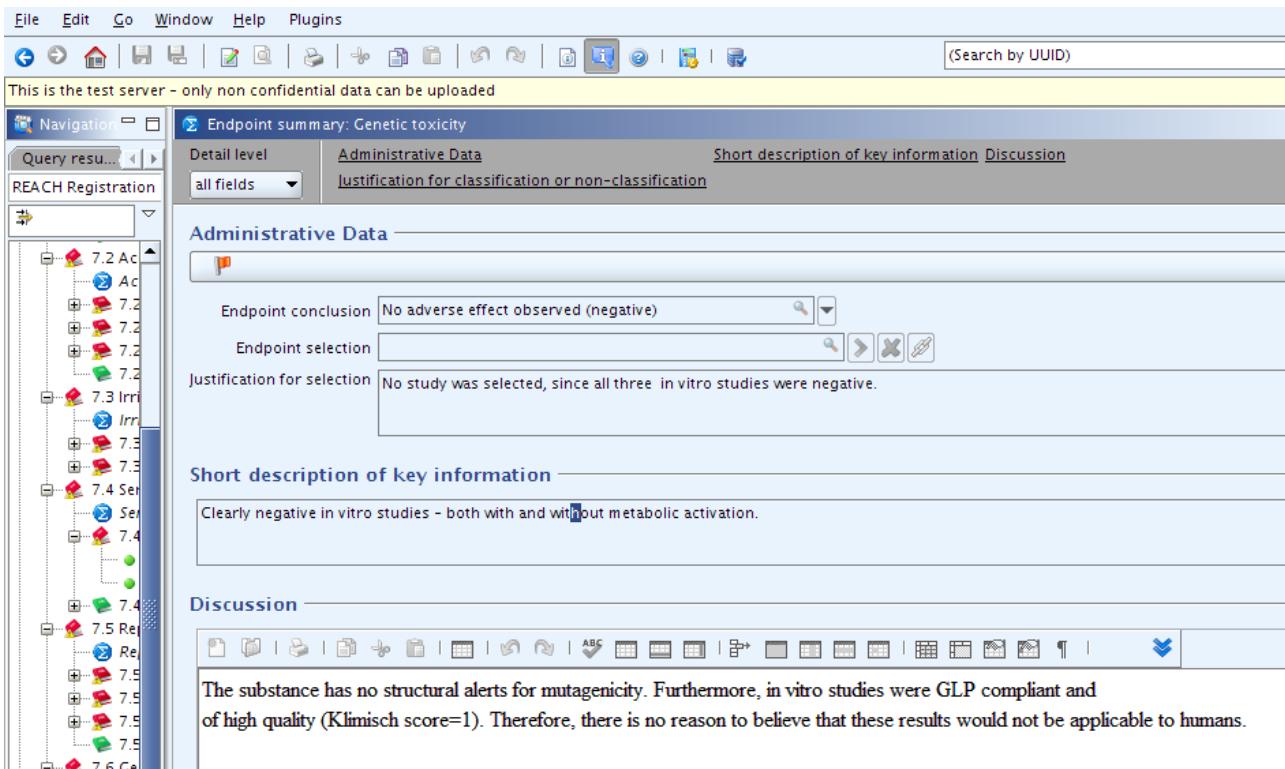
### 4.6 Genotoksilisus (7.6)

Selles IUCLIDI näitaja kokkuvõttes on järgmised elemendid:

- näitajakohaste järelduste valikuloetelu;
- viide järeldust toetavatele valitud uuringukirjetele (uuringuaruannete kokkuvõtetele);
- uuringu valimise põhjenduse vabatekstiväli;
- uuringuaruande kokkuvõtetest saadud põhiteabe kirjeldamise vabatekstiväli;
- näitajakohaste järelduste selgituste ja põhjenduste vabatekstiväli (arutelu);
- näitaja kokkuvõtte ning klassifitseerimise ja märgistuse kriteeriumide võrdlemise vabatekstiväli, kus põhjendada klassifitseerimist või klassifitseerimata jätmist.



### Joonis 17. IUCLIDi näitaja kokkuvõte: genotoksilisus (näide)



This is the test server - only non confidential data can be uploaded

Endpoint summary: Genetic toxicity

Detail level: all fields

Administrative Data

Endpoint conclusion: No adverse effect observed (negative)

Endpoint selection: [Search] [Next] [Close] [Edit]

Justification for selection: No study was selected, since all three in vitro studies were negative.

Short description of key information

Clearly negative in vitro studies - both with and without metabolic activation.

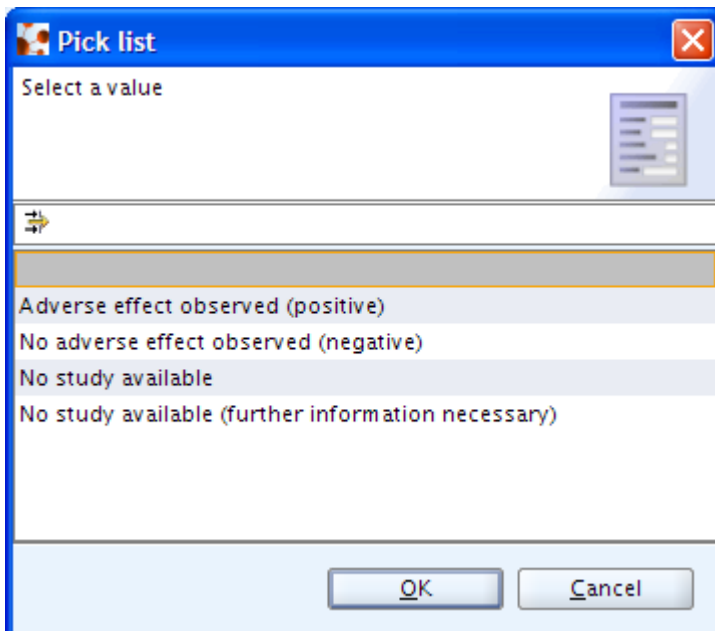
Discussion

The substance has no structural alerts for mutagenicity. Furthermore, in vitro studies were GLP compliant and of high quality (Klimisch score=1). Therefore, there is no reason to believe that these results would not be applicable to humans.

#### 4.6.1 Näitajakohane järelendus

Näitajakohase järelduse valikuloetelu on järgmine.

### Joonis 18. IUCLIDi valikuloetelu: genotoksilisuse näitajakohane järelendus



Pick list

Select a value

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

OK Cancel

Suvandite selgitus:

Näitajakohase järelduse suvandid	Valiku asjakohasuse tingimused
Täheldati kahjulikke toimeid	Aine on mutageenne, st olemas on positiivne <i>in vivo</i> uuring mis tahes näitaja kohta (geenimutatsioon/kromosoomiberratsioon).
Kahjulikke toimeid ei täheldatud	Aine ei ole mutageenne. Üldjäreldus: aine ei ole mutageenne.
Uuringud puuduvad	Põhjendage.
Uuringud puuduvad (vaja on lisateavet)	Toimik sisaldab <i>in vivo</i> genotoksilisuse katsetamisettepanekut.

#### 4.6.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine)

Kui olemas on ainult üks *in vitro* uuring (VII lisa ained) või kui toimikus on ainult üks positiivne uuring (*in vitro* või *in vivo*), tuleb valida uuringuaruande kokkuvõte. Muudel juhtudel ei ole uuringuaruande kokkuvõtet vaja valida.

### 4.6.3 Valiku põhjendus

Valikut on vaja põhjendada, kui pikaajalise uuringu asemel valitakse lühiajaline uuring, kvaliteetse uuringu asemel vähekvaliteetne uuring või hea laboritava nõuetele vastava uuringu asemel uuring, mis nendele ei vasta.

### 4.6.4 Põhiteabe lühikirjeldus

Siin tuleb esitada põhijäreldused.

### 4.6.5 Arutelu

Siin tuleb esitada tulemuste tõlgendus, näiteks järgmine:

- võimalikud andmelüngad,
- tulemuste asjakohasus riskihindamise seisukohalt (näiteks kui asjakohased on inimestevise jaoks loomkatsed).

### 4.6.6 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus

Siin tuleb hinnata näitaja kokkuvõtet klassifitseerimiskriteeriumide alusel.

Klassifitseerimiskriteeriumide täitmist või mittetäitmist tuleb põhjendada. NB! Klassifikatsiooni andmed tuleb esitada IUCLIDI 2. jaotises.

## 4.7 Kantserogeensus (7.7)

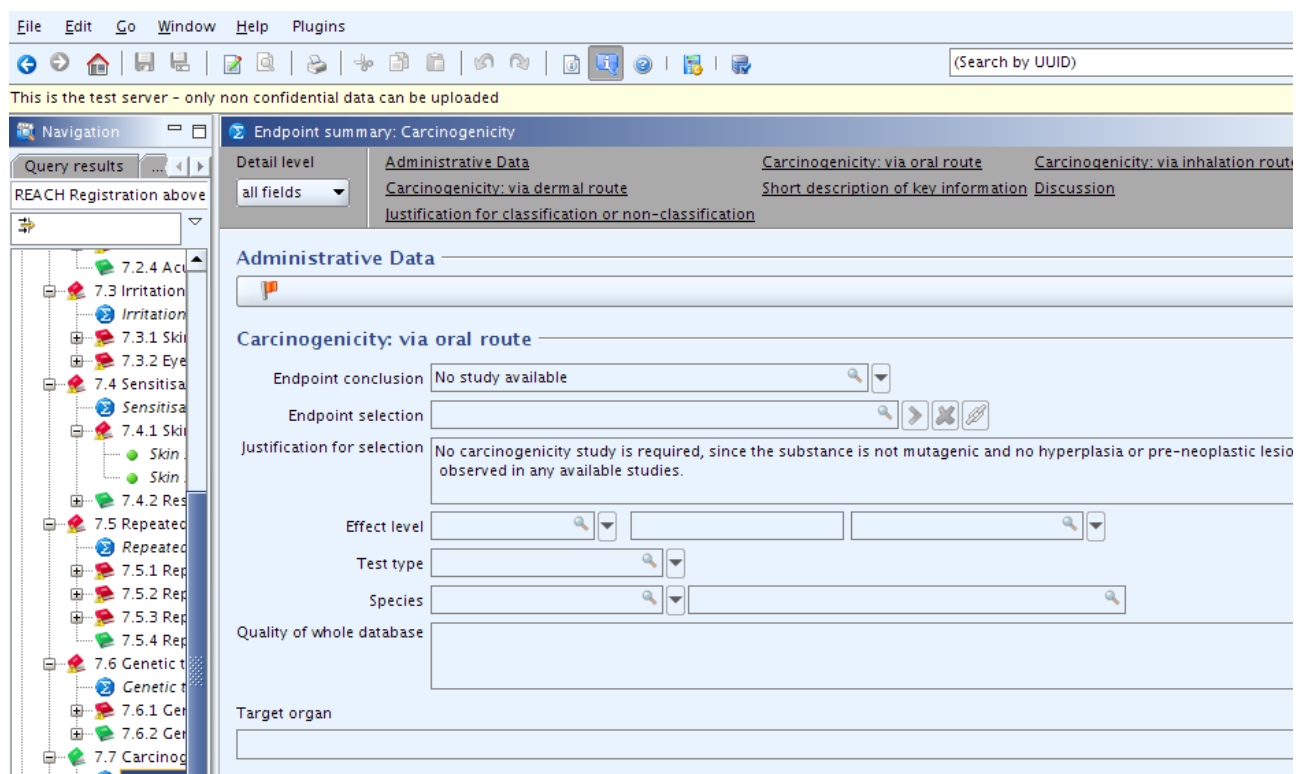
Selles IUCLIDI näitaja kokkuvõttes on iga kokkupuuteviisi kohta järgmised elemendid:

- näitajakohaste järelduste valikuloetelu;
- viide järeldust toetavatele valitud uuringukirjetele (uuringuaruannete kokkuvõtetele);
- uuringu valimise põhjenduse vabatekstiväli;
- annusedeskriptori liik (valikuloeteluna) ja uuringus tuvastatud toimet avaldava taseme väärtus;
- katsetüüpide valikuloetelu ja katseloomaliikide valikuloetelu;
- näitaja kogu andmestiku kvaliteedi iseloomustamise vabatekstiväli;
- suurima ohuga sihtelundi tähistamise valikuloetelu.

Kõigi kolme kokkupuuteviisi (suukaudne, nahakaudne ja sissehingamine) koondteabe saab esitada järgmistel tekstiväljadel:

- uuringuaruande kokkuvõtetest saadud põhiteabe kirjeldamise vabatekstiväli;
- näitajakohaste järelduste selgituste ja põhjenduste vabatekstiväli (arutelu);
- näitaja kokkuvõtte ning klassifitseerimise ja märgistuse kriteeriumide võrdlemise vabatekstiväli, kus põhjendada klassifitseerimist või klassifitseerimata jätmist.

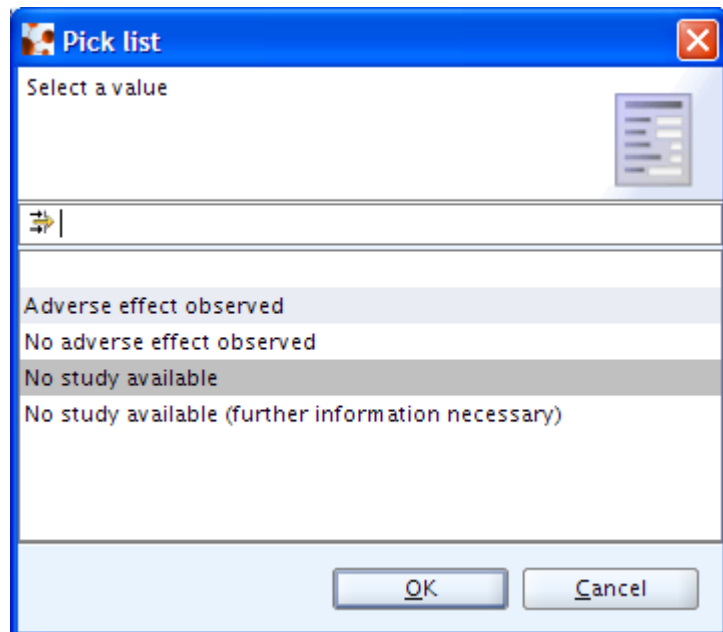
Joonis 19. IUCLIDi näitaja kokkuvõte: kantserogeensus, kui uuringud puuduvad (näide)



#### 4.7.1 Näitajakohane järelendus

Näitajakohase järelduse valikuloetelu on järgmine.

Joonis 20. IUCLIDi valikuloetelu: kantserogeensuse näitajakohane järelendus



Suvandite selgitus:

Näitajakohase järelduse suvandid	Valiku asjakohasuse tingimused
Täheldati kahjulikke toimeid	Aine on kantserogeenne.
Kahjulikke toimeid ei täheldatud	Olemasolevate uuringutes leiti, et aine ei ole kantserogeenne.
Uuringud puuduvad	Põhjendage.
Uuringud puuduvad (vaja on lisateavet)	Toimik sisaldab kantserogeensuse katsetamissetpanekut.

#### 4.7.2 Näitaja valimine (uuringuaruande kokkuvõtte valimine)

Siia saab lisada viite uuringuaruande kokkuvõttele, millel näitaja kokkuvõtte järeldus põhineb. Viite kaudu saab hindamise ja teatamise järgmistes etappides kontrollida teabe algallikat. Valida tuleb suurimat ohtu näitav uuring. Põhimõtteliselt tuleb valida inimpäritolu andmed, kui need on olemas. Samas on inimpäritolu andmetel põhinev usaldusväärne annusedeskriptor olemas kahjuks harva.

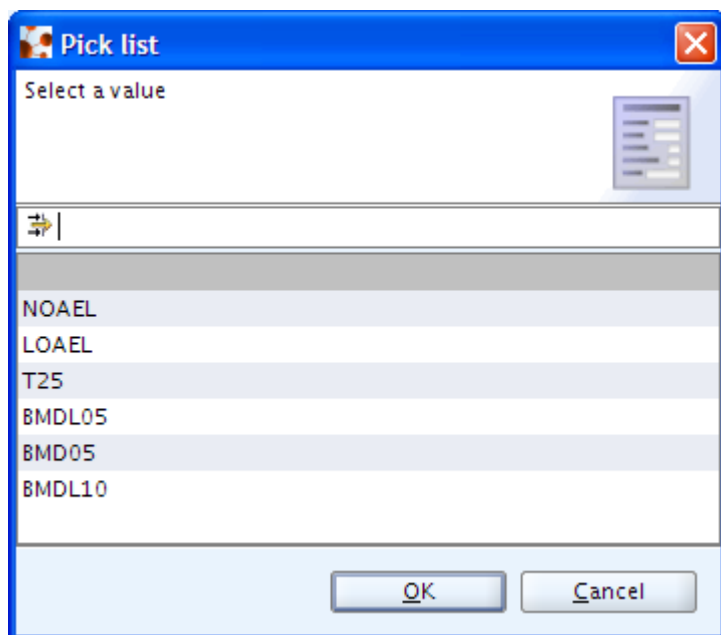
Uuringuaruande kokkuvõtte valimisel tuleb muu hulgas arvestada järgmisi tegureid: 1) uuringu kvaliteet (nt Klimischi hinne), 2) uuringu kestus, 3) kas uuring vastab hea laboritava nõuetele. Kui olemasolevad epidemioloogilised andmed on usaldusväärsed ja asjakohased, tuleb eelistada neid.

#### 4.7.3 Valiku põhjendus

Valikut on vaja põhjendada, kui pikaajalise uuringu asemel valitakse lühiajaline uuring, kvaliteetse uuringu asemel vähekvaliteetne uuring või hea laboritava nõuetele vastava uuringu asemel uuring, mis nendele ei vasta.

#### 4.7.4 Toime tase

Joonis 21. IUCLIDI valikuloetelu: kantserogeensuse toime tase



Annusedeskriptori valimisel tuleb lähtuda üksnes kantserogeensetest toimetest. Muude toimete ja annusedeskriptorite teave tuleb esitada punktis „Põhiteabe lühikirjeldus”.

Kui eeldatakse, et kantserogeensuse künnisväärtus puudub, tuleb valida T25. Kui kantserogeensuse künnisväärtus on olemas, tuleb valida muud annusedeskriptorid.

#### 4.7.5 Katsetüüp

Enamik *in vivo* kantserogeensuse uuringutest on kroonilise toime uuringud.

#### 4.7.6 Katseloomaliik

Valitud loomaliik peab olema sama kui valitud uuringuaruande kokkuvõttes.

#### 4.7.7 Kogu andmestiku kvaliteet

Arvestada tuleb järgmisi tegureid, mis võivad mõjutada ohuhinnangut.

- Mis ulatuses vastab kogu olemasolev teave REACH-määruses asjaomase kogusevahemiku korral nõutavale teabele (andmestiku terviklikkus)?
- Uuringute usaldusväärsus ja järjepidevus: arvestada tuleb katsemeetodi kvaliteeti, katse ülesehituse suurust ja statistilist usaldusväärsust, bioloogilist põhjendatust, annuse ja reaktsiooni seoseid ning statistilisi teste.

#### 4.7.8 Sihtelund

Märkida tuleb elund, kus vähkkasvaja esines. Kui vähkkasvaja esines mitmes elundis, tuleb valida sihtelund, milles kahjulikud toimed näitavad suurimat ohtu, st annusedeskriptoriga seotud elund.

#### 4.7.9 Põhiteabe lühikirjeldus

Siin tuleb esitada põhijäreldused.

#### 4.7.10 Arutelu

Siin tuleb esitada tulemuste tõlgendus, näiteks järgmine:

- võimalikud andmelüngad,
- tulemuste asjakohasus riskihindamise seisukohalt (näiteks kui asjakohased on inimtervise jaoks loomkatsed).

#### 4.7.11 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus

Siin tuleb hinnata näitaja kokkuvõtet klassifitseerimiskriteeriumide alusel.

Klassifitseerimiskriteeriumide täitmist või mittetäitmist tuleb põhjendada. NB! Klassifikatsiooni andmed esitatakse IUCLIDI 2. jaotises.

### 4.8 Reproduktiivtoksilisus (7.8)

Selles IUCLIDI näitaja kokkuvõttes on iga kokkupuuteviisi kohta ning eraldi ka viljakuse ja arengutoksilisuse kohta järgmised elemendid:

- näitajakohaste järelduste valikuloetelu;
- viide järeldust toetavatele valitud uuringukirjetele (uuringuaruannete kokkuvõtetetele);
- uuringu valimise põhjenduse vabatekstiväli;

- annusedeskriptori liik (valikuloeteluna) ja uuringus tuvastatud toimet avaldava taseme väärtus;
- katsetüüpide valikuloetelu ja katseloomaliikide valikuloetelu;
- näitaja kogu andmestiku kvaliteedi iseloomustamise vabatekstiväli.

Kõigi kolme kokkupuuteviisi koondteabe saab esitada järgmistel tekstiväljadel eraldi viljakuse ja arengutoksilisuse kohta:

- uuringuaruande kokkuvõtetest saadud põhiteabe kirjeldamise vabatekstiväli;
- näitajakohaste järelduste selgituste ja põhjenduste vabatekstiväli (arutelu);
- näitaja kokkuvõtte ning klassifitseerimise ja märgistuse kriteeriumide võrdlemise vabatekstiväli, kus põhjendada klassifitseerimist või klassifitseerimata jätmist.

### Joonis 22. IUCLIDI näitaja kokkuvõte: reproduktiivtoksilisus (näide)

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled 'Endpoint summary: Toxicity to reproduction'. The 'Effects on fertility' tab is active, showing a detailed view of an 'Effect on fertility: via oral route'. The 'Endpoint conclusion' is 'Adverse effect observed'. The 'Endpoint selection' is 'Two-generation study in rats; Smith et al. 2006'. The 'Justification for selection' is 'Only one two-generation study available'. The 'Effect level' is 'NOAEL 700 mg/kg bw/day'. The 'Test type' is 'subchronic' and the 'Species' is 'rat'. A 'Quality of whole database' section at the bottom states: '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 Näitajakohane järeldus

Näitajakohase järelduse valikuloetelu on järgmine.

Suvandite selgitus:

Näitajakohase järelduse suvandid	Valiku asjakohasuse tingimused
Täheldati kahjulikke toimeid	Kahjulikke toimeid reproduktiivsusele täheldati piirannuse tasemel või alla selle.
Kahjulikke toimeid ei täheldatud	Kahjulikke toimeid reproduktiivsusele ei täheldatud piirannuse tasemel ega alla selle.
Uuringud puuduvad	Põhjendage.
Uuringud puuduvad (vaja on lisateavet)	Toimik sisaldab reproduktiivtoksilisuse katsetamissetepanekut (ainult IX ja X lisa uuringute korral).

### 4.8.2 Näitaja valimine

Siia saab lisada viite uuringuaruande kokkuvõttele, millel näitaja kokkuvõtte järelendus põhineb. Viite kaudu saab hindamise ja teatamise järgmistes etappides kontrollida teabe algallikat. Valida tuleb suurimat ohtu näitav uuring. Põhimõtteliselt tuleb valida inimpäritolu andmed, kui need on olemas. Samas on inimpäritolu andmetel põhinev usaldusväärne annusedeskriptor olemas kahjuks harva.

Uuringuaruande kokkuvõtte valimisel tuleb muu hulgas arvestada järgmisi tegureid: 1) uuringu kvaliteet (nt Klimischi hinne), 2) uuringu kestus, 3) kas uuring vastab hea laboritava nõuetele. Kui olemasolevad epidemioloogilised andmed on usaldusväärsed ja asjakohased, tuleb eelistada neid.

### 4.8.3 Valiku põhjendus

Valikut on vaja põhjendada, kui pikaajalise uuringu asemel valitakse lühiajaline uuring, kvaliteetse uuringu asemel vähekvaliteetne uuring või hea laboritava nõuetele vastava uuringu asemel uuring, mis nendele ei vasta.

### 4.8.4 Toime tase

Siia tuleb märkida konkreetse reprodutiivse toime annusedeskriptori andmed. Muude toimete (nt emale mõjuv toksilisus) annusedeskriptori andmed tuleb esitada punktis „Põhiteabe lühikirjeldus”.

### 4.8.5 Katse tüüp

Kahe põlvkonna uuring (OECD 416) ja ühe põlvkonna pikendatud uuring (OECD 443) tuleb esitada subkrooniliste uuringutena. Sünnieelse arengutoksilisuse uuringud ja reprodutiivtoksilisuse uuringu söeluuring (OECD 421/422) tuleb esitada subakuutsete uuringutena.

### 4.8.6 Katseloomaliik

Valitud loomaliik peab olema sama kui valitud uuringuaruande kokkuvõttes.

### 4.8.7 Kogu andmestiku kvaliteet

Arvestada tuleb järgmisi tegureid, mis võivad mõjutada ohuhinnangut.

- Mis ulatuses vastab kogu olemasolev teave REACH-määruses asjaomase kogusevahemiku korral nõutavale teabele (andmestiku terviklikkus)?
- Uuringute usaldusväärsus ja järjepidevus: arvestada tuleb katsemeetodi kvaliteeti, katse ülesehituse suurust ja statistilist usaldusväärsust, bioloogilist põhjendatust, annuse ja reaktsiooni seoseid ning statistilisi teste.

### 4.8.8 Põhiteabe lühikirjeldus

Vanema ja järglase annusedeskriptori toime taseme märkimiseks eraldi väljad puuduvad ning mõlema annusedeskriptori andmed tuleb esitada siin. See kehtib nii viljakus- kui ka arengunäitajate kohta.

### 4.8.9 Arutelu

Siin tuleb esitada tulemuste tõlgendus, näiteks järgmine:



- võimalikud andmelüngad,
- tulemuste asjakohasus riskihindamise seisukohalt (näiteks kui asjakohased on inimtervise jaoks loomkatsed).

#### **4.8.10 Klassifitseerimise või klassifitseerimata jätmise põhjendus**

Näitaja kokkuvõtet tuleb hinnata klassifitseerimiskriteeriumide alusel.

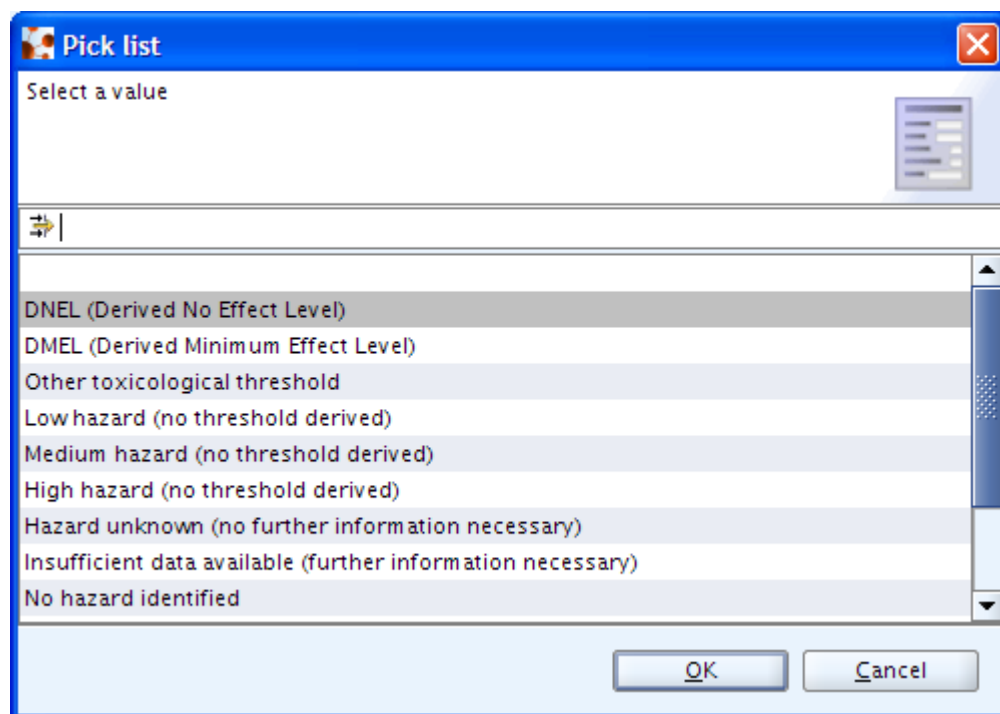
Klassifitseerimiskriteeriumide täitmist või mittetäitmist tuleb põhjendada. NB! Klassifikatsiooni andmed esitatakse IUCLIDi 2. jaotises.

## 5. NÄITAJA KOKKUVÕTETEST TOKSIKOLOOBIATEABE KOKKUVÕTTENI

IUCLIDI 7. jaotise „Toksikoloogiateabe“ kokkuvõttesse koondatakse näitaja kokkuvõtete kogu teave, et teha järeldusi kõigi näitajate kohta. Järeldused käsitlevad konkreetsete sihtrühmade (töötajad, elanikkond), kokkupuuteviiside (suukaudne; sissehingamise, naha, silmade kaudu) ja toime liikidega (akuutne, krooniline, lokaalne, süsteemne) seotud ohte. Ohujäreldused on näiteks järgmised:

- **DNEL- või DMEL-väärtuste** tuletamine annusedeskriptoritest, mis näitavad kokkupuuteviisi ja toime liigi korral suurimat ohtu (enamasti madalaim NOAEL/LOAEL).
- Ohu taseme ja liigi (**väike, keskmine või suur oht**) kvalitatiivse kirjelduse tuletamine künnisväärtusega toimete kohta (nt ärritus või sensibiliseerimine), kui annusedeskriptor puudub. See kehtib ka künnisväärtusega toimete kohta, mille korral ei saa tuletada DMEL-väärtust (nt mutageensus).
- Lause „**teadaolev oht puudub**“ konkreetse kokkupuuteviisi ja toime liigi korral, kui esitatud uuringutes ei täheldatud piirannuse tasemel kahjulikke toimeid.
- Laused, mis on seotud järeldusega, et olemasolev teave ei toeta konkreetse kokkupuuteviisi või toime liigi aine ohujärelduse tegemist. See võib sisaldada kahte hindamisjuhtu:
  - **oht on tundmatu (lisateavet ei ole vaja)**: tuleb põhjendada, nt *katsetamine ei ole tehniliselt võimalik ja kokkupuute hindamine kirjeldab kasutustingimusi, mille korral on kokkupuude välistatud*;
  - **olemasolev teave on ebapiisav (vaja on lisateavet)**: nt tehakse katsetamissetpanek.

Joonis 23. IUCLIDI valikuloetelu: ohu hindamise järeldus



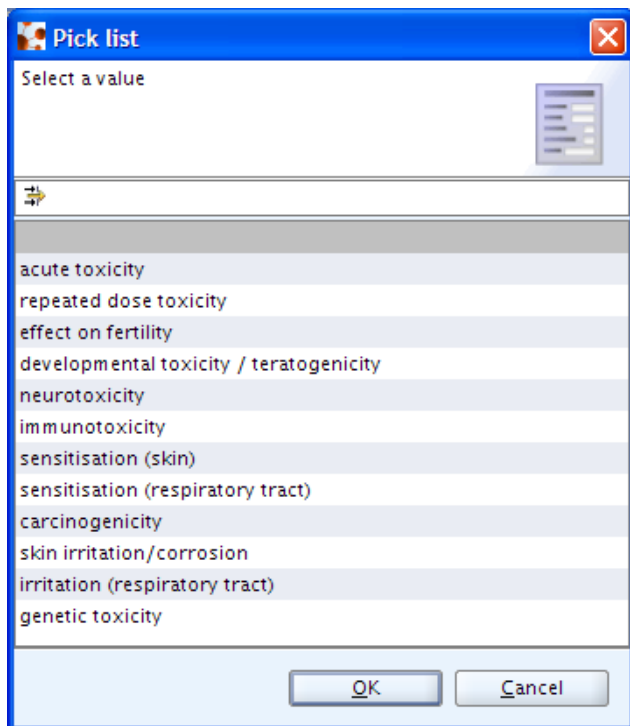
### 5.1 Kõige tundlikum näitaja

Teatud juhtudel võib sama kokkupuuteviisi (ja toime liigi) kohta olla nii kvantitatiivsed kui ka

kvalitatiivsed näitaja ohujäreldused. Kõige tundlikuma näitaja valimine võib olla keerukas. Ohu hindamise ja kokkupuute hindamise (sh riskijuhtimismeetmete) järjepidevuse tagamiseks peab hindaja selgesti põhjendama, kas riskijuhtimine peab lähtuma kvalitatiivsest või kvantitatiivsest ohujäreldusest.

Joonisel on IUCLIDis valikuloetelu näide.

**Joonis 24. IUCLIDi valikuloetelu: kõige tundlikum näitaja**



## 5.2 DNEL-väärtuste tuletamine

DNEL (tuletatud mittetoimiv tase) on kokkupuutetase, millest suurema tasemega ei tohi inimesed kokku puutuda. Riski inimestele võib pidada piisavalt ohjatuks, kui hinnangulised kokkupuutetasemed ei ületa asjakohast DNEL-väärtust. DNEL-väärtuste tuletamise juhised on **teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi peatükis R.8 „Annuse [kontsentratsiooni] inimtervisele avalduva toime kirjeldus”**.

Siin jaotises on nõuanded ja näited, kuidas saab DNEL-väärtusi esitada tavalisimatel juhtudel (korduvannuse toksilisuse või reproduktiivtoksilisuse uuringutes leitud annusedeskriptor), kuid ei käsitleta järgmisi juhtumeid:

- inimpäritolu andmetel põhinevate DNEL-väärtuste teatamine,
- akuutse süsteemse toksilisuse DNEL-väärtuste tuletamine,
- lokaalse nahakaudse toime DNEL-väärtuse tuletamine.

### 5.2.1 DNEL-väärtuse tuletamisel kasutatavad näitajad

Juhendi peatüki R.8 kohaselt tuletatakse ohu hindamisel (vaikimisi) eeldatavasti järgmised DNEL-väärtused (v.a kui DNEL-väärtuse puudumine on põhjendatud), mis on loetletud allpool tabelis.

**Tabel 1. Võimalikud DNEL-väärtused**

Kokkupuuteviis	Töötajad	Elanikkond
Akuutne – sissehingamine, süsteemsed toimed	X	X
Akuutne – nahakaudne, lokaalsed toimed	X	X
Akuutne – sissehingamine, lokaalsed toimed	X	X
Krooniline – nahakaudne, süsteemsed toimed	X	X
Krooniline – sissehingamine, süsteemsed toimed	X	X
Krooniline – suu kaudu, süsteemsed toimed	Ei ole asjakohane	X
Krooniline – nahakaudne, lokaalsed toimed	X	X
Krooniline – sissehingamine, lokaalsed toimed	X	X

Süsteemsete toimete DNEL-väärtusi väljendatakse nii naha- kui ka suukaudse kokkupuuteviisi korral ühikuga mg/kg (milligrammi kehamassi kg kohta). Sissehingamise korral väljendatakse (nii süsteemseid kui ka lokaalseid) toimeid ühikuga mg/m<sup>3</sup>.

Korduvannuse toksilisuse ja reproduktiivtoksilisuse korral eeldatakse, et DNEL-väärtust saab tuletada, kui VIII–XI lisas teabele esitatavad nõuded on täidetud. Kui ühegi näitaja korral ei täheldatud piirannuse tasemel kahjulikke toimeid, võib valida lause „teadaolev oht puudub”.

Kui korduvannuse toksilisuse uuringus täheldati sissehingamise korral lokaalseid respiratoorseid toimeid, tuleb tuletada lokaalne DNEL-väärtus.

Kantseroogeensuse korral eeldatakse, et leitakse DMEL-väärtus, kui kahjulikel toimetel künnisväärtus puudub (genotoksilised kantseroogenid). Künnisväärtusega toimete korral (mittegenotoksilised kantseroogenid) tuleb tuletada DNEL-väärtused.

Genotoksilisuse korral ei saa tavaliselt DNEL-väärtust tuletada.

Akuutse (süsteemse) toksilisuse korral saab teatud juhtudel DNEL-väärtuse tuletada akuutsetest uuringutest.

### 5.2.2 Ülevaade IUCLIDis esitatavast DNEL-teabest

DNEL-väärtuste tuletamise selguse huvides võimaldab IUCLID esitada koos teabega iga kokkupuuteviisi ja toime liigi kohta eraldi DNEL-väärtused, näiteks nii:

- DNEL-väärtuse tuletusmeetod valikuloetelust ja põhjendus vabatekstiväljal, kui tuletusmeetod erineb ECHA juhendis kehtestatust;
- üldise hindamisteguri väärtus, konkreetsete hindamistegurite väärtused ja vabatekstiväljadel rakendatud hindamistegurite põhjendus;
- annusedeskriptori lähtepunkti väärtused (pärast kokkupuuteviisi ekstrapoleerimist teiseks, kui asjakohane, vt punkt 5.2.3.1) ja kokkupuuteviisi teiseks ekstrapoleerimise põhjenduse vabatekstiväli;
- mis tahes muude põhjenduste ja märkuste vabatekstiväli.

### Joonis 25. IUCLIDI toksikoloogiateabest DNEL-väärtuse tuletamine (näide)

Endpoint summary: Toxicological information

Detail level: all fields

Administrative Data

Workers - Hazard via inhalation route

Workers - Hazard via dermal route

Workers - Hazard for the eyes

General Population - Hazard via inhalation route

General Population - Hazard via dermal route

General Population - Hazard via oral route

General Population - Hazard for the eyes

Workers - Hazard via inhalation route

Systemic effects

Long term exposure

Hazard assessment conclusion: DNEL (Derived No Effect Level) 24.7 mg/m<sup>3</sup>

Most sensitive endpoint: repeated dose toxicity

Route of original study: Oral

DN(M)EL related information

DNEL derivation method: ECHA REACH Guidance

Overall assessment factor (AF): 25

Dose descriptor starting point (after route to route extrapolation): NOAEC 617 mg/m<sup>3</sup>

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-väärtuse tuletusmeetod

Muud meetodi kui ECHA REACH-määruse juhendi meetodi kasutamist tuleb põhjendada punktis „Põhjendused ja kommentaarid“.

#### 5.2.3.1 Annusedeskriptori lähtepunkt

Näitaja DNEL-väärtuse tuletamine algab suurimat ohtu näitavast annusedeskriptorist. algset Annusedeskriptorit võib olla vaja muuta, et tuletada õige lähtepunkt kokkupuuteviisi jaoks, mille kohta ei ole korraldatud uuringut (kokkupuuteviisi ekstrapoleerimine teiseks). Nii saab tuletada näiteks kroonilise süsteemse sissehingamise või nahakaudse kokkupuute DNEL-väärtused suukaudse kokkupuuteviisi uuringu NOAEL-ist. Lokaalsete toimete korral kokkupuuteviisi teiseks ei ekstrapoleerita.

Kokkupuuteviisi teiseks ekstrapoleerimine põhineb tavaliselt tabelis 2 esitatud valemitel.

Tabel 2. Kokkupuuteviisi teiseks ekstrapoleerimise sagedaimad arvutusvalemid

<b>Elanikkond</b>	Suukaudselt sissehingamisele	Sissehingamise N(L)OAEC = suukaudne N(L)OAEL × (1 : 1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) × (ABS <sub>suukaudne</sub> : ABS <sub>sissehingamine</sub> )
	Suukaudselt nahakaudsele	Nahakaudne N(L)OAEC = suukaudne (N(L)OAEL × (ABS <sub>suukaudne</sub> : ABS <sub>nahakaudne</sub> ))
	Sissehingamiselt suukaudsele	Suukaudne NOAEL = sissehingamise N(L)OAEC : ((1 : 1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) × (ABS <sub>suukaudne</sub> : ABS <sub>sissehingamine</sub> ))
	Sissehingamiselt nahakaudsele	Nahakaudne NOAEL = sissehingamise N(L)OAEC : ((1 : 1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) × (ABS <sub>nahakaudne</sub> : ABS <sub>sissehingamine</sub> ))
<b>Töötajad</b>	Suukaudselt sissehingamisele	Sissehingamise N(L)OAEC = suukaudne N(L)OAEL × (1 : 0,38 m <sup>3</sup> /kg/d) × 0,67 × (ABS <sub>suukaudne</sub> : ABS <sub>sissehingamine</sub> )

Suukaudselt nahakaudsele	Nahakaudne N(L)OAEC = suukaudne (N(L)OAEL × (ABS <sub>suukaudne</sub> : ABS <sub>nahakaudne</sub> ))
--------------------------	--

Sissehingamiselt nahakaudsele	Nahakaudne N(L)OAEL = sissehingamise N(L)OAEC : ((1 : 0,38 m <sup>3</sup> /kg/d) × 0,67 × (ABS <sub>nahakaudne</sub> : ABS <sub>sissehingamine</sub> ))
-------------------------------	---

ABS = absorbeerumine

### **Näide: 90-päevase suukaudse kokkupuuteviisi uuringu NOAEL on 700 mg/kg/d**

**Töötajate NOAEC sissehingamisel:**  $NOAEC_{korr} = NOAEL_{suukaudne} \times (1 : 0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) \times (ABS_{suukaudne-rott} : ABS_{sissehingamine-inimene}) \times (6,7 \text{ m}^3 (8 \text{ h}) : 10 \text{ m}^3 (8 \text{ h})) = 700 \text{ mg/kg/d} \times (1 : 0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) \times (0,5 \times 1) \times 0,67 = 617 \text{ mg/m}^3$

Eeldatakse, et suukaudne absorbeerumine on 50% sissehingamisel toimuvast absorbeerumisest. ABS<sub>suukaudne-rott</sub> on suukaudne absorbeerumine rottidel, ABS<sub>sissehingamine-inimene</sub> sissehingamisel toimuv absorbeerumine inimestel.

**Elanikkonna NOAEC sissehingamisel:**  $NOAEC_{korr} = NOAEL_{suukaudne} \times (1 : 1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) \times (ABS_{suukaudne-rott} : ABS_{sissehingamine-inimene}) = 700 \text{ mg/kg/d} \times (1 : 1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) \times (0,5 \times 1) = 304 \text{ mg/m}^3$

Eeldatakse, et suukaudne absorbeerumine on 50% sissehingamisel toimuvast absorbeerumisest. ABS<sub>suukaudne-rott</sub> on suukaudne absorbeerumine rottidel, ABS<sub>sissehingamine-inimene</sub> sissehingamisel toimuv absorbeerumine inimestel.

### **Kokkupuuteviisi teiseks ekstrapoleerimise põhjendus**

Erandjuhtudel on vaja ekstrapoleerimist põhjendada, näiteks kui kokkupuuteviisikohane annusedeskriptor on olemas (nt sissehingamise DNEL-väärtuse jaoks on olemas sissehingamise kokkupuuteviisiga 90-päevasest uuringust saadud NOAEC), kuid registreerija otsustab ekstrapoleerida kokkupuuteviisi teiseks, või kui ei valita madalaima DNEL-väärtusega annusedeskriptorit.

#### **5.2.4 Hindamistegurite teatamine**

Annusedeskriptori teisendamisel DNEL-väärtuseks tuleb kasutada hindamistegureid, mida on selgitatud ECHA juhendi peatükis R.8. Tabelis 3 on ECHA metodoloogial põhinevate vaikimisi kasutatavate hindamistegurite kokkuvõte.

Tabel 3. DNEL-väärtuse tuletamise vaikehindamistegurid

Hindamisteguri tüüp		Vaikevärtus	Vaikevärtus
		Süsteemsed toimed	Lokaalsed toimed
Liikidevaheline	Ainevahetuse kiiruse ja kehamassi erinevused	Allomeetriline skaleerimine <sup>1</sup>	-
	Ülejäänud erinevused	2,5	2,5
Liigisisene	Töötajad	5	5
	Elanikkond	10	10
Kokkupuute kestus	Subakuutne kuni krooniline	6	6
	Subkrooniline kuni krooniline	2	2
Annuse ja reaktsiooni seos	LOAEL/LOAEC – lähtepunkt	≥3	≥3
	NOAEL/NOAEC – lähtepunkt	≥1	≥1

**NB!** Allomeetrilist skaleerimist sissehingamise DNEL-väärtuse tuletamisel tavaliselt ei kasutata. Sel juhul eeldatakse, et allomeetrilisi erinevusi kompenseerivad hingamissageduse erinevused.

Hindamistegurite kasutamise nõuandeid:

- Liikidevaheliste erinevuste arvestamiseks tuleb enamasti (erandid: sissehingamise DNEL-väärtused ja sissehingamisega seotud lokaalsed toimed) kasutada nii allomeetrilise skaleerimise kui ka ülejäänud erinevuse hindamistegureid. Allomeetrilise skaleerimise hindamistegur sõltub katselooma liigist. Sissehingamise korral DNEL-väärtuste allomeetrilist skaleerimist tavaliselt ei kasutata.
- Liigisiseste (inimestevaheliste) erinevuste arvestamiseks töötajate DNEL-väärtuste korral on hindamistegur 5 ja elanikkonna DNEL-väärtuste korral 10.
- Kokkupuute kestus katses, millest annusedeskriptor on saadud, annab hindamisteguriks 2 või 6.
- Kui DNEL-väärtuse tuletamise lähtepunktina kasutatakse LOAEL/LOAEC-väärtust, peab kasutatav hindamistegur olema vähemalt 3. Kui selle annuse tasemel täheldatud kahjulikud toimed olid rasked, tuleb kasutada suuremat hindamistegurit.
- Kui DNEL-väärtuse tuletamise lähtepunktina kasutatakse NOAEL/NOAEC-väärtust, on selle parameetri hindamisteguri vaikevärtus 1. Kui suurema annuse tasemel (LOAEL/LOAEC) täheldatav toime on raske, tuleb kasutada suuremat hindamistegurit. Kasutada saab ka täiendavaid hindamistegureid (nt analoogmeetodi korral).
- Üldine hindamistegur on kõigi hindamistegurite korrutis (vt allpool näide).

**Näide:** DNEL-väärtuse aluseks on roti 90-päevase (subkroonilise) suukaudse kokkupuute uuringu NOAEL (700 mg/kg/d). Töötajatel on sissehingamise NOAEC<sub>korrr</sub> 617 mg/m<sup>3</sup> ja elanikkonnal 304 mg/m<sup>3</sup> (vt eespool kokkupuuteviisi teiseks ekstrapoleerimine).

Tabelites 4a ja 4b on esitatud hindamistegurid, mida tuleb kasutada ECHA metodoloogia kasutamisel.

<sup>1</sup> Rott 4, hiir 7, hamster 5, merisiga 3, küülik 2,4, ahv 2, koer 1,4

Tabel 4a. DNEL-väärtuse tuletamisel kasutatavate hindamistegurite näited (töötajad)

Kokkupuuteviis Töötajad ja toime liik	
Sissehingamine Krooniline süsteemne	<p>Kokkupuute kestuse erinevuse hindamistegur: 2 (<i>DNEL-väärtus põhineb 90-päevasel uuringul</i>)</p> <p>Muude liikidevaheliste erinevuste hindamistegur (sissehingamise korral allomeetrilist skaleerimist ei kasutata): 2,5</p> <p>Liigisiseste erinevuste hindamistegur: 5 (töötajad)</p> <p>Üldine hindamistegur: <math>2 \times 2,5 \times 5 = 25</math></p> <p><b>DNEL-väärtus:</b> <math>616 \text{ mg/m}^3 : 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3</math></p>
Nahakaudne Krooniline süsteemne	<p>Kokkupuute kestuse erinevuse hindamistegur: 2 (<i>põhineb 90-päevasel uuringul</i>)</p> <p>Liikidevaheliste erinevuste hindamistegur: 4 (rott)</p> <p>Muude liikidevaheliste erinevuste hindamistegur: 2,5</p> <p>Liigisiseste erinevuste hindamistegur: 5 (töötajad)</p> <p>Üldine hindamistegur: <math>2 \times 4 \times 2,5 \times 5 = 100</math></p> <p><b>DNEL-väärtus:</b> <math>700 \text{ mg/kg/d} : 100 = 7 \text{ mg/kg/d}</math></p>
Suukaudne Krooniline süsteemne	<b>Ei ole asjakohane</b>



Tabel 4b. DNEL-väärtuse tuletamisel kasutatavate hindamistegurite näited (tarbijad)

Kokkupuuteviis ja toime liik	
Sissehingamine Krooniline süsteemne	<p>Kokkupuute kestuse erinevuse hindamistegur: 2 (<i>DNEL-väärtus põhineb 90-päevasel uuringul</i>)            Muude liikidevaheliste erinevuste hindamistegur (sissehingamise korral allomeetrilist skaleerimist ei kasutata): 2,5            Liigiseste erinevuste hindamistegur: 10 (elanikkond)</p> <p>Üldine hindamistegur: <math>2 \times 2,5 \times 10 = 50</math>  <b>DNEL-väärtus:</b> <math>304 \text{ mg/m}^3 : 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3</math></p>
Nahakaudne Krooniline süsteemne	<p>Kokkupuute kestuse erinevuse hindamistegur: 2 (<i>põhineb 90-päevasel uuringul</i>)            Liikidevaheliste erinevuste hindamistegur: 4 (<i>rott</i>)            Muude liikidevaheliste erinevuste hindamistegur: 2,5            Liigiseste erinevuste hindamistegur: 10 (elanikkond)</p> <p>Üldine hindamistegur: <math>2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200</math>  <b>DNEL-väärtus:</b> <math>700 \text{ mg/kg/d} : 200 = 3,5 \text{ mg/kg/d}</math></p>
Suukaudne Krooniline süsteemne	<p>Kokkupuute kestuse erinevuse hindamistegur: 2 (<i>põhineb 90-päevasel suukaudsel uuringul</i>)            Liikidevaheliste erinevuste hindamistegur: 4 (<i>rott</i>)            Muude liikidevaheliste erinevuste hindamistegur: 2,5            Liigiseste erinevuste hindamistegur: 10 (elanikkond)            Ülejäänud ebatäpsuste hindamistegur:</p> <p>Üldine hindamistegur: <math>2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200</math>  <b>DNEL-väärtus:</b> <math>700 \text{ mg/kg/d} : 200 = 3,5 \text{ mg/kg/d}</math></p>

## 6. TOKSIKOLOOGIATEABE KOKKUVÖTTEST KOKKUPUUTE JA RISKI HINDAMISENI

Selles jaotises kirjeldatakse lühidalt, kuidas IUCLIDi 7. jaotises esitatud ohu hindamise järeldused mõjutavad kokkupuute hindamise ulatust ja riskiiseloostuse tüüpi.

### 6.1 Kemikaaliohutuse hindamise tüüpide ülevaade

Kokkupuutestsenaarium tuleb koostada, kui mis tahes toksikoloogilise näitaja korral on tuvastatud oht. Ohujäreldustest olenevalt saab eristada kolme tüüpi riskiiseloostuse ja neile vastavaid kokkupuutehindanguid.

Tabelis 5 on ohutuse hindamise kolme tüübi elementide kokkuvõte. Kokkupuute ja riski vastav teave tuleb esitada kemikaaliohutuse aruande 9. ja 10. peatükis.

**Tabel 5. Ohutuse hindamise tüübid**

Riskiiseloostuse tüüp	Kokkupuute-senaarium (kasutustingimused)	Kokkupuute hindamine	Riskiiseloostus
Kvantitatiivne	Jah	Jah	Riski iseloostav suhtarv (RCR) < 1
Poolkvantitatiivne	Jah	Jah	kokkupuude < künnisväärtus + lisapõhjendus, miks on kokkupuude piisavalt väike
Kvalitatiivne	Jah	võib olla vaja, et tõendada minimeerimist	ohjamisstrateegia vastab ohule

Tabelis 6 eritletakse kolme hindamistüübi põhilisi hindamisjuhtumeid.

**Tabel 6. Ohujärelduse tüüp ja sellele vastav riskiiseloostuse tüüp**

IUCLIDis esitatud ohujärelduse tüüp	Seonduva riskiiseloostuse tüüp
DNEL (tuletatud mittetoimiv tase)	Kvantitatiivne
DMEL (tuletatud vähim toimet avaldav sisaldus)	Poolkvantitatiivne
Muu toksikoloogiline künnisväärtus	Poolkvantitatiivne
Väike oht (künnisväärtust ei ole tuletatud)	Kvalitatiivne
Keskmine oht (künnisväärtust ei ole tuletatud)	Kvalitatiivne
Suur oht (künnisväärtust ei ole tuletatud)	Kvalitatiivne
Oht on tundmatu (lisateavet ei ole vaja)	Kvalitatiivne
Olemasolev teave on ebapiisav: vaja on lisateavet	Kvalitatiivne – katsetamissetpanek
Teadaolev oht puudub	Ei ole vaja
DNEL-väärtust ei ole vaja; lühiajalist kokkupuudet ohjavad pikaajalise kokkupuute tingimused	Ei ole vaja

## 6.2 Riskiiseloolestust ei ole vaja

Asjakohaste näitaja kokkuvõtete alusel võib järeldada, et konkreetse kokkupuuteviisi ja toime liigi korral ei ole ohte leitud ja seega ei ole kokkupuudet hinnata vaja. Näide: akuutse süsteemse toksilisuse korral viitab kogu olemasolev teave, et asjaomastes katsetes kahjulikke toimeid ei täheldatud. Seega ei ole kokkupuute maksimumi konkreetset hinnangut vaja.

Sama võib kehtida juhtudel, kui pärast lühiajalist kokkupuudet täheldatakse lokaalseid toimeid ja olemas on ka pärast pikaajalist (või korduvat) kokkupuudet esinevate lokaalsete toimete DNEL-väärtused. Sel juhul eeldatakse, et akuutsed toimed on välistatud, kui kokkupuude on alla pikaajaliste DNEL-väärtuste. Riskiiseloolestust ei ole lokaalsete lühiajaliste toimete korral seega vaja.

## 6.3 Kvantitatiivne riskiiseloolestust

Kui DNELi saab tuletada, on kemikaaliohutuse hindamisel vaja kvantitatiivset riskihindamist. Kokkupuutestsenaariumides kirjeldatud tingimuste alusel tuleb asjakohaste kokkupuuteviiside kohta tuletada kokkupuutehinnangud, mida tuleb seejärel võrrelda DNEL-väärtustega. Vajaduse korral tuleb kokkupuute väärtused tuletada i) üksiksündmusega kokkupuute või kokkupuutemaksimumi kohta (kui asjakohane) või ii) pikaajalise kokkupuute kohta (nt keskmine kokkupuude ööpäevas). Kui riski iseloolestustav suhtarv (RCR) on  $<1$ , on risk ohjatud.

## 6.4 Poolkvantitatiivne riskiiseloolestust

Kui DNEL-väärtuse asemel on tuletatud DMEL-väärtus, on vaja kemikaaliohutuse hinnangus esitada poolkvantitatiivne riskiiseloolestust. Kokkupuutestsenaariumides kirjeldatud tingimuste alusel tuleb tuletada vastavad kokkupuutehinnangud ja võrrelda neid DMEL-väärtusega. Riski ohjatus tuleb tõendada kahes etapis: i) prognoositav kokkupuude on alla DMEL-väärtuse ja ii) esitatakse lisapõhjendused, miks kokkupuutestsenaariumis kirjeldatud ohjamismeetmed sobivad kokkupuute minimeerimiseks.

Sama riskiiseloolestustuse tüüpi kasutatakse, kui on tuletatud muud toksikoloogilised künnisväärtused, näiteks XI lisa 3. jaotise kokkupuuteviisi a DNEL-väärtused (kokkupuutepõhine kohandamine). Nendel juhtudel tuleb riski ohjatuse tõendamiseks peale võrdluse hinnangulise kokkupuutega vaja esitada ka juhtumikohane põhjendus, miks kokkupuude on piisavalt väike.

## 6.5 Kvalitatiivne riskiiseloolestust

Kui kvantitatiivne künnisväärtus puudub, tuleb kemikaaliohutuse hinnangus esitada kvalitatiivne riskiiseloolestust. See koosneb põhjendustest, miks käitlemistingimustest ja kokkupuutestsenaariumis kirjeldatud riskiohjamismeetmest piisab toimete tõenäolise tekkimise takistamiseks. Kokkupuutestsenaariumis kirjeldatud tingimuste korral eeldatava kokkupuutetaseme tõendamiseks võib olla vaja koostada kokkupuuteprognoosid.

Põhilisi hindamisolukordi on kolm:

- Aine vastab lokaalsete toimetena klassifitseerimise kriteeriumidele ja klassifikatsiooni alusel saab tuletada ohutaseme ja vastava kokkupuute ohjamise strateegia, lähtudes ECHA teabele esitatavate nõuete ja kemikaaliohutuse hindamise juhendi E-osa tabelist E-3.1.
- Olemasolevast teabest ei piisa ohujärelduste tegemiseks. Samas ei ole aine omaduste lisateavet vaja, sest kokkupuute ilmumine on kokkupuutestsenaariumides kirjeldatud tingimuste rakendamise korral vähetõenäoline. Seda hindamise tüüpi kasutatakse näiteks järgmistel juhtudel:

- kui teabele esitatavad nõudeid kohandatakse vastavalt XI lisa 3. jaotisele 3 (kokkupuuteviis b ja c) või
  - kui eeldatakse, et kokkupuude sissehingamise kaudu puudub, sest aine aururõhk on madal või kasutustingimustel tolm puudub.
- Ohu hindamiseks on vaja lisateavet ja tehakse katsetamisettepanek. Kokkupuutestsenaariumis kirjeldatud esialgsetest meetmetest eeldatavasti piisab kokkupuute ohjamiseks, kui puuduvad katsetamisettepaneku tulemusel tehtud katsete tulemused. Seda tuleb riskiiseloolestuses põhjendada.

EUROOPA KEMIKAALIAMET  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSINKI, SOOME  
ECHA.EUROPA.EU