

Hur man utarbetar toxikologiska  
sammanfattningar i IUCLID och hur man  
bedömer DNEL

**Praktisk vägledning 14**

**ABC**



**RÄTTSLIGT MEDDELANDE**

Detta dokument innehåller vägledning om Reach som förklarar skyldigheterna enligt Reach-förordningen och hur de uppfylls. Vi vill dock påminna användarna om att texten i Reach-förordningen är den enda gällande rättsliga grunden och att den information som finns i detta dokument inte är avsedd som juridisk hjälp. Europeiska kemikaliemyndigheten påtar sig inget ansvar för innehållet i detta dokument.

Version	Ändringar
Version 1	Första utgåvan – juli 2012

**Praktisk vägledning 14:****Hur man utarbetar toxikologiska sammanfattningar i IUCLID och hur man bedömer DNEL**

**Referens:** ECHA-12-B-15-SV

**ISBN-13:** 978-92-9217-747-8

**ISSN:** 1831-6697

**Publiceringsdatum:** juli 2012

**Språk:** SV

© Europeiska kemikaliemyndigheten, 2012  
Omslag © Europeiska kemikaliemyndigheten

Ansvarsfriskrivning: Detta är en arbetsöversättning av ett dokument som ursprungligen offentliggjorts på engelska. Originalen finns på Echas webbplats.

Kopiering tillåten med angivande av källan enligt följande:

"Källa: "Källa: Europeiska kemikaliemyndigheten, <http://echa.europa.eu/>" och under förutsättning att en skriftlig anmälan görs till Echas kommunikationsavdelning ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Detta dokument kommer att tillhandahållas på följande 22 språk:

*bulgariska, danska, engelska, estniska, finska, franska, grekiska, italienska, lettiska, litauiska, maltesiska, nederländska, polska, portugisiska, rumänska, slovakiska, slovenska, spanska, svenska, tjeckiska, tyska och ungerska.*

Om du har frågor eller kommentarer om detta dokument kan du använda formuläret för informationsförfrågan (ange referens och publiceringsdatum). Formuläret finns på webbsidan under fliken Kontakta Echa på:

[http://echa.europa.eu/about/contact\\_en.asp](http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp)

**Europeiska kemikaliemyndigheten**

Postadress: P.O. Box 400, FI-00121 Helsingfors, Finland

Besöksadress: Annegatan 18, Helsingfors, Finland

## Innehållsförteckning

<b>1. INLEDNING</b> .....	<b>8</b>
<b>2. SAMMANFATTNING AV KRAV ENLIGT BILAGA 1 I REACH</b> .....	<b>9</b>
<b>3. ARBETSFLÖDE</b> .....	<b>10</b>
<b>4. FRÅN FYLLIGA RAPPORTSAMMANFATTNINGAR TILL ENDPOINTSAMMANFATTNING</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1 Toxikokinetik, metabolism och distribution (7.1)</b> .....	<b>11</b>
4.1.1 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information) .....	11
4.1.2 Key value for chemical safety assessment (Nyckelvärde för kemikaliesäkerhetsbedömning).....	12
4.1.2.1 Bioaccumulation potential (Bioackumuleringspotential) .....	12
4.1.2.2 Absorption rates (Absorptionshastigheter) .....	12
4.1.3 Discussion (Diskussion).....	12
<b>4.2 Acute toxicity (Akut toxicitet) (7.2)</b> .....	<b>12</b>
4.2.1 Endpointslutsats.....	13
4.2.2 Val av endpoint (Val av fyllig rapportsammanfattning) .....	14
4.2.3 Justification for selection (Motivering av valet) .....	14
4.2.4 Effect level (Effektnivå) .....	15
4.2.5 Quality of whole database (Hela databasens kvalitet).....	15
4.2.6 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information) .....	15
4.2.7 Discussion (Diskussion).....	15
4.2.8 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera) .....	16
<b>4.3 Irritation/corrosion (Irritation/frätande effekt) (7.3)</b> .....	<b>16</b>
4.3.1 Endpoint conclusion (Endpointslutsats) .....	17
4.3.2 Val av endpoint (val av fyllig rapportsammanfattning) .....	17
4.3.3 Justification for selection (Motivering av valet) .....	17
4.3.4 Effect level (Effektnivå) .....	18
4.3.5 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information) .....	18
4.3.6 Discussion (Diskussion).....	18
4.3.7 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera) .....	18
<b>4.4 Sensitisation (Sensibilisering) (7.4)</b> .....	<b>19</b>
4.4.1 Endpoint conclusion (Endpointslutsats) .....	19
4.4.2 Val av endpoint (val av fyllig rapportsammanfattning) .....	20
4.4.3 Justification of selection (Motivering av valet) .....	20
4.4.4 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information) .....	21
4.4.5 Discussion (Diskussion).....	21
4.4.6 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera) .....	21
<b>4.5 Repeated dose toxicity (Toxicitet vid upprepad dosering) (7.5)</b> .....	<b>21</b>
4.5.1 Endpoint conclusion (Endpointslutsats) .....	22
4.5.2 Val av endpoint (val av fyllig rapportsammanfattning) .....	23

4.5.3 Justification for selection (Motivering av valet) .....	23
4.5.4 Effect level (Effektnivå) .....	23
4.5.5 Test type (Testtyp) .....	24
4.5.6 Species (Arter) .....	24
4.5.7 Quality of whole database (Hela databasens kvalitet) .....	25
4.5.8 Target organ (Målorgan) .....	25
4.5.9 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information) .....	25
4.5.10 Discussion (Diskussion) .....	25
4.5.11 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera) .....	25
<b>4.6 Genetic toxicity (Genetisk toxicitet) (7.6) .....</b>	<b>25</b>
4.6.1 Endpoint conclusion (Endpointslutsats) .....	26
4.6.2 Val av endpoint (Val av fyllig rapportsammanfattning) .....	27
4.6.3 Justification for selection (Motivering av valet) .....	28
4.6.4 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information) .....	28
4.6.5 Discussion (Diskussion) .....	28
4.6.6 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera) .....	28
<b>4.7 Carcinogenicity (Cancerogenitet) (7.7) .....</b>	<b>28</b>
4.7.1 Endpoint conclusion (Endpointslutsats) .....	29
4.7.2 Val av endpoint (Val av fyllig rapportsammanfattning) .....	30
4.7.3 Justification for selection (Motivering av valet) .....	30
4.7.4 Effect level (Effektnivå) .....	30
4.7.5 Test type (Testtyp) .....	31
4.7.6 Species (Arter) .....	31
4.7.7 Quality of whole database (Hela databasens kvalitet) .....	31
4.7.8 Target organ (Målorgan) .....	31
4.7.9 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information) .....	31
4.7.10 Discussion (Diskussion) .....	31
4.7.11 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera) .....	31
<b>4.8 Toxicity to reproduction (Reproduktionstoxicitet) (7.8) .....</b>	<b>31</b>
4.8.1 Endpoint conclusion (Endpointslutsats) .....	32
4.8.2 Endpoint selection (Val av endpoint) .....	33
4.8.3 Justification of selection (Motivering av valet) .....	33
4.8.4 Effect level (Effektnivå) .....	33
4.8.5 Test type (Testtyp) .....	33
4.8.6 Species (Arter) .....	33
4.8.7 Quality of whole database (Hela databasens kvalitet) .....	33
4.8.8 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information) .....	34
4.8.9 Discussion (Diskussion) .....	34
4.8.10 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera) .....	34

<b>5. FRÅN ENDPOINTSAMMANFATTNINGAR TILL SAMMANFATTNING AV TOXIKOLOGISK INFORMATION</b> .....	<b>35</b>
<b>5.1 Most sensitive endpoint (Mest känslig endpoint)</b> .....	<b>36</b>
<b>5.2 DNEL derivation (Bestämning av DNEL)</b> .....	<b>36</b>
5.2.1 Endpoints contributing to the derivation of DNELs (Endpoints som bidrar till bestämningen av DNEL) .....	37
5.2.2 Overview on DNEL Information to reported in IUCLID (Översikt över DNEL-information som rapporteras i IUCLID) .....	38
5.2.3 Metod för bestämning av DNEL .....	39
5.2.3.1 Dose descriptor starting point (Startpunkt för dosdeskriptor) .....	39
5.2.4 Rapportering av bedömningsfaktorer .....	40
<b>6. FRÅN TOXIKOLOGISK SAMMANFATTNING TILL EXPONERINGS- OCH RISKBEDÖMNING</b> .....	<b>44</b>
<b>6.1 Översikt över typer av kemikaliesäkerhetsbedömning</b> .....	<b>44</b>
<b>6.2 Ingen riskkaraktärisering krävs</b> .....	<b>45</b>
<b>6.3 Kvantitativ riskkaraktärisering</b> .....	<b>45</b>
<b>6.4 Semikvantitativ riskkaraktärisering</b> .....	<b>45</b>
<b>6.5 Kvalitativ riskkaraktärisering</b> .....	<b>45</b>

## Förteckning över figurer

Figur 1: Arbetsflöde för toxikologiska sammanfattningar .....	10
Figur 2: Exempel från endpointsammanfattning i IUCLID för toxikokinetik .....	11
Figur 3: Plocklista för bioackumulering i IUCLID .....	12
Figur 4: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för akut toxicitet .....	13
Figur 5: Endpointslutsats i IUCLID för akut toxicitet .....	14
Figur 6: Plocklista i IUCLID för effektnivå för akut toxicitet .....	15
Figur 7: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för irritation .....	16
Figur 8: Plocklista i IUCLID för endpointslutsats .....	17
Figur 9: Plocklista i IUCLID för effektnivå för irritation/frätande effekt på hud/ögon .....	18
Figur 10: Exempel på endpointsammanfattning i IUCLID för hudsensibilisering .....	19
Figur 11: Plocklista i IUCLID för endpointslutsats för sensibilisering .....	20
Figur 12: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för toxicitet vid upprepad dosering .....	22
Figur 13: Plocklista i IUCLID för endpointslutsats för toxicitet vid upprepad dosering .....	22
Figur 14: Plocklista i IUCLID för effektnivå för toxicitet vid upprepad dosering .....	23
Figur 15: Plocklista i IUCLID för testtyp för toxicitet vid upprepad dosering .....	24
Figur 16: Plocklista i IUCLID för arter för toxicitet vid upprepad dosering .....	24
Figur 17: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för genetisk toxicitet .....	26
Figur 18: Plocklista i IUCLID för endpointslutsats för genetisk toxicitet .....	26
Figur 19: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för cancerogenitet när ingen studie finns tillgänglig .....	29
Figur 20: Plocklista i IUCLID för endpointslutsats för cancerogenitet .....	29

---

Figur 21: Plocklista i IUCLID för effektnivå för cancerogenitet.....	30
Figur 22: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för reproduktionstoxicitet .....	32
Figur 23: Plocklista i IUCLID för slutsats av farlighetsbedömning .....	35
Figur 24: Plocklista i IUCLID för mest känslig endpoint .....	36
Figur 25: Exempel från en toxikologisk sammanfattning i IUCLID ("Toxicological information" (Toxikologisk information)) för bestämning av DNEL. ....	39

## 1. INLEDNING

För att visa att ämnen används på ett säkert sätt måste registranter uppfylla informationskraven i artiklarna 10 och 12 i Reach-förordningen 1907/2006/EG i förening med bilagor I, VI, VII–X och XI till denna förordning.

Detta dokument innehåller information om hur man fyller i de toxikologiska sammanfattningarna i avsnitt 7 i IUCLID och hur man bestämmer DNEL. DNEL är den härledda nolleffektnivån (Derived No Effects Level), och människor bör inte utsättas för högre exponeringsnivåer än DNEL. IUCLID innehåller två nivåer av toxikologiska sammanfattningar:

- Sammanfattningar för enskilda endpoints: I en endpointsammanfattning i IUCLID presenteras den information som valts ut för att tas med i farlighetsbedömningen för en toxikologisk endpoint. Den bygger på den (fylliga) rapportsammanfattning som lämnats för denna endpoint (se avsnitten 7.1–7.12).
- Sammanfattning av toxikologisk information: Sammanfattningen av toxikologisk information (Endpointsammanfattningen "Toxicological information" (Toxikologisk information)) i avsnitt 7 i IUCLID integrerar de specifika sammanfattningarna och presenterar slutsatsen från farlighetsbedömningen för varje målgrupp (arbetstagare, befolkningen i allmänhet), exponeringsväg (oralt, genom inandning, dermalt, via ögonen) och typ av effekt (lång- eller kortsiktig, lokal eller systemisk). Slutsatsen kan uttryckas som en kvantitativ gräns (t.ex. DNEL eller DMEL) eller som en kvalitativ farlighetsindikator.

Dessutom förklarar detta dokument hur slutsatserna från farlighetsbedömningen påverkar exponeringsbedömningens omfattning och typen av riskkaraktärisering.

Det bör noteras att denna praktiska vägledning inte omfattar hur man utarbetar fylliga studiesammanfattningar och rapportsammanfattningar i IUCLID. Mer information finns i Praktisk vägledning 3: Hur fylliga rapportsammanfattningar ska rapporteras.

Den här praktiska vägledningen omfattar inte följande bedömningar:

- Bestämning av lokal dermal DNEL
- Bestämning av DMEL
- Rapportering av humandata och användning av humandata för endpointslutsatser
- Endpointsammanfattning för luftvägssensibilisering
- Bestämning av DNEL för akut systemisk toxicitet

En mer omfattande vägledning om bestämning av DNEL finns i **Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.8: Karakterisering av dos-respons [koncentration-respons] för människors hälsa**



## 2. SAMMANFATTNING AV KRAV ENLIGT BILAGA 1 I REACH

Bilaga I i Reach-förordningen definierar hur man bedömer farligheten för människors hälsa. Den innehåller fyra steg: 1) Utvärdering av annan information än humaninformation, 2) Utvärdering av humaninformation, 3) Klassificering och märkning och 4) Bestämning av DNEL.

Utvärderingen av annan information än humaninformation omfattar:

- Faroidentifiering för effekten på grundval av tillgänglig information utom humaninformation.
- Bestämning av sambandet mellan kvantitativ dos (koncentration) och respons (effekt).

När det inte går att bestämma sambandet mellan kvantitativ dos (koncentration) och respons (effekt) ska en kvalitativ analys ingå.

Valet av studie och dosdeskriptor som ska tas med i farlighetsbedömningen ska bygga på följande regler:

- Normalt väljs studien med den lägsta dosdeskriptorn. Hänsyn bör dock tas till flera andra faktorer, t.ex. hur studien genomförts, dess tillräcklighet, testarternas relevans, resultatens kvalitet, testets giltighet.
- Om studien med den lägsta dosdeskriptorn inte väljs ska detta anges med fullständig motivering.

Hänsyn ska tas till följande vid identifiering av DNEL:

- DNEL ska spegla den sannolika exponeringsvägen eller de sannolika exponeringsvägarna samt exponeringens varaktighet och frekvens.
- För vissa endpoints (t.ex. mutagenitet) kan det hända att det inte går att bestämma någon DNEL med den information som finns tillgänglig.
- Beroende på de identifierade användningarna (och den förväntade exponeringen) kan olika DNEL behöva bestämmas för varje relevant grupp i befolkningen.

Vid bestämning av DNEL ska hänsyn tas till följande faktorer:

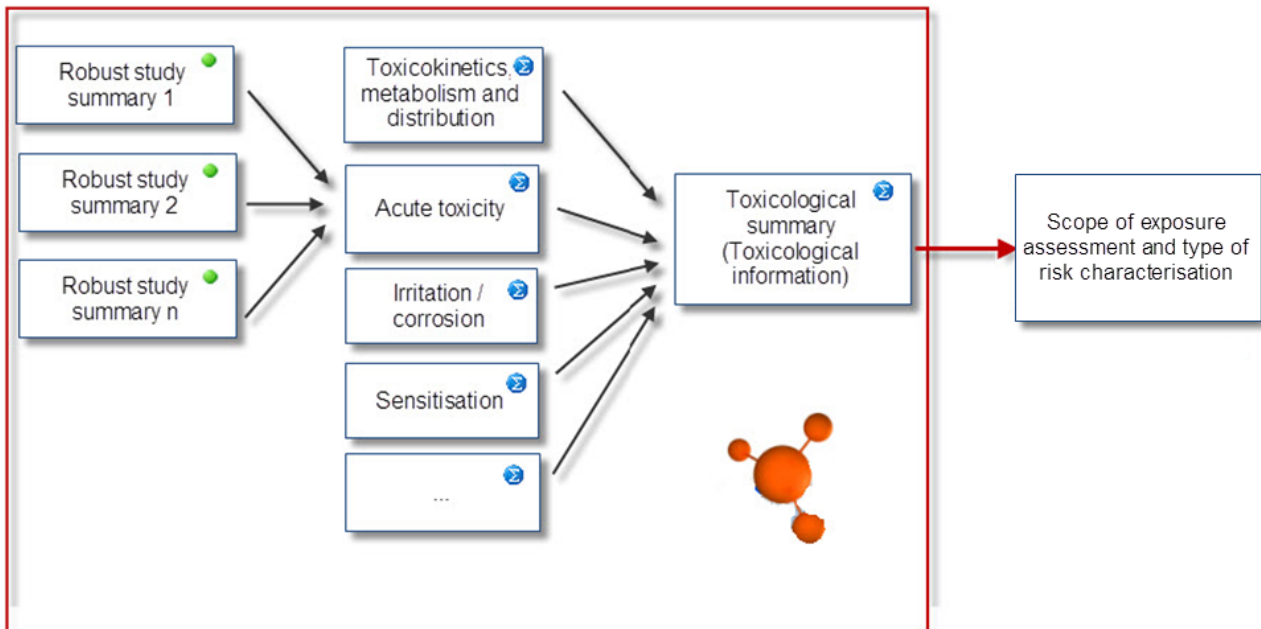
- Den osäkerhet som av variationen i försöksdata och variationen inom och mellan djurarter.
- Effektens art och hur allvarlig den är.
- Här känslig den grupp i befolkningen är som exponeringsinformationen gäller för.

Om det inte är möjligt att fastställa en DNEL, ska detta klart anges tillsammans med en fullständig motivering.

### 3. ARBETSFLÖDE

Figur 1 visar det principiella arbetsflödet från rapportering av tillgängliga studier endpoint för endpoint till utarbetande av den toxikologiska sammanfattningen i IUCLID för ämnen över 10 ton per år, som sedan överförs till exponeringsbedömning och riskkaraktärisering.

**Figur 1: Arbetsflöde för toxikologiska sammanfattningar**



[TEXT IN FIGURE:]

<i>English</i>	<i>Swedish</i>
Robust study summary 1	Fyllig rapportsammanfattning 1
Robust study summary 2	Fyllig rapportsammanfattning 2
Robust study summary n	Fyllig rapportsammanfattning n
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Toxikokinetik, metabolism och distribution
Acute toxicity	Akut toxicitet
Irritation/corrosion	Irritation/frätande effekt
Sensitisation	Sensibilisering
Toxicological summary (Toxicological information)	Toxikologisk sammanfattning (Toxikologisk information)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Exponeringsbedömningens omfattning och typen av riskkaraktärisering

1. Processen börjar med rapportering av de fylliga rapportsammanfattningarna i uppgifterna om endpointstudier i IUCLID. Detta steg beskrivs i Praktisk vägledning 3: Hur fylliga rapportsammanfattningar ska rapporteras.
2. Om möjligt väljs sedan en fyllig rapportsammanfattning (dvs. en uppgift i IUCLID om en endpointstudie) som ska användas som referens i endpointsammanfattningen. Vid behov kan dock hänsyn tas och hänvisning göras till alla fylliga rapportsammanfattningar för en viss endpoint i endpointsammanfattningen. Endpointsammanfattningen ska också innehålla en utvärdering av hela databasen, en diskussion kring resultat och resonemang bakom valet att klassificera eller inte klassificera.
3. Slutligen sammanförs information från alla endpointsammanfattningar i den (övergripande) toxikologiska sammanfattningen. Slutsatserna om farlighet dras, inklusive bestämning av DNEL eller DMEL eller kvalitativa slutsatser om farlighet. Beroende på slutsatserna om farlighet fastställs exponeringsbedömningens omfattning och typen av riskkaraktärisering.

## 4. FRÅN FYLLIGA RAPPORTSAMMANFATTNINGAR TILL ENDPOINTSAMMANFATTNING

I de följande avsnitten får registranten vägledning om hur man fyller i de fält som ska fyllas i för varje toxikologisk endpointsammanfattning som underlag för slutsatser om farlighet.

### 4.1 Toxikokinetik, metabolism och distribution (7.1)

Denna endpointsammanfattning i IUCLID inkluderar

- ett fritextfält för en kort beskrivning av den viktiga information som finns tillgänglig,
- nyckelvärden för nivån av potentiell bioackumulering och nyckelvärden för absorption för kemikaliesäkerhetsbedömningen,
- ett diskussionsfält för närmare förklaringar av och motiveringar till valet av nyckelvärden.

**Figur 2: Exempel från endpointsammanfattning i IUCLID för toxikokinetik**

En beskrivning av de olika fält som ingår i endpointsammanfattningen: toxikokinetik, metabolism och distribution anges nedan:

#### 4.1.1 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information)

I detta textfält ska den huvudsakliga informationen om absorption, distribution, metabolism och utsöndring, eller observationer baserade på fysikalisk-kemiska egenskaper, beskrivas.

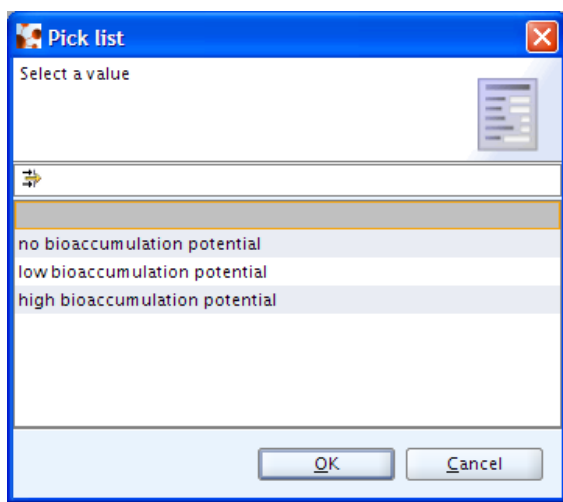
### 4.1.2 Key value for chemical safety assessment (Nyckelvärde för kemikaliesäkerhetsbedömning)

I detta avsnitt ska nyckelvärdena för bioackumulering och absorption anges. Informationen används t.ex. i extrapolering från exponeringsväg till exponeringsväg för diskussion av den potentiella interna dosen i kemikaliesäkerhetsbedömningen.

#### 4.1.2.1 Bioaccumulation potential (Bioackumuleringspotential)

Den avslutande uppgiften om bioackumuleringspotential kan anges genom val från en av de plocklistor som finns tillgängliga (se figuren nedan).

**Figur 3: Plocklista för bioackumulering i IUCLID**



Informationen bygger vanligen på fysikalisk-kemiska egenskaper (logaritmen för  $K_{ow}$ , molekylstruktur och molekylvikt) och på metabolism (om information finns tillgänglig).

Grunderna för det angivna värdet kan förklaras i diskussionsfältet nedan.

#### 4.1.2.2 Absorption rates (Absorptionshastigheter)

Informationen bygger vanligen på fysikalisk-kemiska egenskaper (logaritmen för  $K_{ow}$ , molekylstruktur och molekylvikt).

### 4.1.3 Discussion (Diskussion)

Tolkningen av resultaten bör göras i detta avsnitt. Däri ingår exempelvis

- en diskussion av potentiella informationsluckor,
- resultatens relevans för riskbedömning, t.ex. i vilken grad resultaten från en djurstudie är relevanta för människors hälsa.

## 4.2 Acute toxicity (Akut toxicitet) (7.2)

Denna endpointsammanfattning i IUCLID innehåller följande element för varje exponeringsväg:

- En plocklista för rapportering av slutsatsen för denna endpoint.
- En länk till valda rapportposter (fylliga rapportsammanfattningar) som stödjer slutsatsen.
- Ett fritextfält för motivering av valet av denna studie.

- En typ av dosdeskriptor (från plocklistan) och ett värde för effektnivå som identifieras i den studien.
- Ett fritextfält för att karakterisera kvaliteten på hela databasen för denna endpoint.

Följande textfält finns tillgängliga för konsoliderad information för de tre exponeringsvägarna:

- Ett fritextfält för att beskriva viktig information som hämtats från de fylliga rapportssammanfattningarna.
- Ett fritextfält för att lägga till en mer ingående förklaring och argumentation om de slutsatser som dras för denna endpoint (Discussion).
- Ett fritextfält för att jämföra endpointsammanfattningen med kriterierna för klassificering och märkning för att motivera valet att klassificera eller inte klassificera.

**Figur 4: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för akut toxicitet**

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

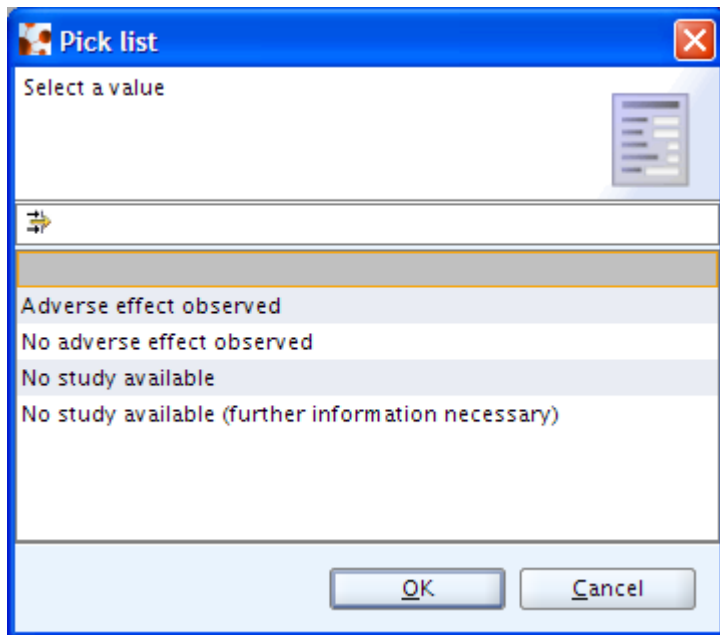
- Administrative Data:** A section with a flag icon.
- Acute toxicity: via oral route:**
  - Endpoint conclusion: No adverse effect observed
  - Endpoint selection: Acute toxicity: oral.001 Smith & Jones 2005
  - Justification for selection: Only one study available
  - Effect level: discriminating dose,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

För alla tre endpoints (oral toxicitet, toxicitet vid inandning och dermal akut toxicitet) bör en endpointslutsats ("endpoint conclusion") väljas. Endpointslutsatsen bör bygga på dödligheten bland djuren. Hänsyn bör tas till karaktären av och reversibiliteten för andra allvarliga effekter än dödlighet.

#### 4.2.1 Endpointslutsats

Plocklistan för endpointslutsatsen är:

Figur 5: Endpointslutsats i IUCLID för akut toxicitet



Följande tabell ger en översikt över de olika alternativ som finns tillgängliga i IUCLID.

Alternativ för endpointslutsats	När är alternativet lämpligt
Adverse effects observed (Akuta effekter har observerats)	Om mortalitet eller allvarliga effekter observerats i någon av studierna. (Det ska noteras att djur som dödas på ett humant sätt på grund av stress och smärta som är förknippade med föreningen bör registreras som dödsfall förknippade med föreningen.)
No adverse effects observed (inga skadliga effekter observerades)	Om en studie finns tillgänglig och inga djur dog eller inga allvarliga effekter observerades vid gränsvärdet.
No study available (Ingen studie tillgänglig)	Ange motivering.
No study available (further information necessary) (Ingen studie tillgänglig (ytterligare information krävs))	Inte relevant för akut toxicitet eftersom inget testningsförslag behövs för att utföra studier enligt bilaga VII eller VIII.

#### 4.2.2 Val av endpoint (Val av fyllig rapportsammanfattning)

Här kan en länk väljas till den fylliga rapportsammanfattning som slutsatsen för endpointsammanfattningen bygger på. Genom denna länk förblir den ursprungliga informationskällan spårbar för senare bedömnings- och rapporteringssteg. Den studie som ger anledning till störst betänkligheter bör väljas. I princip bör humandata användas om sådana finns att tillgå. Tillförlitliga dosdeskriptorer baserade på humandata finns dock sällan tillgängliga.

Hänsyn ska tas bland annat till följande faktorer vid val av fyllig rapportsammanfattning: 1) Studiens kvalitet (t.ex. Klimischpoäng), 2) studiens varaktighet och 3) huruvida studien följer GLP eller inte. Tillgängliga epidemiologiska data är att föredra förutsatt att de är tillförlitliga och relevanta.

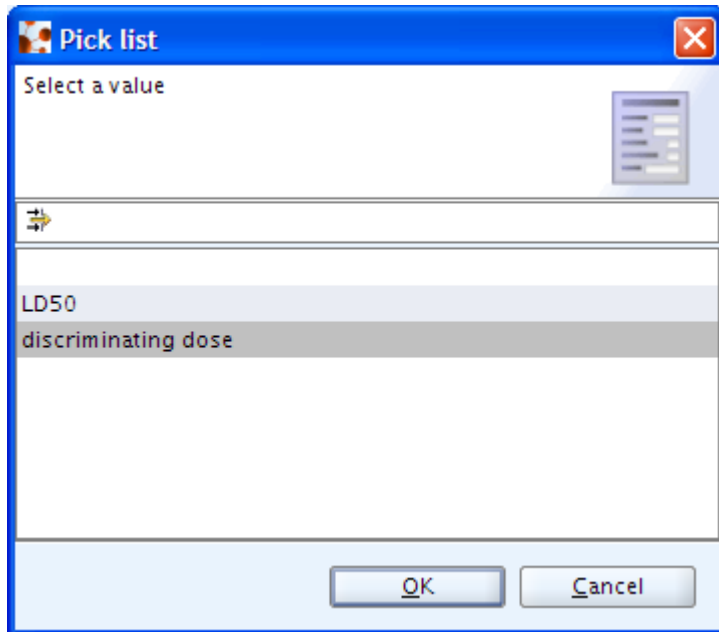
#### 4.2.3 Justification for selection (Motivering av valet)

En motivering av valet behövs särskilt om studien (fyllig rapportsammanfattning) med den lägsta dosdeskriptorn inte väljs. Motiveringen kan bland annat vara att studien med den lägsta dosdeskriptorn är av låg kvalitet eller att den effekt som observerades inte är relevant för

människor. En motivering ska alltid lämnas om ingen fyllig rapportsammanfattning väljs för en endpointsammanfattning.

#### 4.2.4 Effect level (Effektnivå)

Figur 6: Plocklista i IUCLID för effektnivå för akut toxicitet



LD50 (LC50 för inandning) bör vanligen väljas. Om inga skadliga effekter observerats är effektnivån lika hög som gränsvärdet.

#### 4.2.5 Quality of whole database (Hela databasens kvalitet)

Hänsyn ska tas till följande faktorer eftersom de kan påverka farlighetsbedömningen:

- I hur hög grad uppfyller den tillgängliga informationen som helhet det krav enligt Reach på uppgifter som styrs av vikten (databasens fullständighet)?
- Tillförlitlighet och konsekvens mellan olika studier: hänsyn bör tas till testmetodens kvalitet, studieformningens storlek och statistiska kraft, biologisk plausibilitet, förhållandet mellan dos och respons och statistisk testning.

#### 4.2.6 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information)

Här bör de viktigaste resultaten presenteras.

#### 4.2.7 Discussion (Diskussion)

Tolkningen av resultaten bör göras i detta avsnitt. Däri ingår exempelvis

- en diskussion av potentiella informationsluckor,
- resultatens relevans för riskbedömning, t.ex. i vilken grad resultaten från en djurstudie är relevanta för människors hälsa.

#### 4.2.8 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera)

Endpointsammanfattningen bör jämföras med klassificeringskriterierna. Skälen till att klassificeringskriterierna uppfylls eller inte ska redogöras för.

Observera att själva klassificeringen rapporteras i avsnitt 2 i IUCLID.

#### 4.3 Irritation/corrosion (Irritation/frätande effekt) (7.3)

Denna endpointsammanfattning i IUCLID innehåller följande element för varje exponeringsväg:

- En plocklista för rapportering av slutsatsen för denna endpoint.
- En plocklista som anger effektnivån på ett kvantitativt sätt.
- För irritation/frätande effekt på hud och ögon finns följande ytterligare element tillgängliga:
- En länk till valda rapportposter (fylliga rapportsammanfattningar) som stödjer slutsatsen.
- Ett fritextfält för motivering av valet av studien.

Följande textfält finns tillgängliga för konsoliderad information för de tre exponeringsvägarna:

- Ett fritextfält för en kort beskrivning av viktig information som hämtats från de fylliga rapportsammanfattningarna.
- Ett fritextfält för att lägga till en mer ingående förklaring och argumentation om de slutsatser som dras för denna endpoint (Discussion).
- Ett fritextfält för att jämföra endpointsammanfattningen med kriterierna för klassificering och märkning för att motivera valet att klassificera eller inte klassificera.

**Obs! irritation i luftvägarna tas inte upp i detta avsnitt.**

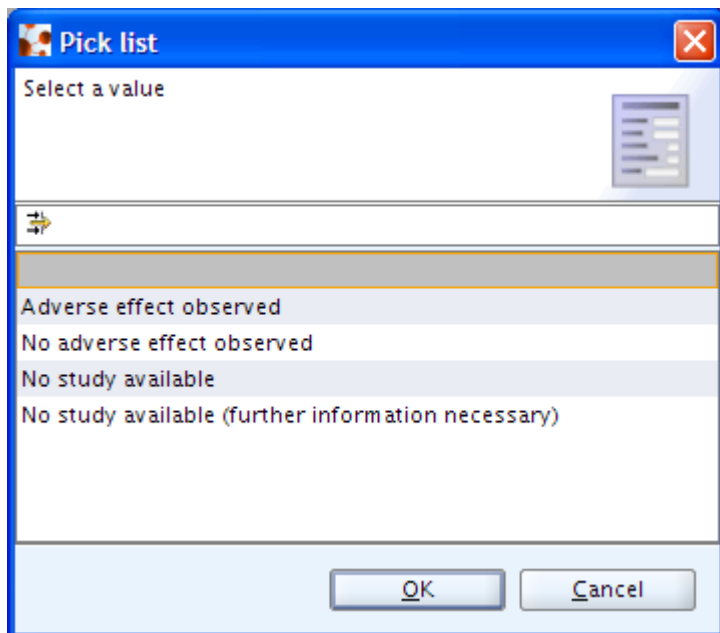
Figur 7: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för irritation



### 4.3.1 Endpoint conclusion (Endpointslutsats)

Plocklistan för endpointslutsatsen är:

**Figur 8: Plocklista i IUCLID för endpointslutsats**



Följande tabell ger en översikt över de olika alternativ som finns tillgängliga.

Alternativ för endpointslutsats	När är alternativet lämpligt
Adverse effects observed (Akuta effekter har observerats)	Ämnet uppfyller klassificeringskriterierna för irritation/frätande effekt/allvarlig ögonskada.
No adverse effects observed (inga skadliga effekter observerades)	Ämnet uppfyller inte klassificeringskriterierna för respektive endpoint.
No study available (Ingen studie tillgänglig)	Ange motivering.
No study available (further information necessary) (Ingen studie tillgänglig (ytterligare information krävs))	Inte relevant för irritation/frätande effekt på hud/ögon eftersom inget testningsförslag behövs för att utföra studier enligt bilaga VII eller VIII.

### 4.3.2 Val av endpoint (val av fyllig rapportsammanfattning)

Här kan en länk väljas till den fylliga rapportsammanfattning som slutsatsen för endpointsammanfattningen bygger på. Genom denna länk förblir den ursprungliga informationskällan spårbar för senare bedömnings- och rapporteringssteg. Den studie som ger anledning till störst betänkligheter bör väljas. I princip bör humandata användas om sådana finns att tillgå. Tillförlitliga dosdeskriptorer baserade på humandata finns dock sällan tillgängliga.

Hänsyn ska tas bland annat till följande faktorer vid val av den fylliga rapportsammanfattningen: 1) Studiens kvalitet (t.ex. Klimischpoäng), 2) studiens varaktighet och 3) huruvida studien följer GLP eller inte. Tillgängliga epidemiologiska data är att föredra förutsatt att de är tillförlitliga och relevanta.

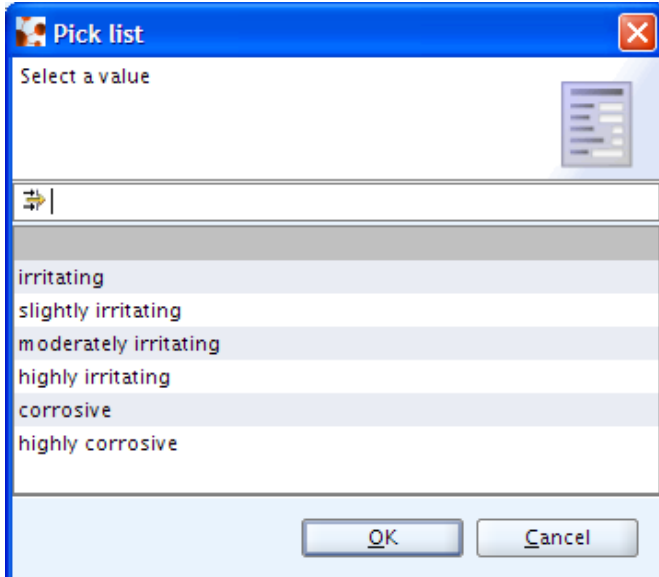
### 4.3.3 Justification for selection (Motivering av valet)

En motivering av valet behövs särskilt om studien (fyllig rapportsammanfattning) med den lägsta dosdeskriptorn inte väljs. Motiveringen kan bland annat vara att studien med den lägsta dosdeskriptorn är av låg kvalitet eller att den effekt som observerades inte är relevant för

människor. En motivering ska alltid lämnas om ingen fyllig rapportsammanfattning väljs för en endpointsammanfattning.

#### 4.3.4 Effect level (Effektnivå)

Figur 9: Plocklista i IUCLID för effektnivå för irritation/frätande effekt på hud/ögon



Effektnivån ska endast väljas om ämnet uppfyller klassificeringskriterierna för irritation/frätande effekt. Om ämnet ska klassificeras som kategori 1A, 1B eller 1C för hud och kategori 1 för ögon bör effektnivån "frätande" väljas. Om ämnet klassificeras som kategori 2 (både hud och ögon) bör effektnivån "irriterande" väljas.

#### 4.3.5 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information)

Här ska de huvudsakliga resultaten från de valda studierna presenteras.

#### 4.3.6 Discussion (Diskussion)

Tolkningen av resultaten bör göras i detta avsnitt. Däri ingår exempelvis

- en diskussion av potentiella informationsluckor,
- resultatens relevans för riskbedömning, t.ex. i vilken grad resultaten från en djurstudie är relevanta för människors hälsa.

#### 4.3.7 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera)

Här ska endpointsammanfattningar jämföras med klassificeringskriterierna. Skälen till att klassificeringskriterierna uppfylls eller inte ska anges. Observera att själva klassificeringen rapporteras i avsnitt 2 i IUCLID. Observera också att slutsatserna för endpointen irritation/frätande effekt styrs av klassificeringen. I tillämpliga fall bör skälen anges till att skadliga effekter som rapporteras i fylliga rapportsammanfattningar inte leder till klassificering av ämnet (och därmed till "no hazard identified" (ingen fara identifierad)).

## 4.4 Sensitisation (Sensibilisering) (7.4)

Denna endpointsammanfattning i IUCLID innehåller följande element för varje exponeringsväg:

- En plocklista för rapportering av slutsatsen för denna endpoint.
- En länk till vald rapportpost (fyllig rapportsammanfattning) som stödjer slutsatsen.
- Ett fritextfält för motivering av valet av denna studie.
- Ett fritextfält för en kort beskrivning av viktig information som hämtats från de fylliga rapportsammanfattningarna.
- Ett fritextfält för att lägga till en mer ingående förklaring och argumentation om de slutsatser som dras för denna endpoint (Discussion).

Följande textfält finns tillgängligt för att ange konsoliderad information över de två exponeringsvägarna:

- Ett fritextfält för att jämföra endpointsammanfattningen med kriterierna för klassificering och märkning för att motivera valet att klassificera eller inte klassificera.

**Obs! Detta avsnitt omfattar inte luftvägssensibilisering**

**Figur 10: Exempel på endpointsammanfattning i IUCLID för hudsensibilisering**

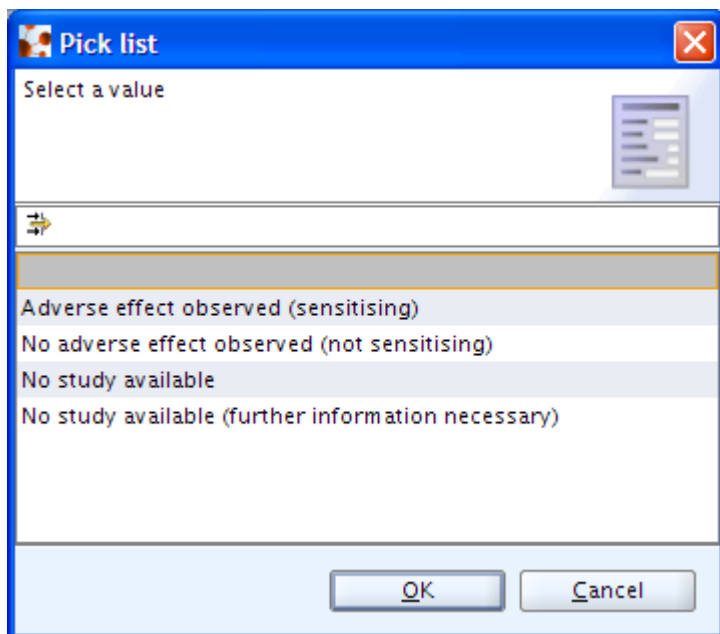
The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled "Endpoint summary: Sensitisation". The interface is divided into several sections:

- Administrative Data:** Contains a search bar and a dropdown menu for "Detail level" set to "all fields".
- Skin sensitisation:**
  - 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:** "No positive reactions were observed in the Guinea pig maximisation test for the test substance."
- Discussion:** "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 left sidebar shows a navigation tree with categories like "3 Manufactur...", "4 Physical an...", "5 Environmen...", "6 Ecotoxicolog...", "7 Toxicolog...", and "7.4 Sensit...", with "7.4.1" selected.

### 4.4.1 Endpoint conclusion (Endpointslutsats)

Plocklistan för endpointslutsatsen är:

**Figur 11: Plocklista i IUCLID för endpointslutsats för sensibilisering**

Följande tabell ger en översikt över de olika alternativ som finns tillgängliga.

Alternativ för endpointslutsats	När är alternativet lämpligt
Adverse effects observed (Akuta effekter har observerats)	Ämnet klassificeras för sensibilisering
No adverse effects observed (inga skadliga effekter observerades)	Ämnet klassificeras inte för sensibilisering
No study available (Ingen studie tillgänglig)	Ange motivering.
No study available (further information necessary) (Ingen studie tillgänglig (ytterligare information krävs))	Inte relevant för sensibilisering eftersom inget testningsförslag behövs för att utföra studier enligt bilaga VII eller VIII.

#### 4.4.2 Val av endpoint (val av fyllig rapportsammanfattning)

Här kan en länk väljas till den fylliga rapportsammanfattning som slutsatsen för endpointsammanfattningen bygger på. Genom denna länk förblir den ursprungliga informationskällan spårbar för senare bedömnings- och rapporteringssteg. Den studie som ger anledning till störst betänkligheter bör väljas. I princip bör humandata användas om sådana finns att tillgå. Tillförlitliga dosdeskriptorer baserade på humandata finns dock sällan tillgängliga.

Hänsyn ska tas bland annat till följande faktorer vid val av fyllig rapportsammanfattning: 1) Studiens kvalitet (t.ex. Klimischpoäng), 2) studiens varaktighet och 3) huruvida studien följer GLP eller inte. Tillgängliga epidemiologiska data eller andra humandata är att föredra förutsatt att de är tillförlitliga och relevanta.

#### 4.4.3 Justification of selection (Motivering av valet)

En motivering av valet behövs särskilt om studien (fyllig rapportsammanfattning) med den lägsta dosdeskriptorn inte väljs. Motiveringen kan bland annat vara att studien med den lägsta dosdeskriptorn är av låg kvalitet eller att den effekt som observerades inte är relevant för människor. En motivering ska alltid lämnas om ingen fyllig rapportsammanfattning väljs för en endpointsammanfattning.

#### 4.4.4 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information)

Här bör de viktigaste resultaten presenteras.

#### 4.4.5 Discussion (Diskussion)

Tolkningen av resultaten bör göras i detta avsnitt. Däri ingår exempelvis

- en diskussion av potentiella informationsluckor,
- resultatens relevans för riskbedömning, t.ex. i vilken grad resultaten från en djurstudie är relevanta för människors hälsa.

#### 4.4.6 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera)

I detta avsnitt ska endpointsammanfattningar jämföras med klassificeringskriterierna. Skälen till att klassificeringskriterierna uppfylls eller inte ska anges. Observera att själva klassificeringen rapporteras i avsnitt 2 i IUCLID.

### 4.5 Repeated dose toxicity (Toxicitet vid upprepad dosering) (7.5)

Detta avsnitt gäller även endpoints 7.9.1 Neurotoxicity (Neurotoxicitet) och 7.9.2 Immunotoxicity (Immunotoxicitet). Denna endpointsammanfattning i IUCLID innehåller följande element för varje exponeringsväg:

- En plocklista för rapportering av slutsatsen för denna endpoint.
- En länk till valda rapportposter (fylliga rapportsammanfattningar) som stödjer slutsatsen.
- Ett fritextfält för motivering av valet av denna studie.
- Typen av dosdeskriptor (från plocklistan) och ett värde för effektnivå som identifieras i den studien.
- En plocklista för testtyp och en plocklista för djurarterna i studien.
- Ett fritextfält för att karakterisera kvaliteten på hela databasen för denna endpoint.
- En plocklista för flaggning av det organ de största betänkligheterna gäller.

Följande textfält finns tillgängliga för konsoliderad information över de tre exponeringsvägarna (oral exponering, dermal exponering och exponering genom inandning):

- Ett fritextfält för en kort beskrivning av viktig information som hämtats från de fylliga rapportsammanfattningarna.
- Ett fritextfält för att lägga till en mer ingående förklaring och argumentation om de slutsatser som dras för denna endpoint (Discussion).
- Ett fritextfält för att jämföra endpointsammanfattningen med kriterierna för klassificering och märkning för att motivera valet att klassificera eller inte klassificera.

**Figur 12: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för toxicitet vid upprepad dosering**

The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window displays the '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 titled 'Repeated dose toxicity: via oral route - systemic effects' and contains the following fields:

- 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 NOEL was chosen (key study).
- Effect level:** NOEL, 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 Endpoint conclusion (Endpointslutsats)

Plocklistan för endpointslutsatsen är:

**Figur 13: Plocklista i IUCLID för endpointslutsats för toxicitet vid upprepad dosering**

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

- Header: Pick list
- Text: Select a value
- List of values:
  - Adverse effect observed
  - No adverse effect observed
  - No study available
  - No study available (further information necessary)
- Buttons: OK, Cancel

Följande tabell ger en översikt över de olika alternativ som finns tillgängliga.

Alternativ för endpointslutsats	När är alternativet lämpligt
Adverse effects observed (Akuta effekter har observerats)	Skadliga effekter observerades vid eller under gränsvärdet.
No adverse effects observed (inga skadliga effekter observerades)	Inga skadliga effekter observerades vid eller under gränsvärdet.
No study available (Ingen studie tillgänglig)	Ange motivering.
No study available (further information necessary) (Ingen studie tillgänglig (ytterligare information krävs))	Registreringsunderlaget innehåller ett testningsförslag för toxicitet vid upprepad dosering (90-dagarsstudie).

#### 4.5.2 Val av endpoint (val av fyllig rapportsammanfattning)

Här kan en länk väljas till den fylliga rapportsammanfattning som slutsatsen för endpointsammanfattningen bygger på. Genom denna länk förblir den ursprungliga informationskällan spårbar för senare bedömnings- och rapporteringssteg. Den studie som ger anledning till de största betänkligheterna bör väljas. I princip bör humandata användas om sådana finns att tillgå. Tillförlitliga dosdeskriptorer baserade på humandata finns dock sällan tillgängliga.

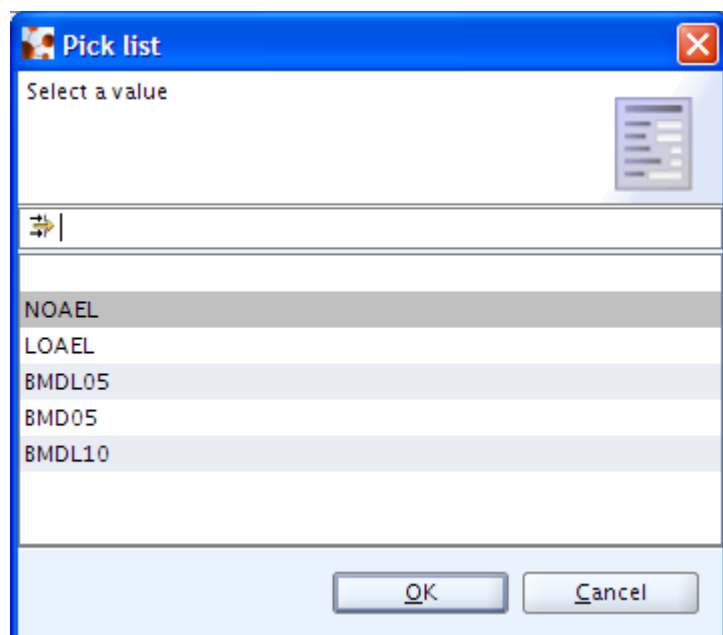
Hänsyn ska tas bland annat till följande faktorer vid val av fyllig rapportsammanfattning: 1) Studiens kvalitet (t.ex. Klimischpoäng), 2) studiens varaktighet och 3) huruvida studien följer GLP eller inte. Tillgängliga epidemiologiska data är att föredra förutsatt att de är tillförlitliga och relevanta.

#### 4.5.3 Justification for selection (Motivering av valet)

En särskild motivering av valet behövs om en korttidsstudie (t.ex. en 28-dagarsstudie) väljs i stället för en långtidsstudie (t.ex. en 90-dagarsstudie), en studie av låg kvalitet väljs i stället för en av hög kvalitet eller en icke GLP-studie väljs i stället för en studie som följer GLP.

#### 4.5.4 Effect level (Effektnivå)

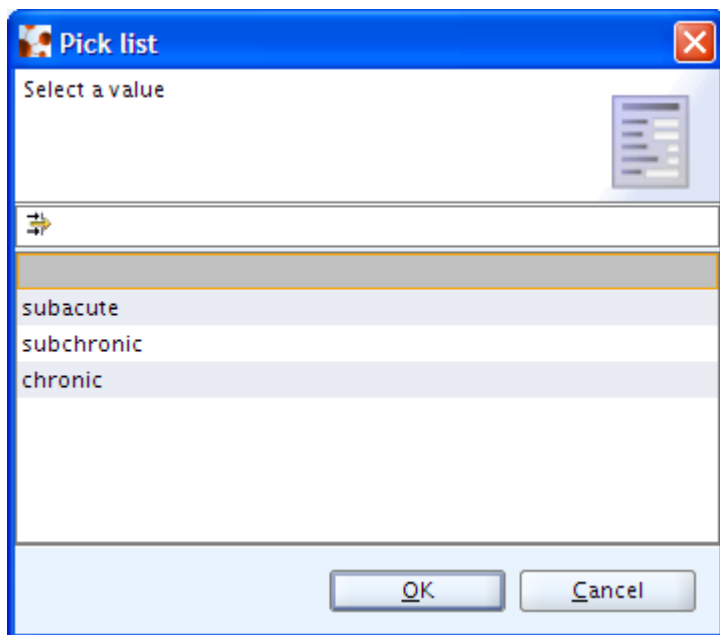
Figur 14: Plocklista i IUCLID för effektnivå för toxicitet vid upprepad dosering



Den primära dosdeskriptorn i denna endpointsammanfattning är NOAEL eller NOAEC, och i vissa studier även en normgivande dosnivå, BMDL (Benchmark Dose Level). LOAEL eller LOAEC bör användas endast om NOAEL/NOAEC inte finns tillgängliga. Om dosdeskriptorn i den fylliga rapportsammanfattningen uttrycks i ppm/ppb bör en konvertering först göras till  $\text{ng}/\text{m}^3$ ,  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  eller  $\text{mg}/\text{m}^3$ . För exponering genom inandning och dermalt finns det även möjlighet att rapportera resultat på lokala effekter.

#### 4.5.5 Test type (Testtyp)

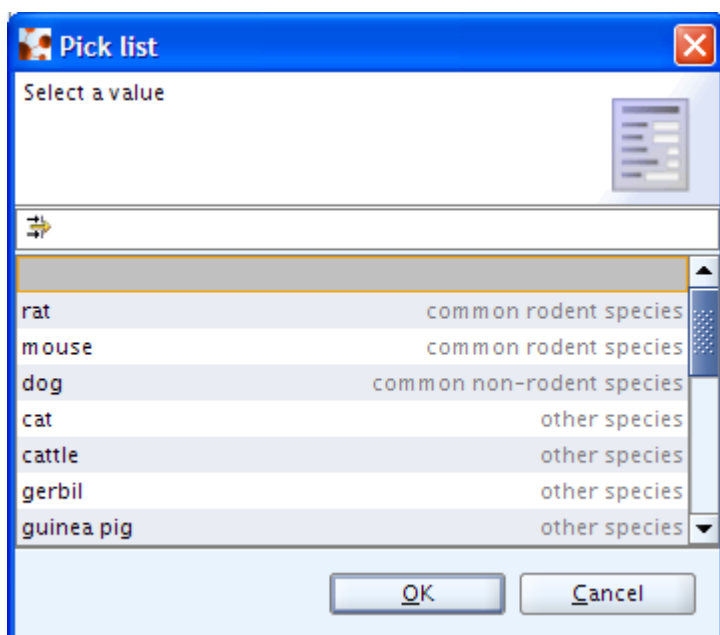
Figur 15: Plocklista i IUCLID för testtyp för toxicitet vid upprepad dosering



Testtypen ska vara densamma som i den fylliga rapportsammanfattningen. Denna information används vid bestämning av DNEL.

#### 4.5.6 Species (Arter)

Figur 16: Plocklista i IUCLID för arter för toxicitet vid upprepad dosering





Den art som väljs ska vara densamma som i den valda fylliga rapportsammanfattningen.

#### **4.5.7 Quality of whole database (Hela databasens kvalitet)**

Hänsyn ska tas till följande faktorer eftersom de kan påverka farlighetsbedömningen:

- I hur hög grad den tillgängliga informationen som helhet uppfyller det krav enligt Reach på uppgifter som styrs av vikten (databasens fullständighet).
- Tillförlitlighet och konsekvens mellan olika studier: Här bör hänsyn tas till testmetodens kvalitet, studieutformningens storlek och statistiska kraft, biologisk plausibilitet, förhållandet mellan dos och respons och statistisk testning.

#### **4.5.8 Target organ (Målorgan)**

Om det finns flera målorgan bör det målorgan för vilket de skadliga effekterna ger störst anledning till betänkligheter väljas, dvs. det organ som är förknippat med dosdeskriptorn.

#### **4.5.9 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information)**

Här bör de viktigaste resultaten presenteras.

#### **4.5.10 Discussion (Diskussion)**

Tolkningen av resultaten bör göras i detta avsnitt. Däri ingår exempelvis

- en diskussion av potentiella informationsluckor,
- resultatens relevans för riskbedömning, t.ex. i vilken grad resultaten från en djurstudie är relevanta för människors hälsa.

#### **4.5.11 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera)**

I detta avsnitt ska endpointsammanfattningar jämföras med klassificeringskriterierna. Skälen till att klassificeringskriterierna uppfylls eller inte ska anges. Observera att själva klassificeringen rapporteras i avsnitt 2 i IUCLID.

### **4.6 Genetic toxicity (Genetisk toxicitet) (7.6)**

Endpointsammanfattningen i IUCLID inkluderar följande element:

- En plocklista för rapportering av slutsatsen för denna endpoint.
- En länk till valda rapportposter (fylliga rapportsammanfattningar) som stödjer slutsatsen.
- Ett fritextfält för motivering av valet av denna studie.
- Ett fritextfält för en kort beskrivning av viktig information som hämtats från de fylliga rapportsammanfattningarna.
- Ett fritextfält för att lägga till en mer ingående förklaring och argumentation om de slutsatser som dras för denna endpoint (Discussion).
- Ett fritextfält för att jämföra endpointsammanfattningen med kriterierna för klassificering och märkning för att motivera valet att klassificera eller inte klassificera.

Figur 17: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för genetisk toxicitet

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 Endpoint conclusion (Endpointslutsats)

Plocklistan för endpointslutsatsen är:

Figur 18: Plocklista i IUCLID för endpointslutsats för genetisk toxicitet

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

Följande tabell ger en översikt över de olika alternativ som finns tillgängliga.

Alternativ för endpointslutsats	När är alternativet lämpligt
Adverse effects observed (Akuta effekter har observerats)	Ämnet är mutagent, t.ex. positiv <i>in vivo</i> -studie, för någon endpoint (genmutation/kromosomaberration)
No adverse effects observed (inga skadliga effekter observerades)	Ämnet är inte mutagent. Övergripande slutsats: ämnet är inte mutagent.
No study available (Ingen studie tillgänglig)	Ange motivering.
No study available (further information necessary) (Ingen studie tillgänglig (ytterligare information krävs))	Registreringsunderlaget innehåller ett testningsförslag för <i>in vivo</i> -toxicitet.

#### 4.6.2 Val av endpoint (Val av fyllig rapportsammanfattning)

En fyllig rapportsammanfattning bör väljas i situationer där endast en *in vitro*-studie finns tillgänglig (bilaga VII-ämnen) eller om det bara finns en positiv studie (*in vitro* eller *in vivo*) i registreringsunderlaget. Inom alla andra områden gäller att ingen fyllig rapportsammanfattning behövs. [seer@seer.se](mailto:seer@seer.se) väljas.

#### 4.6.3 Justification for selection (Motivering av valet)

En motivering av valet behövs om korttidsstudien väljs i stället för långtidsstudien, om en studie av låg kvalitet väljs i stället för en av hög kvalitet eller om en icke GLP-studie väljs i stället för en som följer GLP.

#### 4.6.4 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information)

Här bör de viktigaste resultaten presenteras.

#### 4.6.5 Discussion (Diskussion)

Tolkningen av resultaten bör göras i detta avsnitt. Däri ingår exempelvis

- en diskussion av potentiella informationsluckor,
- resultatens relevans för riskbedömning, t.ex. i vilken grad resultaten från en djurstudie är relevanta för människors hälsa.

#### 4.6.6 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera)

I detta avsnitt ska endpointsammanfattningar jämföras med klassificeringskriterierna. Skälen till att klassificeringskriterierna uppfylls eller inte ska anges. Observera att klassificeringen som sådan bör presenteras i avsnitt 2 i IUCLID.

### 4.7 Carcinogenicity (Cancerogenitet) (7.7)

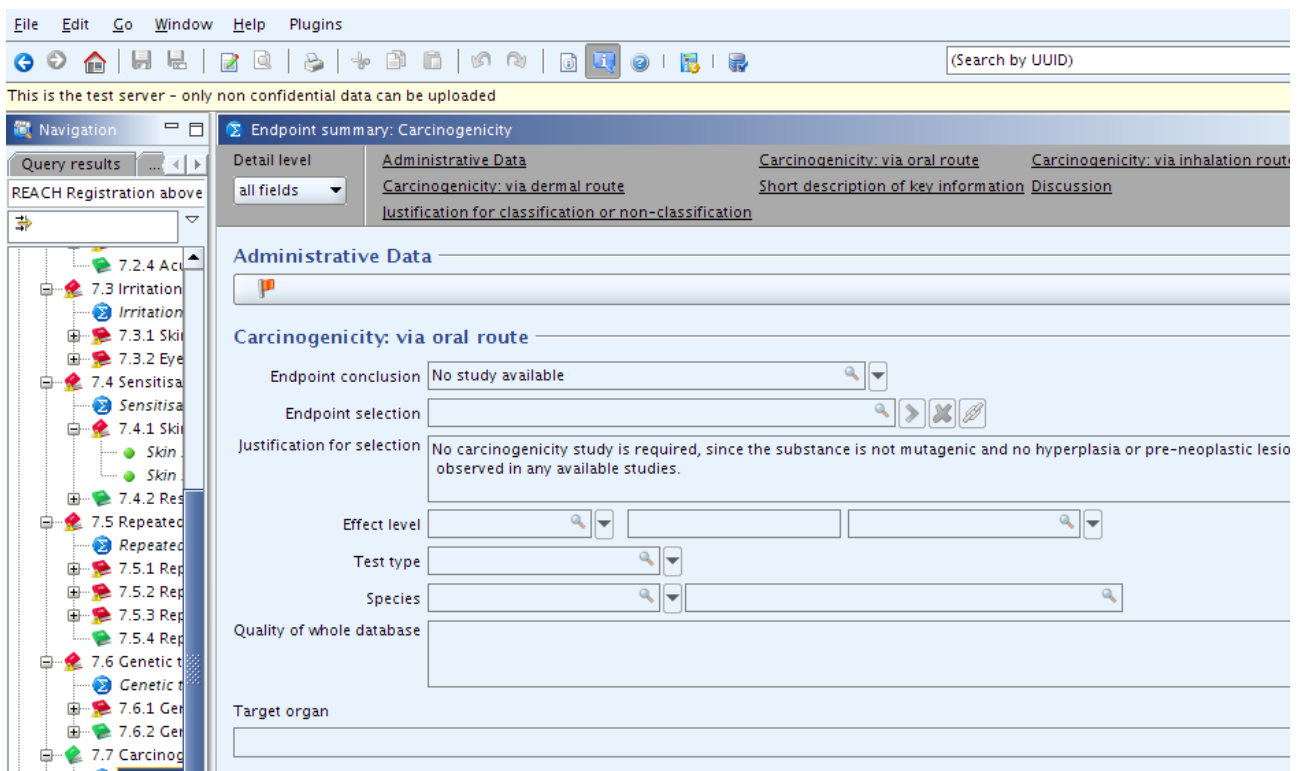
Denna endpointsammanfattning i IUCLID innehåller följande element för varje exponeringsväg:

- En plocklista för rapportering av slutsatsen för denna endpoint.
- En länk till valda rapportposter (fylliga rapportsammanfattningar) som stödjer slutsatsen.
- Ett fritextfält för motivering av valet av studien.
- En typ av dosdeskriptor (från plocklistan) och ett värde för effektnivå som identifieras i den studien.
- En plocklista för testtyp och en plocklista för djurarterna i den studien.
- Ett fritextfält för att karakterisera kvaliteten på hela databasen för denna endpoint.
- En plocklista för flaggning av det målorgan de största betänkligheterna gäller.

Följande textfält finns tillgängliga för att ge konsoliderad information för de tre exponeringsvägarna (oral exponering, dermal exponering och exponering genom inandning):

- Ett fritextfält för en beskrivning av viktig information som hämtats från de fylliga rapportsammanfattningarna.
- Ett fritextfält för att lägga till en mer ingående förklaring och argumentation om de slutsatser som dras för denna endpoint (Discussion).
- Ett fritextfält för att jämföra endpointsammanfattningen med kriterierna för klassificering och märkning för att motivera valet att klassificera eller inte klassificera.

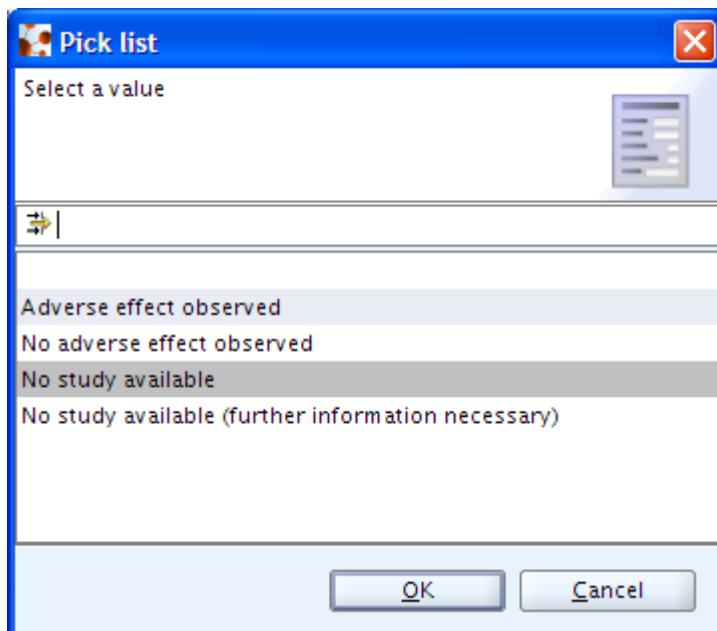
**Figur 19: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för cancerogenitet när ingen studie finns tillgänglig**



#### 4.7.1 Endpoint conclusion (Endpointslutsats)

Plocklistan för endpointslutsatsen är:

**Figur 20: Plocklista i IUCLID för endpointslutsats för cancerogenitet**



Följande tabell visar vilka olika alternativ som finns tillgängliga.

Alternativ för endpointslutsats	När alternativet är lämpligt
Adverse effects observed (Akuta effekter har observerats)	Ämnet är cancerogent.
No adverse effects observed (inga oönskade effekter observerades)	Ämnet har inte visats vara cancerogent i tillgänglig studie eller tillgängliga studier.
No study available (Ingen studie tillgänglig)	Ange motivering.
No study available (further information necessary) (Ingen studie tillgänglig (ytterligare information krävs))	Registreringsunderlaget innehåller ett testningsförslag för cancerogenitet.

#### 4.7.2 Val av endpoint (Val av fyllig rapportsammanfattning)

Här kan en länk väljas till den fylliga rapportsammanfattning som slutsatsen för endpointsammanfattningen bygger på. Genom denna länk förblir den ursprungliga informationskällan spårbar för senare bedömnings- och rapporteringssteg. Den studie som ger anledning till de största betänkligheterna bör väljas. I princip bör humandata användas om sådana finns att tillgå. Tillförlitliga dosdeskriptorer baserade på humandata finns dock sällan tillgängliga.

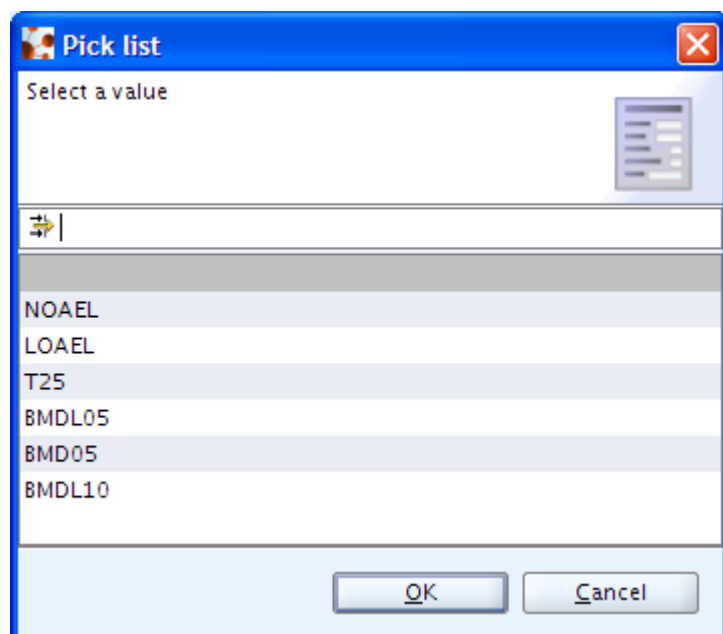
Hänsyn ska tas bland annat till följande faktorer vid val av fyllig rapportsammanfattning: 1) Studiens kvalitet (t.ex. Klimischpoäng), 2) studiens varaktighet och 3) huruvida studien följer GLP eller inte. Tillförlitliga epidemiologiska data är att föredra förutsatt att de är tillförlitliga och relevanta.

#### 4.7.3 Justification for selection (Motivering av valet)

En motivering av valet behövs om en korttidsstudie väljs i stället för en långtidsstudie, om en studie av låg kvalitet väljs i stället för en av hög kvalitet eller om en icke GLP-studie väljs i stället för en som följer GLP.

#### 4.7.4 Effect level (Effektnivå)

Figur 21: Plocklista i IUCLID för effektnivå för cancerogenitet



Valet av dosdeskriptorn bör endast hänvisa till cancerogena effekter. Övriga effekter och dosdeskriptorer bör rapporteras i avsnittet "Short description of key information" (Kort beskrivning av viktig information).

T25 bör väljas om man antar att det inte finns någon gräns för cancerogenitet. Andra dosdeskriptorer ska väljas om ett gränsvärde för cancerogenitet har identifierats.

#### 4.7.5 Test type (Testtyp)

De flesta cancerogenitetsstudier *in vivo* är kroniska studier.

#### 4.7.6 Species (Arter)

Arten ska vara densamma som den som rapporterades i den valda fylliga rapportsammanfattningen.

#### 4.7.7 Quality of whole database (Hela databasens kvalitet)

Hänsyn ska tas till följande faktorer eftersom de kan påverka farlighetsbedömningen:

- I hur hög grad den tillgängliga informationen som helhet uppfyller det uppgiftskrav enligt Reach som styrs av vikten (databasens fullständighet).
- Tillförlitlighet och konsekvens mellan olika studier: Här bör hänsyn tas till testmetodens kvalitet, studieutformningens storlek och statistiska kraft, biologisk plausibilitet, förhållandet mellan dos och respons och statistisk testning.

#### 4.7.8 Target organ (Målorgan)

Det organ där cancer observerades bör anges. Om cancer observerades i flera organ bör det målorgan för vilket de skadliga effekterna ger störst anledning till betänkligheter väljas, dvs. det organ som är förknippat med dosdeskriptorn.

#### 4.7.9 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information)

Här bör de viktigaste resultaten presenteras.

#### 4.7.10 Discussion (Diskussion)

Tolkningen av resultaten bör göras i detta avsnitt. Däri ingår exempelvis

- en diskussion av potentiella informationsluckor,
- resultatens relevans för riskbedömning, t.ex. i vilken grad resultaten från en djurstudie är relevanta för människors hälsa.

#### 4.7.11 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera)

I detta avsnitt ska endpointsammanfattningar jämföras med klassificeringskriterierna. Skälen till att klassificeringskriterierna uppfylls eller inte ska redogöras för. Observera att själva klassificeringen rapporteras i avsnitt 2 i IUCLID.

### 4.8 Toxicity to reproduction (Reproduktionstoxicitet) (7.8)

Endpointsammanfattningen i IUCLID inkluderar följande element för varje exponeringsväg och separat för fertilitet och fosterskadande effekter:

- En plocklista för rapportering av slutsatsen för denna endpoint.
- En länk till valda rapportposter (fylliga rapportsammanfattningar) som stödjer slutsatsen.
- Ett fritextfält för motivering av valet av studien.
- En typ av dosdeskriptor (från plocklistan) och ett värde för effektnivå som identifieras i den studien.
- En plocklista för testtyp och en plocklista för djurarterna i den studien.
- Ett fritextfält för att karakterisera kvaliteten på hela databasen för denna endpoint.

Följande textfält finns tillgängliga separat för fertilitet och fosterskadande effekter för att ge konsoliderad information för alla tre vägarna:

- Ett fritextfält för en beskrivning av viktig information som hämtats från de fylliga rapportsammanfattningarna.
- Ett fritextfält för att lägga till en mer ingående förklaring och argumentation om de slutsatser som dras för denna endpoint (Discussion).
- Ett fritextfält för att jämföra endpointsammanfattningen med kriterierna för klassificering och märkning för att motivera valet att klassificera eller inte klassificera.

**Figur 22: Exempel från en endpointsammanfattning i IUCLID för reproduktionstoxicitet**

The screenshot shows the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main section is titled "Endpoint summary: Toxicity to reproduction". It is divided into several sections: "Administrative Data", "Effects on fertility", and "Effect on fertility: via oral route". The "Effect on fertility: via oral route" section contains the following information:

- 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

At the bottom, there is a "Quality of whole database" section with the text: "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 Endpoint conclusion (Endpointslutsats)

Plocklistan för endpointslutsatsen är:

Följande tabell visar vilka olika alternativ som finns tillgängliga.

Alternativ för endpointslutsats	När alternativet är lämpligt
Adverse effects observed (Akuta effekter har observerats)	Oönskade effekter på reproduktionen observerades vid eller under gränsvärdet.
No adverse effects observed (inga oönskade effekter observerades)	Inga oönskade effekter på reproduktionen observerades vid eller under gränsvärdet.



No study available (Ingen studie tillgänglig)	Ange motivering.
No study available (further information necessary) (Ingen studie tillgänglig (ytterligare information krävs))	Registreringsunderlaget innehåller ett testningsförslag för reproduktionstoxicitet (endast för bilaga IX- och X-studier).

#### 4.8.2 Endpoint selection (Val av endpoint)

Här kan en länk väljas till den fylliga rapportsammanfattning som slutsatsen för endpointsammanfattningen bygger på. Genom denna länk förblir den ursprungliga informationskällan spårbar för senare bedömnings- och rapporteringssteg. Den studie som ger anledning till störst betänkligheter bör väljas. I princip bör humandata användas om sådana finns att tillgå. Tillförlitliga dosdeskriptorer baserade på humandata finns dock sällan tillgängliga.

Hänsyn ska tas bland annat till följande faktorer vid val av fyllig rapportsammanfattning: 1) Studiens kvalitet (t.ex. Klimischpoäng), 2) studiens varaktighet och 3) huruvida studien följer GLP eller inte. Tillgängliga epidemiologiska data är att föredra förutsatt att de är tillförlitliga och relevanta.

#### 4.8.3 Justification of selection (Motivering av valet)

En motivering av valet behövs om en korttidsstudie väljs i stället för en långtidsstudie, om en studie av låg kvalitet väljs i stället för en av hög kvalitet eller om en icke GLP-studie väljs i stället för en som följer GLP.

#### 4.8.4 Effect level (Effektnivå)

Här ska dosdeskriptorn för den specifika effekten på reproduktionen rapporteras. Dosdeskriptorn för övriga effekter (t.ex. toxicitet för modern) bör rapporteras i avsnittet Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information).

#### 4.8.5 Test type (Testtyp)

Undersökning på två generationer (OECD 416) och utökad undersökning på en generation (OECD 443) ska rapporteras som "subkroniska" studier. Undersökningen av fosterskadande effekter före födseln och screeningsstudien för reproduktionstoxicitet (OECD 421/422) ska rapporteras som subakuta studier.

#### 4.8.6 Species (Arter)

Arten ska vara densamma som den som rapporterades i den valda fylliga rapportsammanfattningen.

#### 4.8.7 Quality of whole database (Hela databasens kvalitet)

Hänsyn ska tas till följande faktorer eftersom de kan påverka farlighetsbedömningen:

- I hur hög grad den tillgängliga informationen som helhet uppfyller det uppgiftskrav enligt Reach som styrs av vikten (databasens fullständighet).
- Tillförlitlighet och konsekvens mellan olika studier: Här bör hänsyn tas till testmetodens kvalitet, studieutformningens storlek och statistiska kraft, biologisk plausibilitet, förhållandet mellan dos och respons och statistisk testning.

#### **4.8.8 Short description of key information (Kort beskrivning av viktig information)**

Eftersom det inte finns några separata fält för dosdeskriptorer för föräldrar och avkomma för effektnivån bör båda dosdeskriptorerna rapporteras i detta avsnitt. Detta gäller både endpoints för fertilitet och fosterskadande effekter.

#### **4.8.9 Discussion (Diskussion)**

Tolkningen av resultaten bör göras i detta avsnitt. Däri ingår exempelvis

- en diskussion av potentiella informationsluckor,
- resultatens relevans för riskbedömning, t.ex. i vilken grad resultaten från en djurstudie är relevanta för människors hälsa.

#### **4.8.10 Justification for classification or non-classification (Motivering för valet att klassificera eller inte klassificera)**

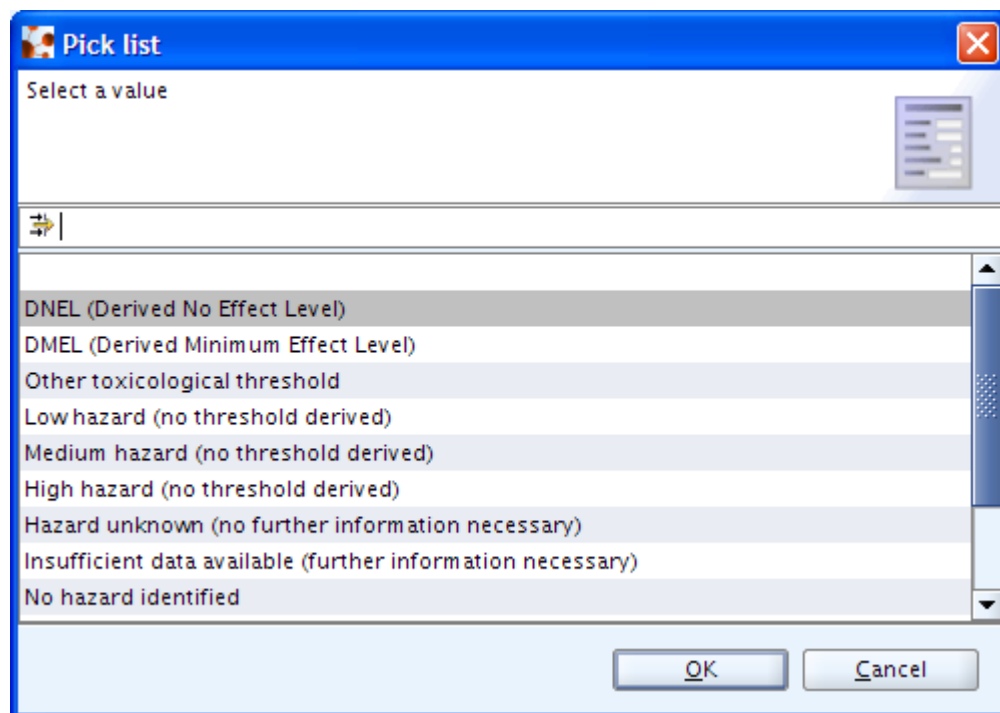
Här ska endpointslutsatser jämföras med klassificeringskriterierna. Skälen till att klassificeringskriterierna uppfylls eller inte ska anges. Observera att själva klassificeringen rapporteras i avsnitt 2.

## 5. FRÅN ENDPPOINTSAMMANFATTNINGAR TILL SAMMANFATTNING AV TOXIKOLOGISK INFORMATION

I sammanfattningen av "Toxicological information" (Toxikologisk information) i avsnitt 7 i IUCLID sammanställs all information från endpointsammanfattningarna som underlag för slutsatser för alla endpoints. Dessa slutsatser gäller farlighet för den särskilda målgruppen (arbetstagare och den allmänna befolkningen), exponeringsvägar (oral exponering, exponering genom inandning, dermal exponering, exponering via ögonen) och typen av effekter (akuta, kroniska, lokala, systemiska). Slutsatserna innefattar:

- Bestämning av **DNEL eller DMEL** från de dosdeskriptorer som ger anledning till de största betänkligheterna (vanligen lägsta NOAEL/LOAEL) per exponeringsväg och typ av effekt.
- Bestämning av en kvalitativ beskrivning av nivån och typen av fara (**low, medium or high hazard** (låg, medelhög eller hög farlighet)) för gränseffekter såsom irritation eller sensibilisering om ingen dosdeskriptor finns tillgänglig. Detta gäller även icke-gränseffekter för vilka ingen DMEL kan bestämmas (t.ex. mutagenitet).
- Påståendet "**no hazard identified**" (ingen fara identifierad) för en exponeringsväg och typ av effekt om inga skadliga effekter har observerats vid gränsvärdet i de rapporterade studierna.
- Påståenden som rör slutsatsen att tillgänglig information inte ger stöd för någon slutsats om ämnets farlighet för en viss exponeringsväg eller typ av effekt. Detta kan inkludera två bedömningsfall:
  - **Okänd farlighet (ingen ytterligare information behövs)**: ska motiveras, t.ex. *testning är inte tekniskt genomförbar och exponeringsbedömning beskriver användningsvillkor under vilka exponering förhindras.*
  - **otillräckligt med tillgängliga data (ingen ytterligare information behövs)**: t.ex. *testning föreslagna.*

Figur 23: Plocklista i IUCLID för slutsats av farlighetsbedömning

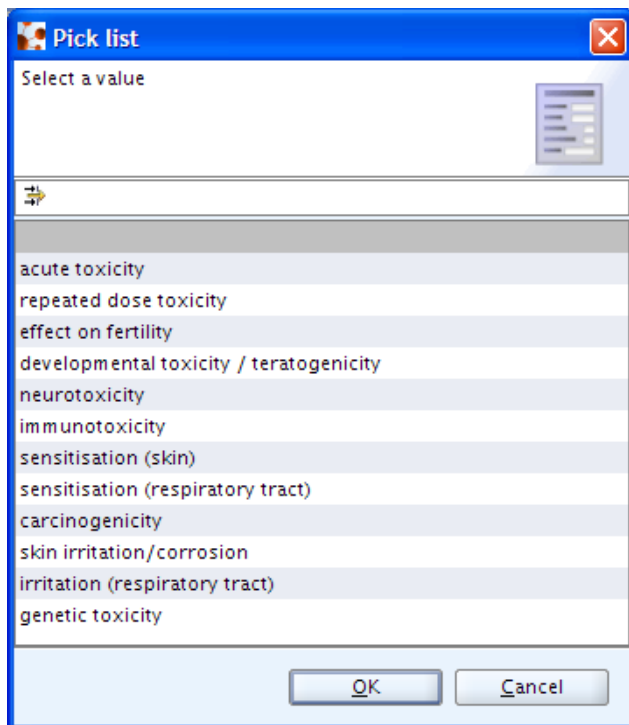


## 5.1 Most sensitive endpoint (Mest känslig endpoint)

Det kan finnas fall när slutsatser som grundar sig på både kvantitativ och kvalitativ farlighetsbedömning finns tillgängliga för samma exponeringsväg (och typ av effekt). Valet av mest känslig endpoint är inte givet. För att säkra överensstämmelse mellan farlighetsbedömningen och exponeringsbedömningen (inklusive riskhanteringsåtgärder) bör bedömaren tillhandahålla en genomsynlig argumentation för huruvida den kvalitativa slutsatsen om farlighet eller den kvantitativa bör styra riskhanteringen.

Nedan finns ett exempel på den plocklista som finns i IUCLID:

Figur 24: Plocklista i IUCLID för mest känslig endpoint



## 5.2 DNEL derivation (Bestämning av DNEL)

Människor bör inte utsättas för högre exponeringsnivåer än den härledda nolleffektnivån, DNEL (Derived No Effects Level). Risken för människor kan anses vara tillräckligt kontrollerad om de uppskattade exponeringsnivåerna inte överstiger lämplig DNEL. Vägledning om bestämning av DNEL finns i **Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.8: Karakterisering av dos-respons [koncentration-respons] för människors hälsa**

Detta avsnitt innehåller råd om och exempel på hur DNEL rapporteras i de flesta fall (dosdeskriptor identifierad för studier av toxicitet vid upprepad exponering eller av reproduktionstoxicitet). Följande fall tas inte upp specifikt:

- Rapportering av DNEL baserat på humandata
- Bestämning av DNEL för akut systemisk toxicitet
- Bestämning av lokal dermal DNEL

### **5.2.1 Endpoints contributing to the derivation of DNELs (Endpoints som bidrar till bestämningen av DNEL)**

Enligt kapitel R.8 i vägledningen förväntas följande DNEL bestämmas vid en farlighetsbedömning (som standard), förutom om avsaknaden av DNEL motiveras. Tabellen nedan ger en översikt över potentiella DNEL som ska bestämmas.

Tabell 1: DNEL som kan behöva bestämmas

Exponeringsmönster	Arbetstagare	Den allmänna befolkningen
Akut – inandning, systemiska effekter	X	X
Akut – dermala, lokala effekter	X	X
Akut – inandning, lokala effekter	X	X
Långsiktig – dermala, systemiska effekter	X	X
Långsiktig – inandning, systemiska effekter	X	X
Långsiktig – orala, systemiska effekter	Ej relevant	X
Långsiktig – dermala, lokala effekter	X	X
Långsiktig – inandning, lokala effekter	X	X

DNEL för systemiska effekter uttrycks i mg/kg kroppsvikt för både dermal och oral exponering. För inandning (både systemisk och lokal exponering) uttrycks effekterna som mg/m<sup>3</sup>.

För toxicitet vid upprepad dosering och för reproduktionstoxicitet förväntas det att en DNEL ska kunna bestämmas om informationskraven i bilaga VIII–XI uppfylls. Om inga oönskade effekter observerades för någon av dessa endpoints vid gränsvärdet kan "No hazard identified" (Ingen farlighet identifierad) väljas.

Om lokala effekter på luftvägarna observeras i studien av toxicitet vid upprepad dosering via inandning bör en DNEL bestämmas för lokal exponering.

När det gäller cancerogenitet förväntas det att en DNEL bestäms om de oönskade effekterna inte har något gränsvärde (genotoxiska cancerogena ämnen). För gränseffekter (icke-genotoxiska cancerogena ämnen) bör DNEL bestämmas.

Vanligen går det inte att bestämma något DNEL för genetisk toxicitet.

För akut toxicitet (systemisk) går det endast i vissa fall att bestämma en DNEL från akutstudier.

### 5.2.2 Overview on DNEL Information to reported in IUCLID (Översikt över DNEL-information som rapporteras i IUCLID)

För att säkra öppenhet om bestämningen av DNEL går det att i IUCLID rapportera en uppsättning uppgifter tillsammans med DNEL för varje exponeringsväg och typ av effekt. Detta inkluderar:

- En plocklista för metoden för bestämning av DNEL och ett fritextfält för motivering om metoden avviker från den som fastställs i Echa-vägledningen.
- Ett värde för den övergripande bedömningsfaktorn, värden för de specifika bedömningsfaktorerna och fritextfält för motivering av de tillämpade bedömningsfaktorerna.
- Värden för dosdeskriptorns startpunkt (efter extrapolering från exponeringsväg till exponeringsväg i tillämpliga fall, se avsnitt 5.2.3.1) och ett fritextfält för förklaringar av extrapoleringen.
- Ett fritextfält för eventuella ytterligare motiveringar och synpunkter.

**Figur 25: Exempel från en toxikologisk sammanfattning i IUCLID ("Toxicological information" (Toxicologisk information)) för bestämning av DNEL.**

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 Metod för bestämning av DNEL

Om en annan strategi väljs än den metod som används i Echas Reach-vägledning bör detta motiveras i avsnittet Justification and comments (Motivering och synpunkter).

#### 5.2.3.1 Dose descriptor starting point (Startpunkt för dosdeskriptor)

Bestämningen av DNEL för en endpoint börjar från den dosdeskriptor som ger störst anledning till betänkligheter. Den ursprungliga dosdeskriptorn kan behöva ändras för att skapa en korrekt startpunkt för en exponeringsväg för vilken ingen studie gjorts (extrapolering från exponeringsväg till exponeringsväg). Denna strategi kan användas för att bestämma långsiktiga, systemiska DNEL för exponering genom inandning/dermal exponering från NOAEL från en oral studie. Extrapolering från exponeringsväg till exponeringsväg är inte tillämplig för lokala effekter.

Normalt bygger extrapolering från exponeringsväg till exponeringsväg på de ekvationer som visas i tabell 2.

Tabell 2: Den vanligaste ekvationen för extrapolering från exponeringsväg till exponeringsväg

Den allmänna befolkningen	Oral till inandning	$N(L)OAEC \text{ för inandning} = \text{oral } N(L)OAEL * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inh.}})$
	Oral till dermal	$\text{Dermal } N(L)OAEC = \text{oral } (N(L)OAEL * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{dermal}}))$
	Inandning till oral	$\text{Oral } NOAEL = \text{Inandnings-}N(L)OAEC / ((1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inh.}}))$
	Inandning till dermal	$\text{Oral } NOAEL = \text{Inandnings-}N(L)OAEC / ((1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{dermal}}/ABS_{\text{inh.}}))$
Arbetstagare	Oral till inandning	$\text{Inandnings-}N(L)OAEC = \text{oral } N(L)OAEL * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inh.}})$

Oral till dermal	$\text{Dermal } N(L)OAEC = \text{oral } (N(L)OAEL * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{dermal}}))$
------------------	---

Inandning till dermal	$\text{Dermal } N(L)OAEL = \text{Inandnings-}N(L)OAEC / ((1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * 0,67 * (ABS_{\text{dermal}}/ABS_{\text{inh.}}))$
-----------------------	---

ABS = absorptionshastighet

### Utförligt exempel: NOAEL för en oral 90-dagarsstudie är 700 mg/kg kroppsvikt/dag

→

**Inandnings-NOAEC för arbetstagare:**  $NOAEC_{\text{corr}} = NOAEL_{\text{oral}} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{dygn}) * (ABS_{\text{oral-rat}}/ABS_{\text{inh-human}}) * (6,7 \text{ m}^3 (8 \text{ timmar})/10 \text{ m}^3 (8 \text{ timmar})) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dygn} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{dygn}) * (0,5 * 1) * 0,67 = 617 \text{ mg}/\text{m}^3$

Det antas att den orala absorptionen är 50 % av absorptionen genom inandning.  $ABS_{\text{oral/rat}}$  = oral absorption hos råttor,  $ABS_{\text{inh./human}}$  = absorption via inandning hos människa.

**Inandnings-NOAEC för befolkningen i allmänhet:**  $NOAEC_{\text{corr}} = NOAEL_{\text{oral}} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{dygn}) * (ABS_{\text{oral-rat}}/ABS_{\text{inh-human}}) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dygn} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{dygn}) * (0,5 * 1) = 304 \text{ mg}/\text{m}^3$

Det antas att den orala absorptionen är 50 % av absorptionen genom inandning.  $ABS_{\text{oral/rat}}$  = oral absorption hos råttor,  $ABS_{\text{inh./human}}$  = absorption via inandning hos människa.

### Motivering för extrapolering från exponeringsväg till exponeringsväg

En motivering krävs i undantagsfall, t.ex. om en dosdeskriptor som är specifik för exponeringsvägen finns tillgänglig (t.ex. om NOAEC från en 90-dagarsstudie med inandning finns tillgänglig för DNEL för inandning) men registranten väljer att använda extrapolering från exponeringsväg till exponeringsväg, eller om registranten inte väljer den dosdeskriptor som ger den lägsta DNEL.

### 5.2.4 Rapportering av bedömningsfaktorer

En uppsättning bedömningsfaktorer bör användas för att konvertera dosdeskriptorn till en DNEL. En förklaring till bakgrunden för dessa bedömningsfaktorer finns i kapitel R.8 i Echa-vägledningen. Tabell 3 nedan ger en sammanfattning av de standardbedömningsfaktorer som bygger på Echas metodik.



Tabell 3: Standardbedömningsfaktorer för bestämning av DNEL

Typ av bedömningsfaktor		Standardvärde	Standardvärde
		Systemiska effekter	Lokala effekter
Mellan arter	Skillnader i ämnesomsättning/kroppsvikt	Allometrisk skalning <sup>1</sup>	-
	Återstående skillnader	2,5	2,5
Inom arter	Arbetstagare	5	5
	Den allmänna befolkningen	10	10
Exponeringens varaktighet	Subakut till kronisk	6	6
	Subkronisk till kronisk	2	2
Dos-respons	Startpunkt LOAEL/LOAEC	≥3	≥3

Startpunkt NOAEL/NOAEC	≥1	≥1
------------------------	----	----

**Obs!** Allometrisk skalning används vanligen inte vid bestämning av DNEL för inandning. I det fallet antas skillnaderna i allometri kompenseras för av skillnaderna i andningsfrekvens.

Den förklaring som följer innehåller råd om de olika typerna av bedömningsfaktorer:

- För att ta hänsyn till skillnaderna mellan arter bör i de flesta fall (undantag: DNEL för inandningseffekter och lokala inandningseffekter) bedömningsfaktorer för båda användas, allometrisk skalning och återstående skillnad. Den bedömningsfaktor som är förknippad med allometrisk skalning beror på vilken art som används vid testningen. För inandning tillämpas vanligen inte allometrisk skalning för DNEL.
- För att ta hänsyn till variationer inom arter (mellan människor) när det gäller DNEL är bedömningsfaktorn 5 för arbetstagare och 10 för den allmänna befolkningen.
- Exponeringens varaktighet i det test från vilket dosdeskriptorn tas ger en bedömningsfaktor på 2 eller 6.
- Om en LOAL/LOAEC används som startpunkt för bestämningen av DNEL bör en bedömningsfaktor på minst 3 användas. Om de skadliga effekter som observeras vid denna dosnivå skulle vara allvarliga bör dock en högre bedömningsfaktor användas.
- Om en NOAEL/NOAEC används som startpunkt för bestämningen av DNEL är standardbedömningsfaktorn för denna parameter 1. Om den effekt som observeras vid en högre dosnivå (LOAEL/LOAEC) är allvarlig bör dock en högre bedömningsfaktor användas. Dessutom kan ytterligare bedömningsfaktorer användas, t.ex. för jämförelse med strukturellt likna ämnen.
- Den övergripande bedömningsfaktorn är produkten av alla bedömningsfaktorer (se exemplet nedan).

**Utförligt exempel:** Basen för DNEL är en oral NOAEL (700 mg/kg kroppsvikt/dygn) från en oral 90-dagarsstudie (subkronisk) på råttor. NOAEC<sub>corr</sub> för exponeringsvägen inandning är 617 mg/m<sup>3</sup> för arbetstagare och 304 mg/m<sup>3</sup> för den allmänna befolkningen (se ovan för extrapolering från exponeringsväg till exponeringsväg).

<sup>1</sup> Råtta: 4, mus: 7, hamster: 5, marsvin: 3, kanin: 2.4, apa: 2, hund: 1.4

Tabellerna 4a och 4b innehåller exempel på bedömningsfaktorer som ska tillämpas enligt Echas metodik:

**Table 4a: Exempel på användning av bedömningsfaktorer vid bestämning av DNEL (arbetstagare)**

<b>Exponeringsväg Arbetstagare och typ av effekt</b>	
Inandning Systemisk långtidseffekt	<p>Bedömningsfaktor för skillnader i exponeringens varaktighet: 2 (<i>DNEL baseras på en 90-dagarsstudie</i>)</p> <p>Bedömningsfaktor för andra skillnader mellan arter (allometrisk skalning används inte för inandning): 2,5</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader inom arter: 5 (för arbetstagare)</p> <p>Övergripande bedömningsfaktor: <math>2 \cdot 2,5 \cdot 5 = 25</math></p> <p><b>DNEL är:</b> <math>616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3</math></p>
Dermal Systemisk långtidseffekt	<p>Bedömningsfaktor för skillnader i exponeringens varaktighet: 2 (<i>DNEL baseras på en 90-dagarsstudie</i>)</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader mellan arter: 4 (råtta)</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader inom arter: 2,5</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader inom arter: 5 (för arbetstagare)</p> <p>Övergripande bedömningsfaktor: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 5 = 100</math></p> <p><b>DNEL är:</b> <math>700 \text{ mg/kg kroppsvikt/dygn} / 100 = 7 \text{ mg/kg kroppsvikt/dygn}</math></p>
Oral Systemisk långtidseffekt	<b>Ej relevant</b>

**Tabell 4b: Exempel på användning av bedömningsfaktorer vid bestämning av DNEL (konsument)**

Exponeringsväg Den allmänna befolkningen och typ av effekt	
Inandning Systemisk långtidseffekt	<p>Bedömningsfaktor för skillnader i exponeringens varaktighet: 2 (<i>DNEL baseras på en 90-dagarsstudie</i>)</p> <p>Bedömningsfaktor för andra skillnader mellan arter (allometrisk skalning används inte för inandning): 2,5</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader inom arter: 10 (<i>för den allmänna befolkningen</i>)</p> <p>Övergripande bedömningsfaktor: <math>2 * 2,5 * 10 = 50</math></p> <p><b>DNEL är:</b> <math>304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3</math></p>
Dermal Systemisk långtidseffekt	<p>Bedömningsfaktor för skillnader i exponeringens varaktighet: 2 (<i>DNEL baseras på en 90-dagarsstudie</i>)</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader mellan arter: 4 (råtta)</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader inom arter: 2,5</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader inom arter: 10 (<i>för den allmänna befolkningen</i>)</p> <p>Övergripande bedömningsfaktor: <math>2 * 4 * 2,5 * 10 = 200</math></p> <p><b>DNEL är:</b> <math>700 \text{ mg/kg kroppsvikt/dygn} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg kroppsvikt/dygn}</math></p>
Oral Systemisk långtidseffekt	<p>Bedömningsfaktor för skillnader i exponeringens varaktighet: 2 (<i>baserat på en 90-dagarsstudie</i>)</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader mellan arter: 4 (råtta)</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader inom arter: 2,5</p> <p>Bedömningsfaktor för skillnader inom arter: 10 (<i>för den allmänna befolkningen</i>)</p> <p>Bedömningsfaktor för återstående osäkerheter</p> <p>Övergripande bedömningsfaktor: <math>2 * 4 * 2,5 * 10 = 200</math></p> <p><b>DNEL är:</b> <math>700 \text{ mg/kg kroppsvikt/dygn} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg kroppsvikt/dygn}</math></p>

## 6. FRÅN TOXIKOLOGISK SAMMANFATTNING TILL EXPONERINGS- OCH RISKBEDÖMNING

I följande avsnitt förklaras det i korthet hur de slutsatser från farlighetsbedömningen som rapporteras i avsnitt 7 i IUCLID påverkar exponeringsbedömningens omfattning och typen av riskkaraktisering.

### 6.1 Översikt över typer av kemikaliesäkerhetsbedömning

Om faror har identifierats för någon toxikologisk endpoint måste ett exponeringsscenario byggas upp. Tre typer av riskkaraktisering och motsvarande exponeringsuppskattning kan identifieras beroende på slutsatserna från farlighetsbedömningen.

I tabell 5 sammanfattas elementen i de tre typerna av säkerhetsbedömning. Motsvarande information om exponering och risk rapporteras i kapitel 8 och 10 i kemikaliesäkerhetsrapporten.

**Tabell 5: Typer av säkerhetsbedömning**

Typ av riskkaraktisering	Exponeringsscenario (användningsförhållanden)	Exponeringsuppskattning	Riskkaraktisering
Kvantitativ	Ja	Ja	Riskkaraktiseringskvot (RCR) < 1
Semikvantitativ	Ja	Ja	exponering < gränsvärde + ytterligare argument för att motivera att exponeringen är tillräckligt låg
Kvalitativ	Ja	kan behövas för att visa minimering	kontrollstrategin motsvarar faran

Tabell 6 särskiljer ytterligare mellan ett antal olika bedömningsfall för de tre typerna av bedömning.

**Tabell 6: Typ av slutsats från farlighetsbedömning och motsvarande typ av riskkaraktisering**

Typ av slutsats om farlighet som rapporteras i IUCLID	Relaterad typ av riskkaraktisering
DNEL (härledd nolleffektnivå, Derived No Effect Level)	Kvantitativ
DMEL (härledd minimieffektnivå, Derived Minimum Effect Level)	Semikvantitativ
Andra toxikologiska gränsvärden	Semikvantitativ
Låg farlighet (inget gränsvärde bestämt)	Kvalitativ
Medelhög farlighet (inget gränsvärde bestämt)	Kvalitativ
Hög farlighet (inget gränsvärde bestämt)	Kvalitativ
Okänd farlighet (ingen ytterligare information behövs):	Kvalitativ
Otillräcklig tillgång till data: mer information krävs	Kvalitativ – testningsförslag
Ingen farlighet identifierad	Krävs inte
Ingen DNEL krävs, korttidsexponering styrs av villkoren för långtidsexponering	Krävs inte

## 6.2 Ingen riskkaraktisering krävs

Baserat på relevanta endpointsammanfattningar kan slutsatsen dras att inga risker har identifierats för en viss exponeringsväg och typ av effekt och att ingen exponeringsuppskattning därför behövs. För akut systemisk toxicitet tyder t.ex. all tillgänglig information på att inga skadliga effekter observeras vid relevanta tester. Därmed krävs ingen särskild bedömning av toppexponering.

Samma utfall kan gälla i fall där lokala effekter observeras efter korttidsexponering och DNEL finns även för lokala effekter efter långtidsexponering (eller upprepad exponering). I ett sådant fall antas det att de akuta effekterna kan förhindras om exponeringen hålls under DNEL för långtidsexponering. Därmed krävs ingen riskkaraktisering för lokala korttidseffekter.

## 6.3 Kvantitativ riskkaraktisering

Om en DNEL kan bestämmas krävs en kvantitativ riskkaraktisering i kemikaliesäkerhetsbedömningen. Baserat på de villkor som beskrivs i exponeringsscenerierna ska motsvarande exponeringsuppskattningar bestämmas för relevanta exponeringsvägar. Dessa uppskattningar ska sedan jämföras med DNEL. Exponeringsvärden kan behöva bestämmas för i) enstaka exponeringshändelser eller toppexponering (i tillämpliga fall) eller ii) för långtidsexponering (t.ex. en genomsnittlig daglig exponering). Riskkontroll anses visad om riskkaraktiseringskvoten är lägre än 1.

## 6.4 Semikvantitativ riskkaraktisering

Om en DMEL har bestämts i stället för en DNEL krävs en semikvantitativ riskkaraktisering i kemikaliesäkerhetsbedömningen. Baserat på de villkor som beskrivs i exponeringsscenerierna ska motsvarande exponeringsuppskattningar bestämmas och jämföras med DMEL. Påvisande av riskkontroll innefattar två element: (i) den uppskattade exponeringen ligger under DMEL och (ii) ytterligare argument presenteras för att de kontrollåtgärder som beskrivs i exponeringsscenerierna lämpar sig för att minimera exponeringen.

Samma typ av riskkaraktisering gäller om andra toxikologiska gränsvärden har bestämts, t.ex. DNEL enligt exponeringsväg a) i bilaga XI.3 (exponeringsbaserad anpassning). I dessa fall krävs även en jämförelse med den uppskattade exponeringen tillsammans med en argumentation från fall till fall för att exponeringen är tillräckligt låg för påvisande av riskkontroll.

## 6.5 Kvalitativ riskkaraktisering

Om inga kvantitativa gränser finns att tillgå krävs en kvalitativ riskkaraktisering i kemikaliesäkerhetsbedömningen. En sådan utgörs av en argumentation för att de driftförhållanden och riskhanteringsåtgärder som beskrivs i exponeringsscenerierna räcker för att eliminera sannolikheten för effekter. Exponeringsuppskattningar kan behövas för att visa vilken exponeringsnivå som förväntas under de förhållanden som beskrivs i exponeringssceneriet.

Tre huvudsakliga bedömningssituationer kan urskiljas:

- Ämnet uppfyller kraven för att klassificeras för lokala effekter, och baserat på klassificeringen kan farlighetsnivån och motsvarande riskkontrollstrategi bestämmas i enlighet med Echas vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, del E, tabell E-3.1.
- Den tillgängliga informationen räcker inte för att dra någon slutsats om farorna. Ingen ytterligare information om ämnets egenskaper krävs dock eftersom det är osannolikt att

exponering inträffar ifall de förhållanden som rapporteras i exponeringsscenarierna tillämpas. Denna typ av bedömning tillämpas exempelvis

- om informationskraven anpassas i enlighet med bilaga XI.3 (exponeringsväg b och c), eller
  - om ingen exponering genom inandning antas föreligga på grund av ämnets ångtryck eller frånvaron av damm under användningsförhållandena.
- Mer information krävs för farlighetsbedömning och testning föreslås. De preliminära åtgärder som beskrivs i exponeringsscenarierna förväntas räcka för att kontrollera exponeringen i frånvaro av resultat från föreslagna tester. Detta bör motiveras i riskkaraktiseringen.

EUROPEISKA KEMIKALIEMYNDIGHETEN  
ANNEGATAN 18, P.B. 400,  
FI-00121 HELSINGFORS, FINLAND  
ECHA.EUROPA.EU