

Udarbejdelse af toksikologiske resuméer i  
IUCLID og fastsættelse af DNEL-værdier  
**Praktisk vejledning 14**

**ABC**



## JURIDISK MEDDELELSE

Dette dokument indeholder en vejledning om REACH og forklarer forpligtelserne i henhold til REACH-forordningen, og hvordan de skal efterleves. Brugerens opmærksomhed henledes imidlertid på, at REACH-forordningen er den eneste autentiske juridiske referencetekst, og at oplysningerne i dette dokument ikke udgør juridisk rådgivning. Det Europæiske Kemikalieagentur påtager sig intet ansvar for indholdet af dette dokument.

Version	Ændringer
Version 1	Første udgave – juli 2012

### Praktisk vejledning 14: Udarbejdelse af toksikologiske resuméer i IUCLID og fastsættelse af DNEL-værdier

**Reference:** ECHA-12-B-15-DA

**ISBN-13:** 978-92-9217-728-7

**ISSN:** 1831-6557

**Dato for offentliggørelse:** Juli 2012

**Sprog:** Dansk

© Det Europæiske Kemikalieagentur, 2012  
Forside © Det Europæiske Kemikalieagentur

Ansvarsfraskrivelse: Dette er en oversættelse til arbejdsbrug af et dokument, som oprindeligt blev offentliggjort på engelsk. Det originale dokument findes på ECHA's hjemmeside.

Gengivelse tilladt med fuld kildeangivelse som følger:

"Kilde: Det Europæiske Kemikalieagentur, <http://echa.europa.eu/>", forudsat at ECHA's kommunikationsafdeling ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)) underrettes skriftligt herom.

Dette dokument bliver tilgængeligt på følgende 22 sprog:

*bulgarsk, dansk, engelsk, estisk, finsk, fransk, græsk, italiensk, lettisk, litauisk, maltesisk, nederlandsk, polsk, portugisisk, rumænsk, slovakisk, slovensk, spansk, svensk, tjekkisk, tysk og ungarsk.*

Har du spørgsmål eller kommentarer til dette dokument, kan du sende dem ved hjælp af forespørgselsblanketten (angiv venligst reference og dato for offentliggørelse). Der er adgang til blanketten via ECHA's kontaktside på:  
<http://echa.europa.eu/da/contact>.

### Det Europæiske Kemikalieagentur

Postadresse: P.O. Box 400, FI-00121 Helsingfors, Finland  
Besøgsadresse: Annankatu 18, Helsingfors, Finland

## Indholdsfortegnelse

<b>1. INDLEDNING</b> .....	<b>8</b>
<b>2. RESUMÉ AF KRAVENE FRA BILAG I TIL REACH</b> .....	<b>9</b>
<b>3. ARBEJDSGANG</b> .....	<b>10</b>
<b>4. FRA FYLDESTGØRENDE UNDERSØGELSESRRESUMÉER TIL EFFEKTPARAMETERRESUMÉ</b> .....	<b>12</b>
<b>4.1 Toxicokinetics, metabolism and distribution (Toksikokinetik, metabolisme og fordeling) (7.1)</b> .....	<b>12</b>
4.1.1 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger) .....	12
4.1.2 Key value for chemical safety assessment (Primær værdi til kemikaliesikkerhedsvurdering).....	13
4.1.2.1 Bioaccumulation potential (Bioakkumuleringspotentiale).....	13
4.1.2.2 Absorption rate (Absorptionsgrad) .....	13
4.1.3 Discussion (Beskrivelse) .....	13
<b>4.2 Acute toxicity (Akut toksicitet) (7.2)</b> .....	<b>13</b>
4.2.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion) .....	14
4.2.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé) .....	15
4.2.3 Justification for selection (Begrundelse for valg) .....	15
4.2.4 Effect level (Effektniveau).....	16
4.2.5 Quality of whole database (Den samlede databases kvalitet) .....	16
4.2.6 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger) .....	16
4.2.7 Discussion (Beskrivelse) .....	16
4.2.8 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering).....	17
<b>4.3 Irritation/corrosion (Irritation/ætsning) (7.3)</b> .....	<b>17</b>
4.3.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion) .....	18
4.3.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé) .....	19
4.3.3 Justification for selection (Begrundelse for valg) .....	19
4.3.4 Effect level (Effektniveau).....	19
4.3.5 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger) .....	20
4.3.6 Discussion (Beskrivelse) .....	20
4.3.7 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering).....	20
<b>4.4 Sensitisation (Sensibilisering) (7.4)</b> .....	<b>20</b>
4.4.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion) .....	21
4.4.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé) .....	22
4.4.3 Justification for selection (Begrundelse for valg) .....	22
4.4.4 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger) .....	22
4.4.5 Discussion (Beskrivelse) .....	22
4.4.6 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering).....	22
<b>4.5 Repeated dose toxicity (Toksicitet ved gentagen dosering) (7.5)</b> .....	<b>23</b>
4.5.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion) .....	24

4.5.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé) .....	25
4.5.3 Justification for selection (Begrundelse for valg) .....	25
4.5.4 Effect level (Effektniveau) .....	26
4.5.5 Test type (Forsøgstype) .....	26
4.5.6 Species (Art) .....	27
4.5.7 Quality of whole database (Den samlede databases kvalitet) .....	27
4.5.8 Target organ (Målorgan) .....	27
4.5.9 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger) .....	27
4.5.10 Discussion (Beskrivelse) .....	27
4.5.11 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering) .....	27
<b>4.6 Genetic toxicity (Genetisk toksicitet) (7.6) .....</b>	<b>28</b>
4.6.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion) .....	28
4.6.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé) .....	30
4.6.3 Justification for selection (Begrundelse for valg) .....	31
4.6.4 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger) .....	31
4.6.5 Discussion (Beskrivelse) .....	31
4.6.6 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering) .....	31
<b>4.7 Carcinogenicity (Carcinogenicitet) (7.7) .....</b>	<b>31</b>
4.7.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion) .....	32
4.7.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé) .....	33
4.7.3 Justification for selection (Begrundelse for valg) .....	33
4.7.4 Effect level (Effektniveau) .....	34
4.7.5 Test type (Forsøgstype) .....	34
4.7.6 Species (Art) .....	34
4.7.7 Quality of whole database (Den samlede databases kvalitet) .....	34
4.7.8 Target organ (Målorgan) .....	34
4.7.9 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger) .....	35
4.7.10 Discussion (Beskrivelse) .....	35
4.7.11 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering) .....	35
<b>4.8 Toxicity to reproduction (Reproduktionstoksicitet) (7.8) .....</b>	<b>35</b>
4.8.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion) .....	36
4.8.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) .....	36
4.8.3 Justification for selection (Begrundelse for valg) .....	37
4.8.4 Effect level (Effektniveau) .....	37
4.8.5 Test type (Forsøgstype) .....	37
4.8.6 Species (Art) .....	37
4.8.7 Quality of whole database (Den samlede databases kvalitet) .....	37
4.8.8 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger) .....	37
4.8.9 Discussion (Beskrivelse) .....	37

4.8.10 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering).....	37
<b>5. FRA EFFEKTPARAMETERRESUMÉER TIL RESUMÉ AF TOKSIKOLOGISKE OPLYSNINGER .....</b>	<b>38</b>
<b>5.1 Most sensitive endpoint (Den mest følsomme effektparameter): .....</b>	<b>39</b>
<b>5.2 DNEL-fastsættelse .....</b>	<b>40</b>
5.2.1 Effektparametre, der bidrager til fastsættelse af DNEL-værdier .....	40
5.2.2 Overblik over DNEL-oplysninger, der skal indberettes i IUCLID.....	41
5.2.3 DNEL Derivation Method (DNEL-fastsættelsesmetode) .....	42
5.2.3.1 Dose descriptor starting point (Dosisdeskriptør-udgangspunkt) .....	42
5.2.4 Indberetning af vurderingsfaktorer .....	43
<b>6. FRA TOKSIKOLOGISK RESUMÉ TIL EKSPONERINGS- OG RISIKOVURDERING ...</b>	<b>47</b>
<b>6.1 Overblik over typer af kemikaliesikkerhedsvurdering .....</b>	<b>47</b>
<b>6.2 Risikokarakterisering ikke påkrævet .....</b>	<b>48</b>
<b>6.3 Kvantitativ risikokarakterisering .....</b>	<b>48</b>
<b>6.4 Semikvantitativ risikokarakterisering .....</b>	<b>48</b>
<b>6.5 Kvalitativ risikokarakterisering .....</b>	<b>48</b>

## Figurer

Figur 1: Arbejdsgang for de toksikologiske resuméer .....	10
Figur 2: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for toksikokinetik.....	12
Figur 3: IUCLID-liste vedrørende bioakkumulering .....	13
Figur 4: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for akut toksicitet .....	14
Figur 5: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion for akut toksicitet .....	15
Figur 6: IUCLID-liste vedrørende effektniveau for akut toksicitet .....	16
Figur 7: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for irritation .....	18
Figur 8: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion.....	18
Figur 9: IUCLID-liste vedrørende effektniveau for hud-/øjenirritation/ætsning .....	19
Figur 10: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for hudsensibilisering.....	21
Figur 11: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion for sensibilisering.....	21
Figur 12: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for toksicitet ved gentagen dosering.....	24
Figur 13: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion for toksicitet ved gentagen dosering.....	24
Figur 14: IUCLID-liste vedrørende effektniveau for toksicitet ved gentagen dosering.....	26
Figur 15: IUCLID-liste vedrørende forsøgstype for toksicitet ved gentagen dosering.....	26
Figur 16: IUCLID-liste vedrørende art for toksicitet ved gentagen dosering .....	27
Figur 17: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for genetisk toksicitet .....	28
Figur 18: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion for genetisk toksicitet.....	29
Figur 19: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for carcinogenicitet, når der ikke er tilgængelige undersøgelser .....	32
Figur 20: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion for carcinogenicitet .....	32

---

Figur 21: IUCLID-liste vedrørende effektniveau for carcinogenicitet .....	34
Figur 22: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for reproduktionstoksicitet .....	36
Figur 23: IUCLID-liste vedrørende farevurderingskonklusion .....	39
Figur 24: IUCLID-liste vedrørende den mest følsomme effektparameter .....	40
Figur 25: Eksempel fra et toksikologisk resumé i IUCLID ("Toxicological information" (Toksikologiske oplysninger)) for DNEL-fastsættelse .....	42

## 1. INDLEDNING

For at demonstrere sikker anvendelse af stofferne skal registranterne opfylde de oplysningskrav, der er opstillet i artikel 10 og 12 i REACH-forordningen 1907/2006/EF og i bilag I, VI, VII-X og XI til forordningen.

Dette dokument indeholder oplysninger om udarbejdelse af de toksikologiske resuméer i afsnit 7 i IUCLID og om fastsættelse af DNEL-værdier. DNEL (det afledte nuleffektniveau) er det eksponeringsniveau, som eksponering af mennesker ikke bør overstige. IUCLID indeholder to niveauer af toksikologiske resuméer:

- Resuméer for enkelte effektparametre: Et IUCLID-effektparameterresumé (EPS) omfatter - for en enkelt toksikologisk effektparameter - de oplysninger, som er udvalgt til at blive videreført til farevurderingen. Det er baseret på de (fyldestgørende) undersøgelsesresuméer, som er indberettet for den pågældende effektparameter (se afsnit 7.1 til 7.12).
- Resumé af toksikologiske oplysninger: Resuméet af toksikologiske oplysninger (IUCLID-effektparameterresuméet "Toxicological information") i afsnit 7 integrerer de effektparameterspecifikke resuméer og præsenterer konklusionen fra farevurderingen for hver målgruppe (arbejdstagere, den almindelige befolkning), eksponeringsvej (oral, indånding, dermal, øjne) og virkningstype (langtids- eller korttidsvirkning, lokal eller systemisk virkning). Konklusionen kan udtrykkes som en kvantitativ tærskel (f.eks. DNEL eller DMEL) eller en kvalitativ indikator for fare.

Dette dokument beskriver desuden, hvordan konklusionerne fra farevurderingen påvirker eksponeringsvurderingens omfang og typen af risikokarakterisering.

Det skal bemærkes, at denne praktiske vejledning ikke omhandler udarbejdelsen af fyldestgørende undersøgelsesresuméer og undersøgelsesresuméer i IUCLID. Der findes yderligere oplysninger i Praktisk vejledning 3: Rapportering af fyldestgørende undersøgelsesresuméer.

Denne praktiske vejledning omhandler ikke følgende vurderinger:

- fastsættelse af lokal dermal DNEL-værdi
- DMEL-fastsættelse
- indberetning af humane data og anvendelse af humane data til konklusioner om effektparametre
- effektparameterresumé for respiratorisk sensibilisering
- fastsættelse af DNEL-værdier for akut systemisk toksicitet.

Der er mere omfattende vejledning om DNEL-fastsættelse i ***Vejledning om informationskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering, kapitel R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health (karakterisering af dosis[koncentrations]-respons for menneskers sundhed)***



## 2. RESUMÉ AF KRAVENE FRA BILAG I TIL REACH

Bilag I til REACH-forordningen fastlægger, hvordan vurderingen af farligheden for menneskers sundhed skal foretages. Den omfatter fire trin: 1) evaluering af oplysninger fra studier, der ikke omfatter mennesker, 2) evaluering af oplysninger om effekter på mennesker, 3) klassificering og mærkning og 4) fastsættelse af DNEL-værdier.

Evalueringen af oplysninger fra studier, der ikke omfatter mennesker, omfatter:

- fareidentifikation for effekten på grundlag af alle foreliggende oplysninger fra studier, der ikke omfatter mennesker
- bestemmelse af det kvantitative dosis-respons-forhold (koncentration-effekt-forhold).

Kan det kvantitative dosis-respons-forhold (koncentration-effekt-forhold) ikke bestemmes, skal der foretages en kvalitativ vurdering.

Valget af undersøgelse (studie) og dosisdeskriptør, der skal videreføres i farevurderingen, skal ske på grundlag af følgende regler:

- Der skal sædvanligvis vælges den undersøgelse, der har den laveste dosisdeskriptør. Der skal imidlertid tages højde for flere andre faktorer, f.eks. gennemførelsen af undersøgelsen, tilstrækkelighed, forsøgsartsrelevans, resultaternes kvalitet, forsøgsvaliditet.
- Hvis der ikke vælges den undersøgelse, der har den laveste dosisdeskriptør, skal der gives en fyldestgørende begrundelse.

I forbindelse med fastsættelse af DNEL-værdier skal der tages højde for følgende:

- DNEL-værdien skal afspejle eksponeringens forventede vej(e), varighed og hyppighed.
- For nogle effektparametre (f.eks. mutagenicitet) vil de foreliggende oplysninger muligvis ikke give mulighed for at fastsætte en DNEL-værdi.
- Alt efter de identificerede anvendelser (og den forventede eksponering) kan det være nødvendigt at fastsætte forskellige DNEL-værdier for hver relevant befolkningsgruppe.

Ved fastsættelse af DNEL-værdier skal der tages højde for følgende faktorer:

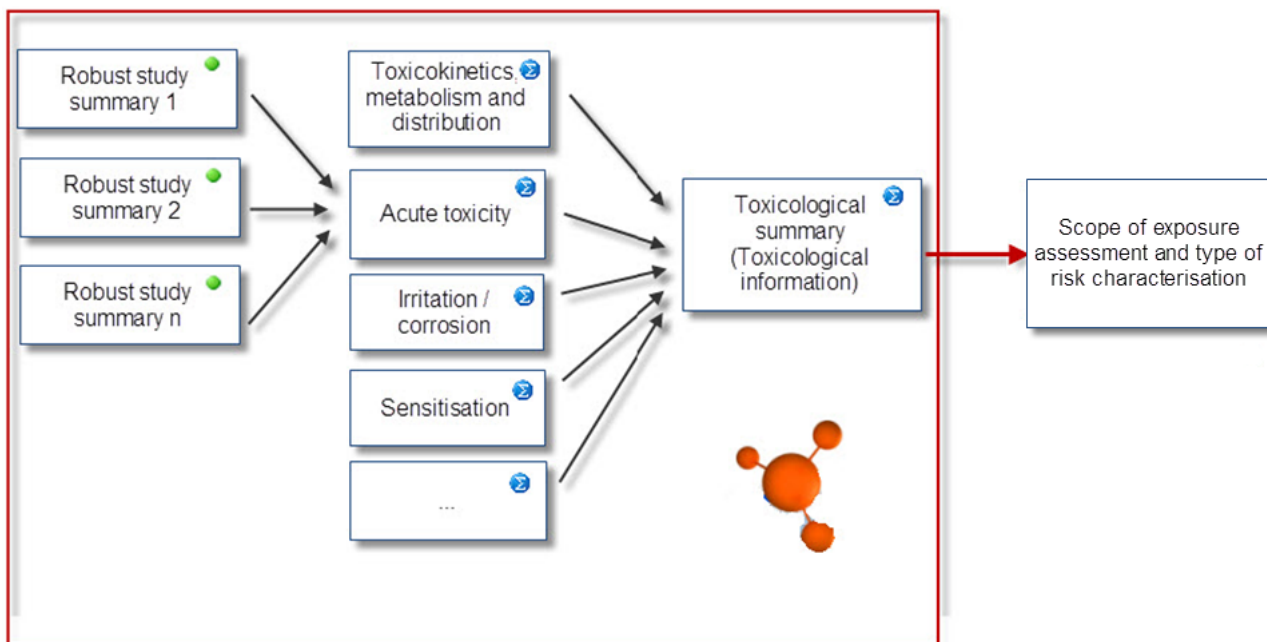
- usikkerheden som følge af variation i forsøgsdata og variation inden for og mellem arterne
- virkningernes art og alvor
- følsomheden hos den befolkningsgruppe, som oplysningerne om eksponering gælder for.

Kan der ikke fastsættes en DNEL-værdi, skal dette angives tydeligt og begrundes fyldestgørende.

### 3. ARBEJDSGANG

Figur 1 er en illustration af den primære arbejdsgang fra indberetning af de tilgængelige undersøgelser (effektparameter for effektparameter) til udarbejdelse af det toksikologiske resumé i IUCLID for stoffer i mængder på 10 ton eller derover pr. år, som derpå videreføres til eksponeringsvurdering og risikokarakterisering.

**Figur 1: Arbejdsgang for de toksikologiske resuméer**



**Tekst i figur 1:**

Robust study summary	Fyldestgørende undersøgelsesresumé
Tox... distribution	Toksikokinetik, metabolisme og fordeling
Acute toxicity	Akut toksicitet
Irritation/corrosion	Irritation/ætsning
Sensitisation	Sensibilisering
Tox...information)	Toksikologisk resumé (Toksikologiske oplysninger)
Scope of... characterisation	Eksponeringsvurderingens omfang og typen af risikokarakterisering

1. Processen indledes med indberetning af de fyldestgørende undersøgelsesresuméer i IUCLID-effektparameterundersøgelsesposterne. Dette trin er beskrevet i Praktisk vejledning 3: Rapportering af fyldestgørende undersøgelsesresuméer.
2. Derpå vælges om muligt ét fyldestgørende undersøgelsesresumé (dvs. én IUCLID-

effektparameterundersøgelsespost) til anvendelse som reference i effektparameterresuméet. Om nødvendigt kan alle fyldestgørende undersøgelsesresuméer for en specifik effektparameter imidlertid tages i betragtning og anvendes som reference i effektparameterresuméet. Effektparameterresuméet skal også omfatte en vurdering af den samlede database, en beskrivelse af resultater og begrundelse for klassificering/manglende klassificering.

3. Endelig samles oplysninger fra alle effektparameterresuméer i (det samlede) toksikologiske resumé. Der udarbejdes konklusioner vedrørende fare med inddragelse af enten DNEL- eller DMEL-fastsættelser eller kvalitative konklusioner vedrørende fare. Ud fra konklusionerne vedrørende fare bestemmes eksponeringsvurderingens omfang og typen af risikokarakteriseringer.

## 4. FRA FYLDESTGØRENDE UNDERSØGELSESRÆSUMÉER TIL EFFEKTPARAMETERRESUMÉ

I de følgende afsnit vejledes registranten i udfyldelse af de felter med relation til hvert enkelt toksikologisk effektparameterresumé, som kan anvendes til udledning af konklusioner vedrørende fare.

### 4.1 Toxicokinetics, metabolism and distribution (Toksikokinetik, metabolisme og fordeling) (7.1)

Dette IUCLID-effektparameterresumé omfatter:

- et frit tekstfelt til angivelse af en kort beskrivelse af de tilgængelige primære oplysninger
- primære værdier for niveauet af potentiel bioakkumulering og primære værdier for absorption til kemikaliesikkerhedsvurderingen (CSA)
- et beskrivelsesfelt til angivelse af yderligere forklaring og begrundelser for valget af de primære værdier.

**Figur 2: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for toksikokinetik**

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary titled 'Toxicokinetics, metabolism and distribution'. The interface includes a navigation pane on the left with a tree view showing categories like '3 Manufacture', '4 Physical and chemical properties', '5 Environmental fate and effects', '6 Ecotoxicology', '7 Toxicology', and '7.1 Toxicokinetics, metabolism and distribution'. The main content area is divided into several sections:

- Short description of key information:** A text box containing the following text: "No studies are available. Based on molecular structure, molecular weight, water solubility, and octanol-water partition coefficient it can be expected that both oral and dermal absorption rates are moderate, distribution in the body is not wide and that elimination occurs mainly by metabolism. The adverse effects seen in the oral 90-day study confirm that the substance has at least moderate oral absorption rate."
- Key value for chemical safety assessment:** This section contains input fields for:
  - Bioaccumulation potential: high bioaccumulation potential
  - Absorption rate - oral (%): 50
  - Absorption rate - dermal (%): 50
  - Absorption rate - inhalation (%): 100
- Discussion:** A text box with the following text: "ABSORPTION The physico-chemical characteristics of ECHA Substance (log Pow 4.7), molecular structure and the molecular mass are in a range suggestive of absorption from the gastro-intestinal tract subsequent to oral ingestion. This assumption of an oral absorption is confirmed by the data on subchronic oral toxicity. N-octanol/water partition coefficient and molecular weight of ECHA Substance are in ranges which do not favour high dermal absorption."

Nedenfor beskrives de forskellige felter i effektparameterresuméet: Toksikokinetik, metabolisme og fordeling.

#### 4.1.1 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger)

Dette tekstfelt skal indeholde en beskrivelse af de væsentligste undersøgelsesoplysninger om absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse eller observationer baseret på fysisk-kemiske egenskaber.

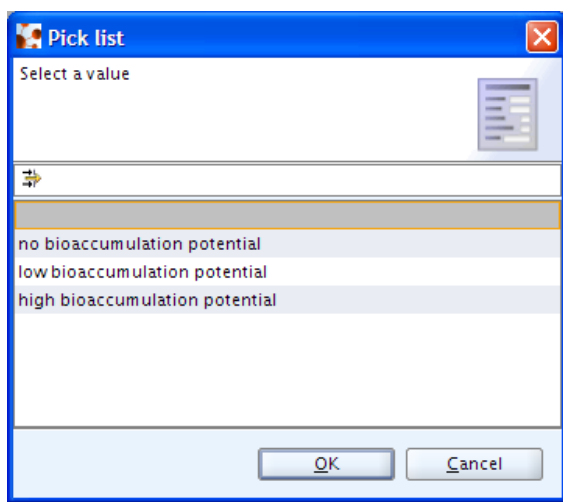
### 4.1.2 Key value for chemical safety assessment (Primær værdi til kemikaliesikkerhedsvurdering)

I dette afsnit angives de primære værdier for bioakkumulering og absorptionsgrader. Disse oplysninger anvendes for eksempel i forbindelse med ekstrapolering mellem eksponeringsveje eller beskrivelse af den potentielle interne dosis i CSA'en.

#### 4.1.2.1 Bioaccumulation potential (Bioakkumuleringspotentiale)

Den endelige angivelse af bioakkumuleringspotentiale kan foretages ved at vælge ét af de tilgængelige punkter på listen (se figuren nedenfor).

Figur 3: IUCLID-liste vedrørende bioakkumulering



Oplysningerne er sædvanligvis baseret på fysisk-kemiske egenskaber (log Kow, molekylstruktur og molekylvægt) og på metabolisme (hvis der foreligger oplysninger).

Rationalet bag den angivne værdi kan forklares i beskrivelsesfeltet nedenfor.

#### 4.1.2.2 Absorption rate (Absorptionsgrad)

Oplysningerne er sædvanligvis baseret på fysisk-kemiske egenskaber (log Kow, molekylstruktur og molekylvægt).

### 4.1.3 Discussion (Beskrivelse)

Fortolkningen af resultaterne skal angives i dette afsnit. Dette omfatter for eksempel:

- en beskrivelse af de potentielle datamangler
- resultaternes relevans for risikovurderingen - for eksempel, i hvilket omfang resultaterne fra en dyreundersøgelse er relevante i relation til menneskers sundhed.

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

Dette IUCLID-effektparameterresumé omfatter for hver eksponeringsvej følgende elementer:

- en liste til indberetning af konklusionen for denne effektparameter
- et link til de valgte undersøgelsesposter (fyldstgørende undersøgelsesresuméer), som understøtter konklusionen
- et frittekstfelt til begrundelsen for valget af denne undersøgelse

- en dosisdeskriptørtype (fra listen) og en værdi for det effektniveau, som er identificeret i den pågældende undersøgelse
- et fritekstfelt til karakterisering af den samlede databases kvalitet i relation til denne effektparameter.

Følgende tekstfelter kan anvendes til angivelse af konsoliderede oplysninger på tværs af de tre veje:

- et fritekstfelt til beskrivelse af de primære oplysninger, som er udtrukket fra de fyldestgørende undersøgelsesresuméer
- et fritekstfelt til tilføjelse af yderligere forklaring og argumentation vedrørende de dragne konklusioner for denne effektparameter (Discussion (Beskrivelse))
- et fritekstfelt til sammenligning af effektparameterresuméet med klassificerings- og mærkningskriterierne med henblik på at begrunde klassificeringen eller den manglende klassificering.

**Figur 4: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for akut toksicitet**

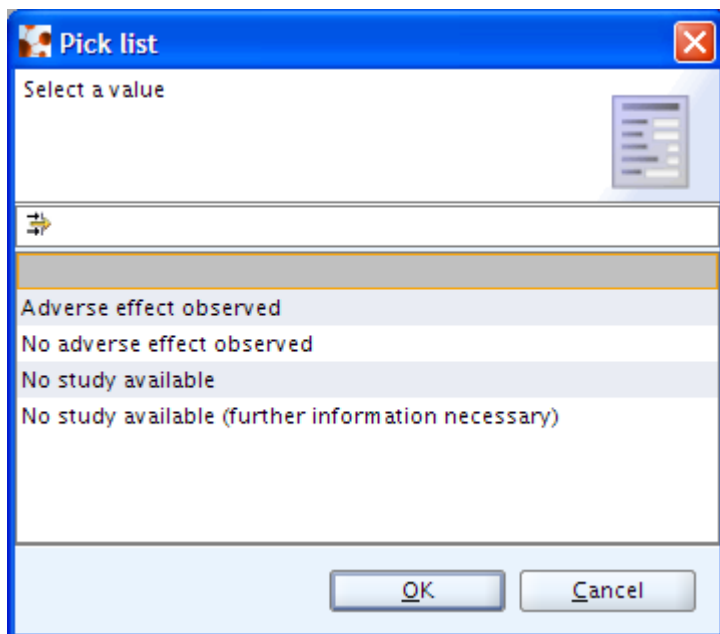
The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main content area is titled "Endpoint summary: Acute Toxicity" and is divided into several sections:

- Administrative Data:** Contains a search bar and a "Detail level" dropdown set to "all fields".
- 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.

For alle tre effektparametre (akut toksicitet oralt, ved indånding og dermalt) skal der vælges en "effektparameterkonklusion". Effektparameterkonklusionen skal baseres på dyrenes dødelighed. Der skal tages højde for arten og reversibiliteten af andre alvorlige virkninger end dødelighed.

#### 4.2.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion)

Effektparameterkonklusionen vælges fra følgende liste:

**Figur 5: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion for akut toksicitet**

Følgende tabel giver et overblik over de forskellige valgmuligheder i IUCLID.

Mulige effektparameterkonklusioner	Hvornår er valgmuligheden passende?
Adverse effects observed (Skadelige virkninger observeret)	Hvis der blev observeret dødelighed eller alvorlige virkninger i nogen af undersøgelserne. (Det skal bemærkes, at dødsfald blandt dyr, som er aflivet humant som følge af forbindelsesrelateret gene og smerter, skal registreres som forbindelsesrelaterede dødsfald)
No adverse effects observed (Ingen skadelige virkninger observeret)	Hvis der er en tilgængelig undersøgelse, og ingen dyr døde, og der ikke blev observeret alvorlige virkninger ved grænsedosisniveauet
No study available (Ingen tilgængelige undersøgelser)	Angiv begrundelse
No study available (further information necessary) (Ingen tilgængelige undersøgelser (behov for yderligere oplysninger))	Ikke relevant for akut toksicitet, eftersom der ikke kræves forslag til forsøg for at gennemføre undersøgelser i henhold til bilag VII eller VIII

#### 4.2.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé)

Her kan der vælges et link til det fyldestgørende undersøgelsesresumé, som effektparameterkonklusionen er baseret på. Via dette link kan den oprindelige kilde til oplysninger fortsat spores i forbindelse med de efterfølgende vurderings- og indberetningstrin. Den undersøgelse, der viser den mest problematiske egenskab, bør vælges. Der bør i princippet anvendes humane data, når sådanne foreligger. Der foreligger imidlertid sjældent en pålidelig dosisdeskriptør baseret på humane data.

Der skal blandt andet tages højde for følgende faktorer ved valg af det fyldestgørende undersøgelsesresumé: 1) undersøgelsens kvalitet, f.eks. ved anvendelse af Klimisch-skalaen, 2) undersøgelsens varighed, 3) om undersøgelsen er i overensstemmelse med GLP eller ej. Tilgængelige epidemiologiske data foretrækkes, forudsat at de er pålidelige og relevante.

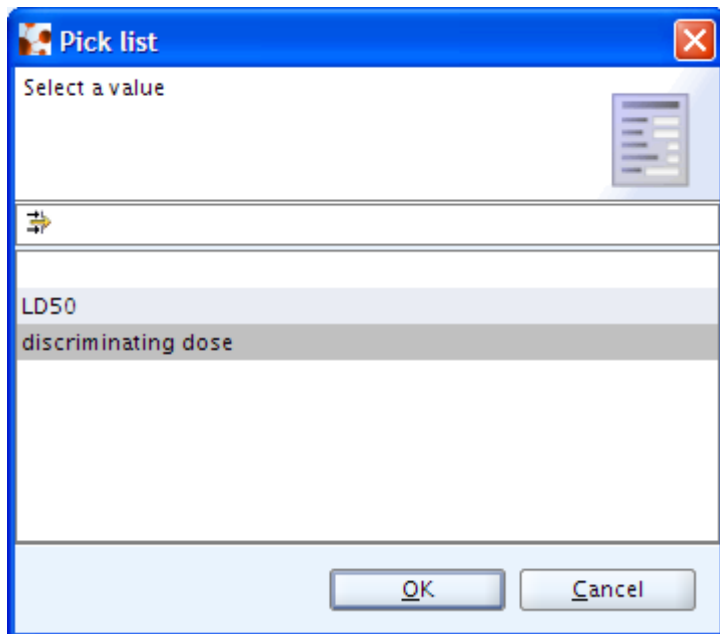
#### 4.2.3 Justification for selection (Begrundelse for valg)

Der skal gives en begrundelse for valget, især hvis der ikke vælges den undersøgelse (det

fyldestgørende undersøgelsesresumé), der har den laveste dosisdeskriptør. Begrundelsen kan for eksempel være, at undersøgelsen med den laveste dosisdeskriptør er af lav kvalitet, eller at den observerede virkning ikke er relevant for mennesker. Der skal altid gives en begrundelse, hvis der ikke vælges et fyldestgørende undersøgelsesresumé for et effektparameterresumé.

#### 4.2.4 Effect level (Effektniveau)

Figur 6: IUCLID-liste vedrørende effektniveau for akut toksicitet



Sædvanligvis vælges LD50 (LC50 for indånding). Hvis der ikke blev observeret skadelige virkninger, er effektniveauet lig med grænsedosis.

#### 4.2.5 Quality of whole database (Den samlede databases kvalitet)

Følgende faktorer skal tages i betragtning, da de kan have betydning for farevurderingen:

- Omfanget, i hvilket de tilgængelige oplysninger som helhed opfylder det mængdeudløste datakrav i REACH (databases fuldstændighed).
- Pålidelighed og overensstemmelse på tværs af forskellige undersøgelser: Der skal tages højde for kvaliteten af forsøgsmetoden, undersøgelsesdesignets størrelse og statistiske gyldighed, biologisk troværdighed, dosis-respons-forhold og statistisk testning.

#### 4.2.6 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger)

Her skal de væsentligste resultater angives.

#### 4.2.7 Discussion (Beskrivelse)

Fortolkningen af resultaterne skal angives i dette afsnit. Dette omfatter for eksempel:

- en beskrivelse af de potentielle datamangler
- resultaternes relevans for risikovurderingen - for eksempel, i hvilket omfang resultaterne fra en dyreundersøgelse er relevante i relation til menneskers sundhed.



#### 4.2.8 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering)

Effektparameterresuméet skal sammenlignes med klassificeringskriterierne. Årsagerne til, at klassificeringskriterierne er opfyldt eller ikke er opfyldt, skal angives.

Bemærk, at selve klassificeringen indberettes i afsnit 2 i IUCLID.

#### 4.3 Irritation/corrosion (Irritation/ætsning) (7.3)

Dette IUCLID-effektparameterresumé omfatter for hver eksponeringsvej følgende elementer:

- en liste til indberetning af konklusionen for denne effektparameter
- en liste til kvalitativ angivelse af effektniveauet.
- For hud- og øjenirritation/ætsning er der endvidere følgende elementer:
- et link til de valgte undersøgelsesposter (fyldestgørende undersøgelsesresuméer), som understøtter konklusionen
- et fritekstfelt til begrundelsen for valget af undersøgelsen.

Følgende tekstfelter kan anvendes til angivelse af konsoliderede oplysninger på tværs af de tre veje:

- et fritekstfelt til en kort beskrivelse af de primære oplysninger, som er udtrukket fra de fyldestgørende undersøgelsesresuméer
- et fritekstfelt til tilføjelse af yderligere forklaring og argumentation vedrørende de dragne konklusioner for denne effektparameter (Discussion (Beskrivelse))
- et fritekstfelt til sammenligning af effektparameterresuméet med klassificerings- og mærkningskriterierne med henblik på at begrunde klassificeringen eller den manglende klassificering.

**Bemærk: Irritation af luftvejene er ikke omfattet af dette afsnit.**

Figur 7: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for irritation

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

- Administrative Data:** (Empty field)
- Skin irritation / corrosion:**
  - Endpoint conclusion: Adverse effect observed
  - Endpoint selection: Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006
  - Justification for selection: Only one study available.
  - Effect level: slightly irritating
- Eye irritation:**
  - Endpoint conclusion: Adverse effect observed
  - Endpoint selection: Eye irritation.001; Watt et al. 2003
  - Justification for selection: Only one study available.
  - Effect level: slightly irritating

#### 4.3.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion)

Effektparameterkonklusionen vælges fra følgende liste:

Figur 8: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion

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

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

Følgende tabel giver et overblik over de forskellige valgmuligheder.

Mulige effektparameterkonklusioner	Hvornår er valgmuligheden passende?
Adverse effects observed (Skadelige virkninger observeret)	Stoffet opfylder klassificeringskriterierne for irritation/ætsning/alvorlig øjenskade
No adverse effects observed (Ingen skadelige virkninger observeret)	Stoffet opfylder ikke klassificeringskriterierne for den pågældende effektparameter

No study available (Ingen tilgængelige undersøgelser)	Angiv begrundelse
No study available (further information necessary) (Ingen tilgængelige undersøgelser (behov for yderligere oplysninger))	Ikke relevant for hud-/øjenirritation/ætsning, eftersom der ikke kræves forslag til forsøg for at gennemføre undersøgelser i henhold til bilag VII eller VIII

#### 4.3.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé)

Her kan der vælges et link til det fyldestgørende undersøgelsesresumé, som effektparameterkonklusionen er baseret på. Via dette link kan den oprindelige kilde til oplysninger fortsat spores i forbindelse med de efterfølgende vurderings- og indberetningstrin. Den undersøgelse, der viser den mest problematiske egenskab, bør vælges. Der bør i princippet anvendes humane data, når sådanne foreligger. Der foreligger imidlertid sjældent en pålidelig dosisdeskriptør baseret på humane data.

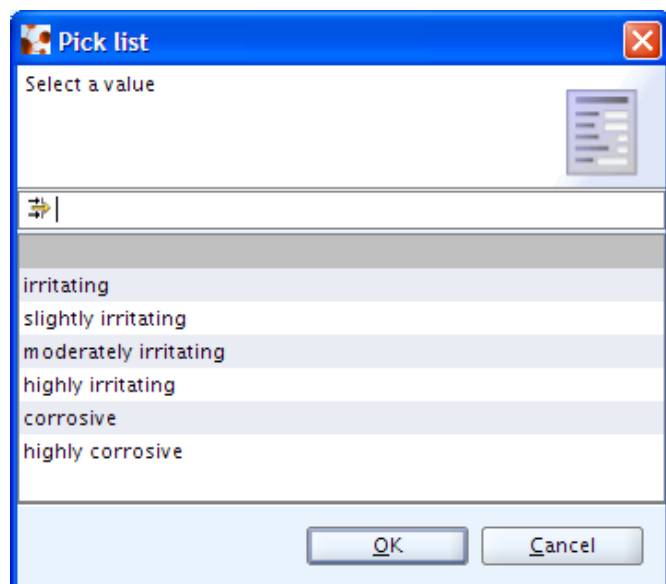
Der skal blandt andet tages højde for følgende faktorer ved valg af det fyldestgørende undersøgelsesresumé: 1) undersøgelsens kvalitet, f.eks. ved anvendelse af Klimisch-skalaen, 2) undersøgelsens varighed, 3) om undersøgelsen er i overensstemmelse med GLP eller ej. Tilgængelige epidemiologiske data foretrækkes, forudsat at de er pålidelige og relevante.

#### 4.3.3 Justification for selection (Begrundelse for valg)

Der skal gives en begrundelse for valget, især hvis der ikke vælges den undersøgelse (det fyldestgørende undersøgelsesresumé), der har den laveste dosisdeskriptør. Begrundelsen kan for eksempel være, at undersøgelsen med den laveste dosisdeskriptør er af lav kvalitet, eller at den observerede virkning ikke er relevant for mennesker. Der skal altid gives en begrundelse, hvis der ikke vælges et fyldestgørende undersøgelsesresumé for et effektparameterresumé.

#### 4.3.4 Effect level (Effektniveau)

Figur 9: IUCLID-liste vedrørende effektniveau for hud-/øjenirritation/ætsning



Effektniveauet skal kun vælges, hvis stoffet opfylder klassificeringskriterierne for ætsning/irritation. Hvis stoffet skal klassificeres i kategori 1A, 1B eller 1C for hud og kategori 1 for øjne, vælges effektniveauet "corrosive" (ætsende). Hvis stoffet skal klassificeres i kategori 2 (både hud og øjne), vælges effektniveauet "irritating" (irriterende).

#### 4.3.5 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger)

Her skal de væsentligste resultater fra de valgte undersøgelser angives.

#### 4.3.6 Discussion (Beskrivelse)

Fortolkningen af resultaterne skal angives i dette afsnit. Dette omfatter for eksempel:

- en beskrivelse af de potentielle datamangler
- resultaternes relevans for risikovurderingen - for eksempel, i hvilket omfang resultaterne fra en dyreundersøgelse er relevante i relation til menneskers sundhed.

#### 4.3.7 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering)

Her skal effektparameterkonklusionerne sammenlignes med klassificeringskriterierne. Årsagerne til, at kriterierne er opfyldt eller ikke er opfyldt, skal angives. Bemærk, at selve klassificeringen indberettes i afsnit 2 i IUCLID. Bemærk også, at konklusionerne for effektparameteren for irritation/ætsning er baseret på klassificeringen. Hvis det er relevant, skal årsagerne til, at skadelige virkninger indberettet i fyldestgørende undersøgelsesresuméer ikke medfører klassificering af stoffet (og dermed "no hazard identified" (ingen fare identificeret)), forklares.

### 4.4 Sensitisation (Sensibilisering) (7.4)

Dette IUCLID-effektparameterresumé omfatter for hver eksponeringsvej følgende elementer:

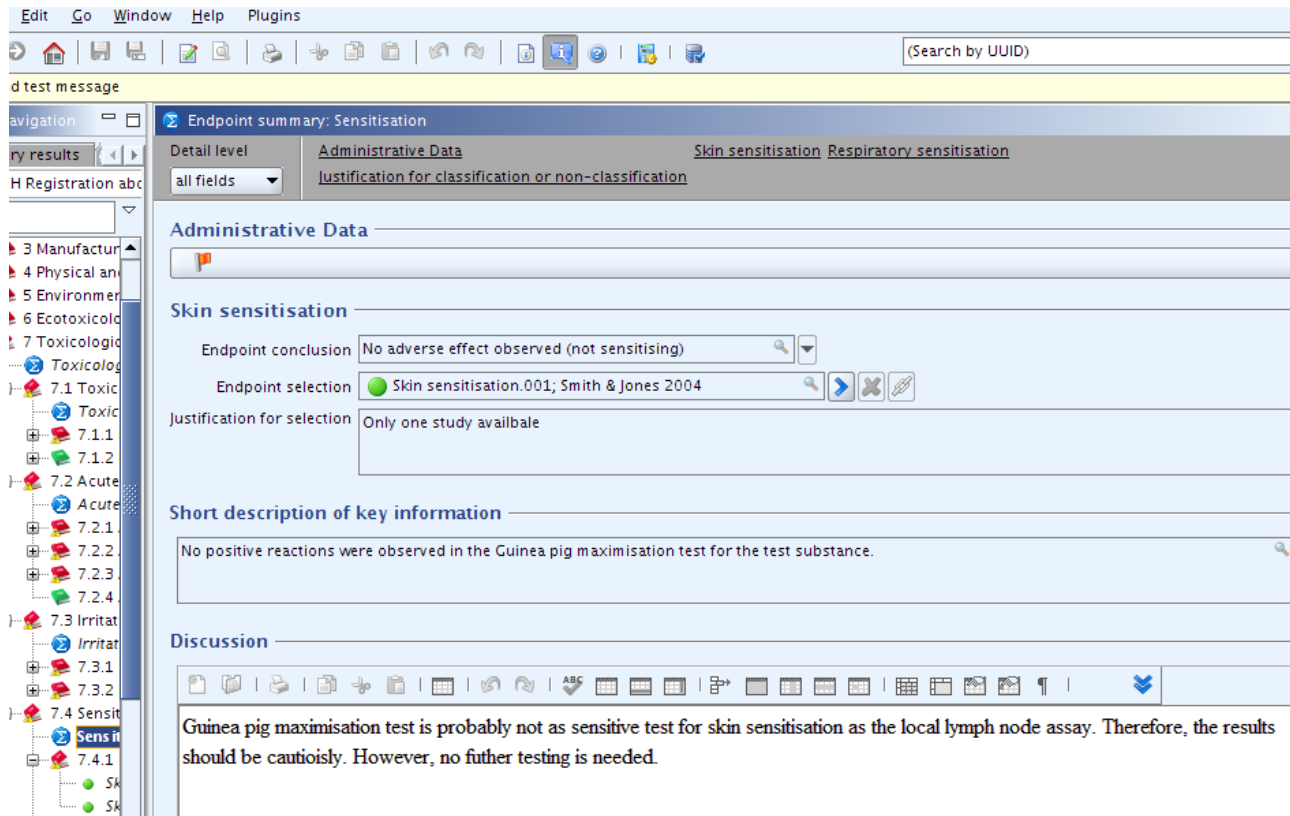
- en liste til indberetning af konklusionen for denne effektparameter
- et link til den valgte undersøgelsespost (det fyldestgørende undersøgelsesresumé), som understøtter konklusionen
- et fritekstfelt til begrundelsen for valget af undersøgelsen
- et fritekstfelt til en kort beskrivelse af de primære oplysninger, som er udtrukket fra de fyldestgørende undersøgelsesresuméer
- et fritekstfelt til tilføjelse af yderligere forklaring og argumentation vedrørende de dragne konklusioner for denne effektparameter (Discussion (Beskrivelse)).

Følgende tekstfelt kan anvendes til angivelse af konsoliderede oplysninger på tværs af de to veje:

- et fritekstfelt til sammenligning af effektparameterresuméet med klassificerings- og mærkningskriterierne med henblik på at begrunde klassificeringen eller den manglende klassificering.

**Bemærk: Respiratorisk sensibilisering er ikke omfattet af dette afsnit**

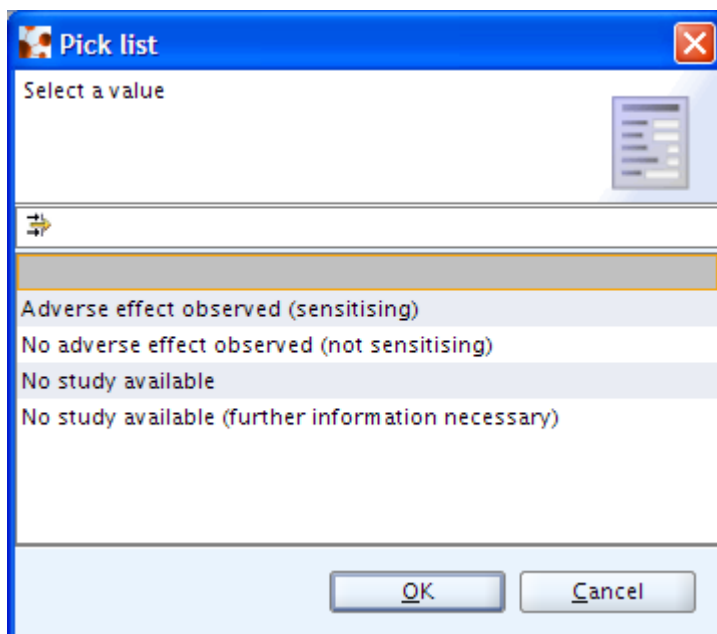
Figur 10: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for hudsensibilisering



#### 4.4.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion)

Effektparameterkonklusionen vælges fra følgende liste:

Figur 11: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion for sensibilisering



Følgende tabel giver et overblik over de forskellige valgmuligheder.

Mulige effektparameterkonklusioner	Hvornår er valgmuligheden passende?
Adverse effects observed (Skadelige virkninger observeret)	Stoffet klassificeres for sensibilisering
No adverse effects observed (Ingen skadelige virkninger observeret)	Stoffet klassificeres ikke for sensibilisering
No study available (Ingen tilgængelige undersøgelser)	Angiv begrundelse
No study available (further information necessary) (Ingen tilgængelige undersøgelser (behov for yderligere oplysninger))	Ikke relevant for sensibilisering, eftersom der ikke kræves forslag til forsøg for at gennemføre undersøgelser i henhold til bilag VII eller VIII

#### 4.4.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé)

Her kan der vælges et link til det fyldestgørende undersøgelsesresumé, som effektparameterkonklusionen er baseret på. Via dette link kan den oprindelige kilde til oplysninger fortsat spores i forbindelse med de efterfølgende vurderings- og indberetningstrin. Den undersøgelse, der viser den mest problematiske egenskab, bør vælges. Der bør i princippet anvendes humane data, når sådanne foreligger. Der foreligger imidlertid sjældent en pålidelig dosisdeskriptør baseret på humane data.

Der skal blandt andet tages højde for følgende faktorer ved valg af det fyldestgørende undersøgelsesresumé: 1) undersøgelsens kvalitet, f.eks. ved anvendelse af Klimisch-skalaen, 2) undersøgelsens varighed, 3) om undersøgelsen er i overensstemmelse med GLP eller ej. Tilgængelige epidemiologiske data eller andre humane data foretrækkes, forudsat at de er pålidelige og relevante.

#### 4.4.3 Justification for selection (Begrundelse for valg)

Der skal gives en begrundelse for valget, især hvis der ikke vælges den undersøgelse (det fyldestgørende undersøgelsesresumé), der har den laveste dosisdeskriptør. Begrundelsen kan for eksempel være, at undersøgelsen med den laveste dosisdeskriptør er af lav kvalitet, eller at den observerede virkning ikke er relevant for mennesker. Der skal altid gives en begrundelse, hvis der ikke vælges et fyldestgørende undersøgelsesresumé for et effektparameterresumé.

#### 4.4.4 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger)

Her skal de væsentligste resultater angives.

#### 4.4.5 Discussion (Beskrivelse)

Fortolkningen af resultaterne skal angives i dette afsnit. Dette omfatter for eksempel:

- en beskrivelse af de potentielle datamangler
- resultaternes relevans for risikovurderingen - for eksempel, i hvilket omfang resultaterne fra en dyreundersøgelse er relevante i relation til menneskers sundhed.

#### 4.4.6 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering)

I dette afsnit skal effektparameterkonklusionerne sammenlignes med klassificeringskriterierne. Årsagerne til, at kriterierne er opfyldt eller ikke er opfyldt, skal angives. Bemærk, at selve klassificeringen indberettes i afsnit 2 i IUCLID.

## 4.5 Repeated dose toxicity (Toksicitet ved gentagen dosering) (7.5)

Dette afsnit gælder også for effektparametrene 7.9.1 Neurotoxicity (Neurotoksicitet) og 7.9.2 Immunotoxicity (Immunotoksicitet). Dette IUCLID-effektparameterresumé omfatter for hver eksponeringsvej følgende elementer:

- en liste til indberetning af konklusionen for denne effektparameter
- et link til de valgte undersøgelsesposter (fyldestgørende undersøgelsesresuméer), som understøtter konklusionen
- et fritekstfelt til begrundelsen for valget af undersøgelsen
- en dosisdeskriptørtype (fra listen) og en værdi for det effektniveau, som er identificeret i den pågældende undersøgelse
- en liste vedrørende forsøgstypen og en liste vedrørende arten i den pågældende undersøgelse
- et fritekstfelt til karakterisering af den samlede databases kvalitet i relation til denne effektparameter
- en liste til flagmarkering af det målorgan, der giver anledning til størst bekymring.

Følgende tekstfelter kan anvendes til angivelse af konsoliderede oplysninger på tværs af de tre veje (oral, dermal og indånding):

- et fritekstfelt til en kort beskrivelse af de primære oplysninger, som er udtrukket fra de fyldestgørende undersøgelsesresuméer
- et fritekstfelt til tilføjelse af yderligere forklaring og argumentation vedrørende de dragne konklusioner for denne effektparameter (Discussion (Beskrivelse))
- et fritekstfelt til sammenligning af effektparameterresuméet med klassificerings- og mærkningskriterierne med henblik på at begrunde klassificeringen eller den manglende klassificering.

Figur 12: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for toksicitet ved gentagen dosering

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

- Detail level:** Administrative Data, Repeated dose toxicity: via oral route - systemic effects, Repeated dose toxicity: i...
- 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 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion)

Effektparameterkonklusionen vælges fra følgende liste:

Figur 13: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion for toksicitet ved gentagen dosering

The screenshot shows a "Pick list" dialog box. It has a title bar with "Pick list" and a close button. Below the title bar is a "Select a value" field. There is a search icon and a list of four options:

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

At the bottom of the dialog box are "OK" and "Cancel" buttons.



Følgende tabel giver et overblik over de forskellige valgmuligheder.

Mulige effektparameterkonklusioner	Hvornår er valgmuligheden passende?
Adverse effects observed (Skadelige virkninger observeret)	Skadelige virkninger observeret ved eller under grænsedosisniveauet
No adverse effects observed (Ingen skadelige virkninger observeret)	Ingen skadelige virkninger observeret ved eller under grænsedosisniveauet
No study available (Ingen tilgængelige undersøgelser)	Angiv begrundelse
No study available (further information necessary) (Ingen tilgængelige undersøgelser (behov for yderligere oplysninger))	Dossieret indeholder et forslag til forsøg for toksicitet ved gentagen dosering (90-dages undersøgelse)

#### 4.5.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé)

Her kan der vælges et link til det fyldestgørende undersøgelsesresumé, som effektparameterkonklusionen er baseret på. Via dette link kan den oprindelige kilde til oplysninger fortsat spores i forbindelse med de efterfølgende vurderings- og indberetningstrin. Den undersøgelse, der viser den mest problematiske egenskab, bør vælges. Der bør i princippet anvendes humane data, når sådanne foreligger. Der foreligger imidlertid sjældent en pålidelig dosisdeskriptør baseret på humane data.

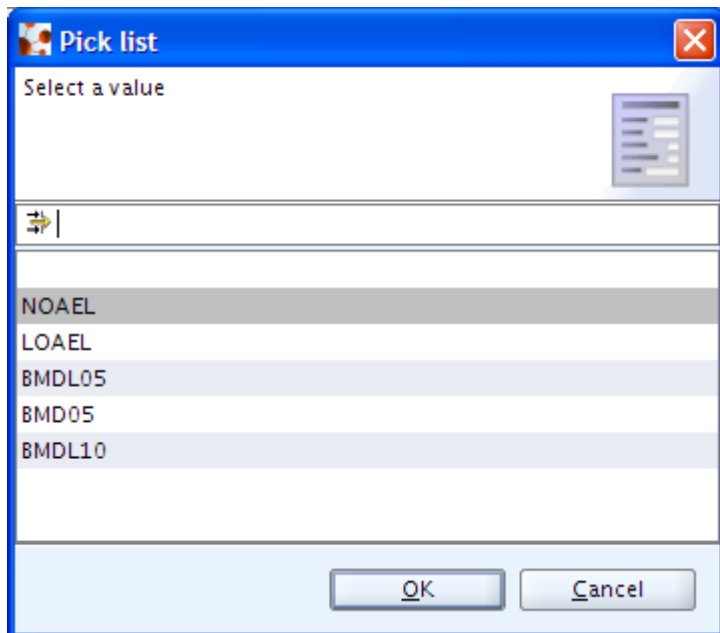
Der skal blandt andet tages højde for følgende faktorer ved valg af det fyldestgørende undersøgelsesresumé: 1) undersøgelsens kvalitet, f.eks. ved anvendelse af Klimisch-skalaen, 2) undersøgelsens varighed, 3) om undersøgelsen er i overensstemmelse med GLP eller ej. Tilgængelige epidemiologiske data foretrækkes, forudsat at de er pålidelige og relevante.

#### 4.5.3 Justification for selection (Begrundelse for valg)

Der kræves en særlig begrundelse for valget, hvis der vælges en korttidsundersøgelse (f.eks. en 28-dages undersøgelse) i stedet for en langtidsundersøgelse (f.eks. en 90-dages undersøgelse), en undersøgelse af lav kvalitet i stedet for en undersøgelse af høj kvalitet eller en ikke-GLP-undersøgelse i stedet for en undersøgelse, som er i overensstemmelse med GLP.

#### 4.5.4 Effect level (Effektniveau)

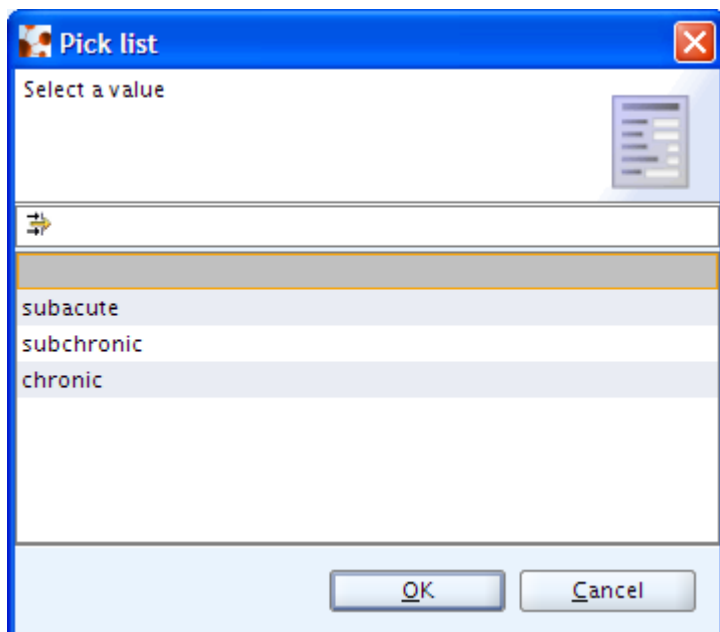
Figur 14: IUCLID-liste vedrørende effektniveau for toksicitet ved gentagen dosering



Den primære dosisdeskriptør i dette effektparameterresumé er NOAEL eller NOAEC – i nogle undersøgelser også BMDL (benchmark-dosisniveau). LOAEL eller LOAEC bør kun anvendes, hvis NOAEL/NOAEC ikke foreligger. Hvis dosisdeskriptøren i det fyldestgørende undersøgelsesresumé er udtrykt i ppm/ppb, skal den først omregnes til ng/m<sup>3</sup>, µg/m<sup>3</sup> eller mg/m<sup>3</sup>. For eksponering ved indånding og dermalt kan der også indberettes resultater for lokale virkninger.

#### 4.5.5 Test type (Forsøgstype)

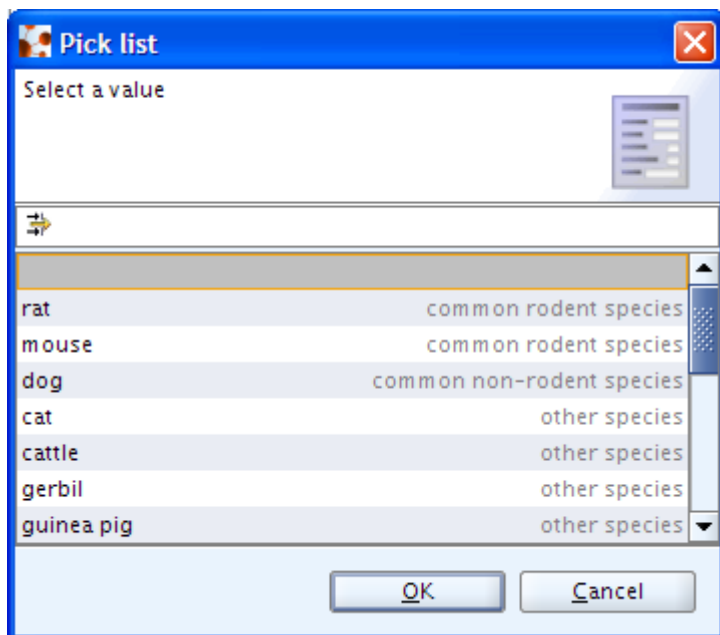
Figur 15: IUCLID-liste vedrørende forsøgstype for toksicitet ved gentagen dosering



Forsøgstypen skal være den samme som i det valgte fyldestgørende undersøgelsesresumé. Denne oplysning anvendes ved DNEL-fastsættelse.

#### 4.5.6 Species (Art)

Figur 16: IUCLID-liste vedrørende art for toksicitet ved gentagen dosering



Den valgte art skal være den samme som i det valgte fyldestgørende undersøgelsesresumé.

#### 4.5.7 Quality of whole database (Den samlede databases kvalitet)

Følgende faktorer skal tages i betragtning, da de kan have betydning for farevurderingen:

- Omfanget, i hvilket de tilgængelige oplysninger som helhed opfylder det mængdeudløste datakrav i REACH (databases fuldstændighed).
- Pålidelighed og overensstemmelse på tværs af forskellige undersøgelser: Der skal tages højde for kvaliteten af forsøgsmetoden, undersøgelsesdesignets størrelse og statistiske gyldighed, biologisk troværdighed, dosis-respons-forhold og statistisk testning.

#### 4.5.8 Target organ (Målorgan)

Er der flere målorganer, vælges det målorgan, for hvilket de skadelige virkninger giver anledning til størst bekymring, dvs. det organ, som dosisdeskriptøren er knyttet til.

#### 4.5.9 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger)

Her skal de væsentligste resultater angives.

#### 4.5.10 Discussion (Beskrivelse)

Fortolkningen af resultaterne skal angives i dette afsnit. Dette omfatter for eksempel:

- en beskrivelse af de potentielle datamangler
- resultaternes relevans for risikovurderingen - for eksempel, i hvilket omfang resultaterne fra en dyreundersøgelse er relevante i relation til menneskers sundhed.

#### 4.5.11 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering)

I dette afsnit skal effektparameterkonklusionerne sammenlignes med klassificeringskriterierne.

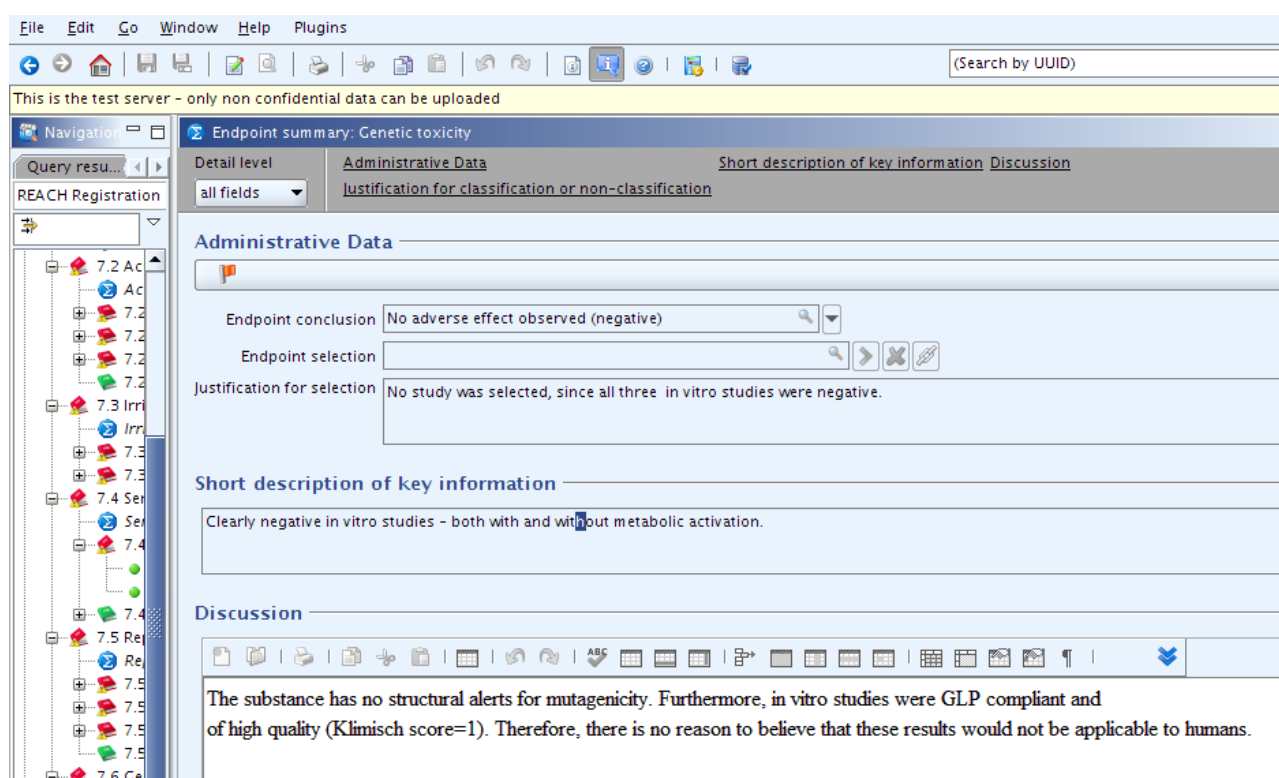
Årsagerne til, at kriterierne er opfyldt eller ikke er opfyldt, skal angives. Bemærk, at selve klassificeringen indberettes i afsnit 2 i IUCLID.

## 4.6 Genetic toxicity (Genetisk toksicitet) (7.6)

Dette IUCLID-effektparameterresumé omfatter følgende elementer:

- en liste til indberetning af konklusionen for denne effektparameter
- et link til de valgte undersøgelsesposter (fyldestgørende undersøgelsesresuméer), som understøtter konklusionen
- et fritekstfelt til begrundelsen for valget af undersøgelsen
- et fritekstfelt til en kort beskrivelse af de primære oplysninger, som er udtrukket fra de fyldestgørende undersøgelsesresuméer
- et fritekstfelt til tilføjelse af yderligere forklaring og argumentation vedrørende de dragne konklusioner for denne effektparameter (Discussion (Beskrivelse))
- et fritekstfelt til sammenligning af effektparameterresuméet med klassificerings- og mærkningskriterierne med henblik på at begrunde klassificeringen eller den manglende klassificering.

Figur 17: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for genetisk toksicitet



The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled 'Endpoint summary: Genetic toxicity'. On the left, a navigation pane shows a tree view of REACH registrations, with the current registration selected. The main content area is divided into three tabs: 'Administrative Data', 'Short description of key information', and 'Discussion'. The 'Administrative Data' tab is currently active, showing a form with the following fields:

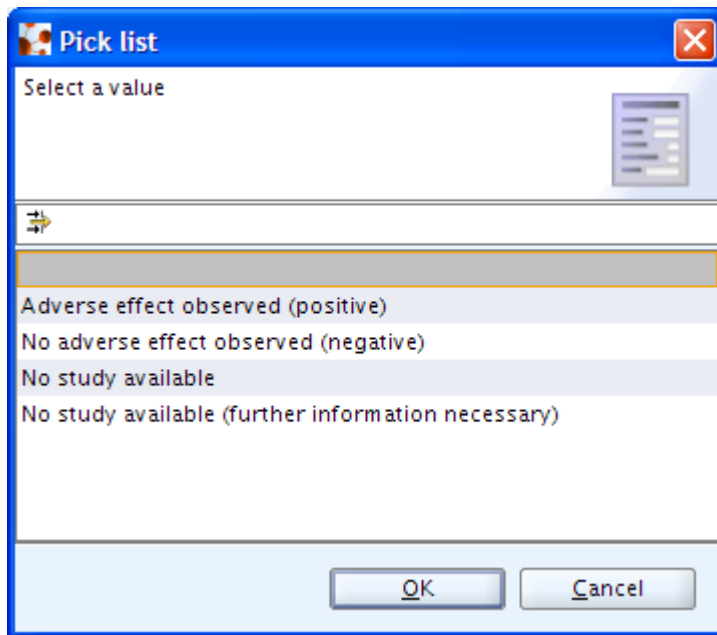
- Endpoint conclusion:** No adverse effect observed (negative)
- Endpoint selection:** (Empty field)
- Justification for selection:** No study was selected, since all three in vitro studies were negative.

The 'Short description of key information' tab contains the text: 'Clearly negative in vitro studies - both with and without metabolic activation.'

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

### 4.6.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion)

Effektparameterkonklusionen vælges fra følgende liste:

**Figur 18: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion for genetisk toksicitet**

Følgende tabel giver et overblik over de forskellige valgmuligheder.

Mulige effektparameterkonklusioner	Hvornår er valgmuligheden passende?
Adverse effects observed (Skadelige virkninger observeret)	Stoffet er mutagent, f.eks. positiv <i>in vivo</i> -undersøgelse for en hvilken som helst effektparameter (genmutation/kromosomaberration)
No adverse effects observed (Ingen skadelige virkninger observeret)	Stoffet er ikke mutagent. Samlet konklusion: Stoffet er ikke mutagent
No study available (Ingen tilgængelige undersøgelser)	Angiv begrundelse
No study available (further information necessary) (Ingen tilgængelige undersøgelser (behov for yderligere oplysninger))	Dossieret indeholder et forslag til forsøg for <i>in vivo</i> -genotoksicitet

#### 4.6.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé)

Der skal vælges et fyldestgørende undersøgelsesresumé i situationer, hvor der kun er én tilgængelig *in vitro*-undersøgelse (stoffer omfattet af bilag VII), eller hvis der kun er én positiv undersøgelse (*in vitro* eller *in vivo*) i dossieret. I alle andre tilfælde er der ingen grund til at vælge et fyldestgørende undersøgelsesresumé.

#### 4.6.3 Justification for selection (Begrundelse for valg)

Der kræves en begrundelse for valget, hvis der vælges en korttidsundersøgelse i stedet for en langtidsundersøgelse, en undersøgelse af lav kvalitet i stedet for en undersøgelse af høj kvalitet eller en ikke-GLP-undersøgelse i stedet for en undersøgelse, som er i overensstemmelse med GLP.

#### 4.6.4 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger)

Her skal de væsentligste resultater angives.

#### 4.6.5 Discussion (Beskrivelse)

Fortolkningen af resultaterne skal angives i dette afsnit. Dette omfatter for eksempel:

- en beskrivelse af de potentielle datamangler
- resultaternes relevans for risikovurderingen - for eksempel, i hvilket omfang resultaterne fra en dyreundersøgelse er relevante i relation til menneskers sundhed.

#### 4.6.6 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering)

I dette afsnit skal effektparameterkonklusionerne sammenlignes med klassificeringskriterierne. Årsagerne til, at kriterierne er opfyldt eller ikke er opfyldt, skal angives. Bemærk, at selve klassificeringen angives i afsnit 2 i IUCLID.

### 4.7 Carcinogenicity (Carcinogenicitet) (7.7)

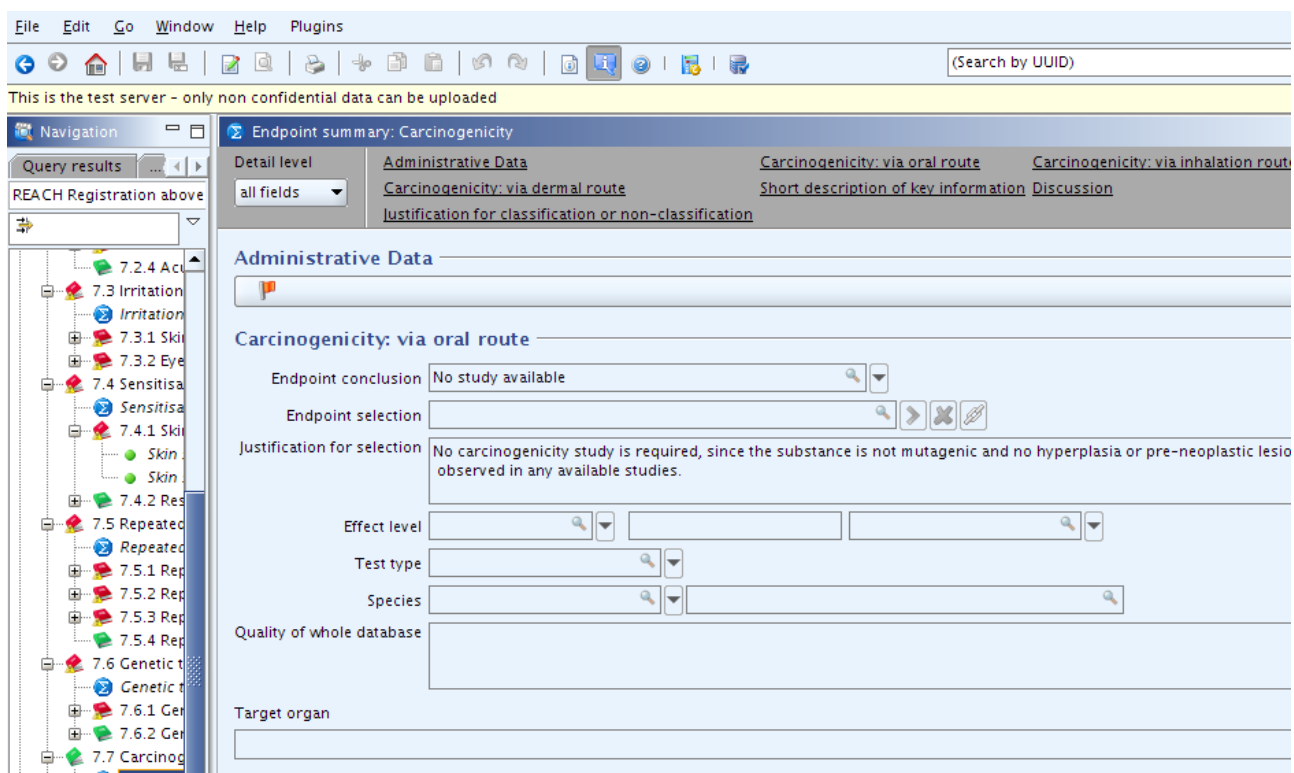
Dette IUCLID-effektparameterresumé omfatter for hver eksponeringsvej følgende elementer:

- en liste til indberetning af konklusionen for denne effektparameter
- et link til de valgte undersøgelsesposter (fyldestgørende undersøgelsesresuméer), som understøtter konklusionen
- et fritekstfelt til begrundelsen for valget af undersøgelsen
- en dosisdeskriptørtype (fra listen) og en værdi for det effektniveau, som er identificeret i den pågældende undersøgelse
- en liste vedrørende forsøgstypen og en liste vedrørende arten i den pågældende undersøgelse
- et fritekstfelt til karakterisering af den samlede databases kvalitet i relation til denne effektparameter
- en liste til flagmarkering af det målorgan, der giver anledning til størst bekymring.

Følgende tekstfelter kan anvendes til angivelse af konsoliderede oplysninger på tværs af de tre veje (oral, dermal og indånding):

- et fritekstfelt til en beskrivelse af de primære oplysninger, som er udtrukket fra de fyldestgørende undersøgelsesresuméer
- et fritekstfelt til tilføjelse af yderligere forklaring og argumentation vedrørende de dragne konklusioner for denne effektparameter (Discussion (Beskrivelse))
- et fritekstfelt til sammenligning af effektparameterresuméet med klassificerings- og mærkningskriterierne med henblik på at begrunde klassificeringen eller den manglende klassificering.

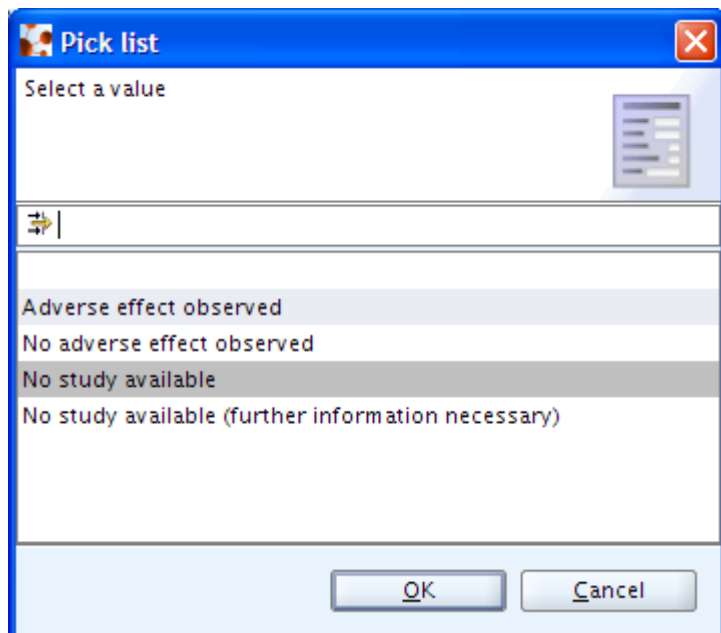
**Figur 19: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for carcinogenicitet, når der ikke er tilgængelige undersøgelser**



#### 4.7.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion)

Effektparameterkonklusionen vælges fra følgende liste:

**Figur 20: IUCLID-liste vedrørende effektparameterkonklusion for carcinogenicitet**





Følgende tabel giver et overblik over de forskellige valgmuligheder.

Mulige effektparameterkonklusioner	Hvornår er valgmuligheden passende?
Adverse effects observed (Skadelige virkninger observeret)	Stoffet er kræftfremkaldende
No adverse effects observed (Ingen skadelige virkninger observeret)	Stoffet blev ikke fundet kræftfremkaldende i de(n) tilgængelige undersøgelse(r)
No study available (Ingen tilgængelige undersøgelser)	Angiv begrundelse
No study available (further information necessary) (Ingen tilgængelige undersøgelser (behov for yderligere oplysninger))	Dossieret indeholder et forslag til forsøg for carcinogenicitet

#### 4.7.2 Endpoint selection (Effektparametervalg) (valg af fyldestgørende undersøgelsesresumé)

Her kan der vælges et link til det fyldestgørende undersøgelsesresumé, som effektparameterkonklusionen er baseret på. Via dette link kan den oprindelige kilde til oplysninger fortsat spores i forbindelse med de efterfølgende vurderings- og indberetningstrin. Den undersøgelse, der viser den mest problematiske egenskab, bør vælges. Der bør i princippet anvendes humane data, når sådanne foreligger. Der foreligger imidlertid sjældent en pålidelig dosisdeskriptør baseret på humane data.

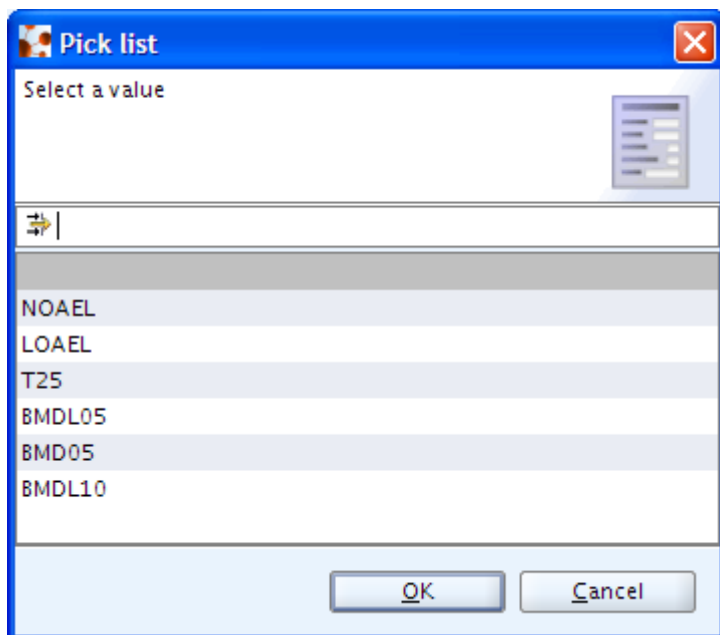
Der skal blandt andet tages højde for følgende faktorer ved valg af det fyldestgørende undersøgelsesresumé: 1) undersøgelsens kvalitet, f.eks. ved anvendelse af Klimisch-skalaen, 2) undersøgelsens varighed, 3) om undersøgelsen er i overensstemmelse med GLP eller ej. Tilgængelige epidemiologiske data foretrækkes, forudsat at de er pålidelige og relevante.

#### 4.7.3 Justification for selection (Begrundelse for valg)

Der kræves en begrundelse for valget, hvis der vælges en korttidsundersøgelse i stedet for en langtidsundersøgelse, en undersøgelse af lav kvalitet i stedet for en undersøgelse af høj kvalitet eller en ikke-GLP-undersøgelse i stedet for en undersøgelse, som er i overensstemmelse med GLP.

#### 4.7.4 Effect level (Effektniveau)

Figur 21: IUCLID-liste vedrørende effektniveau for carcinogenicitet



Der skal vælges en dosisdeskriptør, der kun vedrører kræftfremkaldende virkninger. Andre virkninger og dosisdeskriptører skal indberettes i afsnittet "Short description of key information" (Kort beskrivelse af de primære oplysninger).

T25 skal vælges, hvis det antages, at der ikke er en tærskel for carcinogeniciteten. Der skal vælges andre dosisdeskriptører, hvis der er identificeret en tærskel for carcinogeniciteten.

#### 4.7.5 Test type (Forsøgstype)

De fleste *in vivo*-carcinogenicitetsundersøgelser er kroniske undersøgelser.

#### 4.7.6 Species (Art)

Arten skal være den samme som den, der blev indberettet i det valgte fyldestgørende undersøgelsesresumé.

#### 4.7.7 Quality of whole database (Den samlede databases kvalitet)

Følgende faktorer skal tages i betragtning, da de kan have betydning for farevurderingen:

- Omfanget, i hvilket de tilgængelige oplysninger som helhed opfylder det mængdeudløste datakrav i REACH (databases fuldstændighed).
- Pålidelighed og overensstemmelse på tværs af forskellige undersøgelser: Der skal tages højde for kvaliteten af forsøgsmetoden, undersøgelsesdesignets størrelse og statistiske gyldighed, biologisk troværdighed, dosis-respons-forhold og statistisk testning.

#### 4.7.8 Target organ (Målorgan)

Det organ, hvori der blev observeret kræft, skal angives. Blev der observeret kræft i flere organer, vælges det målorgan, for hvilket de skadelige virkninger giver anledning til størst bekymring, dvs. det organ, som dosisdeskriptøren er knyttet til.

#### 4.7.9 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger)

Her skal de væsentligste resultater angives.

#### 4.7.10 Discussion (Beskrivelse)

Fortolkningen af resultaterne skal angives i dette afsnit. Dette omfatter for eksempel:

- en beskrivelse af de potentielle datamangler
- resultaternes relevans for risikovurderingen - for eksempel, i hvilket omfang resultaterne fra en dyreundersøgelse er relevante i relation til menneskers sundhed.

#### 4.7.11 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering)

I dette afsnit skal effektparameterkonklusionerne sammenlignes med klassificeringskriterierne. Årsagerne til, at klassificeringskriterierne er opfyldt eller ikke er opfyldt, skal angives. Bemærk, at selve klassificeringen indberettes i afsnit 2 i IUCLID.

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

Dette IUCLID-effektparameterresumé omfatter for hver eksponeringsvej - og separat for forplantningsevne og for udviklingstoksicitet - følgende elementer:

- en liste til indberetning af konklusionen for denne effektparameter
- et link til de valgte undersøgelsesposter (fyldestgørende undersøgelsesresuméer), som understøtter konklusionen
- et fritekstfelt til begrundelsen for valget af undersøgelsen
- en dosisdeskriptørtype (fra listen) og en værdi for det effektniveau, som er identificeret i den pågældende undersøgelse
- en liste vedrørende forsøgstypen og en liste vedrørende arten i den pågældende undersøgelse
- et fritekstfelt til karakterisering af den samlede databases kvalitet i relation til denne effektparameter.

Følgende tekstfelter kan anvendes til separat angivelse af konsoliderede oplysninger for forplantningsevne og for udviklingstoksicitet på tværs af de tre veje:

- et fritekstfelt til en beskrivelse af de primære oplysninger, som er udtrukket fra de fyldestgørende undersøgelsesresuméer
- et fritekstfelt til tilføjelse af yderligere forklaring og argumentation vedrørende de dragne konklusioner for denne effektparameter (Discussion (Beskrivelse))
- et fritekstfelt til sammenligning af effektparameterresuméet med klassificerings- og mærkningskriterierne med henblik på at begrunde klassificeringen eller den manglende klassificering.

Figur 22: Eksempel fra et IUCLID-effektparameterresumé for reproduktionstoksicitet

Endpoint summary: Toxicity to reproduction

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

REACH Regi: all fields

**Administrative Data**

**Effects on fertility**

**Effect on fertility: via oral route**

Endpoint conclusion: Adverse effect observed

Endpoint selection: Two-generation study in rats; Smith et al. 2006

Justification for selection: Only one two-generation study available

Effect level: NOAEL 700 mg/kg bw/day

Test type: subchronic

Species: rat

Quality of whole database: Two studies available (screening study and two-generation study), of which screening study has Klimisch score=2 and the two-generation study score=1. The overall quality of the database is therefore high.

#### 4.8.1 Endpoint conclusion (Effektparameterkonklusion)

Effektparameterkonklusionen vælges fra følgende liste:

Følgende tabel giver et overblik over de forskellige valgmuligheder.

Mulige effektparameterkonklusioner	Hvornår er valgmuligheden passende?
Adverse effects observed (Skadelige virkninger observeret)	Skadelige reproduktionsvirkninger observeret ved eller under grænsedosisniveauet
No adverse effects observed (Ingen skadelige virkninger observeret)	Ingen skadelige reproduktionsvirkninger observeret ved eller under grænsedosisniveauet
No study available (Ingen tilgængelige undersøgelser)	Angiv begrundelse
No study available (further information necessary) (Ingen tilgængelige undersøgelser (behov for yderligere oplysninger))	Dossieret indeholder et forslag til forsøg for reproduktionstoksicitet (kun for undersøgelser i henhold til bilag IX og X)

#### 4.8.2 Endpoint selection (Effektparametervalg)

Her kan der vælges et link til det fyldestgørende undersøgelsesresumé, som effektparameterkonklusionen er baseret på. Via dette link kan den oprindelige kilde til oplysninger fortsat spores i forbindelse med de efterfølgende vurderings- og indberetningstrin. Den undersøgelse, der viser den mest problematiske egenskab, bør vælges. Der bør i princippet anvendes humane data, når sådanne foreligger. Der foreligger imidlertid sjældent en pålidelig dosisdeskriptør baseret på humane data.

Der skal blandt andet tages højde for følgende faktorer ved valg af et fyldestgørende undersøgelsesresumé: 1) undersøgelsens kvalitet, f.eks. ved anvendelse af Klimisch-skalaen, 2) undersøgelsens varighed, 3) om undersøgelsen er i overensstemmelse med GLP eller ej. Tilgængelige epidemiologiske data foretrækkes, forudsat at de er pålidelige og relevante.

### 4.8.3 Justification for selection (Begrundelse for valg)

Der kræves en begrundelse for valget, hvis der vælges en korttidsundersøgelse i stedet for en langtidsundersøgelse, en undersøgelse af lav kvalitet i stedet for en undersøgelse af høj kvalitet eller en ikke-GLP-undersøgelse i stedet for en undersøgelse, som er i overensstemmelse med GLP.

### 4.8.4 Effect level (Effektniveau)

Dosisdeskriptøren for den specifikke virkning på reproduktion skal indberettes her. Dosisdeskriptøren for andre virkninger (f.eks. maternal toksicitet) skal indberettes i afsnittet: Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger).

### 4.8.5 Test type (Forsøgstype)

Undersøgelsen i to generationer (OECD 416) og den forlængede undersøgelse i én generation (OECD 443) skal indberettes som "subchronic" (subkroniske) undersøgelser. Den prænatale udviklingstoksicitetsundersøgelse og screeningsundersøgelsen for reproduktionstoksicitet (OECD 421/422) skal indberettes som "subacute" (subakutte) undersøgelser.

### 4.8.6 Species (Art)

Arten skal være den samme som den, der blev indberettet i det valgte fyldestgørende undersøgelsesresumé.

### 4.8.7 Quality of whole database (Den samlede databases kvalitet)

Følgende faktorer skal tages i betragtning, da de kan have betydning for farevurderingen:

- Omfanget, i hvilket de tilgængelige oplysninger som helhed opfylder det mængdeudløste datakrav i REACH (databases fuldstændighed).
- Pålidelighed og overensstemmelse på tværs af forskellige undersøgelser: Der skal tages højde for kvaliteten af forsøgsmetoden, undersøgelsesdesignets størrelse og statistiske gyldighed, biologisk troværdighed, dosis-respons-forhold og statistisk testning.

### 4.8.8 Short description of key information (Kort beskrivelse af de primære oplysninger)

Eftersom der ikke er separate felter til dosisdeskriptører for forældre og afkom for effektniveauet, skal begge dosisdeskriptører indberettes i dette afsnit. Dette gælder både for forplantningsevne- og udviklingseffektparametrene.

### 4.8.9 Discussion (Beskrivelse)

Fortolkningen af resultaterne skal angives i dette afsnit. Dette omfatter for eksempel:

- en beskrivelse af de potentielle datamangler
- resultaternes relevans for risikovurderingen - for eksempel, i hvilket omfang resultaterne fra en dyreundersøgelse er relevante i relation til menneskers sundhed.

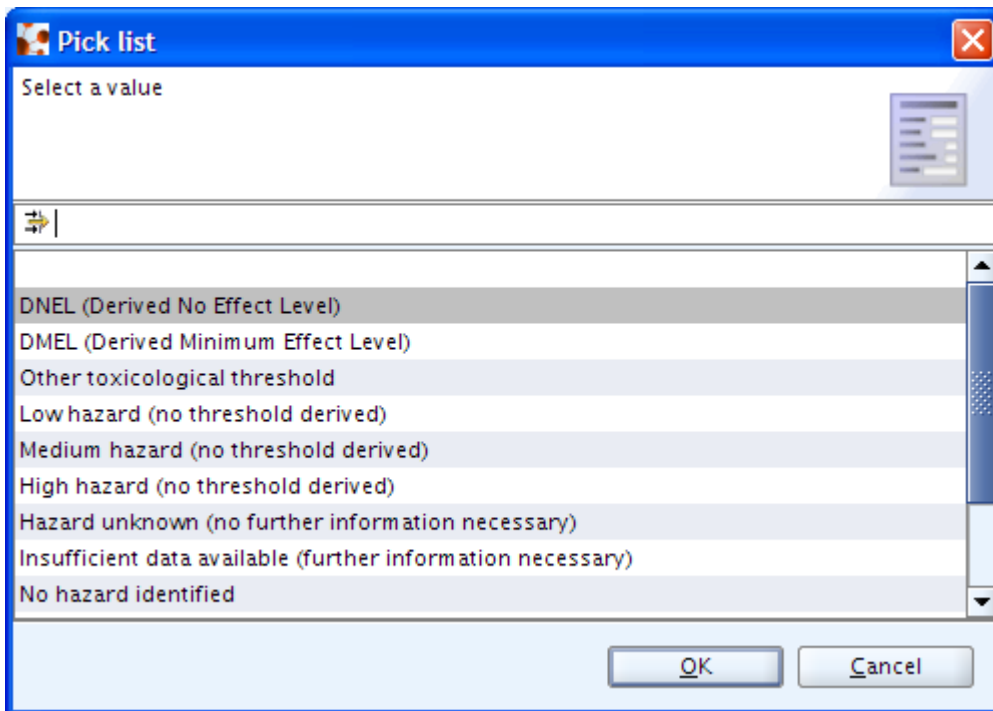
### 4.8.10 Justification for classification or non-classification (Begrundelse for klassificering eller manglende klassificering)

Her skal effektparameterkonklusionerne sammenlignes med klassificeringskriterierne. Årsagerne til, at kriterierne er opfyldt eller ikke er opfyldt, skal angives. Bemærk, at selve klassificeringen indberettes i afsnit 2 i IUCLID.

## 5. FRA EFFEKTPARAMETERRESUMÉER TIL RESUMÉ AF TOKSIKOLOGISKE OPLYSNINGER

I resuméet "Toxicological information" (Toksikologiske oplysninger) i afsnit 7 i IUCLID samles alle oplysningerne fra effektparameterresuméerne med henblik på at udlede konklusioner på tværs af alle effektparametrene. Disse konklusioner vedrører farerne for de særlige målgrupper (arbejdstagere og den almindelige befolkning), eksponeringsvejene (oral, indånding, dermal, øjne) og virkningstyperne (akut, kronisk, lokal, systemisk). Konklusionerne omfatter:

- fastsættelse af **DNEL- eller DMEL-værdier** ud fra de dosisdeskriptører, der giver anledning til størst bekymring (sædvanligvis den laveste NOAEL/LOAEL-værdi) for de enkelte eksponeringsveje og den enkelte virkningstype
- udarbejdelse af en kvalitativ beskrivelse af fareniveauet og -typen ("**low**", "**medium**" eller "**high hazard**") (lille, mellemstor eller stor fare) for tærskel-effekter, såsom irritation eller sensibilisering, hvis der ikke foreligger en dosisdeskriptør. Dette gælder også for ikke-tærskel-effekter, for hvilke der ikke kan fastsættes en DMEL-værdi (f.eks. mutagenicitet)
- erklæringen "**no hazard identified**" (ingen fare identificeret) for en eksponeringsvej og virkningstype, hvis der ikke er observeret skadelige virkninger ved grænsedosis i de indberettede undersøgelser
- erklæringer med relation til den konklusion, at de tilgængelige oplysninger ikke understøtter en konklusion om farerne ved stoffet for en bestemt eksponeringsvej eller virkningstype. Dette kan omfatte to vurderingstilfælde:
  - **hazard unknown (no further information necessary)** (faren kendes ikke (ikke behov for yderligere oplysninger)): Skal begrundes, f.eks. med at testning ikke er teknisk mulig, og at eksponeringsvurderingen beskriver de anvendelsesforhold, hvorunder eksponering forhindres
  - **insufficient data available (further information necessary)** (de tilgængelige data er utilstrækkelige (behov for yderligere oplysninger)): Der foreslås f.eks. testning.

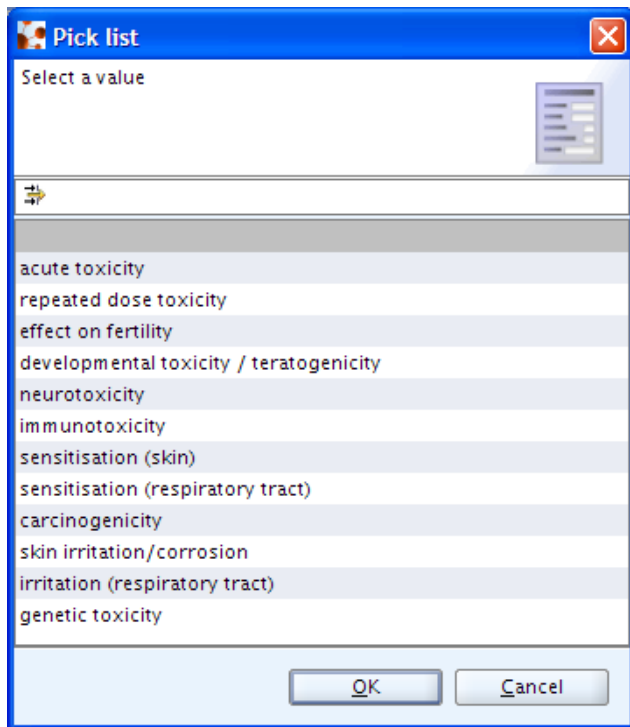
**Figur 23: IUCLID-liste vedrørende farevurderingskonklusion**

### 5.1 Most sensitive endpoint (Den mest følsomme effektparameter):

Der kan være tilfælde, hvor der både foreligger en kvantitativ og en kvalitativ effektparameterkonklusion vedrørende fare for en given eksponeringsvej (og virkningstype). Valget af den mest følsomme effektparameter er måske ikke indlysende. For at sikre overensstemmelse mellem farevurderingen og eksponeringsvurderingen (herunder risikohåndteringsforanstaltninger) skal vurderingsmanden fremlægge en gennemskuelig argumentation for, hvorvidt den kvalitative eller snarere den kvantitative konklusion vedrørende fare skal være bestemmende for risikohåndteringen.

Nedenfor er IUCLID-listen vedrørende den mest følsomme effektparameter illustreret:

Figur 24: IUCLID-liste vedrørende den mest følsomme effektparameter



## 5.2 DNEL-fastsættelse

DNEL (det afledte nuleffektniveau) er det eksponeringsniveau, som eksponering af mennesker ikke bør overstige. Risikoen for mennesker kan betragtes som tilstrækkeligt kontrolleret, hvis de beregnede eksponeringsniveauer ikke overstiger den relevante DNEL-værdi. Vejledning om DNEL-fastsættelse findes i ***Vejledning om informationskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering, kapitel R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health (karakterisering af dosis[koncentrations]-respons for menneskers sundhed)***

Dette afsnit indeholder vejledning og eksemplificerer, hvordan DNEL-værdier indberettes i de mest almindelige tilfælde (dosisdeskriptør identificeret i toksicitetsundersøgelser med gentagen dosering eller reproduktionstoksiske undersøgelser). Følgende tilfælde er ikke specifikt beskrevet:

- indberetning af DNEL-værdier baseret på humane data
- fastsættelse af DNEL-værdier for akut systemisk toksicitet
- fastsættelse af lokale dermale DNEL-værdier.

### 5.2.1 Effektparametre, der bidrager til fastsættelse af DNEL-værdier

I henhold til vejledningen i kapitel R.8 forventes følgende DNEL-værdier fastsat ved en farevurdering (som standard), medmindre fravær af en DNEL-værdi kan begrundes. Nedenstående tabel giver et overblik over de DNEL-værdier, der eventuelt skal fastsættes:



**Tabel 1: DNEL-værdier, det kan være nødvendigt at fastsætte**

Eksponeringsmønster	Arbejdstagere	Den almindelige befolkning
Akut – indånding, systemiske virkninger	X	X
Akut – dermalt, lokale virkninger	X	X
Akut – indånding, lokale virkninger	X	X
Langsigtet – dermalt, systemiske virkninger	X	X
Langsigtet – indånding, systemiske virkninger	X	X
Langsigtet – oralt, systemiske virkninger	Ikke relevant	X
Langsigtet – dermalt, lokale virkninger	X	X
Langsigtet – indånding, lokale virkninger	X	X

DNEL-værdier for systemiske virkninger udtrykkes som mg/kg kropsvægt for både den dermale og den orale vej. For indåndingsvejen (både systemisk og lokalt) udtrykkes virkningerne som mg/m<sup>3</sup>.

For toksicitet ved gentagen dosering og for reproduktionstoksicitet forventes det, at der kan fastsættes en DNEL-værdi, hvis oplysningskravene i bilag VIII til XI er opfyldt. Hvis der ikke blev observeret skadelige virkninger for nogen af disse effektparametre ved grænsedosisniveauet, kan "No hazard identified" (Ingen fare identificeret) vælges.

Hvis der er observeret lokale virkninger i luftvejene i toksicitetsundersøgelsen med gentagen dosering ved indånding, skal der fastsættes en lokal DNEL-værdi.

For carcinogenicitet forventes bestemmelse af en DMEL-værdi, hvis de skadelige virkninger ikke har en tærskel (genotoksiske carcinogener). For tærskel-effekter (ikke-genotoksiske carcinogener) skal der fastsættes DNEL-værdier.

For genetisk toksicitet er det sædvanligvis ikke muligt at fastsætte en DNEL-værdi.

For akut toksicitet (systemisk) er det kun i visse tilfælde muligt at fastsætte en DNEL-værdi ud fra akutte undersøgelser.

### 5.2.2 Overblik over DNEL-oplysninger, der skal indberettes i IUCLID

For at sikre gennemsigtighed i DNEL-fastsættelsen er det med IUCLID muligt at indberette et sæt oplysninger sammen med DNEL-værdierne for hver eksponeringsvej og virkningstype. Dette omfatter:

- en liste vedrørende DNEL-fastsættelsesmetoden og et fritekstfelt til begrundelsen, hvis metoden afviger fra den i ECHA's vejledning
- en værdi for den samlede vurderingsfaktor (Assessment Factor - AF), værdier for de specifikke vurderingsfaktorer og fritekstfelter til begrundelsen for de anvendte vurderingsfaktorer
- værdier for dosisdeskriptør-udgangspunktet (efter ekstrapolering mellem eksponeringsveje, når det er relevant, jf. 5.2.3.1) og et fritekstfelt til forklaring af ekstrapoleringen mellem eksponeringsveje
- et fritekstfelt til eventuelle yderligere begrundelser og bemærkninger.

**Figur 25: Eksempel fra et toksikologisk resumé i IUCLID ("Toxicological information" (Toksikologiske oplysninger)) for DNEL-fastsættelse**

**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 Derivation Method (DNEL-fastsættelsesmetode)

Hvis der anvendes en anden tilgang end metoden i ECHA's REACH-vejledning, skal dette begrundes i afsnittet: Justification and comments (Begrundelse og bemærkninger).

#### 5.2.3.1 Dose descriptor starting point (Dosisdeskriptør-udgangspunkt)

DNEL-fastsættelsen for en effektparameter sker med udgangspunkt i den dosisdeskriptør, der giver anledning til størst bekymring. Det kan være nødvendigt at modificere den oprindelige dosisdeskriptør for at fastsætte det korrekte udgangspunkt for en eksponeringsvej, for hvilken der ikke er udført en undersøgelse (ekstrapolering mellem eksponeringsveje). Denne tilgang kan anvendes til at fastsætte langsigtede systemiske indåndings-DNEL-værdier/dermale DNEL-værdier ud fra NOAEL-værdien for en oral undersøgelse. Ekstrapolering mellem eksponeringsveje finder ikke anvendelse for lokale virkninger.

Ekstrapolering mellem eksponeringsveje er normalt baseret på ligningerne i tabel 2.

Tabel 2: De mest almindelige ligninger til ekstrapolering mellem eksponeringsveje

Den almindelige befolkning	Oral til indånding	Indåndings-N(L)OAEC = oral N(L)OAEL * (1/1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>indånding</sub> )
	Oral til dermal	Dermal N(L)OAEC = oral (N(L)OAEL * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>dermal</sub> ))
	Indånding til oral	Oral NOAEL = Indåndings-N(L)OAEC / ((1/1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>indånding</sub> ))
	Indånding til dermal	Oral NOAEL = Indåndings-N(L)OAEC / ((1/1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>dermal</sub> /ABS <sub>indånding</sub> ))
Arbejdstagere	Oral til indånding	Indåndings-N(L)OAEC = oral N(L)OAEL * (1/0,38 m <sup>3</sup> /kg/d) * 0,67 * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>indånding</sub> )

Oral til dermal	Dermal N(L)OAEC = oral (N(L)OAEL * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>dermal</sub> ))
-----------------	---

Indånding til dermal	Dermal N(L)OAEL = Indåndings-N(L)OAEC / ((1/0,38 m <sup>3</sup> /kg/d) * 0,67 * (ABS <sub>dermal</sub> /ABS <sub>indånding</sub> ))
----------------------	---

ABS = absorptionsgrad

**Praktisk eksempel:** NOAEL-værdien fra en oral 90-dages undersøgelse er 700 mg/kg kropsvægt/dag →

**Indåndings-NOAEC for arbejdstagere:**  $NOAEC_{korr} = NOAEL_{oral} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{oral-rotte}/ABS_{indånding-menneske}) * (6,7 \text{ m}^3 (8 \text{ t.})/10 \text{ m}^3 (8 \text{ t.})) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) * 0,67 = 617 \text{ mg/m}^3$

Det antages, at den orale absorptionsgrad er 50 % af absorptionsgraden ved indånding. ABS<sub>oral/rotte</sub> = oral absorptionsgrad hos rotter, ABS<sub>indånding/menneske</sub> = absorptionsgrad ved indånding hos mennesker.

**Indåndings-NOAEC for den almindelige befolkning:**  $NOAEC_{korr} = NOAEL_{oral} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{oral-rotte}/ABS_{indånding-menneske}) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) = 304 \text{ mg/m}^3$

Det antages, at den orale absorptionsgrad er 50 % af absorptionsgraden ved indånding. ABS<sub>oral/rotte</sub> = oral absorptionsgrad hos rotter, ABS<sub>indånding/menneske</sub> = absorptionsgrad ved indånding hos mennesker.

### Justification for route-to-route extrapolation (Begrundelse for ekstrapolering mellem eksponeringsveje)

I ganske særlige tilfælde skal der angives en begrundelse, f.eks. når en eksponeringsvejsspecifik dosisdeskriptør er tilgængelig (f.eks. når NOAEC fra 90-dages undersøgelse ved indånding er tilgængelig til fastsættelse af indåndings-DNEL-værdien), men registranten vælger at benytte ekstrapolering mellem eksponeringsveje, eller når registranten ikke vælger den dosisdeskriptør, der giver den laveste DNEL-værdi.

### 5.2.4 Indberetning af vurderingsfaktorer

Dosisdeskriptøren omregnes til en DNEL-værdi ved hjælp af et sæt vurderingsfaktorer (AF). Baggrunden for disse vurderingsfaktorer er beskrevet i ECHA's vejledning R.8. Tabel 3 nedenfor sammenfatter standardvurderingsfaktorerne baseret på ECHA's metodik.

**Tabel 3: Standardvurderingsfaktorer til DNEL-fastsættelse**

Vurderingsfaktortype		Standardværdi	Standardværdi
		Systemiske virkninger	Lokale virkninger
Mellem arter (Interspecies)	Forskelle i stofskifte/kropsvægt	Allometrisk skalering <sup>1</sup>	-
	Øvrige forskelle	2,5	2,5
Inden for en art (Intraspecies)	Arbejdstagere	5	5
	Den almindelige befolkning	10	10
Eksponeringsvarighed (Exposure duration)	Subakut til kronisk	6	6
	Subkronisk til kronisk	2	2
Dosis-respons (Dose-response)	Udgangspunkt: LOAEL/LOAEC	≥3	≥3
	Udgangspunkt: NOAEL/NOAEC	≥1	≥1

**Bemærk:** Allometrisk skalering bliver sædvanligvis ikke anvendt ved fastsættelse af indåndings-DNEL-værdien. I det tilfælde antages forskelle i allometrien at blive opvejet af forskelle i respirationshastigheden.

Forklaringen herunder indeholder vejledning om de forskellige typer vurderingsfaktorer:

- For at tage højde for forskellene mellem arter skal der i de fleste tilfælde (undtagelser: DNEL-værdier for indånding og for lokale indåndingsrelaterede virkninger) anvendes vurderingsfaktorer for både allometrisk skalering og øvrige forskelle. Vurderingsfaktoren med relation til allometrisk skalering afhænger af den til testning anvendte art. Ved fastsættelse af indåndings-DNEL-værdier anvendes der sædvanligvis ikke allometrisk skalering.
- For at tage højde for variationer inden for en art (fra menneske til menneske) ved fastsættelse af DNEL-værdier anvendes vurderingsfaktoren 5 for arbejdstagere og 10 for den almindelige befolkning.
- Eksponeringsvarigheden i det forsøg, som dosisdeskriptøren stammer fra, resulterer i en vurderingsfaktor på 2 eller 6.
- Hvis udgangspunktet for DNEL-fastsættelsen er en LOAEL/LOAEC-værdi, skal der anvendes en vurderingsfaktor på mindst 3. Hvis de skadelige virkninger, der blev observeret ved dette dosisniveau, var alvorlige, skal der imidlertid anvendes en højere vurderingsfaktor.
- Hvis udgangspunktet for DNEL-fastsættelsen er en NOAEL/NOAEC-værdi, er standardvurderingsfaktoren 1 for denne parameter. Observeres der en alvorlig virkning ved et højere dosisniveau (LOAEL/LOAEC), skal der imidlertid anvendes en højere vurderingsfaktor. Der kan desuden anvendes yderligere vurderingsfaktorer, f.eks. for analogislutning.
- Den samlede vurderingsfaktor er produktet af alle vurderingsfaktorerne (se nedenstående eksempel).

**Praktisk eksempel:** Grundlaget for DNEL-værdien er en oral NOAEL-værdi (700 mg/kg kropsvægt/dag) fra en oral 90-dages undersøgelse (subkronisk) gennemført på rotter. NOAEC<sub>korrr</sub> for indådningsvejen er 617 mg/m<sup>3</sup> for arbejdstagere og 304 mg/m<sup>3</sup> for den

<sup>1</sup> Rotte: 4, mus: 7, hamster: 5, marsvin: 3, kanin: 2,4, abe: 2, hund: 1,4

almindelige befolkning (se ovenfor vedrørende ekstrapolering mellem eksponeringsveje).

De vurderingsfaktorer, der skal anvendes i henhold til ECHA's metodik, er eksemplificeret i tabel 4a og 4b:

**Tabel 4a: Eksempler på anvendelse af vurderingsfaktorer ved DNEL-fastsættelse (arbejdstagere)**

<b>Eksponeringsvej Arbejdstagere og virkningstype</b>	
Indånding Langsigtet - systemisk	<p>Vurderingsfaktor for forskelle i eksponeringsvarighed: 2 (<i>DNEL er baseret på en 90-dages undersøgelse</i>)  Vurderingsfaktor for andre forskelle mellem arter (allometrisk skalering anvendes ikke for indånding): 2,5  Vurderingsfaktor for forskelle inden for en art: 5 (for arbejdstagere)</p> <p>Samlet vurderingsfaktor: <math>2 \cdot 2,5 \cdot 5 = 25</math>  <b>DNEL er:</b> <math>616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3</math></p>
Dermalt Langsigtet - systemisk	<p>Vurderingsfaktor for forskelle i eksponeringsvarighed: 2 (<i>baseret på en 90-dages undersøgelse</i>)  Vurderingsfaktor for forskelle mellem arter: 4 (<i>rotte</i>)  Vurderingsfaktor for andre forskelle mellem arter: 2,5  Vurderingsfaktor for forskelle inden for en art: 5 (<i>for arbejdstagere</i>)</p> <p>Samlet vurderingsfaktor: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 5 = 100</math>  <b>DNEL er:</b> <math>700 \text{ mg/kg kropsvægt/dag} / 100 = 7 \text{ mg/kg kropsvægt/dag}</math></p>
Oralt Langsigtet - systemisk	<b>Ikke relevant</b>

Tabel 4b: Eksempler på anvendelse af vurderingsfaktorer ved DNEL-fastsættelse (forbrugere)

### Eksponeeringsvej Den almindelige befolkning og virkningstype

Indånding Langsigtet - systemisk	<p>Vurderingsfaktor for forskelle i eksponeringsvarighed: 2 (<i>DNEL er baseret på en 90-dages undersøgelse</i>)</p> <p>Vurderingsfaktor for andre forskelle mellem arter (allometrisk skalering anvendes ikke for indånding): 2,5</p> <p>Vurderingsfaktor for forskelle inden for en art: 10 (<i>for den almindelige befolkning</i>)</p> <p>Samlet vurderingsfaktor: <math>2 \cdot 2,5 \cdot 10 = 50</math></p> <p><b>DNEL er:</b> <math>304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3</math></p>
Dermalt Langsigtet - systemisk	<p>Vurderingsfaktor for forskelle i eksponeringsvarighed: 2 (<i>baseret på en 90-dages undersøgelse</i>)</p> <p>Vurderingsfaktor for forskelle mellem arter: 4 (<i>rotte</i>)</p> <p>Vurderingsfaktor for andre forskelle mellem arter: 2,5</p> <p>Vurderingsfaktor for forskelle inden for en art: 10 (<i>for den almindelige befolkning</i>)</p> <p>Samlet vurderingsfaktor: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200</math></p> <p><b>DNEL er:</b> <math>700 \text{ mg/kg kropsvægt/dag} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg kropsvægt/dag}</math></p>
Oralt Langsigtet - systemisk	<p>Vurderingsfaktor for forskelle i eksponeringsvarighed: 2 (<i>baseret på en oral 90-dages undersøgelse</i>)</p> <p>Vurderingsfaktor for forskelle mellem arter: 4 (<i>rotte</i>)</p> <p>Vurderingsfaktor for andre forskelle mellem arter: 2,5</p> <p>Vurderingsfaktor for forskelle inden for en art: 10 (<i>for den almindelige befolkning</i>)</p> <p>Vurderingsfaktor for øvrige usikkerheder:</p> <p>Samlet vurderingsfaktor: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200</math></p> <p><b>DNEL er:</b> <math>700 \text{ mg/kg kropsvægt/dag} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg kropsvægt/dag}</math></p>

## 6. FRA TOKSIKOLOGISK RESUMÉ TIL EKSPONERINGS- OG RISIKOVURDERING

I det følgende afsnit forklares det kort, hvordan konklusionerne fra farevurderingen, som indberettes i afsnit 7 i IUCLID, påvirker eksponeringsvurderingens omfang og typen af risikokarakterisering.

### 6.1 Overblik over typer af kemikaliesikkerhedsvurdering

Der skal opstilles et eksponeringsscenario, når der er identificeret farer for en eller flere af de toksikologiske effektparametre. Afhængigt af konklusionerne fra farevurderingen kan der være tale om tre typer af risikokarakterisering og dertil relateret eksponeringsberegning.

Tabel 5 opsummerer elementerne i de tre typer af sikkerhedsvurdering. De dertil relaterede oplysninger om eksponering og risiko skal indberettes i kapitel 9 og 10 i kemikaliesikkerhedsrapporten (CSR'en).

**Tabel 5: Typer af sikkerhedsvurdering**

Type af risikokarakterisering	Eksponerings-scenarie (anvendelses-forhold)	Eksponerings-beregning	Risikokarakterisering
Kvantitativ	Ja	Ja	RCR < 1
Semikvantitativ	Ja	Ja	Eksponeringen < tærsklen + yderligere argumenter, som begrundes, at eksponeringen er lav nok
Kvalitativ	Ja	Kan være påkrævet for at påvise minimering	Kontrolstrategien er i overensstemmelse med faren

Tabel 6 er en yderligere opdeling i en række væsentlige vurderingstilfælde for de tre vurderingstyper.

**Tabel 6: Type af farevurderingskonklusion og den dertil relaterede type af risikokarakterisering**

Type af farekonklusion indberettet i IUCLID	Relateret type af risikokarakterisering
DNEL (afledt nuleffektniveau)	Kvantitativ
DMEL (afledt minimumseffektniveau)	Semikvantitativ
Anden toksikologisk tærskel	Semikvantitativ
Lille fare (ingen tærskel fastsat)	Kvalitativ
Mellemstor fare (ingen tærskel fastsat)	Kvalitativ
Stor fare (ingen tærskel fastsat)	Kvalitativ
Faren kendes ikke (ikke behov for yderligere oplysninger)	Kvalitativ
De tilgængelige data er utilstrækkelige: behov for yderligere oplysninger	Kvalitativ - forslag til forsøg
Ingen fare identificeret	Ikke påkrævet
DNEL ikke påkrævet; kortvarig eksponering kontrolleret af betingelserne for langvarig eksponering	Ikke påkrævet

## 6.2 Risikokarakterisering ikke påkrævet

Hvis det på grundlag af de relevante effektparameterresuméer kan konkluderes, at der ikke er identificeret farer for en given eksponeringsvej og virkningstype, er der ikke behov for en eksponeringsvurdering. Det kan for eksempel være, at alle tilgængelige oplysninger for akut systemisk toksicitet peger på, at der ikke er observeret skadelige virkninger i de relevante forsøg. Der er som følge heraf ikke behov for en særlig vurdering af spidseksponering.

Det samme kan gælde for tilfælde, hvor der er observeret lokale virkninger efter kortvarig eksponering, og DNEL-værdierne for lokale virkninger efter langvarig (eller gentagen) eksponering også er tilgængelige. I et sådant tilfælde antages det, at akutte virkninger forhindres, hvis eksponeringen forbliver under de langsigtede DNEL-værdier. Der kræves dermed ikke risikokarakterisering for lokale korttidsvirkninger.

## 6.3 Kvantitativ risikokarakterisering

Når der kan fastsættes en DNEL-værdi, skal der indgå en kvantitativ risikokarakterisering i kemikaliesikkerhedsvurderingen (CSA'en). På grundlag af de betingelser, der er beskrevet i eksponeringsscenarierne, skal der udføres dertil svarende eksponeringsberegninger for de relevante eksponeringsveje. Disse beregninger skal derpå sammenlignes med DNEL-værdierne. Det kan være nødvendigt at fastsætte eksponeringsværdier for i) enkelt eksponering eller spidseksponering (hvis relevant) eller ii) for langvarig eksponering (f.eks. gennemsnitlig daglig eksponering). Der er påvist risikokontrol, hvis risikokarakteriseringskvotienten er under 1.

## 6.4 Semikvantitativ risikokarakterisering

Når der er fastsat en DMEL-værdi i stedet for en DNEL-værdi, skal der indgå en semikvantitativ risikokarakterisering i CSA'en. På grundlag af de betingelser, der er beskrevet i eksponeringsscenarierne, skal de dertil svarende eksponeringsberegninger udføres og sammenlignes med DMEL-værdien. Påvisning af risikokontrol omfatter to elementer: i) Den forventede eksponering er under DMEL-værdien, og ii) der angives yderligere argumenter for, at de sikkerhedsforanstaltninger, som er beskrevet i eksponeringsscenarierne, er egnede til at minimere eksponeringen.

Samme type af risikokarakterisering anvendes, hvis der er fastsat andre toksikologiske tærskler, for eksempel DNEL-værdier i henhold til vej a) ifølge bilag XI.3 (eksponeringsbaseret tilpasning). I disse tilfælde kræves der også en sammenligning med den beregnede eksponering sammen med argumentation for hvert enkelt tilfælde for, hvorfor eksponeringen er lav nok til, at der kan påvises risikokontrol.

## 6.5 Kvalitativ risikokarakterisering

Når der ikke er en tilgængelig tærskel, skal der indgå en kvalitativ risikokarakterisering i CSA'en. Dette består af en argumentation for, hvorfor de anvendelsesforhold og risikohåndteringsforanstaltninger, som er beskrevet i eksponeringsscenarierne, er tilstrækkelige til, at forekomst af virkningerne er usandsynlig. Eksponeringsberegninger kan være nødvendige for at kunne angive de eksponeringsniveauer, der forventes under de betingelser, som er beskrevet i eksponeringsscenarierne.

Der skelnes mellem tre væsentlige vurderingssituationer:

- Stoffet opfylder kriterierne for klassificering for lokale virkninger, og ud fra klassificeringen kan fareniveauet og den dertil relaterede strategi for eksponeringskontrol fastsættes på grundlag af ECHA's Vejledning om informationskrav og kemikaliesikkerhedsvurdering, del E, tabel E-3.1



- De tilgængelige oplysninger er ikke tilstrækkelige til at danne grundlag for en konklusion vedrørende farer. Der kræves imidlertid ikke yderligere oplysninger om stoffets egenskaber, eftersom det er usandsynligt, at der vil forekomme eksponering, hvis de betingelser, der er indberettet i eksponeringsscenarierne, opfyldes. Denne vurderingstype anvendes for eksempel:
  - hvis oplysningskravene tilpasses i henhold til bilag XI.3 (vej b og c), eller
  - hvis eksponering via indånding antages at være fraværende som følge af stoffets lave damptryk eller fravær af støv under anvendelsesforholdene.
- Der kræves yderligere oplysninger til farevurderingen, og der foreslås testning. De foreløbige foranstaltninger, der er beskrevet i eksponeringsscenarierne, forventes at kontrollere eksponeringen tilstrækkeligt i fravær af resultater fra de foreslåede forsøg. Dette skal begrundes i risikokarakteriseringen.

DET EUROPÆISKE KEMIKALIEAGENTUR  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSINGFORS, FINLAND  
ECHA.EUROPA.EU